



**HAL**  
open science

# Pharmacocinétique / pharmacodynamie du ganciclovir chez l'enfant

Tran Bach Nguyen

► **To cite this version:**

Tran Bach Nguyen. Pharmacocinétique / pharmacodynamie du ganciclovir chez l'enfant. Pharmacologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5039 . tel-03711597

**HAL Id: tel-03711597**

**<https://theses.hal.science/tel-03711597>**

Submitted on 1 Jul 2022

**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.

# Université de Paris

École doctorale 563 Médicament – Toxicologie – Chimie – Imageries

*EA7323 Évaluation thérapeutique et pharmacologie périnatale et pédiatrique*

## Pharmacocinétique – Pharmacodynamie du Ganciclovir chez l'enfant

Par Tran Bach NGUYEN

Thèse de doctorat de Pharmacologie

Dirigée par Déborah HIRT

Présentée et soutenue publiquement le 07 décembre 2021

Devant un jury composé de :

Jean-Marc TRÉLUYER, PU-PH, Université de Paris, examinateur,

Déborah HIRT, MCU-PH, Université de Paris, directrice de thèse,

Nicolas SIMON, PU-PH, Université de Marseille, rapporteur,

Caroline SOLAS, PU-PH, Université de Marseille, rapporteur.

## **REMERCIEMENTS**

### **À Monsieur le Professeur Jean-Marc TRÉLUYER,**

Chef du laboratoire de Pharmacologie de Cochin, chef de l'équipe de recherche Cochin – Necker – Tarnier. Merci de m'avoir accueilli dans l'équipe dès mes premiers jours en France. Merci pour tes précieux conseils quant à l'élaboration de mes projets. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

### **À Madame le Docteur Déborah HIRT,**

Directeur de thèse, de mémoire de Master 2 mais encore bien plus... Merci de la confiance que tu m'as accordée. Merci pour ton écoute attentive et toute ta bienveillance. Merci pour tes conseils avisés et tes encouragements. J'ai un grand plaisir de travailler avec toi dans le service. Ta rigueur, ta passion pour ce métier et la grande qualité de ton enseignement m'ont accompagnée tout au long de mon séjour en France. Ici, dans ce travail, le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

### **À Monsieur le Docteur Naïm BOUAZZA,**

Tu m'as apporté avec patience ta confiance, ton expérience et tes conseils scientifiques au cours de ce long parcours de recherches et de rédaction, voire pendant les moments les plus difficiles où la morale se dégradait. Merci infiniment de ton aide.

### **À Madame le Docteur Inès GANA et Madame le Docteur Sana BOUJAFAR,**

Vous représentez des meilleures collègues que j'ai rencontrées dans la vie. Je me souviens de mes premiers jours dans le service, où vous m'avez accueilli dans le service avec tant de patience. Ça fait un grand plaisir de travailler avec vous.

### **À Monsieur le Docteur Frantz FOISSAC,**

Un collègue hyper sympathique, avec qui je trouve toujours des soutiens et des solutions au bon moment. Merci d'avoir toujours été là pour nous aider.

### **À l'équipe de Pharmacologie - Toxicologie de l'hôpital Cochin, Paris.**

Zheng YI, Gabrielle LUI, Sihem BENABOUD, Bochra MANSOUR, Claire BLEICHER, Philippe MANSART, Pascale RHAZRANI, Maria DACRUZ, Nadia MERISE, Aude LOISEAU, Maïçoun KHEROUFI, Jordane FRESNEAU, Lucie SAUVAITRE, Florent LETOMBE, Marie-Christine LE ROHIC, Joel GERIER. C'est dans votre laboratoire que je me suis formé. Un service riche et passionnant, aussi bien sur le plan médical qu'humain. Un immense merci.

### **À l'équipe du Centre de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine de Hanoï.**

Trong-Thong NGUYEN, Van-Anh PHAM, Thi-Huong-Thao BUI, Phuong-Thanh NGUYEN, Thuy-Duong DAU, Thi-Thuy NGUYEN, Thi-Ngoc-Mai DANG, Chi-Dung NGUYEN, Thi-Ngoc-Quy NGUYEN. Merci de tous les bons moments qu'on a passés ensemble, malgré toutes les difficultés au travail. Vous m'avez beaucoup encouragé à venir faire des études en France. J'ai hâte de pouvoir contribuer avec vous au développement de la Pharmacologie du pays. Un grand merci !

**À Papa, Maman et mon Grand Frère,**

Merci pour votre soutien sans faille pendant toute ma vie, n'importe où je suis. Vous me manquez tant. Merci de tout l'amour que vous m'avez apporté.

**À David BALACKIROUCHNANE,**

Ta bonne humeur est contagieuse, ta passion pour le métier et ta compétence ont fait de toi mon co-interne, collègue et co-doctorant préféré. J'ai hâte de te revoir en Pharmaco ! Tu as toujours été à mes côtés. Merci de cette belle amitié.

**À Annelise DUNAS,**

Je suis très impressionné de ton efficacité en tant qu'interne. Tu es toujours ma meilleure co-interne en Médecine, qui m'a appris non seulement la langue mais aussi la culture française. Grace à toi j'ai eu la chance de faire connaissance à des gens merveilleux. Merci de m'avoir fait le meilleur été de ma vie !

## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>vii</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>viii</b>
<b>Chapître 1. Infection à CMV et traitements</b> .....	<b>1</b>
1. Cytomégalovirus.....	1
2. Infection à CMV et implication immunitaire .....	1
3. Médicaments anti-CMV .....	4
3.1. Ganciclovir et Valganciclovir .....	4
3.2. Foscarnet.....	4
3.3. Cidofovir.....	5
3.4. Létermovir.....	5
4. Ligne de traitements pour le CMV .....	6
4.1. Considérations thérapeutiques .....	6
4.2. Prophylaxie chez le receveur d’une allogreffe de CSH.....	6
4.3. Prophylaxie chez le patient transplanté d’organes solides.....	6
4.4. Traitement concernant une allogreffe de CSH.....	7
4.5. Traitement concernant une transplantation d’organes solides .....	7
4.6. Immunoglobuline intraveineuse et immunothérapie .....	7
<b>Chapître 2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie</b> .....	<b>9</b>
1. Particularités pharmacocinétiques chez l’enfant .....	9
1.1. Absorption.....	9
1.1.1. Maturations gastro-intestinales .....	10
1.1.2. Maturation des transporteurs et des enzymes intestinaux.....	10
1.2. Distribution .....	11
1.2.1. Effet de la composition corporelle.....	11
1.2.2. Liaison aux protéines .....	11
1.2.3. Perméabilité membranaire .....	12

1.2.4. Différences de distribution reliées aux pathologies .....	12
1.3. Métabolisme.....	13
1.4. Élimination.....	14
2. Modélisation pharmacocinétique.....	14
2.1. Définitions et rappels mathématiques.....	14
2.1.1. Phases, fonctions d'entrée et de sortie.....	14
2.1.2. Notion d'ordre en pharmacocinétique.....	15
2.2. Analyse pharmacocinétique non compartimentale et compartimentale .....	16
2.2.1. Analyse non compartimentale .....	16
2.2.2. Analyse compartimentale .....	19
2.3. Particularité de l'analyse d'absorption.....	21
2.3.1. Absorption du 1 <sup>er</sup> ordre.....	22
2.3.2. Absorption d'ordre 0.....	24
2.4. Pharmacocinétique linéaire et non linéaire .....	24
3. Modélisation PK-PD.....	26
3.1. Relation concentration (PK)/effet (PD) .....	26
3.1.1. Relation $E_{\max}$ sigmoïde.....	27
3.1.2. Relation $E_{\max}$ .....	28
3.1.3. Relation linéaire.....	28
3.1.4. Relation log-linéaire .....	29
3.2. Effet additif et proportionnel .....	29
3.3. Effet de l'association de médicaments.....	29
3.4. Classification de modèles PD continus.....	30
3.4.1. Modèle à lien direct ou indirect .....	30
3.4.2. Modèle de réponse directe ou indirecte .....	31
3.4.3. Modèle à lien souple ou dur.....	32
3.4.4. Modèle temps-dépendant ou indépendant .....	33
4. Pharmacocinétique du ganciclovir.....	34

4.1. Ganciclovir : indications thérapeutiques et posologie .....	34
4.2. Pharmacocinétique du ganciclovir .....	35
4.2.1. Pharmacocinétique chez l'adulte .....	35
4.2.2. Pharmacocinétique chez l'enfant .....	39
5. Pharmacodynamie du ganciclovir.....	54
5.1. Bibliographie des modèles décrivant la cinétique virale du CMV .....	54
6. Relation pharmacocinétique – pharmacodynamique existant .....	60
<b>Chapître 3. Objectifs de la thèse.....</b>	<b>71</b>
<b>Chapître 4. Méthodes utilisées .....</b>	<b>72</b>
1. Approche de population vs. Approche classique.....	72
2. Construction d'un modèle de population.....	73
2.1. Modèle structural .....	73
2.2. Modèle décrivant la variabilité interindividuelle.....	74
2.3. Modèle décrivant la variabilité résiduelle.....	75
2.4. Recherche des covariables .....	75
3. Méthode d'estimation des paramètres .....	76
4. Evaluation et validation du modèle final .....	77
5. Simulations de doses.....	77
<b>Chapître 5. Travail personnel n°1 .....</b>	<b>78</b>
1. Objectifs.....	78
2. Matériels et méthodes .....	78
2.1. Design de l'étude : patients et traitement.....	78
2.2. Administration du traitement et prélèvement sanguin.....	78
2.3. Méthode analytique de dosage.....	79
2.4. Analyse pharmacocinétique .....	79
2.4.1. Construction du modèle structural.....	79
2.4.2. Simulations posologiques .....	79
3. Résultats.....	80

3.1. Caractéristiques de la population d'étude PK.....	80
3.2. Construction du modèle .....	80
3.3. Évaluation du modèle .....	81
3.4. Simulations des concentrations plasmatiques à différentes posologies.....	82
4. Article .....	84
5. Discussion.....	92
<b>Chapître 6. Travail personnel n°2 .....</b>	<b>98</b>
1. Objectifs de l'étude.....	98
2. Méthodes.....	98
2.1. Design de l'étude : patients et traitement.....	98
2.2. Administration de traitements et prélèvements sanguins.....	98
2.3. Modélisation PK/PD de population .....	99
2.4. Construction du modèle structural .....	99
2.5. Évaluation du modèle .....	99
3. Résultats.....	100
3.1. Population d'étude .....	100
3.2. Exposition au ganciclovir .....	100
3.3. Construction du modèle .....	101
3.4. Évaluation du modèle .....	102
4. Discussion.....	103
5. Article .....	106
<b>Chapître 7. Discussion générale.....</b>	<b>120</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>123</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Séroprévalence à CMV en fonction de l'âge [1].	1
<b>Figure 2.</b> Mécanisme d'action des antiviraux inhibiteurs de la polymérase.	5
<b>Figure 3.</b> Modifications développementales des facteurs physiologiques qui influencent l'exposition au médicament chez l'enfant [26].	9
<b>Figure 4.</b> Exemples de modèles PK compartimentaux (en échelle linéaire et logarithmique).	16
<b>Figure 5.</b> Calcul de l'AUC observée par la méthode des trapèzes.	17
<b>Figure 6.</b> Schéma mécanistique de l'absorption gastrointestinale suivant une administration orale.	22
<b>Figure 7.</b> Vitesse d'absorption en fonction du temps de différents modèles d'absorption orale.	23
<b>Figure 8.</b> Cinétique d'absorption d'ordre 0 suivant une administration orale de 300 mg Ciclosporine A chez un sujet sain.	24
<b>Figure 9.</b> Relations concentration–effet fondamentales.	28
<b>Figure 10.</b> Ganciclovir et valganciclovir.	35
<b>Figure 11.</b> AUC <sub>0-24h</sub> observée par étude après une administration orale du vGCV chez l'adulte [33].	37
<b>Figure 12.</b> AUC <sub>0-24h</sub> observée par étude après une administration IV du GCV chez l'adulte [33].	38
<b>Figure 13.</b> Association entre l'exposition du GCV et la probabilité de développer une virémie du CMV à la fin d'une prophylaxie.	68
<b>Figure 14.</b> Association entre l'exposition du GCV et la probabilité de développer une leucopénie (A) et une neutropénie (B).	69
<b>Figure 15.</b> Représentation graphique des variabilités et de l'inclusion de covariables [21].	74
<b>Figure 16.</b> Graphs diagnostiques du modèle final.	80
<b>Figure 17.</b> pc-VPC pour la voie IV (à gauche) et orale (à droite).	82
<b>Figure 18.</b> Pourcentage de patients à différents niveaux d'exposition au GCV.	83
<b>Figure 19.</b> AUC <sub>0-24h</sub> observée par étude après une administration orale du vGCV chez l'enfant [33].	94
<b>Figure 20.</b> AUC <sub>0-24h</sub> observée par étude après une administration IV du GCV chez l'enfant [33].	97
<b>Figure 21.</b> Graphiques diagnostics sur l'ensemble des données.	102
<b>Figure 22.</b> pc-VPC du modèle final.	103

**Figure 23.** Modèle des charges virales du CMV proposé par Kepler et al. [81]..... 104

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Facteurs de risque et manifestations cliniques des maladies à CMV chez le sujet immunodéprimé [8]. .....	3
<b>Tableau 2.</b> Processus à capacité limitée en pharmacologie [21]. .....	25
<b>Tableau 3.</b> Équations de différentes interactions PD.....	29
<b>Tableau 4.</b> Modèle PK-PD à lien direct vs. indirect.....	31
<b>Tableau 5.</b> Modèle PK-PD de réponse directe vs. indirecte.....	32
<b>Tableau 6.</b> Modèle à lien souple vs. dur.....	33
<b>Tableau 7.</b> Modèle temps-dépendant vs. indépendant.....	34
<b>Tableau 8.</b> Comparaison de l'approche classique et l'approche de population.....	73
<b>Tableau 9.</b> Résumé des études PK du ganciclovir chez l'enfant dans la littérature.....	40
<b>Tableau 10.</b> Estimations du modèle PK final.....	81
<b>Tableau 11.</b> Pourcentage de patients en fonction du niveau d'exposition au GCV.....	95
<b>Tableau 12.</b> Résumé de publications décrivant la cinétique de charges virales du CMV chez l'homme.....	56
<b>Tableau 13.</b> Études sur la relation entre les concentrations et l'efficacité/ toxicité du ganciclovir.....	61
<b>Tableau 14.</b> Paramètres du modèle PK/PD.....	99
<b>Tableau 15.</b> Caractéristiques de la population étudiée.....	100
<b>Tableau 16.</b> Paramètres du modèle final.....	101

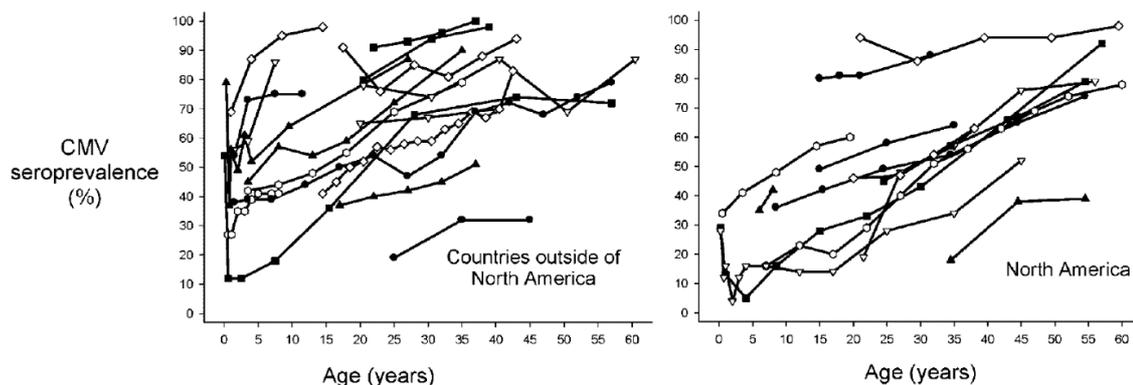
## LISTE DES ABRÉVIATIONS

CMV	Cytomégalovirus	LCMS/ MS	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
CSH	Cellules souches hématopoïétiques	WT	Poids corporel
ADN	Acide désoxyribonucléique	ECMO	Oxygénation par membrane extra-corporelle
IFN	Interféron	BSA	Surface corporelle
IL	Interleukine	STP	Suivi thérapeutique pharmacologique
TNF	Facteur de nécrose tumorale	SAEM	Algorithme espérance-maximisation d'approximation stochastique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine	MCMC	Markov Chain Monte Carlo
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience aigue	PK	Pharmacocinétique
mTOR	Mammalian target of rapamycin	ADME	Absorption, distribution, métabolisme, élimination
FDA-US	Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux	PD	Pharmacodynamie
IV	Intraveineux	ABC	ATP-binding cassette
GCV	Ganciclovir	SLC	Solute carrier
vGCV	Valganciclovir	DFG	Débit de filtration glomérulaire
FOS	Foscarnet	ARN	Acide ribonucléique
CDV	Cidofovir	UGT	UDP-glucuronosyltransférase
GvHD	Maladie du greffon contre l'hôte	AUC	Aire sous la courbe
IVIG	Immunoglobine intraveineuse	OFV	Valeur de la fonction objective
ATG	Sérum anti-lymphocytaire	VPC	Visual Predictive Check
CLCr	Clairance de la créatinine	NPDE	Erreurs de prédiction de distribution normalisée

## Chapître 1. Infection à CMV et traitements

### 1. Cytomégélovirus

Membre de la famille des herpesvirus, le cytomégélovirus (CMV) est un des pathogènes les plus connus. La séroprévalence varie en fonction de la géographie et du statut socio-économique ; elle augmente avec l'âge (**Figure 1**), avec un taux global à 50,4% aux États-Unis et de 40-60% dans la population française [1,2]. Le taux d'infection à CMV suite à une transplantation d'organes solides est estimé entre 30 et 85%, en fonction d'organes transplantés [3], et entre 30 et 70% pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [4]. Ce virus est aussi responsable d'une infection congénitale, avec une prévalence chez le nouveau-né entre 0,6 et 6,1% rapportée dans les pays en développement [5]. Sans traitement, l'infection à CMV conduit à des atteintes de plusieurs organes : perte visuelle, surdité, pneumonie, entérite, thrombocytopénie, hépatite. Des effets indirects sur le système immunitaire ont également été rapportés avec une augmentation du risque d'infections à d'autres pathogènes et de rejet aigu du greffon pouvant conduire éventuellement au décès [6,7].



**Figure 1.** S rop valence   CMV en fonction de l'âge [1].

Chaque ligne correspond aux données d'une étude incluse dans cette revue.

Il s'agit d'un virus ubiquitaire en forme icosaédrique, avec un tégument composé de plusieurs protéines structurales, dont l'antigène pp65 qui permet le diagnostic. Le génome viral à ADN double brin code pour plusieurs protéines, incluant l'ADN polymérase, enzyme indispensable dans la réplication virale et cible principale de toutes les molécules anti-CMV commercialisées à ce jour [8].

### 2. Infection   CMV et implication immunitaire

Chez le sujet immunocompétent, la primo-infection est souvent asymptomatique et caractérisée par une phase de virémie transitoire qui peut conduire à une excrétion virale

dans tous les liquides biologiques [9]. Le virus rentre en phase de latence dans différentes cellules de l'endothélium, les cellules épithéliales, les fibroblastes et les monocytes circulants qui lui permettent d'atteindre des organes distants. Cette latence peut être interrompue lors d'un stimulus (immunodépression cellulaire ou stimulation allogénique) et provoquer une réactivation conduisant à une virémie responsable d'une nouvelle excrétion virale.

L'infection à CMV induit une réponse immunitaire adaptative, indispensable au contrôle de la réplication virale [10]. Dans ce cas, les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup> réagissent à un grand nombre d'antigènes lytiques associés à la latence. L'immunité innée exerce un effet antiviral direct et induit une immunité secondaire par l'intermédiaire de l'interféron (IFN)  $\alpha$ ,  $\beta$ , l'interleukine-12 (IL-12) et du facteur de la nécrose tumorale (TNF). La croissance des cellules NK a été démontrée dans l'infection à CMV, mais son rôle est encore mal connu. En utilisant des protéines associées au virion et des protéines précoces-intermédiaires, le virus inhibe de façon efficace l'apoptose et la signalisation par l'intermédiaire de l'IFN. Il bloque également la synthèse protéique des cellules hôtes en réponse à l'accumulation d'acides nucléiques viraux, et peut donc échapper au système immunitaire de l'hôte. Certaines protéines du CMV inhibent aussi la présentation d'antigène relié au complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH-1).

Même si l'élimination du CMV est incomplète, le système immunitaire humain est capable de contrôler la réplication virale, donc son effet pathologique [11]. Après l'infection, les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> se différencient en cellules effectrices mémoires (caractérisées par la perte d'expression consécutive de CD45RA, CCR7, et CD28, puis réexpression de CD45RA [11,12]). Dans toutes les phases, ces cellules CMV-spécifiques peuvent être responsables de la lyse cellulaire antigène-spécifique, induite par la production d'IFN $\gamma$  et la présence de perforine.

Chez un patient asymptomatique, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> CMV-spécifiques, sont retrouvés tout d'abord dans la circulation, puis ce sont les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et les réponses d'anticorps. Il se peut qu'un retard à l'apparition des cellules T CD4<sup>+</sup> CMV-spécifiques productrices d'IFN $\gamma$  soit prédictive du développement d'une maladie à CMV.

L'infection latente s'accompagne d'une forte augmentation dans la circulation, mais pas dans les ganglions lymphatiques, du nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> effecteurs auparavant au repos avec une activité cytolytique constitutive. Il a été démontré que ces

cellules sont capables d'être cytotoxiques, productrices d'IFN $\gamma$  et migratrices, pendant l'expansion primaire probablement régulée par des changements précoces et tardives dans l'expression du facteur transcriptionnel.

La manifestation de l'infection à CMV dépend de l'immunité du sujet infecté [8]. La réactivation virale chez le sujet immunocompétent déclenche une mémoire immunologique capable de contrôler la réplication virale. En revanche, la déplétion lymphocytaire à T CD4+ et CD8+ CMV-spécifiques chez le sujet immunodéprimé, comme dans le cadre d'une infection à VIH, d'une transplantation d'organes solides ou de CSH, est favorable à une réplication virale non-contrôlée, pouvant conduire à l'origine d'une maladie à CMV (**Tableau 1**).

**Tableau 1.** Facteurs de risque et manifestations cliniques des maladies à CMV chez le sujet immunodéprimé [8].

Population	Facteurs de risque majeurs	Conditions pathologiques
Patients atteints du SIDA	Patients avec lymphocytes <50/mm <sup>3</sup>	Rétinite à CMV la plus fréquente Polyradiculonévrite, hépatite, pneumopathie, pathologies gastro-intestinales
Patients transplantés d'organes solides	Absence d'immunité préexistante spécifique à CMV chez le receveur Traitements immunosuppresseur Transmission du CMV du donneur Rejet d'allogreffe	Syndrome CMV avec fièvre et myélosuppression Maladies invasives à CMV, le plus souvent gastro-intestinales Allogreffe particulièrement à risque Plusieurs effets indirects tels que rejet aigu et chronique d'allogreffe, risque élevé d'infections opportunistes et mortalité
Receveurs de CSH	Absence d'immunité préexistante spécifique à CMV chez le donneur et le receveur Intensité d'immunosuppression Niveau de déplétion lymphocytaire Maladie du greffon contre l'hôte Donneur non apparenté, du cordon ombilical ou incompatible	Fièvre Maladies invasives à CMV, le plus souvent gastro-intestinales, pneumopathie à CMV probablement sévère et fatale Plusieurs effets indirects tels que greffe retardée, maladie du greffon contre l'hôte, risque élevé d'infections opportunistes, et mortalité
Nouveau-nés	Système immunitaire immature	Maladie congénitale à CMV manifestée par la maladie à inclusions cytomégaliennes, caractérisée par ictère, éruptions pétéchiales, microcéphalie, hépatosplénomégalie, chorioretinite, calcifications cérébrales, déficit auditif, léthargie et convulsions. Déficit neurosensoriel auditif le plus fréquent.

La réplication virale peut être très importante chez le receveur d'organes solides sous traitements immunosuppresseurs, en particulier par des agents anti-lymphocytaires T ou anti-prolifératif comme les dérivés de l'acide mycophénolique. Au contraire, les inhibiteurs de mTOR semblent diminuer l'incidence de la réplication virale ou de maladies à CMV, par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs.

### **3. Médicaments anti-CMV**

Les traitements préventifs et curatifs de l'infection à CMV reste limitée à ce jour [13]. Jusqu'en 2020, seulement 5 molécules ont été approuvées par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA-US) comme traitement anti-CMV : foscarnet (1991), ganciclovir (1994) et sa prodrogue valganciclovir (2001), cidofovir (1996), et letermovir (2017). A l'exception du letermovir, tous ces antiviraux ciblent l'ADN polymérase virale, avec une faible biodisponibilité orale et une toxicité dose-dépendante. Il existe de nouveaux agents en développement censés être plus efficaces avec moins d'effets indésirables, qui cherchent à inhiber d'autres cibles de la réplication virale. Cependant, d'autres travaux sont encore nécessaires pour pouvoir utiliser ces inhibiteurs en clinique.

#### **3.1. Ganciclovir et Valganciclovir**

Le ganciclovir (GCV), ou 9-[(1,3,-dihydroxy-2-propoxy) méthyl] guanine (DHPG), est une analogue de la guanosine nucléosidique, avec une structure proche de celle de l'acyclovir [14,15]. Pour pouvoir exercer son activité, il doit être transformé d'abord en GCV 5'-monophosphate par la kinase pUL97 (**Figure 2**), puis diphosphorylé par des kinases cellulaires pour former le GCV triphosphate capable d'inhiber la réplication virale. Différents mécanismes permettent cette inhibition : par inhibition compétitive de l'incorporation de déoxyguanine triphosphate par l'ADN polymérase virale, et par blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN. Il s'agit d'un traitement de première ligne des infections à CMV administré par voie intraveineuse (IV). Suivant une administration orale, le GCV est mal absorbé avec une biodisponibilité très faible, pour laquelle a été développé le valganciclovir (vGCV), L-valyl ester du GCV qui peut être donné par voie orale. Le GCV et le vGCV partagent le même profil de toxicité dont la myélosuppression représente l'effet indésirable principal.

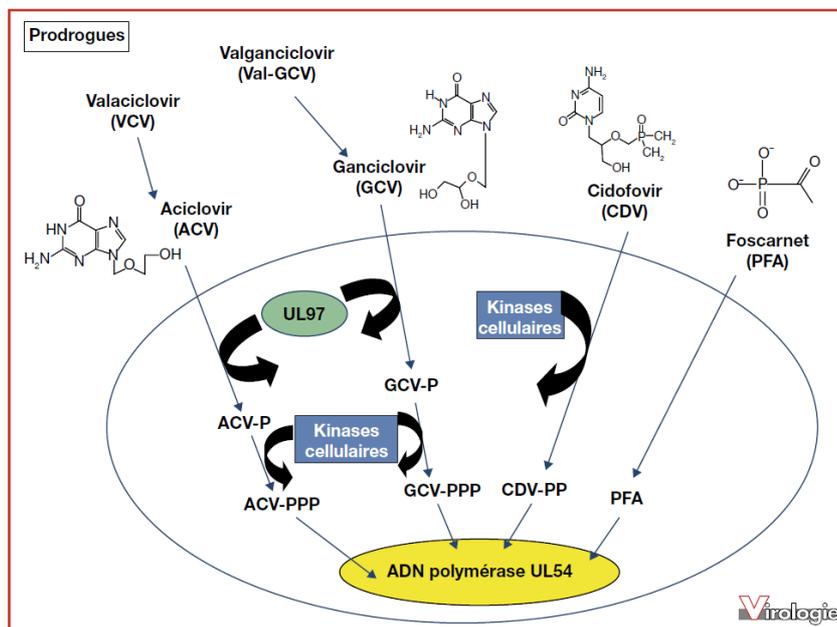
#### **3.2. Foscarnet**

Également inhibiteur de l'ADN polymérase virale [14,15], le foscarnet (FOS) est un sel trisodique du phosphonoformate (**Figure 2**). Il se fixe sur le site de liaison au pyrophosphate, ce qui n'affecte pas l'ADN polymérase cellulaire. Ne nécessitant pas de phosphorylation intracellulaire, le FOS produit une activité antivirale sur les variants à pUL97 kinase

mutée. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont la néphrotoxicité et les troubles du métabolisme.

### 3.3. Cidofovir

Analogue non cyclique de la cytidine monophosphate, le cidofovir (CDV) subit une diphosphorylation par des kinases cellulaires pour former la substance active incorporée à l'ADN viral (**Figure 2**). Ainsi, cette molécule bloque la poursuite de la formation de la chaîne (effet « terminateur de chaîne ») [15]. Comme dans le cas du FOS, les principaux inconvénients sont l'administration uniquement possible par voie IV, et un risque important de néphrotoxicité, ce qui limite son utilisation.



**Figure 2.** Mécanisme d'action des antiviraux inhibiteurs de la polymérase.

### 3.4. Létermovir

Très spécifiquement actif sur le CMV, le létermovir, dérivé de la 3,4-dihydroquinazoline, inhibe la phase terminale du cycle viral en ciblant la sous-unité UL56 du complexe enzymatique de la terminase [15,16]. Par rapport au GCV, cette molécule peut être administrée par voie orale et intraveineuse et également active *in vitro* sur les virus résistants aux molécules actuellement commercialisées, sans résistance croisée grâce à son mécanisme d'action distinct. Ce traitement est bien toléré, avec une absence d'hématotoxicité et de néphrotoxicité rapportée.

## **4. Ligne de traitements pour le CMV**

### **4.1. Considérations thérapeutiques**

GCV IV et vGCV oral sont des médicaments de référence pour le traitement d'une maladie à CMV, indiqué parallèlement à la diminution de traitements immunosuppresseurs dès que possible [8,17–19]. La durée du traitement est adaptée en fonction de la réponse clinique et virologique. Par la suite, elle est évaluée toutes les semaines à l'aide soit du test quantitatif à base d'acides nucléiques viraux, soit de l'antigénémie pp65. Le traitement antiviral devra être maintenu pendant au moins 2 semaines après une charge virale indétectable. La toxicité majeure du GCV sur la moelle peut être traitée simplement par l'arrêt du traitement. FOS et CDV sont considérés comme antiviraux de 2<sup>ème</sup> ligne en raison de leur toxicité et utilisés essentiellement en cas d'échec clinique et virologique du GCV.

Le GCV est administré par voie IV pour un traitement curatif. Sa forme orale ne peut être utilisée pour traiter une maladie à CMV établie, à cause d'une faible biodisponibilité et des concentrations systémiques trop faibles pour pouvoir arrêter la réplication virale. En revanche, son ester L-valyl, vGCV peut être pris par voie orale, avec une biodisponibilité importante pour obtenir des concentrations systémiques suffisantes. Ainsi, il a particulièrement un intérêt dans des formes légères à modérées des maladies à CMV. L'utilisation du FOS et CDV est limitée par la néphrotoxicité, ce qui explique la relégation en 2<sup>ème</sup> ligne. Le FOS est aussi fréquemment associé à des troubles hydroélectrolytiques.

Les médicaments anti-CMV peuvent être administrés en prophylaxie ou en traitement curatif [17–19].

### **4.2. Prophylaxie chez le receveur d'une allogreffe de CSH**

Un traitement antiviral prophylactique est recommandé chez tous les receveurs d'une allogreffe de CSH à partir du jour de transplantation jusqu'à 100 jours post-greffe. En cas de séronégativité du receveur, il est possible d'administrer l'acyclovir ou le valacyclovir à forte dose pour la prophylaxie. En revanche, en cas de séropositivité, selon Girmenia et al [18], le letermovir doit être introduit au plus vite après la transplantation jusqu'à J100. Si le patient présente un risque d'infection persistante après J100, la prophylaxie devrait être maintenue par acyclovir ou valacyclovir à forte dose.

### **4.3. Prophylaxie chez le patient transplanté d'organes solides**

Dans le cas d'une transplantation d'organes solides, l'intérêt d'une prophylaxie antivirale n'a pas été montrée. Celle-ci n'est justifiée que chez des patients à risque élevé, c'est-à-dire receveurs séronégatifs d'un donneur séropositif, patients sous traitement préventif du

rejet ou receveurs séropositifs dont un suivi de la charge virale n'est pas faisable. Pour cela, le traitement de choix est le valganciclovir 450-900 mg/j ou le ganciclovir IV 5 mg/kg/j, adapté à la fonction rénale, et débuté pendant 10 jours post-greffe et maintenu jusqu'en 3-6 mois après la greffe.

#### **4.4. Traitement concernant une allogreffe de CSH**

Quel que soit la molécule antivirale utilisée, il nécessite un suivi rapproché de la charge virale. L'initiation du traitement préemptif (ganciclovir ou valganciclovir avec FOS en 2<sup>ème</sup> ligne) doit être effectuée si la charge virale dépasse 10000 copies/mL de sang total. Un seuil plus faible peut être considéré en cas d'allogreffe de CSH à risque de maladie du CMV, incluant une infection précoce (au bout de 30 premiers jours suivant la greffe), une transplantation du sang de cordon, un traitement actif sur la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) suivant la greffe du donneur haploidentique ou non relatif, et un couple receveur séropositif et donneur séronégatif. L'arrêt du traitement est prévu en cas de négativation de deux tests ADN CMV consécutifs à au moins 3-4 jours d'intervalle. Il est déconseillé de continuer un « traitement de maintenance » pour éviter la sélection de variants résistants [17–19].

#### **4.5. Traitement concernant une transplantation d'organes solides**

L'initiation du traitement préemptif (GCV ou vGCV avec FOS en 2<sup>ème</sup> ligne) devrait être effectuée si la charge virale dépasse 100.000 copies/mL de sang total. En cas de positivité d'ADN CMV sanguin chez un patient transplanté d'organes solides sous traitement de GVH, le traitement antiviral doit être maintenu jusqu'à ce que l'ADN CMV soit négatif [17–19].

#### **4.6. Immunoglobuline intraveineuse et immunothérapie**

A ce jour, il existe peu de données justifiant l'intérêt de l'utilisation de l'immunoglobuline intraveineuse (IGIV) CMV-spécifique pour la prophylaxie de l'infection et la maladie à CMV dans le cadre d'une transplantation d'organes solides ou de CSH [17–19].

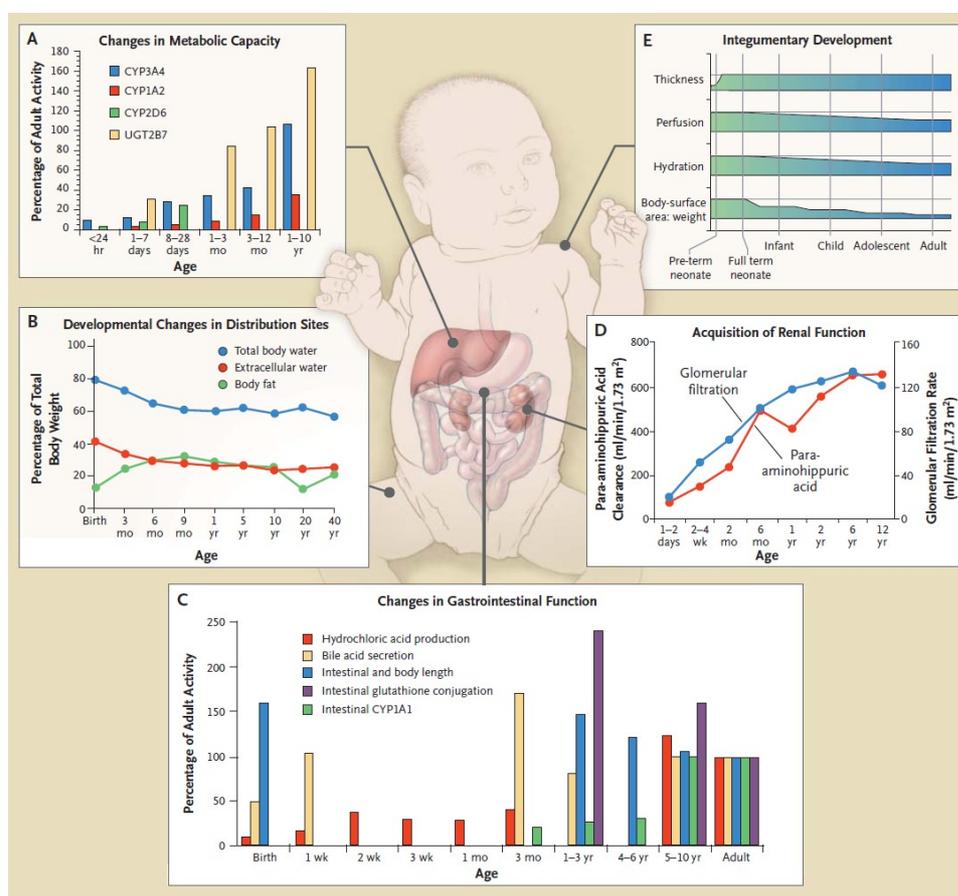
L'injection de lymphocytes T CMV-spécifiques n'est pas encore considérée en pratique clinique dans l'allogreffe de CSH. Cependant, ce traitement peut être proposé dans les populations allogreffées de CSH ci-suivantes : receveurs du donneur haploidentique, sous traitement d'une GvHD basé sur une déplétion de T *ex vivo* par immunosélection de cellules CD34+ et ajout de sérothérapie au conditionnement avec ou sans ATG ou alemtuzumab ; receveurs du cordon d'un donneur non relatif ; patients sous traitement immunosuppresseur

intensif et prolongé en raison d'une GVHD aigue ou chronique. Il n'y pas encore de recommandation pour l'utilisation de lymphocytes T CMV-spécifiques dans la transplantation d'organes solides. ■

## Chapître 2. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

### 1. Particularités pharmacocinétiques chez l'enfant

L'optimisation de l'efficacité thérapeutique exige la connaissance sur la pharmacocinétique (PK). En pédiatrie, il existe de nombreux facteurs évoluant avec l'âge et qui ont un impact sur l'exposition au médicament [23–26].



**Figure 3.** Modifications développementales des facteurs physiologiques qui influencent l'exposition au médicament chez l'enfant [26].

#### 1.1. Absorption

Chez l'enfant, l'administration extravasculaire se fait le plus fréquemment par voie cutanée, pulmonaire et surtout orale. L'absorption au niveau gastro-intestinal est altérée par des caractéristiques du médicament (propriétés pharmaco-chimiques), des paramètres physiologique (pH gastrique, temps de transit intestinal, enzymes du métabolisme et transporteurs) ainsi que des facteurs environnementaux (aliments par exemple). Tous ces facteurs varient avec la croissance et le développement et sont à l'origine de modifications matura­tionnelles de la capacité individuelle d'absorption du médicament du patient.

### ***1.1.1. Maturations gastro-intestinales***

A la naissance, probablement en raison de la présence du liquide amniotique dans l'estomac, le pH gastrique reste neutre en 1 à 3 jours, puis diminue progressivement en quelques semaines voire années, jusqu'à une valeur équivalente à l'adulte. Ce pH conditionne la fraction ionisée du médicament qui est capable de franchir la barrière gastro-intestinale [23–26].

La vidange gastrique et la motilité intestinale jouent un rôle déterminant dans l'absorption. En effet, la vidange gastrique, beaucoup prolongée avant l'âge de 6 à 8 mois à cause d'une immaturité neurorégulatrice de la motilité gastrique, justifie la vitesse diminuée et la latence de l'absorption du médicament. Il semble qu'au bout de 2 ans, les fonctions gastro-intestinales atteignent les valeurs et l'activité trouvée chez l'adulte [23–26].

### ***1.1.2. Maturation des transporteurs et des enzymes intestinaux***

Les transporteurs et les enzymes intestinaux contribuent considérablement à l'absorption, d'où l'exposition des médicaments donnés par voie orale. Cependant, l'évolution avec l'âge des transporteurs et enzymes spécifiques reste peu connue.

Les protéines d'efflux constituent un facteur limitant de l'absorption en renvoyant les particules ayant pénétré l'épithélium dans la lumière intestinale [23–26]. Parmi plusieurs transporteurs d'efflux de la superfamille ABC (ATP-binding cassette) et SLC (solute carrier) présents à l'intestin, la P-gp (MDR1) est la protéine la plus fréquemment étudiée, puis la MRP2 et la BCRP. Alors que les transporteurs intestinaux modulent l'absorption, les enzymes intestinales sont responsables du métabolisme de nombreux médicaments. La majorité de ces enzymes sont membres du cytochrome P450 avec le CYP3A4 le plus abondamment exprimé.

En recherche, des modifications maturationnelles des transporteurs et enzymes métabolisant des médicaments ont été trouvées comme une relation entre l'expression de la MDR2 et l'âge [23–26]. Il est aussi démontré que les ARN messager du CYP3A4 sont exprimés de façon plus significative chez l'adulte jeune et pendant la 1<sup>ère</sup> année de vie qu'à l'âge de 1-6 ans et de 6-17 ans. Néanmoins, les données sur les changements de ces protéines restent encore limitées.

Une fois absorbé à l'intestin, certains médicaments vont subir, avant d'arriver dans la circulation générale, le premier passage hépatique, c'est-à-dire l'action des enzymes du métabolisme et des transporteurs d'efflux au niveau du foie [23–26]. Or, l'impact sur la

maturation de ces derniers est peu étudié. Un modèle PBPK du midazolam a montré un effet du 1<sup>er</sup> passage intestinal et hépatique très faible par l'intermédiaire du CYP3A chez l'enfant prématuré, donc probablement une biodisponibilité plus importante de substrats du CYP3A par rapport à l'adulte.

En vue de modifications ontogéniques, il est aussi important de ne pas négliger le métabolisme des enzymes en dehors du CYP450 qui sont encore beaucoup moins étudiées. Prenons l'exemple de la glutathion S-transférase (GST) dont une uprégulation a été démontrée dans le métabolisme du busulfan chez l'enfant de moins de 5 ans. Un deuxième exemple est l'expression des ARN messager au niveau intestinal de la carboxylesterase-2 (CES2, enzyme hydrolysant le candesartan et l'olmesartan), qui augmente en fonction de l'âge et qui atteint la valeur chez l'adulte au bout d'un an de vie [23–26].

## **1.2. Distribution**

### ***1.2.1. Effet de la composition corporelle***

Les changements en composition corporelle modifient l'endroit physiologique où se distribue le médicament [23–26]. Le taux d'eau par kilo du poids corporel est plus important chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'enfant et l'adulte, et plus élevé chez le nouveau-né à terme par rapport aux prématurés. L'eau totale représente 80-90% du poids corporel chez le nouveau-né et diminue à 60% au bout de 2 ans et se stabilise tout au long de l'enfance. Quant au compartiment lipidique, il constitue 10-15% du poids corporel à la naissance, puis 20-25% jusqu'en fin de l'enfance, et enfin revient à 10-15% jusqu'à l'adolescence. Cette proportion d'eau plus importante aboutit à des concentrations plasmatiques plus faibles chez le nouveau-né et l'enfant pour les médicaments administrés en fonction du poids. C'est le cas des aminoglycosides dont le volume de distribution passe de 0,7 L/kg chez le nouveau-né extrêmement prématuré, à 0,5 L/kg pendant l'enfance et 0,3 L/kg chez l'adulte. En revanche, le même paramètre du diazépam (molécule lipophile) est plus faible chez le nouveau-né que chez l'adulte (1,6 contre 2,4 L/kg).

### ***1.2.2. Liaison aux protéines***

Comparé à celui chez l'adulte, les taux de protéines plasmatiques tels que l'albumine sont plus faibles et atteignent les valeurs d'adulte dans l'enfance, ce qui produit un effet sur la distribution d'un médicament en particulier chez le nouveau-né et le jeune enfant [23–26]. La fixation en compétition avec d'autres substances endogènes affecte davantage la capacité de la liaison médicament-protéines plasmatiques. La quantité et le type de protéines plasmatiques circulants influencent non seulement l'exposition au médicament mais aussi

son action pharmacologique, car seule la fraction libre (non liée) peut se distribuer aux cibles et exercer son effet. L'implication d'altérations de l'étendue de liaison aux protéines sont les plus pertinentes aux médicaments fortement liés aux protéines (ceux qui disposent une marge thérapeutique étroite en particulier). Par exemple, dans le cas de la céfazoline, la fraction libre est reliée aux concentrations totales de la molécule, ainsi que l'albuminémie. Chez le nouveau-né, même si ces covariables sont incorporées à l'évaluation PK-PD, la fraction libre de la céfazoline reste toujours élevée.

Une réduction de la fraction liée aux protéines conduit à l'augmentation de concentrations libres sanguines, par conséquent favorise la diffusion du médicament dans d'autres compartiments [23–26]. De ce fait, le médicament interagit davantage avec son récepteur et pénètre dans des tissus plus profonds, ce qui augmente sa clairance et son volume de distribution. Ces arguments doivent être pris en compte lors de la prescription. Les concentrations cibles thérapeutiques, pour certaines molécules ayant une relation PK-PD bien définie telles que la théophylline, seront plus faibles pour le traitement d'un nouveau-né prématuré apnéique que chez un sujet asthmatique plus âgé.

### ***1.2.3. Perméabilité membranaire***

La distribution d'un médicament aux tissus profonds tels que le système nerveux central est retardée et limitée due aux jonctions endothéliales serrées associées au système de transporteurs d'efflux, d'où les injections intrathécales pour franchir ces barrières chez l'enfant atteint d'une leucémie aiguë ou d'une tumeur cérébrale. Il peut exister également des changements maturationnels dans cette barrière, avec une augmentation progressive en expression et fonction de la P-gp, ainsi que la capacité des jonctions serrées [23–26].

### ***1.2.4. Différences de distribution reliées aux pathologies***

Pendant l'enfance, le volume de distribution peut être largement altéré par les changements en composition corporelle, en fixation aux protéines ou en perméabilité membranaire.

Il est raisonnable d'anticiper l'impact de l'obésité sur la distribution des médicaments lipophile en raison d'une masse grasseuse plus importante [23–26]. En revanche, la malnutrition affecte considérablement l'absorption et la clairance d'un médicament. De même façon, chez le nouveau-né pré-terme, la présence d'un conduit artériel ou d'une septicémie est associée à un volume de distribution plus élevé, surtout pour les molécules hydrosolubles.

Quant à la liaison protéique, elle est évidemment affectée en présence d'une hypoalbuminémie, par exemple, dans le cas d'un syndrome néphrotique) ou de différents facteurs environnementaux tels que le pH, les acides gras libres et la liaison compétitive. Ce dernier facteur doit être pris en compte, par exemple, dans le traitement antibiotique d'un nouveau-né atteint d'une méningite avec une hyperbilirubinémie, la ceftriaxone est déconseillée [23–26].

La perméabilité membranaire peut être aussi modifiée dans une situation pathologique. En effet, une inflammation responsable des jonctions cellulaires moins serrées, peut être retrouvée dans une méningite, ainsi qu'un traumatisme crânien [23–26].

### **1.3. Métabolisme**

Pendant l'enfance, le poids, la taille, l'âge, la surface corporelle et la masse maigre représentent les facteurs le plus reliés à la croissance et la maturation. La modification maturationnelle de ces facteurs contribue à justifier des différentes particularités de distribution chez l'enfant par rapport à celle chez l'adulte, à déterminer les posologies pédiatriques et à expliquer des différences d'effets indésirables en fonction de l'âge [23–26]. Le syndrome du bébé gris suivant une administration du chloramphénicol à dose normale liée à une glucuronidation insuffisante, l'hépatotoxicité du valproate due à la différence en capacité du CYP2A6 et des différents UGTs et la toxicité tubulaire rénale de l'ifosfamide sont des situations explicables par l'ontogénie des enzymes métabolisant des médicaments.

La clairance métabolique est reliée au débit sanguin régional, au taux d'extraction et à la quantité et l'activité des enzymes spécifiques du métabolisme [23–26]. Le ratio foie/poids corporel est plus important chez l'enfant et le nourrisson, puis diminue avec l'âge. De ce fait, le débit sanguin hépatique est aussi plus élevé pendant l'enfance.

La quantité de protéines microsomales hépatiques est faible (20-25 mg/g de protéines du foie) chez le nouveau-né, puis augmente avec l'âge et atteint la valeur maximale à 40 mg/g de protéines microsomales à l'âge de 30 ans [23–26]. Cependant, il est suggéré que le métabolisme du médicament passe par 3 profils de développement différents : métabolisme important chez le fœtus, puis faible ou absent post-natal (classe 1), stable pendant l'enfance (classe 2), ou faible in utero puis croissant après la naissance (classe 3).

Enfin, il semble que cette activité âge- et enzyme-spécifique dépend également de l'organe [23–26]. Dans le cas du CYP3A7, il diminue dès la naissance et devient quasi-

absent après l'enfance mais reste pertinent au niveau de l'arbre bronchique. Ces changements développementaux ont un impact sur l'exposition au médicament chez l'enfant.

#### **1.4. Élimination**

En général, l'élimination rénale d'un médicament dépend de 3 processus : la filtration glomérulaire, l'excrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.

La filtration glomérulaire est responsable d'éliminer de nombreux médicaments et ses métabolites qui sont hydrosolubles [23–26]. Chez le nouveau-né à terme, le débit de filtration glomérulaire (DFG) est estimé à 10-20 mL/min.m<sup>2</sup> à la naissance, puis augmente rapidement à 20-30 mL/min.m<sup>2</sup> pendant la 1<sup>ère</sup> semaine de vie et atteint la valeur d'adulte à environ 70 mL/min.m<sup>2</sup> au bout de 3-5 mois. En outre, cette augmentation en DFG dépend fortement de l'âge post-natal d'une façon non linéaire d'après Hayton, ou le plus souvent représentée par l'équation de Schwartz. Pour les molécules principalement excrétées par la filtration glomérulaire comme les aminosides, la dose initiale peut être adaptée soit en espaçant l'intervalle de doses, soit en diminuant la dose. Il est possible d'estimer le DFG basé sur les concentrations de substances endogènes (créatinine, cystatine C), ou exogènes (inuline, radioisotopes), mais chacune de ces méthodes présente des limitations en lien avec l'âge.

Contrairement à la filtration glomérulaire, la sécrétion et la réabsorption tubulaire n'évoluent pas aussi vite [23–26]. La sécrétion tubulaire est réduite à la naissance, environ 20-30% de la valeur chez l'adulte, puis l'atteindre au bout de 15 mois de vie. La réabsorption tubulaire n'arrive à maturité qu'à l'âge de 2 ans. Ce retard du développement peut avoir un effet sur la clairance de certains médicaments dont la sécrétion ou réabsorption tubulaire est trouvée importante chez l'adulte. Par exemple, la clairance rénale de la digoxine est rapportée à 1,92, 3,94 et 5,20 L/h.1,73 m<sup>2</sup>, respectivement chez les sujets de moins d'une semaine post naissance à terme, de 3 mois et de 1,5 an.

## **2. Modélisation pharmacocinétique**

### **2.1. Définitions et rappels mathématiques**

#### ***2.1.1. Phases, fonctions d'entrée et de sortie***

Il est possible de décrire l'évolution des concentrations (C) d'un principe actif dans le plasma au cours du temps avec une fonction mathématique [21]. Cette dernière nécessite la mesure des concentrations de principe actif dans le plasma au cours du temps pour connaître la valeur en différents points. A partir de ces mesures, l'utilisation d'un modèle permettra de prédire la concentration en tout point.

Sur la courbe des concentrations en fonction du temps,  $C = f(t)$ , en échelle semi-logarithmique, le plus souvent sont observées des portions linéaires, appelées « phases graphiques ». Lors d'une administration en bolus intraveineux (bolus IV), par exemple, on observera une droite unique. Dans ce cas, la cinétique sera dite « monophasique ».

**Ces phases ne correspondent pas, cependant, aux phases pharmacocinétiques d'absorption, de distribution et d'élimination (ADE).** En revanche, on utilise une fonction d'entrée pour décrire la phase d'absorption et une fonction de sortie pour les processus de distribution et d'élimination. En général, la cinétique globale du principe actif est décrite par l'association de ces fonctions d'entrée et de sortie, à l'exception de celle suivant une injection IV bolus.

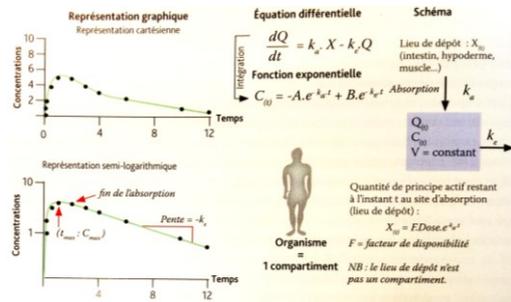
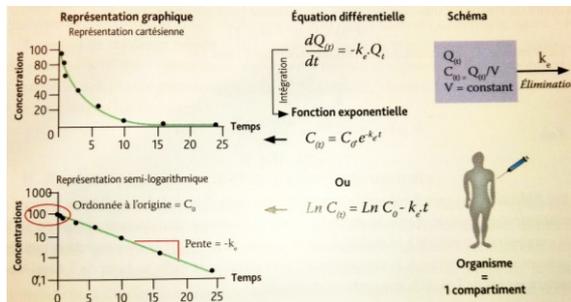
L'évolution de la concentration/l'effet au cours du temps est souvent étudiée sous la forme d'une dérivée au cours du temps,  $v'(t) = dv/dt$ . Tous les paramètres du modèle se traduiront par une action sur cette dérivée. On pourra toujours écrire que  $v'(t) = v_a(t) - v_e(t)$ , où  $v_a(t) > 0$ , dite vitesse d'entrée, et  $v_e(t) > 0$ , vitesse de sortie. Une fois les expressions disponibles pour l'une et l'autre, on pourra trouver  $v(t)$  en résolvant l'équation différentielle.

### ***2.1.2. Notion d'ordre en pharmacocinétique***

Une notion importante à introduire, c'est l'ordre en pharmacocinétique, avec les caractéristiques graphiques qui en découlent. Il s'agit de la même notion d'ordre utilisée en cinétique chimique : une vitesse  $C'(t) = dC/dt$  admet un ordre si elle peut être écrite sous la forme d'une équation différentielle  $C'(t) = \zeta.C(t)^n$ , où le réel  $n$  correspond à ce que l'on appelle « l'ordre » et le réel non nul  $\zeta$  est la « constante de vitesse ». Le plus souvent, on retrouve une vitesse constante ( $n = 0$ , soit  $C'(t) = \zeta$ ) ou proportionnelle à la concentration ( $n = 1$ , soit  $C'(t) = \zeta.C(t)$ ).

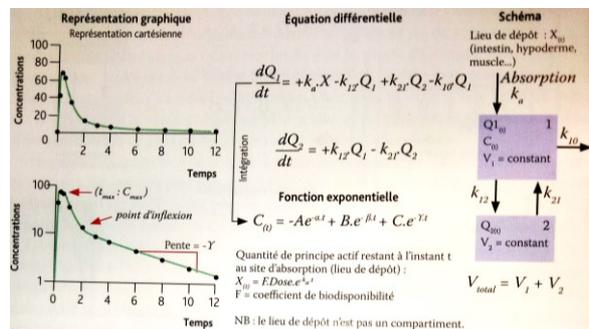
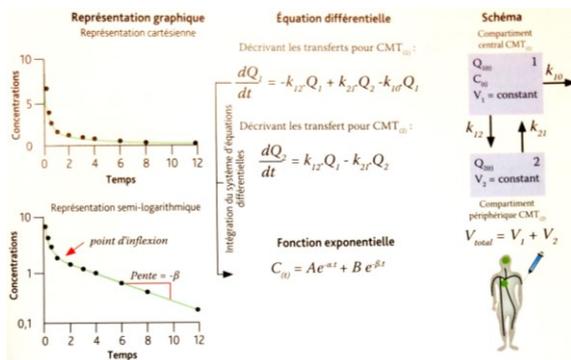
En pharmacocinétique, les vitesses sont très fréquemment d'ordre 1, en raison du passage à travers des membranes biologiques par une diffusion passive ou un phénomène actif non saturable (transport ou métabolisme). Ici, la vitesse de diffusion suit la loi de Fick, qui établit que la vitesse de diffusion est proportionnelle au gradient de concentration entre les deux côtés de la membrane. La constante  $\zeta$  peut être négative ou positive, et représente une constante de vitesse d'absorption, de distribution ou d'élimination. À chaque temps  $t$ , la vitesse est différente et proportionnelle à la concentration au temps  $t$ , contrairement à la constante de vitesse ( $\zeta$ ) qui ne varie pas.

La résolution de l'équation différentielle  $C(t) = \zeta \cdot C(t)^n$  aboutit à une équation de la forme :  $C(t) = C_0 e^{-\zeta \cdot t}$  pour une cinétique d'ordre 1 (1), ou  $C(t) = C_0 - \zeta \cdot t$  pour une cinétique d'ordre 0 (2), avec  $C_0$  la concentration à  $t = 0$ , conventionnellement le moment où l'on administre le médicament.



Modèle à 1 compartiment avec administration en bolus IV.

Modèle à 1 compartiment avec administration extravasculaire.



Modèle à 2 compartiments avec administration en bolus IV.

Modèle à 2 compartiments avec administration extravasculaire.

**Figure 4.** Exemples de modèles PK compartimentaux (en échelle linéaire et logarithmique).

Dans le cas des cinétiques d'ordre 1, son expression par des fonctions exponentielles pourra être linéarisée en coordonnées semi-logarithmiques selon les équations :  $\ln C(t) = \ln C_0 - \zeta \cdot t$  (3). Ainsi, les cinétiques d'ordre 1 sont visibles sur deux graphiques des concentrations en fonction du temps : l'un sur une échelle arithmétique permettant de visualiser une décroissance exponentielle et l'autre sur une échelle semi-logarithmique pour la linéarisation (Figure 4).

## 2.2. Analyse pharmacocinétique non compartimentale et compartimentale

### 2.2.1. Analyse non compartimentale

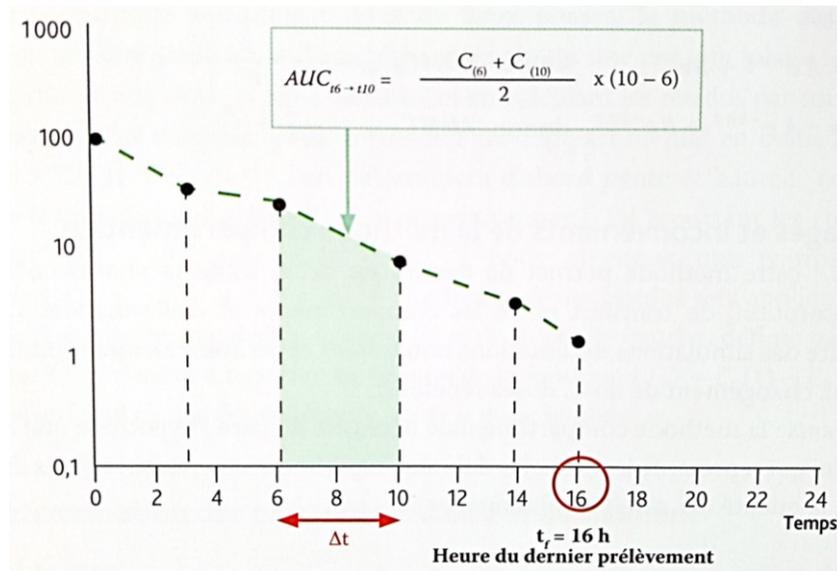
#### a. Détermination de l'AUC par la méthode des trapèzes

Il s'agit d'un calcul de l'aire sous la courbe (AUC) par la méthode des trapèzes. Cette méthode permettra de calculer l'AUC jusqu'au temps de la dernière mesure de concentration que nous appellerons ici  $t_f$  (f pour final) :  $AUC_{0-t_f}$ . Quant à l' $AUC_{0-\infty}$ , elle nécessite une

extrapolation de l'AUC de  $t_f$  à l'infini :  $AUC_{t_f-\infty}$ . L' $AUC_{0-\infty}$  sera la somme de  $AUC_{0-t_f}$  et  $AUC_{t_f-\infty}$  :  $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t_f} + AUC_{t_f-\infty}$ .

#### Calcul de l'AUC entre 0 et $t_f$

Il est possible de calculer l' $AUC_{0-t_f}$ , appelée également « AUC observée », par la méthode des trapèzes linéaire ou log-linéaire. Nous aborderons ici uniquement la méthode des trapèzes linéaires.



**Figure 5.** Calcul de l'AUC observée par la méthode des trapèzes.

Le calcul de l'AUC observé est représenté dans la **Figure 5**. Lorsque  $n$  concentrations plasmatiques sont obtenues du plan expérimental, on observe sur l'échelle arithmétique qu'à partir de ces  $n$  points expérimentaux, l'aire sous la courbe est découpée en  $n-1$  trapèzes. L'aire entre 0 et  $t_f$  sera la somme des aires de chaque trapèze. Plus le nombre de trapèzes et donc de points augmente, plus l'approximation consistant à considérer la courbe entre deux points comme une droite et l'AUC correspondante comme un trapèze sera correcte. Il est donc indispensable de prendre en compte tous les points expérimentaux.

L'aire d'un trapèze (entre deux concentrations mesurées) peut être calculée selon l'équation :  $AUC_{t_i-t_{i+1}} = \frac{C_{(i)} + C_{(i+1)}}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$ . Jusqu'à  $t_f$  l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps peut ainsi être calculée selon l'équation :

$$AUC_{0-t_f} = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{C_{(i)} + C_{(i+1)}}{2} \times (t_{i+1} - t_i)$$

La valeur de  $C_0$  est soit obtenue expérimentalement, soit extrapolée en prolongeant la courbe  $C = f(t)$  jusqu'à l'origine des temps.

#### Calcul de l'AUC entre $t_f$ et l'infini

Ce calcul se fera par extrapolation de la courbe entre  $t_f$  et l'infini. Au dernier temps de mesure  $t_f$ , dans la partie terminale, log-linéaire, de la courbe observée, les concentrations sont décrites par une exponentielle décroissante unique, d'exposant  $\zeta$  et de coefficient  $Z (= C_f)$  :

$$AUC_{t_f-\infty} = \int_{t_f}^{\infty} e^{-\zeta t} dt = \frac{C_f}{\zeta}$$

où  $C_f$  est la concentration observée au dernier temps de prélèvement.

L'aire extrapolée ( $AUC_{t_f-\infty}$ ) ne devra pas excéder 20 % de l' $AUC_{0-\infty}$  sauf exception à justifier. En effet, si elle excède 20 %, il se peut que la durée d'observation n'ait été pas suffisante pour observer l'ensemble des processus ADE.

#### *b. Avantages et inconvénients de la méthode non compartimentale*

##### Avantages

Aucune hypothèse n'est formulée sur un modèle PK pour calculer l'AUC observée. La seule hypothèse introduite dans le calcul concerne l'évolution de la concentration entre deux points de mesure ainsi qu'entre la concentration de  $t$ , à l'infini. C'est une méthode simple et rapide, vis-à-vis des données expérimentales. Cette méthode fait partie des obligations réglementaires lors de la constitution d'un dossier d'AMM et pour les études de bioéquivalence.

##### Inconvénients

Il n'est possible d'obtenir qu'une information générale en l'absence de fonction mathématique. Cette information ne permettra pas une description détaillée des processus à l'œuvre (transferts entre compartiments). De plus, cette méthode ne permettra pas de décrire les profils de concentration en dehors de l'espace d'expérimentation (pas d'interpolation, ni d'extrapolation, ni de simulation). La robustesse des résultats sera directement liée au nombre de points de mesure de concentration. Si le nombre de points est insuffisant ou si les prélèvements s'arrêtent trop précocement, les valeurs de l'AUC et de l'AUMC ne seront pas représentatives de l'évolution de la concentration chez l'individu et les paramètres calculés ne seront pas représentatifs de sa pharmacocinétique.

### 2.2.2. Analyse compartimentale

L'analyse compartimentale consiste à construire un modèle mathématique (le plus simple possible) qui permette de décrire les données expérimentales de concentrations en fonction du temps. Dans ce modèle, on considère l'organisme entier comme un nombre limité de compartiments (1 à 3 en général) dans lesquels le principe actif va se répartir. Chaque compartiment est caractérisé par un volume  $V$  et des constantes de vitesses d'entrée et de sortie.

#### a. Définition des compartiments

Un compartiment est défini comme un espace virtuel de distribution dans lequel le médicament est considéré comme instantanément réparti de manière homogène, c'est-à-dire, la même vitesse d'entrée, même distribution et même vitesse de sortie en tout point du compartiment. Un compartiment ne représente pas un tissu particulier, mais un ou plusieurs tissus où la cinétique du principe actif est similaire. Le compartiment central est le compartiment d'observation, à partir duquel on mesure les variations de quantités ou de concentrations. En plus du compartiment central, l'organisme pourra être représenté par un ou plusieurs compartiments appelés « compartiments périphériques ».

#### b. Les modèles compartimentaux pharmacocinétiques

##### Structure des modèles pharmacocinétiques

Les modèles PK compartimentaux sont décrits ici sous les hypothèses suivantes :

- Les concentrations sont retrouvées de façon homogène au sein du compartiment, à chaque instant ;
- La cinétique du modèle est linéaire et stationnaire, avec les vitesses d'ordre 1, et les constantes de vitesse et les volumes invariants au cours du temps ;
- Les transferts partent ou arrivent uniquement au niveau du compartiment central, y compris les entrées (absorption) et les sorties (élimination) du système (modèles « mamillaires »).

Ainsi, dans un modèle à un compartiment (mono-compartimental), la molécule suit une cinétique homogène dans l'ensemble de l'organisme, alors que pour un modèle à  $n$  compartiments (bi-compartimental, tri-compartimental, etc.), elle se distribue dans deux ou trois espaces cinétiquement distincts, avec un compartiment central et  $n-1$  compartiments périphériques.

### Description mathématique des vitesses

En respectant la loi de conservation de la masse, le modèle structural décrit les vitesses de transfert du principe actif vers ou depuis chacun des compartiments. En PK, les vitesses de transfert sont généralement proportionnelles aux quantités dans le compartiment de départ, d'où les constantes de proportionnalité,  $k$ , toujours positive, appelée « constantes de vitesse ». Pour indiquer le sens de ce transfert, on y attribue un indice, par exemple :  $K_{12}$ , pour le transfert du compartiment 1 au compartiment 2 (constante de vitesse de distribution inter-compartimentale),  $K_{10}$ , ou  $K_e$  pour le transfert du compartiment central vers l'extérieur du système (constante de vitesse d'élimination, « 0 » représentant l'extérieur de l'organisme),  $K_a$  ou  $K_{01}$  pour le transfert de l'extérieur vers le compartiment central (constante de vitesse d'absorption).

### Équations des modèles pharmacocinétiques

Dans chaque compartiment, l'évolution des concentrations (ou des quantités) en fonction du temps peut être représentée par une équation différentielle, dont la résolution permet d'obtenir des fonctions exponentielles. Pour les modèles PK compartimentaux classiques, toutes les fonctions sont obtenues sous forme d'une somme d'exponentielles associées chacune à un coefficient ( $Z$ ) et un exposant ( $\zeta$ , strictement positif) précédé d'un signe moins, de la forme générale :  $C(t) = \sum_i Z_i e^{-\zeta_i t}$ .

Si le médicament est donné par voie intraveineuse bolus, on obtiendra autant d'exponentielles que de compartiments avec tous les coefficients  $Z_i$  positifs. Dans le cas d'une administration extravasculaire, il y aura pour la phase d'absorption une exponentielle supplémentaire, dont le coefficient prendra une valeur négative.

Puisque, graphiquement, chaque exponentielle conduira à une portion linéaire dans un graphique semi-logarithmique, le nombre de compartiments du modèle sera déterminé par le nombre de phases graphiques et donc d'exponentielles décrivant la sortie du principe actif du compartiment central (**Figure 4**). **On ne doit pas confondre la phase graphique, caractérisée par une exponentielle, et la phase pharmacocinétique d'absorption, distribution ou élimination, caractérisée par une ou plusieurs équations différentielles.** Une phase graphique est la résultante de plusieurs phases pharmacocinétiques concomitantes.

Prenons l'exemple d'un modèle mono-compartimental, dans lequel une fonction exponentielle unique décrit la décroissance des concentrations dans le plasma, due à l'élimination du médicament. Lorsque le médicament est administré par voie IV bolus (**Figure 4**),

l'équation sera de la forme :  $C(t) = C_0 \cdot e^{-K_e t}$ , avec  $C_0$  la concentration à  $t=0$ , et  $K_e$  la constante d'élimination du médicament étudié. C'est le seul cas où la correspondance est parfaite entre la phase graphique et la phase pharmacocinétique. Lorsque le médicament est administré par voie extravasculaire, on observe une phase croissante et une phase décroissante. L'équation mathématique décrivant l'évolution des concentrations en fonction du temps dans le cas d'un modèle mono-compartmental sera ainsi de la forme :  $C(t) = -A \cdot e^{-K_a t} + B \cdot e^{-K_e t}$

### *c. Avantages et inconvénients de la méthode compartimentale*

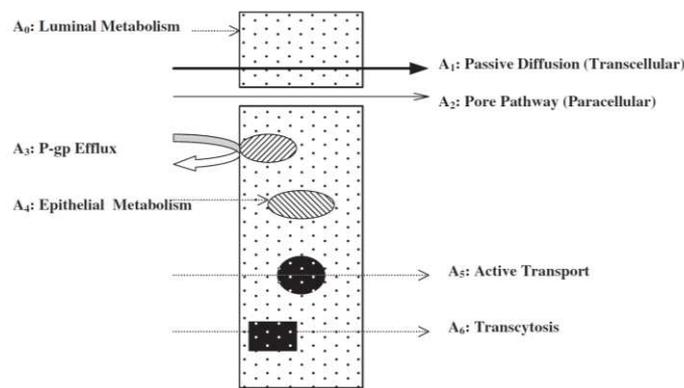
**Avantages :** cette méthode permet de décrire en détail toute la pharmacocinétique : vitesses d'absorption, de transfert entre les compartiments et d'élimination. L'équation permet de faire des simulations de situations non testées expérimentalement (interpolation, extrapolation, changement de dose, doses répétées).

**Inconvénients :** la méthode compartimentale nécessite de faire l'hypothèse que le modèle choisi est celui qui représente le mieux les données expérimentales. Ainsi, le choix du modèle déterminera la qualité des résultats obtenus.

### **2.3. Particularité de l'analyse d'absorption**

Malgré le développement de la PK en tant qu'une spécialité indépendante, la caractérisation de l'absorption d'un médicament reste encore empirique en manque de pertinence physiologique.

Dans la plupart des cas, à la suite d'une administration orale, le médicament traverse l'épithélium gastrointestinal par diffusion passive, mais un transport facilité ou transport actif peut également se produire. Il s'agit d'un processus très compliqué qui se manifeste par des interactions avec l'ensemble de variations physico-chimiques et physiologiques [21,27,28]. Les facteurs potentiels contribuant aux variabilités d'absorption peuvent être le rapport métabolisme/l'efflux pré-systémique, pH/vitesse de vidange gastrique, la mobilité gastro-intestinale, le contenu luminal et l'effet de formulation (dépendance du pH de la solubilité/dissolution, perméabilité et stabilité dans le tube digestif, complexation, etc.) (**Figure 6**).

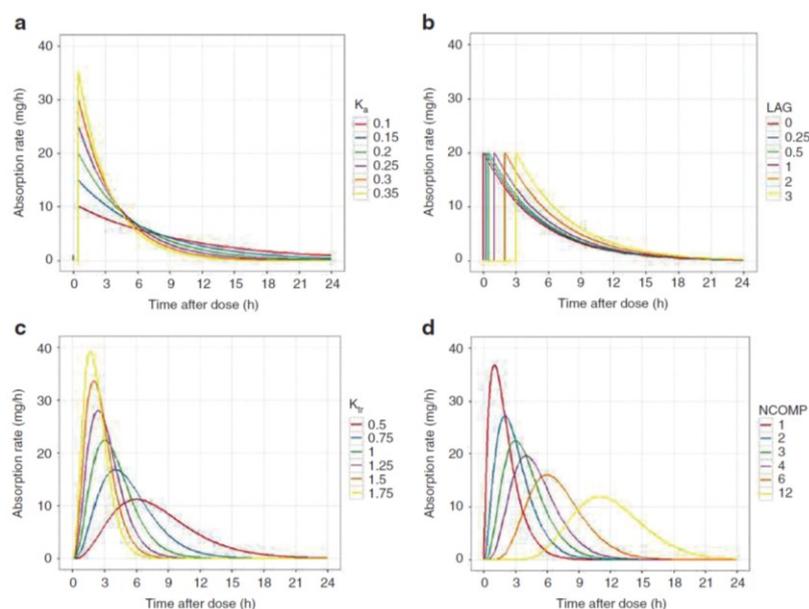


**Figure 6.** Schéma mécanistique de l'absorption gastrointestinale suivant une administration orale.

Il n'existe pas de règles fixes à suivre concernant l'analyse PK de l'absorption dû à sa complexité. Certes, avant d'analyser les données, il est toujours recommandé de tracer le graphique des concentrations plasmatiques en fonction du temps en échelle linéaire et logarithmique. En général, le profil de cinétique d'absorption par voie orale peut être classé en deux groupes : typique et atypique. Le profil typique, quant à lui, peut être classé en absorption d'ordre 1 et d'ordre 0, qui seront discutées ci-suivant. Pour décrire précisément la PK d'absorption, il faut avoir des connaissances préalables sur la vraie cinétique de disposition du médicament, basées sur les données IV.

### 2.3.1. Absorption du 1<sup>er</sup> ordre

Le plus souvent, on fait l'hypothèse que l'absorption orale suit une cinétique du 1<sup>er</sup> ordre. Dans ce cas, la constante d'absorption est facilement obtenue avec une approche simple de modélisation compartimentale. Il est parfois nécessaire pour mieux modéliser l'absorption, d'inclure un **temps de latence ( $T_{lag}$ )** lorsque l'arrivée du médicament dans le sang est retardée. Le délai de la vidange gastrique représente une possible explication de ce retard. Comme les  $T_{lag}$  correspondent à l'apparition retardée mais non progressive du médicament dans le sang, l'instabilité numérique peut se produire, d'où l'intérêt du modèle de compartiments de transit. Ce dernier représente l'absorption par plusieurs compartiments interconnectés, qui se relie avec la même **constante de transfert ( $K_{tr}$ )**. Cette description du profil d'absorption permet d'ajuster le délai d'absorption en modifiant le nombre de compartiments et la constante de transfert.



**Figure 7.** Vitesse d'absorption en fonction du temps de différents modèles d'absorption orale.

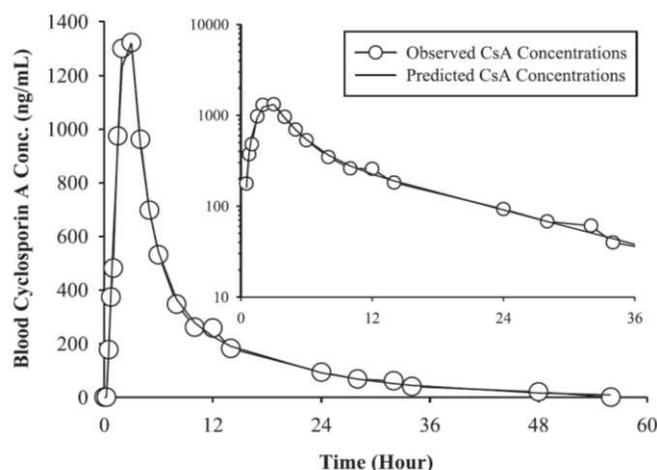
(a) Absorption du 1<sup>er</sup> ordre aux différentes valeurs de la constante d'absorption ( $K_a$ ) avec le même temps de latence (LAG) à 0,5h dans tous les cas. (b) Absorption du 1<sup>er</sup> ordre aux différentes valeurs du LAG avec la même  $K_a$  à 0,5 h<sup>-1</sup> dans tous les cas. (c) Modèle à 3 compartiments de transit aux différentes valeurs de la constante de transit ( $K_{tr}$ ). Noter qu'une constante de transit plus faible diminue la constante d'absorption globale et le délai d'atteindre le pic ( $T_{max}$ ). (d) Modèle à différents nombres de compartiments de transit (NCOMP) mais même constante de transit à 1 h<sup>-1</sup> dans tous les cas. Noter que plus le NCOMP augmente, plus le délai d'absorption est prolongé, donc sa fonction est équivalente à LAG. Dose administrée à 100 mg dans tous les modèles.

Très fréquemment, l'absorption est plus rapide que l'élimination (donc  $K_a > K_e$ ). L'inverse peut être observé si  $K_a < K_e$ , phénomène dit « flip-flop ». Ce phénomène peut se retrouver en cas de non-unicité des constantes de vitesse dans un modèle à 1 compartiment, dont la plus lente peut correspond soit à l'absorption, soit à l'élimination. Par conséquent, des difficultés de calcul peuvent se poser lorsqu'un modèle mono-compartimental est trouvé avec  $K_a \approx K_e$ .

En tout cas, il est prérequis d'étudier le profil de disposition à partir des données IV. En effet, la détermination du profil d'absorption peut être trompeuse si basée seulement sur l'analyse graphique de l'évolution de concentrations avec le temps, en particulier pour un médicament absorbé sur une longue période avec une élimination biexponentielle. Ce profil peut ressembler visuellement un modèle PK à 1 compartiment, puisque la phase de distribution est masquée par une partie d'absorption. Ainsi, des données IV préalable permettent de connaître la vraie distribution et la distinguer de l'absorption.

### 2.3.2. Absorption d'ordre 0

L'absorption du 1<sup>er</sup> ordre s'adapte dans plusieurs cas, mais il existe aussi quelques exceptions. Pour une molécule ayant un profil d'absorption d'ordre 0, les concentrations après la prise orale montent à un pic aigu, puis descendent rapidement sans plateau intermédiaire (**Figure 8**). Le sulfisoxazole, la griséofulvine, l'érythromycine et l'hydrofluméthiazide représentent des médicaments disposant tel profil d'absorption.



**Figure 8.** Cinétique d'absorption d'ordre 0 suivant une administration orale de 300 mg Cyclosporine A chez un sujet sain.

### 2.4. Pharmacocinétique linéaire et non linéaire

Le plus souvent, la PK des médicaments est considérée comme linéaire et stationnaire. La linéarité signifie que l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques fondamentaux (CL, CL métabolique hépatique, Vd, F,  $f_u$ , ...) d'un médicament chez un individu est constant quelle que soit la dose administrée, alors que la stationnarité indique que leurs valeurs restent inchangées sur l'échelle de temps correspondant à son administration. Par conséquent, si un médicament suit une PK linéaire, quand on double (par exemple) la dose chez un patient, l'ensemble des concentrations plasmatiques va doubler (« règle de la règle de trois »). Quand la PK est stationnaire, ces concentrations vont se reproduire à l'identique à l'état d'équilibre après une administration réitérée. L'absence de ces deux caractéristiques rend plus compliquée à la fois l'analyse des données pharmacocinétiques de ces médicaments, mais aussi leur prescription.

Dans le cas d'une PK linéaire (également dite « PK dose-indépendante » ou « PK concentration-indépendante ») :

- Les vitesses sont d'un ordre 1 dans toutes les phases pharmacocinétiques A, D, E (sauf pour la phase d'entrée, lorsque celle-ci est d'ordre 0 et que la vitesse d'entrée dans l'organisme est proportionnelle à la dose dans le système d'administration : par exemple, un implant sous-cutané délivrant de façon constante le principe actif) ;
- Les paramètres PK représentatifs des quantités de médicament dans l'organisme ( $C_0$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{ss}$ ,  $C_{max,ss}$ ,  $C_{min,ss}$ ,  $AUC_0$ ,  $AUC_{0-infini}$ ,  $AUC_0$ , ...) sont proportionnels à la dose administrée ;
- Les paramètres primaires (fondamentaux), à savoir  $F$ ,  $V_d$  et  $CL$ , sont indépendants de la dose administrée et du moment de l'administration.

Les origines de la non-linéarité en fonction de la dose impliquent différents mécanismes dont les principaux sont résumés dans le **Tableau 2**.

La pharmacocinétique est qualifiée de non stationnaire quand un des paramètres PK fondamentaux varie dans le temps. Le terme de pharmacocinétique « temps-dépendante est également utilisé dans ce cas. Ce terme exclut toutes les modifications dans le temps de paramètres PK résultantes d'altération physiopathologiques du patient (par exemple, survenue d'une insuffisance rénale) ou d'autre cause particulière (par exemple, association d'un médicament). Il y a deux processus impliqués dans cette situation : auto-induction enzymatique et inhibition du métabolisme par un métabolite.

**Tableau 2.** Processus à capacité limitée en pharmacologie [21].

Type de processus	Équation	Concentration en médicament	Capacité	Constante d'équilibre libre
Vitesse de métabolisation ( $dQ/dt$ )	$\frac{dQ}{dt} = \frac{V_{max} \times C}{K_m + C}$	$C$ = concentration en substrat au site de l'enzyme	$V_{max}$ = vitesse maximale de métabolisation	$K_m$ = constante de Michaelis- Menten
Vitesse de transport ( $dQ/dt$ )	$\frac{dQ}{dt} = \frac{J_{max} \times C}{K_m + C}$	$C$ = concentration en substrat au site du transporteur	$J_{max}$ = vitesse maximale de transport	$K_m$ = constante de Michaelis- Menten
Liaison aux protéines plasmatiques ( $C_{liée}$ )	$C_{liée} = \frac{n \times Pt \times C_u}{1/K_a + C_u}$	$C_u$ = concentration libre non liée aux protéines plasmatiques	$n \times Pt$ = capacité totale de fixation $n$ = nombre de sites de liaison $Pt$ = concentration en protéines	$K_a$ = affinité du médicament pour les protéines plasmatiques
Liaison à un récepteur ( $B_{liée}$ )	$B_{liée} = \frac{B_{max} \times C_u}{K_d + C_u}$	$C_u$ = concentration libre non liée au récepteur	$B_{max}$ = densité en sites de liaison	$K_d$ = constante de dissociation de la liaison au récepteur

Type de processus	Équation	Concentration en médicament	Capacité	Constante d'équilibre
Effet pharmacologique (E)	$E = \frac{E_{max} \times C_b}{EC_{50} + C_b}$	$C_b$ = concentration du médicament dans la biophase	$E_{max}$ = effet maximal	$EC_{50}$ = concentration en médicament produisant 50% de l' $E_{max}$

### 3. Modélisation PK-PD

Un modèle PK-PD représente de manière simplifiée des processus physiologiques, mais le but ultime n'est pas qu'une description mais une prédiction des événements physiologiques impliqués à l'origine de concentrations et/ou effets observés. Alors, les modèles basés sur le mécanisme (mécanisme-dépendant) sont préférables pour décrire les observations et favoriser la connaissance sur les processus biologiques sous-jacents, donc extrapoler aux autres situations cliniques.

Les données PK et PD, ainsi que le lien entre elles, peuvent être modélisées séparément ou simultanément. Dans la plupart des cas, une approche de modélisation pas-à-pas et subséquente est souvent préférable pour éviter des pièges dues à un manque de données PD, qui perturbent le choix du modèle le plus pertinent.

Il est cependant nécessaire de tester la validité du modèle, qu'il soit mécanisme-dépendant ou descriptif, dans différentes conditions, par exemple avec plusieurs schémas posologiques et voies d'administration. Il est indispensable de s'assurer de la bonne estimation des paramètres dose- et temps-dépendants comme l' $E_{max}$  et  $EC_{50}$  avec une procédure de validation rigoureuse, dans le but prédictif de la modélisation.

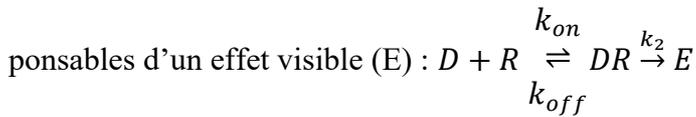
#### 3.1. Relation concentration (PK)/effet (PD)

En général, un modèle PK/PD est composé d'une section PK (vue précédemment) et d'une section PD. L'approche paramétrique est la méthode la plus fréquemment utilisée [20–22].

Le modèle PD relie les concentrations obtenues du modèle PK aux effets observés. Dépendant du mécanisme impliqué, il peut consister en une ou plusieurs éléments de transduction et de réponse qui évoquent l'effet éventuellement observé de façon directe ou indirecte par de nombreuses étapes.

Dans la situation la plus simple, l'effet est lié directement aux concentrations au site d'effet et dans le plasma à l'état d'équilibre. C'est le cas pour tous les médicaments d'action directe et réversible, où les concentrations plasmatiques mesurées représentent l'entrée de données pour la relation PK-PD.

La relation PK-PD est un élément central d'un modèle PD. Les 4 relations PK-PD fondamentales ont l'origine de la théorie du récepteur [21,22,29]. La liaison d'un médicament (D) à son récepteur spécifique (R) forme un complexe médicament-récepteur (DR). L'altération de ce complexe génère une séquence de réponses immédiates ou retardées responsables d'un effet visible (E) :



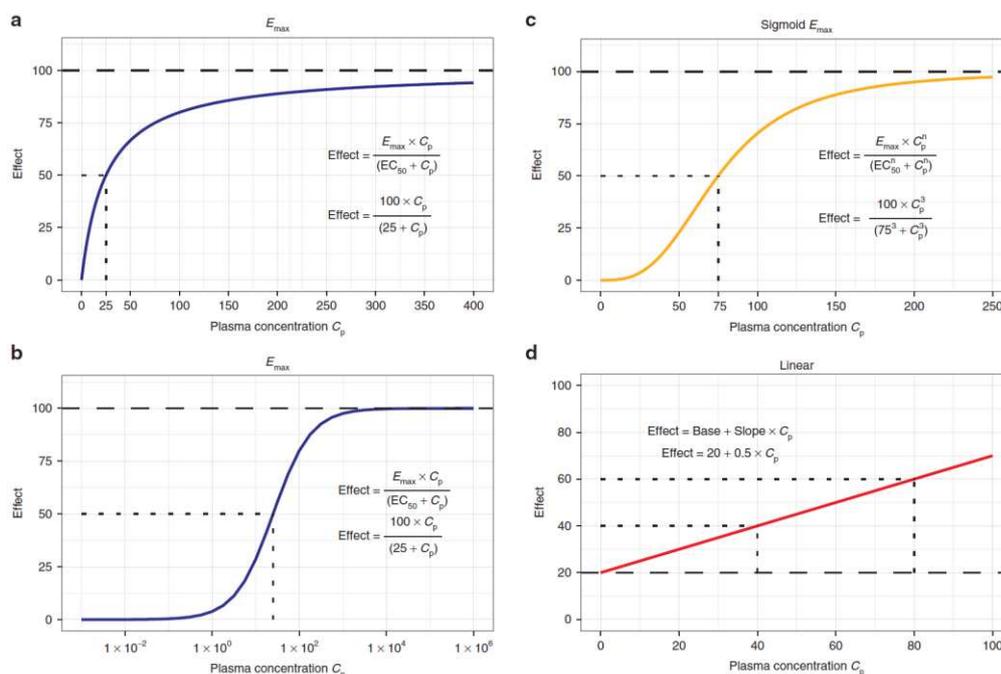
Il se peut que la liaison soit irréversible (par exemple entre la phénoxybenzamine et le récepteur  $\alpha$ -adrénergique), mais il s'agit typiquement d'un processus dynamique avec une nette concentration du complexe médicament-récepteur résultant d'un équilibre entre la vitesse de sa formation ( $k_{on}$ ) et dissociation ( $k_{off}$ ). Comme démontrée par l'équation d'équilibre chimique classique, le ratio de concentrations du récepteur libre [R] sur récepteur occupé [DR] est fonction de la concentration du médicament [D] et du ratio  $K_d = k_{off}/k_{on}$  (appelé constante de vitesse de dissociation du récepteur) :  $\frac{[R]}{[DR]} = [D] \times K_d$  (2).

Comme  $K_d$  est constante, on peut considérer que l'augmentation de la concentration du médicament [D] (ou C) va diminuer [R] et augmenter [DR], donc augmenter l'effet. Si C est trop élevée, les récepteurs sont saturés ; par conséquent, une augmentation de C ne produit pas d'effet supplémentaire. Ainsi, il existe un effet maximal ( $E_{max}$ ) pour tous les médicaments.

### 3.1.1. Relation $E_{max}$ sigmoïde

L'expression (2) est l'origine d'une équation générale pour la relation concentration-effet dite relation  $E_{max}$  sigmoïde :  $E = \frac{E_{max} \times C^n}{EC_{50}^n + C^n}$  (3).

Dans ce cas,  $n$  représente le nombre de molécules médicamenteuses liées à chaque récepteur,  $K_d$  exprimé comme  $EC_{50}$ , concentration à laquelle l'effet est égal à la moitié d' $E_{max}$ . La forme de la courbe concentration-effet exprimée par l'équation (3) est résumée dans la **Figure 9**. Le paramètre  $n$ , appelé coefficient de « Hill », impacte la « raideur » de la relation concentration-effet. Lorsque  $n$  est élevé ( $>5$ ), cette relation peut devenir tellement raide que l'effet est fonctionnellement présent ou absent (c'est-à-dire  $EC_{50}$  représente le seuil de concentration effective du médicament).



**Figure 9.** Relations concentration–effet fondamentales.

(a) Relation  $E_{max}$  provenant de la théorie du récepteur où 1 molécule se fixe à 1 récepteur. La moitié d’ $E_{max}$  est atteinte à la concentration  $EC_{50}$ . (b) Même relation sur une échelle plus large en logarithme de concentration. (c) Relation  $E_{max}$  sigmoïde provenant de la théorie de récepteur en présence d’une inhibition ou stimulation allostérique de liaison. Le coefficient de Hill régule la raideur du milieu de la courbe. (d) Relation linéaire, semi-empirique mais parfois substitut de la relation  $E_{max}$  si la gamme de doses est suffisamment étroite et que l’effet est beaucoup inférieur à  $E_{max}$ .

### 3.1.2. Relation $E_{max}$

Lorsqu’une seule molécule médicamenteuse se fixe sur chaque récepteur ( $n=1$ ), il est possible de transformer l’équation (3) en  $E = \frac{E_{max} \times C}{EC_{50} + C}$  (4). Malgré son origine de la théorie du récepteur, en pratique, le paramètre  $n$  est souvent introduit pour améliorer l’ajustement des données. Par conséquent, si (4) permet d’ajuster les données, il peut y avoir un intérêt de tester (3) avec la valeur initiale de  $n$  à 1 et un intervalle de variation plausible, par exemple entre 0,1 et 10. Il est rarement possible d’estimer avec précision la variabilité interindividuelle de ce paramètre.

### 3.1.3. Relation linéaire

Dans le cas où  $C$  est beaucoup plus faible que  $EC_{50}$ , (4) peut être encore transformée :  $E = \frac{E_{max}}{EC_{50}} \times C$ . Ceci représente le segment apparemment linéaire de la relation concentration-effet, dont la pente est approximée à  $E_{max}/EC_{50}$ . Cette relation linéaire est descriptive des études où la gamme de doses utilisées est relativement étroite, donc seulement utile pour plutôt interpoler qu’extrapoler l’effet du médicament à partir des doses administrées.

### 3.1.4. Relation log-linéaire

L'effet du médicament peut être exprimé en fonction du log de concentration. Cependant, cette relation n'est pas représentative en cas d'annulation de C ou d'une modélisation d'effet de base ou placebo. En revanche, la relation log-linéaire peut être la seule solution pour des données présentant une variabilité intrinsèque très élevée (par exemple, des cytokines).

A noter que toutes les relations concentration-effet discutées précédemment doivent être utilisées avec précaution lors de l'extrapolation en dehors de données utilisées pour développer le modèle.

### 3.2. Effet additif et proportionnel

Dans plusieurs cas, l'effet a une **valeur de base** (prétraitement), d'où l'intérêt de considérer la relation entre l'effet du médicament et la valeur de base ( $E_{base}$ ). Par exemple, la relation concentration-effet linéaire peut être soit additive (7) soit proportionnelle (8). Pour la relation proportionnelle, ce qui la distingue du modèle additif, c'est qu'un effet de base plus important est associé à un effet du médicament plus élevé.

$$E = E_{base} + E_{médicament} = E_{base} + Pente \times C \quad (7)$$

$$E = E_{base} \times (1 + E_{médicament}) = E_{base} + E_{base} \times Pente \times C \quad (8)$$

### 3.3. Effet de l'association de médicaments

Alors que la connaissance de la relation PK-PD nécessite des données sur le médicament administré seul, en pratique clinique, la majorité des médicaments sont donnés en association. Il est donc aussi important d'étudier l'interaction PD des médicaments, notamment pour les molécules qui partagent le même récepteur ou composant PD.

L'association des effets peut être additive ou synergique. En outre, le modèle Emax est modifiable pour s'adapter aux antagonismes compétitif et non compétitif. Les équations expliquant différentes interactions PD sont résumées dans **Tableau 3**.

**Tableau 3.** Équations de différentes interactions PD.

Association	Équation
Antagonisme réverse	$E = \frac{E_{max} \times C}{EC_{50} + C} - \frac{I_{max} \times C_i}{IC_{50} + C_i}$
Antagonisme compétitif	$E = \frac{E_{max} \times C}{EC_{50} + \frac{EC_{50}}{IC_{50}} C_i + C}$

Association	Équation
Antagonisme non compétitif	$E = \frac{E_{max} \times IC_{50} \times C}{EC_{50} \times IC_{50} + C \times IC_{50} + C_i \times EC_{50} + C \times C_i}$
Agonisme partiel	$E = \frac{E_{max} \times IC_{50} \times C + I_{max} \times EC_{50} \times C_i}{EC_{50} \times IC_{50} + C \times IC_{50} + C_i \times EC_{50}}$

### 3.4. Classification de modèles PD continus

Il existe plusieurs modèles PD continus qui se distinguent par un endroit où la relation concentration-effet guide le processus PD ou la manifestation PD elle-même. Il n'est pas toujours possible de modéliser parfaitement les données PD, mais au mieux possible avec un modèle physiologiquement pertinent.

La sélection du modèle dépend du type de données et la façon dont elles sont mesurées. Un modèle PD continu bien construit permettra de simuler l'évolution complète au cours du temps de l'effet du médicament, donc de savoir à quel moment avoir le début, le pic et l'équilibre de l'effet du médicament, ainsi qu'évaluer l'efficacité thérapeutique.

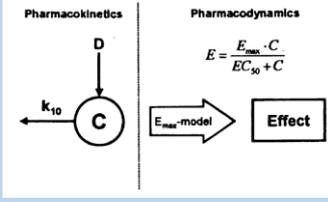
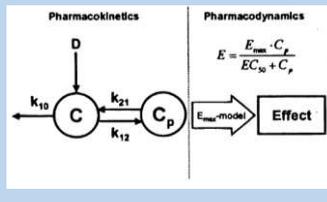
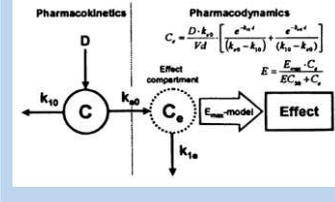
#### 3.4.1. Modèle à lien direct ou indirect

Alors que les concentrations sont souvent mesurées dans le plasma, l'entrée du système de réponse est produite par les concentrations au site d'effet. Le lien entre les concentrations du médicament dans le plasma et au site d'effet peut rester inchangé ou varier avec le temps.

A l'état d'équilibre, les concentrations dans le plasma et au site d'effet sont en équilibre, ce qui se traduit par un rapport de concentrations constant. Cependant, dans des conditions de non équilibre, le rééquilibrage de ces concentrations peut se ralentir dû à la distribution du médicament. En effet, le délai de distribution conduit à la variation du rapport de concentrations au cours du temps, d'où le décalage de l'évolution des concentrations mesurées et des effets observés. Ainsi, le pic de concentrations apparait avant celui des effets, alors que les effets augmentent malgré la diminution de concentrations plasmatiques, et persistent au-delà des concentrations nulles. Ceci est représenté par une hystérèse contre-horaire sur le graph de l'effet en fonction de la concentration.

Ce critère sur le lien entre les concentrations dans le plasma et au site d'effet est utilisé pour classer des modèles PK-PD en lien direct ou indirect.

**Tableau 4.** Modèle PK-PD à lien direct vs. indirect.

Modèle	Lien direct	Lien indirect	
Représentation graphique			
Descriptions	<p>Concentrations plasmatiques mesurées reliées directement aux concentrations au site d'effet ;</p> <p>Équilibre de concentrations rapidement atteint et constant ;</p> <p>Pic de concentrations obtenu au même moment que celui d'effets (aucune hystérèse)</p>	<p>Décalage temporel entre les concentrations et les effets (hystérèse) due au délai de la distribution du médicament</p> <p>Dans un <b>compartiment PK périphérique</b> d'un modèle multi-compartimental (exceptionnelle)</p>	<p>Dans le <b>compartiment</b> (hypothétique) <b>d'effet</b>, en concentration du médicament qui est négligeable et responsable de l'effet. Compartiment paramétré par la constante <math>K_{e0}</math> d'ordre 1, possiblement relié au compartiment PK central ou périphérique</p>
Exemples	<p><i>Racine-Poon et al. (1997)</i> : concentration sérique d'anticorps CGP51901 et réduction d'IgE libre humaine</p> <p><i>Auler et al. (1997)</i> : concentration plasmatique du diclofénac et échelle visuelle analogique de la douleur</p>	<p><i>Hochhaus et al. (1992)</i> : concentration du fénotérol (modèle PK tri-compartimental) et effet pulmonaire et cardiaque ;</p> <p><i>Kramer et al (1979)</i> : concentration de la digoxine (modèle PK tri-compartimental) et changement électromécanique systolique corrigé à la fréquence cardiaque</p>	<p><i>Dingemanse et al. (1997)</i> : effet EEG de la benzodiazépine d'action courte Ro 48-6791 ;</p> <p><i>Salazar et al. (1997)</i> : concentration plasmatique de d-sotalol et prolongation de l'intervalle QTc</p>

### 3.4.2. Modèle de réponse directe ou indirecte

En fonction des mécanismes physiologiques impliqués, l'effet observé peut être relié à la concentration au site d'effet de façon directe ou secondaire à une ou plusieurs étapes intermédiaires.

**Tableau 5.** Modèle PK-PD de réponse directe vs. indirecte.

Modèle	Réponse directe	Réponse indirecte
Représentation graphique		
Descriptions	Cf. Modèle à lien direct/lien indirect à l'intermédiaire	Décalage temporel entre les concentrations et les effets (hystérèse contre-horaire) secondaire à une synthèse ou dégradation d'une substance endogène. Modèle caractérisé par une constante d'ordre 0 ( $k_{in}$ ) pour la production de réponse et d'ordre 1 ( $k_{out}$ ) pour la dégradation. Réponse régulée par la concentration au site d'effet en stimulant ou inhibant la $k_{in}$ ou $k_{out}$ .
Exemples	d'un compartiment PK périphérique	<p><i>Nagashima et al. (1969)</i> : effet anticoagulant de la warfarine médié par le changement en vitesse de synthèse d'activité du complexe prothrombine ;</p> <p><i>Dayneka et al. (1993)</i> : comparaison de 4 modèles pharmacodynamiques de base de réponse indirecte ;</p> <p><i>Wakelkamp et al (1998)</i> : sélection du modèle en cas de délai entre l'effet et la concentration pour le furosémide ;</p> <p><i>Rohatagi et al. (1996)</i> : effet sur le cortisol plasmatique de la fluticasone propionate par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ;</p> <p><i>Jusko et al. (1998)</i> : effet sur le taux d'acétylcholine neuromusculaire chez les patients myasthéniques sous pyridostigmine par inhibition de l'acétylcholine estérase.</p>

### 3.4.3. Modèle à lien souple ou dur

Les modèles PK-PD peuvent se différer par la façon dont ils sont établis en utilisant l'information obtenue sur les concentrations et les effets, ainsi que les données expérimentales supplémentaires en vue du mécanisme sous-jacent.

**Tableau 6.** Modèle à lien souple vs. dur.

Modèle	Lien souple	Lien dur
Représentation graphique	<p><b>a</b> Soft Link</p>	<p><b>b</b> Hard Link</p>
Descriptions	<p>Données de concentrations et d'effets exigées pour définir le lien entre la PK et la PD, donc flux d'information bidirectionnel ;</p> <p>Compartiment d'effet possiblement responsable du mauvais ajustement des données ; représentatif du modèle si simplement descriptif de l'hystérèse de la relation concentration-effet ;</p> <p>Modèle plutôt descriptif</p>	<p>Données PK et d'autres informations supplémentaires sur le mécanisme d'action (affinité du récepteur, concentration inhibitrice minimale de l'antibiotique, etc.) préalablement impliquées dans la prédiction de l'effet au cours du temps, donc flux d'information unidirectionnel ;</p> <p>Modèle prédictif (basé sur le mécanisme d'action)</p>
Exemples		<p><i>Derendorf et al. (1993)</i> : analyse pharmacodynamique des corticostéroïdes reposée sur l'étude des récepteurs ;</p> <p><i>Nix et al. (1997)</i> : effet de l'interaction pharmacodynamique du céfotaxime et de l'ofloxacine sur l'aire inhibitrice sous la courbe, basée sur les concentrations et le titre inhibitrice dans le sérum ultrafiltré.</p>

#### 3.4.4. Modèle temps-dépendant ou indépendant

Les modèles PK-PD se distinguent aussi par la dépendance du temps de leurs paramètres PD.

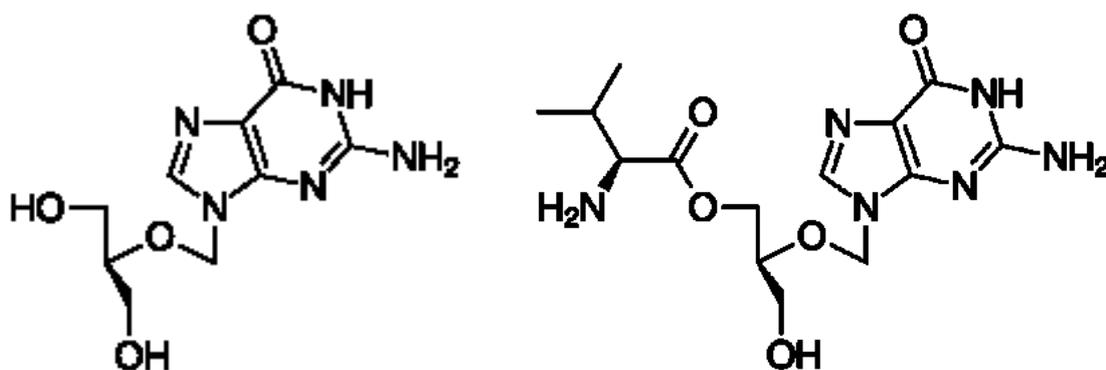
**Tableau 7.** Modèle temps-dépendant vs. indépendant.

Modèle	Temps-indépendant	Temps-dépendant
Représentation graphique		
Descriptions	Paramètres PD constants au cours du temps	<p>Paramètres PD varie avec le temps sans modification de concentrations au site d'effet ;</p> <p>Changement de sensibilité aux mêmes concentrations :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilité diminuée (tolérance) : effet produit moins important que précédemment en raison (1) d'une réduction en nombre de récepteurs, (2) en affinité du récepteur ; donc hystérèse horaire représentant la relation concentration-effet ;</li> <li>• Sensibilité augmentée (sensibilisation) : réponse augmentée aux mêmes concentrations résultant une hystérèse contre-horaire pour la relation concentration-effet ;</li> </ul>
Exemples	Tous les modèles présentés précédemment	<p>(1) <i>Jonkers et al. (1995)</i> : effet hypokaliémiant de l'antagoniste <math>\beta_2</math> terbutaline ;</p> <p>(2) <i>Meibohm et al. (1997)</i> : inhibition du cortisol endogène sous traitement prolongé par triamcinolone acétonide.</p>

#### 4. Pharmacocinétique du ganciclovir

##### 4.1. Ganciclovir : indications thérapeutiques et posologie

Le GCV par voie intraveineuse (IV) est indiqué pour un traitement curatif ou préventif des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés [31] (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse), alors que la forme orale (vGCV) est indiquée dans le traitement d'attaque et d'entretien de la rétinite à CMV chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), ainsi qu'en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. La dose utilisée serait soit 5 mg/kg/12 heures en traitement curatif, soit 5 mg/kg/24 heures en prophylaxie.



**Figure 10.** Ganciclovir et valganciclovir.

Le valganciclovir (vGCV) est un L-valyl ester (prodrogue) du GCV (**Figure 10**) [32]. Sur le plan thérapeutique, un traitement par le vGCV oral à la posologie de 900 mg/12 heures équivaut à un traitement par le GCV administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg/12 heures.

#### **4.2. Pharmacocinétique du ganciclovir**

D'après les données dans le dossier d'AMM, suivant une administration orale de vGCV, la biodisponibilité du GCV identifiée est d'environ 60 % (meilleure avec les repas) [32]. Après la prise orale, le vGCV est rapidement et largement métabolisé en GCV par des estérases intestinales et hépatiques. Le GCV se distribue avec un volume de distribution à l'état d'équilibre compris entre 0,54 et 0,87 l/kg [31,32]. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, entre 1 et 2 % pour des concentrations de GCV de 0,5 et 51 µg/ml. L'élimination se fait principalement par excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active de GCV sous forme inchangé. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, plus de 90 % de la dose de GCV administrée par voie IV est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivant l'administration. Il a été montré que la demi-vie était de  $2,73 \pm 1,29$  (n=6) à  $3,98 \pm 1,78$  heures (n=8) chez des sujets sans altération de la fonction rénale.

Le premier travail porte sur la pharmacocinétique (PK) du GCV et du vGCV chez l'enfant. Pour introduire ce travail, nous avons fait une bibliographie des études PK existant chez l'enfant transplanté.

##### **4.2.1. Pharmacocinétique chez l'adulte**

Nous passerons rapidement sur les études adultes, qui sont rapportées de façon très détaillée dans l'article de Franck et al. récemment publié dans *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [33]. Vingt-six publications comprenant 35 [1-372] patients dont 8 articles de

PK de population ont été sélectionnées, 2/3 des études portaient sur des patients transplantés rénaux, les autres sur des sujets transplantés hépatiques, cardiaques, pulmonaires, de CSH, et de greffes mixtes. La PK plasmatique du GCV dans le plasma est le plus souvent décrite par des modèles à 2 compartiments ; seules 2 études ont utilisé un modèle à 1 compartiment [34,35]. L'absorption orale du vGCV est le plus souvent modélisée par une absorption d'ordre 1 avec un temps de latence pour décrire l'absorption rapide par le transporteur peptidique intestinal PEPT1 et l'hydrolyse de vGCV en GCV dans la paroi gastro-intestinale [36]. L'élimination du GCV est souvent décrite par une élimination du premier ordre, qui est cohérente avec la filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire avec environ 90 % du GCV récupéré sous forme inchangée dans les urines en 24h [37].

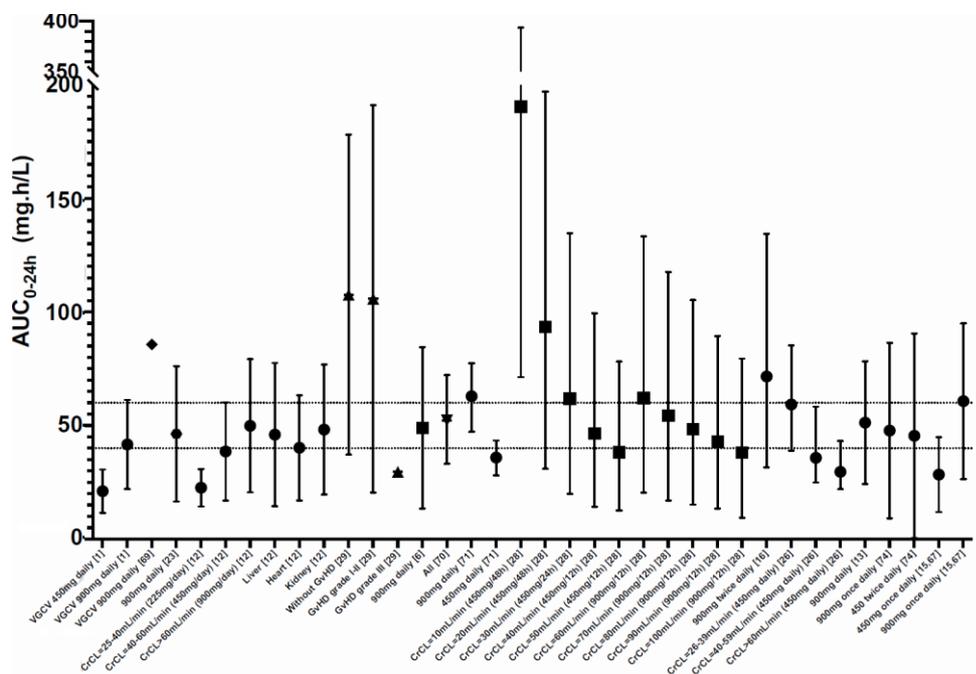
Un seul modèle PK de population a montré une relation significative entre le type de greffe d'organe solide et les paramètres PK de population : les patients transplantés rénaux éliminaient plus rapidement le ganciclovir que les patients ayant reçu une greffe pulmonaire/hépatique ou cardiaque (1,68, 1,17 et 0,86 L/h, respectivement). Ce phénomène a été expliqué par l'effet des traitements immunosuppresseurs, dont la cyclosporine, responsable de la diminution du débit plasmatique rénal est reçue uniquement par les receveurs de greffe cardiaque [38]. Concernant l'effet sur les paramètres secondaires, 2 études n'ont pas observé de différences de l'exposition [39] ou de concentrations résiduelles [40] entre les organes.

Parmi les covariables, le poids corporel et le sexe ont été fréquemment rapportés pour expliquer la variabilité interindividuelle sur les clairances et/ou les volumes de distribution. La clairance de la créatinine (CLCr), ou le taux de filtration glomérulaire (DFG) estimé à l'aide des formules de Cockcroft-Gault ou MDRD, représente une des covariables les plus fréquemment utilisées pour décrire la variabilité interindividuelle de la clairance du GCV, ce qui est cohérent avec l'élimination rénale du GCV.

Ceci implique un ajustement de doses chez les patients insuffisants rénaux. Deux études ont rapporté la PK du vGCV dans cette population. Wiltshire [41] et Manuel [42] ont montré que des doses réduites de vGCV à 225 mg, recommandées par le fabricant, pourraient conduire à des expositions insuffisantes chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée à sévère (DFG = 25-40 mL/min), comparé aux patients avec DFG supérieure. Ainsi, la réduction de doses chez ces sujets doit être associée à un STP systématique. Pour le GCV IV chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, l'adaptation de doses,

selon les recommandations du fabricant, a produit des expositions comparables ou plus élevées, et des concentrations maximales plus faibles que les sujets ayant une fonction rénale normale [43,44].

Peu d'études ont rapporté l'effet de la maladie gastro-intestinale du greffon contre l'hôte (GvHD) ou de la mucoviscidose sur la PK et l'exposition au GCV [42,45]. La GvHD de grade I-II n'a pas semblé affecter l'absorption intestinale du vGCV ni les autres paramètres PK ; un seul cas de GvHD grade III avec malabsorption a été rapporté avec une diminution de l'exposition au GCV [45] (**Figure 11**). Les données PK du GCV chez les sujets transplantés pulmonaires atteints d'une mucoviscidose sont rares, mais ne semble pas montrer de modifications des paramètres PK [40].



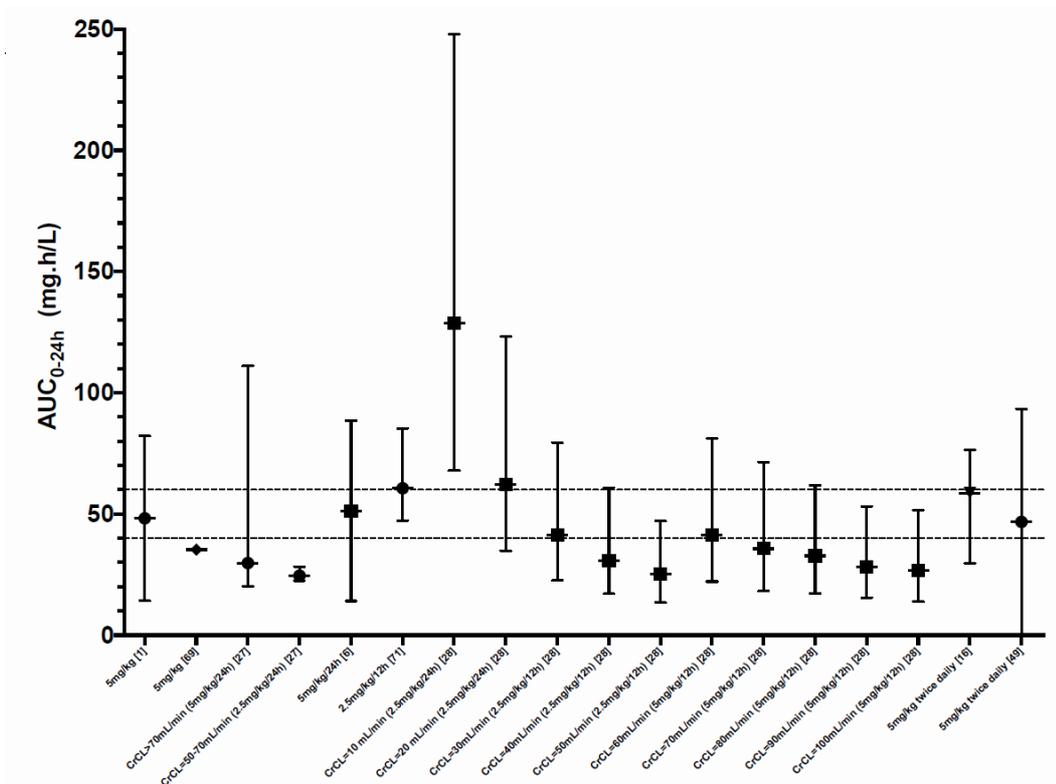
**Figure 11.** AUC0-24h observée par étude après une administration orale du vGCV chez l'adulte [33].

Sur le graphique sont représentés les zones considérées comme efficace pour un traitement prophylactique ( $AUC_{0-24h}$  entre 40 et 60  $mg \cdot h / L$ ). À remarquer que la variabilité interindividuelle des expositions est extrêmement importante. En effet, pour une même dose, les expositions peuvent varier largement, de 1 à 6 fois la valeur dans certaines études. Ainsi, dans chaque étude, seul 1/4 à 1/3 des patients sont dans l'intervalle thérapeutique souhaité.

La plupart des études ont été menées avec des doses préventives en une prise par jour. Elles montrent que lorsque la fonction rénale est normale, la dose orale de vGCV de 900 mg/24 heure permet d'atteindre des expositions préventives [41,46,47]. Les expositions obtenues avec l'étude de Caldés [44] sont plus faibles, en effet avec la dose de 900 mg/12h,

les expositions sont proches de celles en 1 fois/jour dans les autres études. En revanche, dans l'étude de Einsele et al [45], chez les patients ont reçu 900 mg/12h, les AUC produites sont bien des expositions préventives (entre 80 et 120 mg\*h/L).

Concernant les insuffisants rénaux, ces études montrent qu'avec un DFG au-dessus de 60 mL/min, la dose de 900 mg soit la mieux adaptée et qu'entre 25 et 60 mL/min, 450 mg/24 heures suffisent. Très peu de données sont rapportées pour les patients insuffisants rénaux sévères (DFG en dessous de 25 mL/min), les doses testées sont des doses par 48 heures. Cela soulève la question de la dose à administrer, est-il préférable de maintenir la dose de 450 mg et de l'administrer toutes les 48 heures ou vaut-il mieux administrer 225 mg/24h. Si l'on administre toutes les 48h, cela signifie que l'exposition sera beaucoup plus importante au cours des 24 premières heures qu'au cours des 24 suivantes. En revanche, elle sera la même pour une administration toutes les 24 heures, ce qui permettrait beaucoup plus facilement de l'optimiser lors d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP).



**Figure 12.** AUC<sub>0-24h</sub> observée par étude après une administration IV du GCV chez l'adulte [33].

Des résultats comparables sont retrouvés pour la voie IV (**Figure 12**). Ainsi, la dose de 5 mg/kg/jour semble suffisante pour atteindre des AUC préventives [48,49], alors que

des doses de 5 mg/kg/12 heures semblent nécessaire pour atteindre ces expositions [35,44]. Concernant les insuffisants rénaux, si la dose de 5 mg/kg/12 heures pourrait suffire à partir d'une CLCr de 60 mL/min, une demi-dose semble suffisante entre 30 et 60 mL/min et une dose de 2,5 mg/kg/jour pour les 20 mL/min. La même question que précédemment se pose pour les patients dont CLCr<20 mL/min quant à la modification de la fréquence d'administration versus la dose administrée.

#### ***4.2.2. Pharmacocinétique chez l'enfant***

Vingt-et-une études PK incluant 33 [3-119] patients âgés de 0 à 20,5 ans ont été sélectionnées, dont 13 réalisées avec une approche de population [48,50–56]. Les patients transplantés étaient receveurs du rein, foie, cœur, rein-foie, poumon, rein-pancréas, intestin ou pancréas et une étude chez les patients greffés de CSH [36]. Plusieurs études ont porté sur les nouveau-nés ayant un CMV congénitale, une étude publiée récemment chez des enfants en réanimation. Ces données sont rassemblées dans le **Tableau 8**.

**Tableau 8.** Résumé des études PK du ganciclovir chez l'enfant dans la littérature.

Étude	Caractéristiques de la population d'étude	Type d'étude	Nbr de sujets (n)	Indication	Schéma de posologie	Type de greffe	Analyse PK	Paramètres PK principaux	Paramètres PK secondaires
Jacqz-Aigrin (1992) [57]	3 enfants (9, 11 et 16 ans)	Rétrospectif	3	Traitement curatif	Adapté à la fonction rénale	Rénal	Non compartimentale (NC)	CL=20, 45 et 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> (équivalente à 0,4, 1,1 et 2,2 mL/min/kg), Vd=0,4, 0,8 et 0,7 L	t <sub>1/2</sub> =23,7, 9,9 et 3,9 heures
Trang (1993) [58]	Age= [2-49] jours WT= [3,4-9,8] kg	Rétrospectif	27	Traitement curatif	Dose IV unique sur 1h du GCV à 4 ou 6 mg/kg	Non	NC et compartimentale (modèle à 1 compartiment, absorption d'ordre 0, élimination du 1 <sup>er</sup> ordre)	Vd=669±70 mL/kg (à 4 mg/kg), 749±59 mL/kg (à 6 mg/kg) ; CL=189±28 mL/h/kg (à 4 mg/kg), 213±21 mL/h/kg (à 6 mg/kg) ; Covariable : poids (WT) sur Vd, âge sur CL	t <sub>1/2</sub> =2,4 h
Zhou 1996 [54]	Nouveau-nés CLCr=50,6 [27,5-143,0] mL/min/1,73 m <sup>2</sup> WT=3,5 [1,56-4,46] kg	Prospectif (phase I-II)	27	Traitement curatif	Dose IV unique sur 1h du GCV à 4 ou 6 mg/kg	Non	PK de population ; Modèle à 1 compartiment	CL (L/h) = 0,262 + 0,00271×CLCr ; V (L) = 0,627 + 0,437×WT ; Covariable : CLCr sur CL, WT sur V	t <sub>1/2</sub> =2,35±0,57h pour 1,56 kg ; 4,62±1,11 h pour 4,46 kg
Frenkel (2000) [59]	Âge = 7.4 [0.5 – 16.9] years	Prospectif	36	Traitement curatif	J1-J2 : GCV IV 5 mg/kg ; J3 : GCV oral 10, 20, 30, 40 ou 50 mg/kg toutes les 8 heures.	Non (co-infection à HIV)	NC	CL/F (L/h/kg) : 5 mg/kg IV : 0,3 [0,27-0,32] ; 10 mg/kg oral : 4,8 [2,0-11,7] ;	5 mg/kg IV : C <sub>max</sub> =6,6 µg/mL [5,8-7,3], AUC <sub>0-∞</sub> =17,1 µg*h/mL [14,8-19,2] ;

								<p><b>20 mg/kg oral</b> : 5,8 [4,3-7,6] ;</p> <p><b>30 mg/kg</b> : 6,6 [5,2-8,4] ;</p> <p><b>40 mg/kg</b> : 7,0 [5,4-9,1] ;</p> <p><b>50 mg/kg</b> : 6,8 [4,1-11,1]</p>	<p><b>10 mg/kg oral</b> : C<sub>max</sub>= 0,3 µg/mL [0,1-0,8], AUC<sub>0-∞</sub>=2,1 µg*h/mL [0,2-4,0] ;</p> <p><b>20 mg/kg oral</b> : C<sub>max</sub>= 0,7 µg/mL [0,4-0,9], AUC<sub>0-∞</sub>=3,5 µg*h/mL [2,4-4,6] ;</p> <p><b>30 mg/kg oral</b> : C<sub>max</sub>= 0,6 µg/mL [0,5-0,8], AUC<sub>0-∞</sub>=4,7 µg*h/mL ([3,7-5,7]) ;</p> <p><b>40 mg/kg oral</b> : C<sub>max</sub>= 1,0 µg/mL [0,8-1,2], AUC<sub>0-∞</sub>=5,7 µg*h/mL [4,3-7,1] ;</p> <p><b>50 mg/kg oral</b> : C<sub>max</sub>= 1,4 µg/mL [0,6-2,1], AUC<sub>0-∞</sub>=7,0 µg*h/mL [3,5-10,5]</p>
Zhang (2003) [60]	<p>Âge = 11,0 ±3,9 ans G/F=4/7 Créatininémie=91±36 µmol/L</p>	Prospectif	11	Traitement préemptif	GCV 5 mg/kg IV sur 1 heure toutes les 12 heures pendant 15 jours, puis 50 mg/kg GCV oral toutes les 12 heures pendant 3 mois	Rénal	NC	<p><b>CL<sub>IV</sub></b>=0,13±0,05 L/h/kg ; <b>CL<sub>orale</sub>/F</b>= 2,97±1,42 L/h/kg ;</p> <p><b>F</b>=4,9±1,2%</p>	<p>C<sub>max (IV)</sub>= 11,77±2,82 µg/mL, C<sub>0 (IV)</sub>= 0,84±0,66 µg/mL, C<sub>ss (IV)</sub>= 3,52±1,46 µg/mL, AUC<sub>0-12h (IV)</sub>= 42,29±17,57 µg*h/mL ;</p> <p>C<sub>max (orale)</sub>= 2,70±1,07 µg/mL, C<sub>0 (orale)</sub>= 1,08±0,68 µg/mL, AUC<sub>0-12h (orale)</sub>= 18,97±9,36 µg*h/mL</p>
Acosta (2007) [56]	<p>Âge = [8-34] jours WT = [1,9-4,4] kg H/F = 13/11</p>	Prospectif	24	Traitement curatif	GCV IV 14 mg/kg toutes 12 heures, puis 14 à 20 mg/kg toutes les 12 heures	Non	PK de population ; modèle à 1 compartiment	<p><b>CL</b>=0,146 L/h ;</p> <p><b>V</b>=1,15 L/kg ;</p> <p><b>F</b>=0,536 ;</p> <p><b>Ka</b>=0,591 h<sup>-1</sup> ;</p> <p><b>Covariable</b> : WT sur CL</p>	
Vethamuthu (2007) [61]	<p>Âge=8,6±5,5 ans DFG=101±23 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (basé sur la cystatinémie)</p>	Rétrospectif	20	Non rapporté	<p>GCV IV (9 patients) : 5mg/kg/jour (1 patient), 9,6±2,1mg/kg/jour (8 patients) ;</p> <p>vGCV (15 patients) : 25,8±10,2 mg/kg/jour, ou</p>	Rénal (17), CSH (1), Rénal/ hépatique (1),	Non applicable	<p><b>F</b>=42,0±21,8%</p>	<p><b>GCV IV</b> : C<sub>0</sub>=0,20 [ND-0,84] mg/L</p> <p><b>GCV oral/vGCV</b> : C<sub>0</sub> &lt; 0,5 mg/L pour 24/57 prélèvements</p>

					734±207 mg/m <sup>2</sup> /jour	Autres (1)			
Pescovitz (2009) [62]	<p>Âge (ans)= 12 [1-16] (rénal), 2 [0-16] (hépatique) ; G/F=17/9 (rénal), 11/9 (hépatique) ; WT (kg)=32,4 [10,6-81,6] (rénale), 11,9 [5,7-56,9] (hépatique) ; CLCr (ml/min) =109,9±43,6 (rénal), 153,4±75,3 (hépatique)</p>	2 études ouvertes, multi-centriques	46	Prophylaxie	<p><b>Étude rénale :</b> J1-J2 : GCV IV 200mg/m<sup>2</sup>, J3 : vGCV 260mg/m<sup>2</sup>, J4 : vGCV 520mg/m<sup>2</sup>, Doses réduites stratifiées en cas d'une fonction rénale altérée ; <b>Étude hépatique :</b> J1-J12 : GCV IV, J13-J14 : vGCV 2/jour</p>	Rénal (26), Hépatique (20)	PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption du 1 <sup>er</sup> ordre + temps de latence	<p><b>Modèle à 2 compartiments</b>, absorption du 1<sup>er</sup> ordre + temps de latence ; <b>Covariable :</b> taille et CLCr (calcul Cockcroft-Gault) sur Vss, Vp and CL</p>	<p><b>GCV IV (200mg/m<sup>2</sup>) :</b> <b>Étude rénale :</b> 0-5 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=22,2 [17,1-27,1] mg*h/L, C<sub>max</sub>=10,2 [9,2-12,3] mg/mL, 6-11 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=37,9 [15,8-43,6] mg*h/L, C<sub>max</sub>=9,0 [6,8-11,3] mg/mL, 12-18 ans : AUC<sub>0-24h</sub>= 38.6 [21.0-89.3] mg*h/L, C<sub>max</sub>=9,4 [3,5-25,3] mg/mL ; <b>Étude hépatique :</b> 0-5 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=24,3 [14,1-38,9] mg*h/L, C<sub>max</sub>=12,2 [9,2-15,0] mg/mL, 6-11 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=35,2 [27,1-43,2] mg*h/L, C<sub>max</sub>=9,3 [4,7-13,9] mg/mL, 12-18 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=23,4 [19,2-25,8] mg*h/L, C<sub>max</sub>=11,8 [11,6-12,4] mg/mL ; <b>vGCV (520mg/m<sup>2</sup>) :</b> <b>Étude rénale :</b> 0-5 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=22,2 [16,2-24,5] mg*h/L, C<sub>max</sub>=5,1 [4,2-8,5] mg/mL, 6-11 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=43,8 [14,5-55,1] mg*h/L, C<sub>max</sub>=6,0 [3,4-9,1],</p>

									<p>12-18 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=39,9 [21,0-70,6] mg*h/L, C<sub>max</sub>=5,4 [3,6-7,9] mg/mL ;</p> <p><b>Étude hépatique :</b></p> <p>0-5 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=23,4 [11,8-40,6] mg*h/L, C<sub>max</sub>=5,5 [2,7-7,2] mg/mL,</p> <p>6-11 ans : AUC<sub>0-24h</sub>= 46,8 [35,2-58,4] mg*h/L, C<sub>max</sub>=5,3 [3,8-6,8] mg/mL,</p> <p>12-18 ans : AUC<sub>0-24h</sub>= 25,8 [25,0-30,9] mg*h/L, C<sub>max</sub>=6,9 [5,6-7,0] mg/mL</p>
Vaudry (2009) [51]	Âge=9 [0-16] ans G/F=34/29 WT=26 [5,2-91] kg	Étude ouverte de phase II/III, Multi-centrique, non comparative	63	Prophylaxie	Dose (mg)=7×BSA×CrCL, 1/j, du J1-2 jusqu'au J100 post transplantation	Rénal (33), hépatique (17), Cardiaque (12), Rénal/ hépatique (1)	PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption du 1 <sup>er</sup> ordre + temps de latence	Non rapportés ; <b>Covariable :</b> CLCr et taille sur CL ; taille sur Vc et Vp	<p><b>En fonction du type de transplantation :</b></p> <p><b>Rénal :</b> AUC<sub>0-24h</sub>=51,8±11,9 µg*h/L,</p> <p><b>Hépatique :</b> AUC<sub>0-24h</sub>= 61,7±29,5 µg*h/L,</p> <p><b>Cardiaque :</b> AUC<sub>0-24h</sub>= 58,0±21,8 µg*h/L,</p> <p><b>En fonction de l'âge :</b></p> <p>≤2 ans : AUC<sub>0-24h</sub>= 64,3±29,2 µg*h/L,</p> <p>2-12 ans : AUC<sub>0-24h</sub>= 59,2±15,1 µg*h/L,</p> <p>12-16 ans : AUC<sub>0-24h</sub>=50,3±15,0 µg*h/L,</p> <p><b>En fonction de la CLCr (calcul Schwartz) (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) :</b></p> <p>&lt;80 : AUC<sub>0-24h</sub>=54,8±16,9 µg*h/L, C<sub>max</sub>=7,07±2,52 µg/mL, t<sub>1/2</sub>=5,39±1,59 h,</p>

									<p><b>80-109</b> : <math>AUC_{0-24h}=55,0\pm 18,3</math> <math>\mu g\cdot h/L</math>, <math>C_{max}=8,4\pm 2,33</math> <math>\mu g/mL</math>, <math>t_{1/2}=4,8\pm 1,49</math> h,</p> <p><b>110-149</b> : <math>AUC_{0-24h}=51,9\pm 10,7</math> <math>C_{max}=9,94\pm 2,05</math> <math>\mu g/mL</math>, <math>t_{1/2}=3,78\pm 1,38</math> h,</p> <p><b>&gt;150</b> : <math>AUC_{0-24h}=69,2\pm 36,5</math> <math>\mu g\cdot h/L</math>, <math>C_{max}=11,1\pm 3,8</math> <math>\mu g/mL</math>, <math>t_{1/2}=3,56\pm 1,39</math> h</p>
Zhao (2009) [63]	<p>Âge = 9 [3-17] ans WT = 28 [12-76] kg CLCr (Schwartz)=89 [41-118] mL/min</p>	Essai clinique	22	Prophylaxie	<p>&gt;12 ans : 900mg vGCV 1/jour &lt;12 ans : adaptée en fonction de la <math>C_0</math></p>	Rénal	<p>PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption et élimination du 1<sup>er</sup> ordre + temps de latence</p>	<p><b>Ka</b>=0,369 h<sup>-1</sup>, <b>Tlag</b>=0,743 h, <b>CL</b>=8,04 L/h, <b>Q</b>=3,97 L/h, <b>Vc</b>=5,2 L, <b>Vp</b>=30,7 L, <b>Covariable</b> : CLCr et WT sur CL</p>	<p><b>Simulations pour un sujet moyen (typique) de population</b> (9 ans, WT=28kg, CLCr selon Schwartz=89 mL/min) :</p> <p><b>vGCV (400mg 1/j)</b> : <math>AUC_{0-24h}=34</math> [26-46] <math>\mu g\cdot h/mL</math>,</p> <p><b>vGCV (500mg 1/j)</b> : <math>AUC_{0-24h}=43</math> [32-57] <math>\mu g\cdot h/mL</math>, <math>C_0 &gt; 0,5 / &gt; 1</math> <math>\mu g/mL</math> : 97% / 71% patients</p> <p><b>vGCV (600mg 1/j)</b> : <math>AUC_{0-24h}=52</math> [39-69] <math>\mu g\cdot h/mL</math>,</p> <p><b>vGCV (700mg 1/j)</b> : <math>AUC_{0-24h}=60</math> [45-81] <math>\mu g\cdot h/mL</math>,</p> <p><b>Pour obtenir une <math>AUC_{0-24h}=45</math> <math>\mu g\cdot h/mL</math> :</b></p> <p><b>WT=10kg/ CLCr=60/ 70/ 80/ 90/ 100/ 110 mL/min</b> : Dose vGCV=17,1/ 23,6/ 31,9/ 42,8/ 57/ 72,4 mg/kg</p> <p><b>WT=60 kg/ CLCr=60/ 70/ 80/ 90/ 100/ 110 mL/min</b> : Dose vGCV=7,8/ 8,8/ 10,2/ 12/ 14,2/ 17,2 mg/kg</p>

Luck (2011) [64]	173 concentrations appariées pré- et post-administration du GCV chez l'enfant 95 prélèvements chez les patients < 6 mois 10 prélèvements chez les nouveau-nés	Etude observationnelle, monocentrique, rétrospective	129	Non rapportée	Non rapporté	Non rapporté	Non rapportée	Non rapportés	<p><b>C<sub>0</sub> (µg/mL) : valeurs [intervalle interquartile] et % &lt;0,5 mg/L</b>  <b>28 jours</b> : 1,3 [0,3-1,9] - 50%  <b>&lt;6 mois</b> : 0,4 [0,1-1,0] - 64,8%  <b>6-12 mois</b> : 0,5 [0,1-1,0] - 53,9%  <b>1-5 ans</b> : 1,3 [0,2-2,3] - 37,5%  <b>5-18 ans</b> : 0,3 [0,2-0,5] - 80%  <b>&gt;18 ans</b> : 2,1 [1,0-4,2] - 15,9%  <i>Taux plus élevé de concentrations &lt;0,5 mg/L chez l'enfant de 5-18 ans par rapport à l'adulte (p&lt;0,001)</i></p> <p><b>C<sub>max</sub> (µg/mL) : valeur [intervalle interquartile], % &lt;3 et %&gt;7 mg/L</b>  <b>28 jours</b> : 4,7 [3,4-5,8] - 25,0% - 12,5%  <b>&lt;6 mois</b> : 4,8 [3,5-6,3] - 20,9% - 17,9%  <b>6-12 mois</b> : 5,2 [2,7-8,0] - 34,5% - 34,5%  <b>1-5 ans</b> : 4,7 [2,4-7,9] - 29,4% - 29,4%  <b>5-18 ans</b> : 3,7 [2,4-5,6] - 35,7% - 14,3%  <b>&gt;18 ans</b> : 5,7 [3,7-8,2] - 20,0% - 35,7%</p> <p>Tendance d'un pic plus faible dans les groupes plus jeunes, avec une différence significative entre les &gt;18 ans et &lt;6 mois (p=0,047).</p>
---------------------	---	--	-----	---------------	--------------	--------------	---------------	---------------	--

Launay (2012) [65]	Âge =5,2 [0,7-13,1] ans G/F=8/2 WT=18,8 [6,5-46] kg CLCr=138 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Prospectif	10	Traitement préemptif	GCV IV 5mg/kg 2/jour jusqu'à la négativation de virémies, puis vGCV 7×BSA×CLCr 1/j	Hépatique (3), Rénal (3), CSH (3), Cardiaque (1)	NC	Non rapportés	<b>GCV IV</b> : C <sub>0</sub> =0,33 [0,08-2,48] µg/mL, AUC <sub>0-24h</sub> =22,9 [11,8- 65,2] µg*h/mL <b>vGCV</b> : C <sub>0</sub> =0,27 [0-1,03] µg/mL, AUC <sub>0-24h</sub> =34,6 [20,8- 84,2] µg*h/mL
Villeneuve (2012) [66]	Âge=22 [7-48] mois WT=9,9 [5.6-16.7] kg CLCr=121 [69-150] mL/min	Étude rétros- pectif, mo- nocentrique, observation- nelle	23	Prophylaxie + Traitement curatif	14-16 mg/kg, Doses réduites stratifiées pour CLCr altérée	Cardiaque (10), Hépatique (10), Intestinal (2), Rénal (1)	NC	Non rapportés	AUC <sub>0-12/24h</sub> =31 [ND-77] µg*h/mL - 29% dans la zone thérapeutique <b>Posologie du vGCV basée sur WT</b> (14-16mg/kg/day) corres- pondante à 50% dans la zone thérapeutique (40-60 µg*h/mL), 11,5% au-delà de 60 µg*h/mL, et 38,5% en dessous de 40 µg*h/mL <b>Posologie du vGCV</b> recomman- dée par le fabricant correspon- dante à 15,4% (40-60 µg*h/mL), 80,8% (>60 µg*h/mL) et 3,8% (<40 µg*h/mL)
Åsberg (2013) [53]	Âge=9,9 [0,3-16,9] ans G/F=59/45 WT=25,9 [5,8- 89,4] kg CLCr (Cockcroft- Gault)=73 [16-165] mL/min CLCr (Schwartz)=112 [46- 212] mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Basée sur les données pré- cédemment publiées	104 (43 Const- ruction + 61 Vali- da- tion)	Prophylaxie	Construction : 520mg/m <sup>2</sup> (vGCV), 200 mg/m <sup>2</sup> (GCV IV), Validation : 7×BSA×CLCr (Schwartz)	Rénal (56), Hépatique (35), Cardiaque (12), Rénal/ Hépatique (1)	PK de popula- tion non para- métrique ; mo- dèle à 2 comparti- ments, absorp- tion du 1er ordre, temps de latence	<b>Ka</b> =0,72 h <sup>-1</sup> , <b>T<sub>lag</sub></b> =0,34 h, <b>F</b> =0,57, <b>CL</b> =4,8 L/h, <b>Vc</b> =9,8 L, <b>Vp</b> =12,7 L, <b>Q</b> =3,3 L/h, <b>Covariables</b> : WT, CLCr (Cockcroft- Gault) sur CL ; WT sur Vc et Vp	<b>Simulations avec l'algorithme de Pescovitz</b> : AUC <sub>0-24h</sub> élevée chez les enfants les plus jeunes (0,5 an) ; <b>Nouvel algorithme</b> plus adapté aux différents groupes d'âge et de DFG mais pas tous les groupes ; En addition d'une posologie à 2 fois/jour, doses à augmenter de

									20% pour tous les tranches d'âge et de DFG.
Vezina (2014) [50]	(82 adultes et) 13 enfants Âge=[0,5-15] ans (0-24 mois (3), 2-11 ans (4), 12-17 ans (6)) WT=33 [6,9-61,1] kg CLCr=72,1 [30,2-154] mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	Prospectif	95	Prophylaxie	vGCV comprimé : 900 mg/jour, 450 mg toutes les 12, 24 ou 48 heures Solution orale : 75-350 mg	Global : Rénal (54), Hépatique (24), Pulmonaire (11), Rénal-Pulmonaire (4), Pancréatique (1), Hépatique-Rénal (1)	PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption du 1 <sup>er</sup> ordre	<b>Ka</b> =3,0 h <sup>-1</sup> (fixée), <b>Tlag</b> =0,5 h (fixée), <b>CL</b> =14,5 L/h, <b>Vc</b> =87,5 L, <b>Vp</b> =42,6 L, <b>Q</b> =4,8 L/h, <b>Covariables</b> : WT et CLCr sur CL, WT sur Vc, Vp et Q	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> (µg*h/mL) / <b>t<sub>1/2</sub> (h)</b> : <b>Global</b> : 37,4 [11,1-161] / 9,2 [4,2-24] <b>vGCV<sub>900mg</sub></b> : 57,4 [30,9-162] / 10,0 [7,1-24] <b>vGCV<sub>450mg</sub></b> : 34,3 [11,1-70,3] / 7,0 [4,2-11] <b>Rénal</b> : 38,6 [11,9-161] / 9,4 [5,2-24] <b>Hépatique</b> : 26,4 [11,1-70,3] / 9,5 [4,2-18] <b>Pulmonaire</b> : 56,5 [39,5-71,9] / 8,2 [7,7-14]
Bradley (2016) [35]	Âge=90,5 [25-125] jours G/F=10/7 WT=4,9 [3,3-6,7] kg	Étude ouverte de phase I, multi-centrique	17	Prophylaxie	Dose vGCV = 7×BSA×CrCL (Schwartz) 1/jour	Cardiaque	PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption du 1 <sup>er</sup> ordre + temps de latence	<b>Ka</b> =0,62 h <sup>-1</sup> , <b>Tlag</b> =0,22 h, <b>F</b> =0,59, <b>CL</b> =4,0 L/h, <b>Vc</b> =8,52 L, <b>Vp</b> =8,25 L, <b>Q</b> =2,83 L/h, <b>Covariables</b> : WT et CLCr (Schwartz) sur CL, WT sur Vc, Vp et Q	<b>Observations (14 patients, 18 AUC)</b> : AUC <sub>0-24h</sub> =68,1 µg*h/mL, 4 patients (40-60 µg*h/mL), 6 patients (>60 µg*h/mL), 1 patient (<40 µg*h/mL), 3 patients (40-60 et >60), C <sub>max</sub> =10,5 µg/mL ; <b>Simulations (14 patients, 18 AUC)</b> : <b>Algorithme de Villeneuve [66]</b> :

									<p>AUC<sub>0-24h</sub>=25,8 [17,2-45,0] µg*h/mL,  1 patient (40-60), 13 patients sous-exposés (&lt;40),  <b>Algorithme de Åsberg</b> [53] :  AUC<sub>0-24h</sub>=24,2 [11,4-52,0] µg*h/mL,  2 patients (40-60), 12 patients (&lt;40)</p>
Jorga (2016) [52]	Enfants [1 mois-16 ans]	Rétrospectif	105	Prophylaxie	vGCV	Cardiaque Hépatique Rénal	<p>PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption et élimination du 1<sup>er</sup> ordre + temps de latence</p>	<p><b>Ka</b>=0,63 h<sup>-1</sup>,  <b>T<sub>lag</sub></b>=0,217 h,  <b>F</b>=0,587, <b>CL</b>=4,03 L/h, <b>Vc</b>=8,54 L,  <b>Vp</b>=8,31 L, <b>Q</b>=2,82 L/h,  <b>Covariables</b> : WT et CLCr (Schwartz) sur CL, WT sur Vc, Vp et Q</p>	<p><b>Simulations : AUC<sub>0-24h</sub></b> (µg*h/mL), exprimée en valeur d'<i>AUC<sub>0-24h</sub></i> (intervalle interquartile) - % &lt;40 - % [40-60] - % &gt;60</p> <p><b>vGCV = 7×BSA×CLCr (Schwartz) :</b>  &lt;6 mois (n=781) :  54,5 [11,8-160] - 19% - 44% - 37%  ≥6 mois - ≤2 ans (n=384) :  55,2 [19,8-155] - 17% - 44% - 39%  &gt;2 - &lt;6 ans (n=86) :  50,4 [9,4-144,9] - 24% - 44% - 31%  ≥6 - &lt;12 ans (n=96) :  48,3 [13,1-152,8] - 31% - 40% - 29%  ≥12 - ≤16 ans (n=126) :  41,7 [19,9-110,7] - 48% - 32% - 21%</p> <p><b>VGCV = 6×BSA× CLCr (Schwartz) :</b>  &lt;6 mois (n=781) :</p>

									<p>46,7 [10,1-137,1] - 33% - 43% - 24%</p> <p>≥6 mois - ≤2 ans (n=384) : 47,3 [17,0-132,8] - 30% - 47% - 22%</p> <p>&gt;2 - &lt;6 ans (n=86) : 43,2 [8,1-124,2] - 37% - 42% - 21%</p> <p>≥6 - &lt;12 ans (n=96) : 41,4 [11,3-130,9] - 44% - 40% - 17%</p> <p>≥12 - ≤16 ans (n=126) : 35,7 [17,0-94,9] - 58% - 30% - 12%</p>
<p>Peled (2017) [67]</p>	<p>Âge=7,3 [0,6-17,3] ans BSA=0,72 [0,34-1,55] m<sup>2</sup> CLCr=134 [76-150] mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p>	<p>Prospectif</p>	<p>13</p>	<p>Prophylaxie</p>	<p>vGCV 17 mg/kg 1/jour, jusqu'à un maximum de 900 mg, pendant 3 mois en cas de risque standard, ou 6 mois pour un risque élevé</p>	<p>Hépatique (7), Rénal (6)</p>	<p>NC</p>	<p>Non rapportés</p>	<p>AUC<sub>0-24h</sub>=21,0 [13,6-46,2] µg*h/mL - 23% (40-50) - 77% (&lt;40) - 0 % (&gt;50)</p> <p><b>Par l'âge (p=0,01) :</b>  &lt;9 ans : AUC<sub>0-24h</sub> médiane=19,1 µg*h/mL  &gt;9 ans : AUC<sub>0-24h</sub> médiane=41,9 µg*h/mL</p> <p><b>Par la BSA (p=0,006) :</b>  &lt;0,7 m<sup>2</sup> : AUC<sub>0-24h</sub> médiane=17,1 µg*h/mL  &gt;0,7 m<sup>2</sup> : AUC<sub>0-24h</sub> médiane=37,8 µg*h/mL</p>

Facchin (2019) [68]	<p>Âge=12,2 [2,1-20,5] ans G/F=66/38 WT=30,4 [11,9-83,0] kg BSA=1,08 [0,54-1,95] m<sup>2</sup> CLCr (Schwartz)=94,0 [10,0-189,0] mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p>	Étude rétrospective, monocentrique	104	Prophylaxie + Traitement curatif	<p>vGCV &gt;12 ans : 900mg &lt;12 ans : 7×BSA×CLCr (Schwartz)</p>	Rénal	<p>PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption et élimination du 1<sup>er</sup> ordre + temps de latence</p>	<p><b>Ka</b>=6,96 h<sup>-1</sup>, <b>T<sub>lag</sub></b>=0,86 h, <b>CL</b>=9,07 L/h, <b>Vc</b>=45,0 L, <b>Vp</b>=18,5 L, <b>Q</b>=1,46 L/h, <b>Covariables</b> : créatinémie, BSA, sexe sur CL ; BSA, sexe sur Vc</p>	<p><b>AUC<sub>0-24h</sub> (µg*h/mL) (prophylaxie)</b> : 26,7% (&lt;40), 42,5% (40-60), 30,8% (&gt;60) <b>AUC<sub>0-12h</sub> (traitement curatif)</b> : 44,8% (&lt;40), 34,5% (40-60), 20,7% (&gt;60) <b>Simulations (nouvel algorithme de doses)</b> : <b>AUC<sub>0-24h</sub> (prophylaxie)</b> : 14,6% (&lt;40), 65,7% (40-60), 19,7% (&gt;60) <b>AUC<sub>0-12h</sub> (traitement curatif)</b> : 20,1% (&lt;40), 65,4% (40-60), 14,5% (&gt;60)</p>
Li (2020) [55]	<p>Enfants en état critique Âge=2,46 [0,1-12,8] ans WT=12 [2,5-55,0] kg CLCr=110,85 [14,61-129,13] mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p>	Rétrospectif	104	Traitement curatif	GCV 5 mg/kg toutes les 12 heures	Non	<p>PK de population ; modèle à 1 compartiment avec élimination du 1<sup>er</sup> ordre</p>	<p><b>CL</b>=5,23 L/h, <b>Vd</b>=11,35 L, <b>Covariables</b> : WT sur CL et V, DFG sur CL</p>	<p>Simulations pour <b>% patients &gt; 40 mg/L.h</b> CLCr (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 60-90 pour 10/ 12,5/ 15/ 17,5 mg/kg : <b>% patients</b> : 11/ 50 / 83/ 96 % (&gt;40 mg/L*h) 90-120 pour 10/ 15/ 20/ 25 mg/kg : <b>% patients</b> : 26/ 38/ 51/ 64 % (&gt;40 mg/L*h) &gt;120 pour 10/ 15/ 20/ 25 mg/kg : <b>% patients</b> : 23/ 35/ 46/ 58 % (&gt;40 mg/L*h)</p>
Franck (2021) [69]	<p>Âge=7,5 [0,5-17,4] ans WT=26,7 [5,96- 87] kg CLCr (Schwartz)=150 [56-345] mL/min/1,73 m<sup>2</sup></p>	Étude rétrospective, monocentrique	50	Traitement préemptif	<p>GCV IV 5mg/kg toutes les 12 heures vGCV 10mg/kg toutes les 12 heures</p>	Rénal (6), Hépatique (18), Cardiaque (3), CSH (23)	<p>PK de population ; modèle à 2 compartiments, absorption du 1<sup>er</sup> ordre + temps de latence</p>	<p><b>Ka</b>=0,73 h<sup>-1</sup>, <b>T<sub>lag</sub></b>=0,33 h (fixée), <b>F</b>=0,43, <b>CL</b>=6,9 L/h, <b>Vc</b>=9,7 L, <b>Vp</b>=7,6 L, <b>Q</b>=10,9 L, <b>Covariables</b> : CLCr (Schwartz) et WT sur CL ; WT sur Vc et Vp</p>	<p><b>% patients avec AUC<sub>0-24h</sub>=40-60 µg*h/mL</b> pour une CLCr (Schwartz) (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) : <b>GCV IV</b> : <b>CLCr=30-60</b> : <b>32-34.9%</b> (dose : 0-&lt;6 ans : 5mg/kg/24h, ≥6-18 ans : 4mg/kg/24h)</p>

									<p><b>CLCr=60-90 : 26,8-34,3%</b> (à 5 mg/kg/12h)</p> <p><b>CLCr=90-120 : 31,1-34,7%</b> (à 5 mg/kg/12h)</p> <p><b>CLCr=120-150 : 34,1-36,4%</b> (Dose : 0-&lt;6 ans : 7,5 mg/kg/12h, ≥6-18 ans : 5 mg/kg/12h)</p> <p><b>CLCr&gt;150 : 33,0-33,8%</b> (Dose : 0-&lt;6 ans : 10 mg/kg/12h, ≥6-18 ans : 7,5 mg/kg/12h)</p> <p><b>vGCV entéral :</b></p> <p><b>CLCr=30-60 : 29,6-33,8%</b> (Dose : 0-&lt;6 ans : 7,5 mg/kg/24h, ≥6-18 ans : 5 mg/kg/12h)</p> <p><b>CLCr=60-90 : 30,9-33,9%</b> (Dose : 0-&lt;6 ans : 10 mg/kg/12h, ≥6-18 ans : 7,5 mg/kg/12h)</p> <p><b>CLCr=90-120 : 31,4-33,5%</b> (Dose : 0-≤2 ans : 15 mg/kg/12h, 2-&lt;12 ans : 12,5mg/kg/12h, ≥12-18 ans : 10 mg/kg/12h)</p> <p><b>CLCr=120-150 : 31,8-32,8%</b> (Dose : 0-≤2 ans : 20 mg/kg/12h, 2-&lt;12 ans : 15 mg/kg/12h, ≥12-18 ans : 10 mg/kg/12h)</p> <p><b>CLCr&gt;150 : 29,1-33,0%</b> (à 20 mg/kg/12h)</p> <p><b>Schéma de doses de FDA : 0-&lt;6 ans/CLCr&lt;150 : 48,4-53,3% (&gt;60) ; 12-18 ans : 66,4% (&lt;40)</b></p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Abréviations (en ordre alphabétique) : AUC : aire sous la courbe ; BSA: Surface corporelle ;  $C_0$  : concentration résiduelle ;  $C_{max}$  : concentration au pic ; CL : clairance du ganciclovir ; CLCr : clairance de créatinine ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; GCV: Ganciclovir ; G/F : ratio garçon/fille ; IV: intraveineux ;  $K_a$  : constante d'absorption ; NC: Analyse PK non compartimentale ; ND : non détectable ; Q : clairance intercompartimentale ;  $t_{1/2}$  : demi-vie d'élimination ;  $T_{lag}$  : temps de latence ;  $V_c$  : volume du compartiment central ;  $V_d$  : volume de distribution du ganciclovir ; vGCV: Valganciclovir ;  $V_p$  : volume du compartiment périphérique ; WT : poids.

La PK plasmatique du GCV a été exclusivement décrite à l'aide de modèles à 2 compartiments avec absorption et élimination de premier ordre et principalement (9 études sur 10) avec un temps de latence pour décrire l'hydrolyse du vGCV en GCV. Dans toutes ces études, une forte variabilité a été démontrée, due à la fois aux schémas posologiques très variables d'une étude à l'autre, la dose étant administrée en fonction du poids (WT) ou de la surface corporelle (BSA) et/ ou de la fonction rénale, et due à la forte variabilité interindividuelle (de 2 à 7 fois l'exposition pour une même dose administrée).

Concernant les 13 études de PK de population, l'effet sur la clairance a été rapporté pour le WT dans 9 études, 2 pour la taille, une pour la BSA et une pour le sexe. Le WT, introduit dans plusieurs études sous forme allométrique, joue également sur la clairance intercompartimentale et les volumes de distribution centraux et périphériques. L'importance de l'effet du WT dans ces études suggèrent que les doses doivent être administrées en fonction du WT et de la clairance de la créatinine (CLCr).

Pour le GCV IV administré à l'enfant, il est couramment administré à la dose adulte de 5 mg/kg toutes les 12 heures pour le traitement curatif, et toutes les 24 heures pour la prophylaxie. Pescovitz et al. [48] ont observé chez les patients de moins de 5 ans des AUC d'environ 50 % des valeurs trouvées chez les enfants plus âgés (environ 22 contre 39 mg/L.h). Launay et al. [65] ont rapporté chez 10 enfants avec un âge médian de 5,2 ans, à 10 mg/kg/jour, une AUC<sub>0-24h</sub> médiane faible, de 22,9 mg\*h/L. Jorga et al. [70] ont montré que le schéma posologique de 5 mg/kg entraînait une sous-exposition (AUC<sub>0-24h</sub> médiane de 18,2 et 36,4 µg\*h/mL à 5 mg/kg/24 heures et 5 mg/kg/12 heures, respectivement, chez l'enfant de 0 à 16 ans), en particulier chez les sujets les plus jeunes. Ils ont proposé une adaptation de l'algorithme de Pescovitz pour une administration IV : Dose (mg/jour) =  $3 \times \text{BSA (m}^2) \times \text{CLCr (mL/min/m}^2)$ . Cet algorithme semble produire une exposition suffisante et comparable dans tous les groupes d'âge [70]. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Franck et al. [69], qui a montré qu'une dose de 7,5 mg/kg/12 heures chez l'enfant de 0 à 6 ans permettrait d'obtenir une exposition similaire à 5 mg/kg /12 heures chez l'enfant de 6 à 18 ans [33].

Pour le GCV oral, différents schémas posologiques ont été proposées, tout d'abord calculée en fonction du BSA à partir de la dose adulte (environ 520 mg/m<sup>2</sup>). Cependant, ce schéma posologique pourrait entraîner une sous-exposition chez les enfants ≤5 ans, comparés aux patients de plus de 5 ans [48]. Ensuite, la CLCr, estimée à l'aide de la formule de Schwartz modifiée, a été incluse dans le calcul de doses recommandé par le fabricant. Trois algorithmes ont

été développés pour envisager la dose pédiatrique appropriée du vGCV, dont deux ont impliqué le DFG estimé. Pescovitz et al. [48] a proposé l'équation suivante :  $Dose (mg/jour) = 7 \times BSA (m^2) \times Clcr (mL/min/1,73m^2)$ , où CLCr calculée avec la formule de Schwartz et  $BSA = \sqrt{Taille (cm) \times WT(kg) / 3600}$ . Les auteurs ont développé cet algorithme basé sur les données de 26 enfants transplantés rénaux avec une CLCr (moyenne  $\pm$  écart-type) = 109,9 $\pm$ 43,6 mL/min et 20 enfants transplantés hépatiques avec une CLCr (moyenne  $\pm$  écart-type) de 153,4 $\pm$ 75,3 mL/min. Plus récemment, Asberg et al. [71] ont évalué la PK du vGCV chez 104 enfants receveurs d'organes solides, avec le DFG (médian [étendue]) = 112 [46 - 212] mL/min et le WT = 25,9 [5,8 - 89,4] kg. Ils ont utilisé le WT au lieu de la BSA et réduit l'impact du DFG dans son nouvel algorithme de doses :  $Dose (mg) = WT (kg) \times (0,07 \times DFG (mL/min) + k)$ , où k=5 pour DFG  $\leq$  30 mL/min, k=10 pour DFG > 30 mL/min et WT > 30 kg, et k=15 pour DFG > 30 mL/min et WT  $\leq$  30 kg ; le DFG a été estimé avec la formule de Cockcroft-Gault. Cependant, comme le taux d'enfants atteignant l'AUC<sub>0-24h</sub> cible de [80 – 120] mg\*h/L était faible, les auteurs ont donc suggéré que cette équation devrait être multipliée par 1,2 pour toutes les tranches d'âge et de DFG. Villeneuve et al. [66] ont utilisé un régime plus simple basé sur le poids, de 14 à 16 mg/kg/12 heures. Beaucoup d'études de simulation ont été réalisées, dans lesquelles avec leur population d'enfants, les auteurs ont simulé plusieurs différents schémas posologiques afin de les comparer entre eux, ce que nous discuterons après la présentation de nos résultats.

## 5. Pharmacodynamie du ganciclovir

### 5.1. Bibliographie des modèles décrivant la cinétique virale du CMV

Comme discuté précédemment, il n'existe pas encore de vaccin approuvé contre le CMV (cf. **Ligne de traitements pour le CMV**). Par conséquent, la chimiothérapie par ganciclovir (GCV) ou son valyl ester valganciclovir (vGCV) est actuellement l'option thérapeutique principale. Les molécules peuvent être donnée dans le cadre d'une prophylaxie, d'un traitement préemptif ou curatif du syndrome ou des maladies à CMV, même si la posologie et la durée de traitement restent à discuter.

Le GCV produit une activité antivirale contre le HSV et le VZV, qui nécessite une première phosphorylation par une kinase virale (UL97 pour le CMV et thymidine kinase pour le HSV et VZV) pour éventuellement former le métabolite triphosphate, forme biologiquement active du médicament. Cette activation est indispensable pour la sélectivité du médicament dans

les cellules infectées et responsable aussi d'une relation compliquée entre l'inhibition virale et l'efficacité thérapeutique de la molécule. Ainsi, la compréhension de l'interaction entre le CMV, l'expression de l'UL97 et la phosphorylation du GCV pourra être pertinent dans le traitement des herpesvirus en général [76].

Plusieurs modèles mathématiques sur la (pharmaco)dynamie du CMV ont permis de mieux connaître l'interaction virus-médicament et l'optimisation du traitement, mais restent limités à une description de base de l'évolution cinétique virale sous le traitement (**Tableau 9**). A ce jour, il existe peu de modèles mécanistiques analysant la relation entre la molécule anti-CMV et la réplication virale, dont une seule cherche à ajuster des données cliniques chez le sujet adulte transplanté d'organes solides. La population pédiatrique reste encore peu étudiée.

**Tableau 9.** Résumé de publications décrivant la cinétique de charges virales du CMV chez l'homme.

Article	Caractéristiques de la population d'étude	Nbr de sujets (n)	Traitement antiviral	Indication	Suivi des charges virales	Type de greffe	Modèle cinétique virale	Paramètres principaux
Roberts (1998) [77]	Adultes Âge moyenne (ans)=43 (CMV symptomatique), 49 (asymptomatique) H/F=27/23	50	Acyclovir (ACV) 200 mg*2/j, puis GCV IV dès l'apparition de symptômes dus au CMV	ACV prophylactique, GCV préemptif	Hebdomadaire $\geq 12$ semaines après la greffe	Rénal	Décroissance exponentielle sous GCV	<b>Demi-vie</b> moyenne 3,3 jours (étendue [1,5-5,5])
Emery (1999) [78]	Sujets de 4 études différentes		GCV IV	Traitement curatif	Adapté en fonction de l'étude et du patient	CSH, hépatique	Décroissance exponentielle sous GCV	<b>Demi-vie</b> de décroissance (jours) : sous GCV IV : <b>tous les VIH+</b> 2,56 $\pm$ 0,36 ; <b>transplantés de CSH</b> : 1,52 $\pm$ 0,67 ; <b>transplantés hépatiques</b> : 2,36 $\pm$ 1,2 ; <b>suivi rapproché de charges virales</b> (5) : 0,98 $\pm$ 0,3 ; <b>Temps de doublement</b> 2,09 $\pm$ 1,33 jours (étendue [0,38-4,7])
Emery (2002) [79]	Receveurs d'une transplantation hépatique	30	Non utilisé pour l'analyse	NA	Hebdomadaire ou bihebdomadaire jusqu'à 3 mois post-greffe	Hépatique	Croissance exponentielle en incluant les paramètres de cellules cibles, cellules infectées, et immunitaires (si réinfection)	<b>Primo-infection</b> : Taux de réplication virale 1,82 jours <sup>-1</sup> (CI 95% [1,44-2,56]), temps de doublement 0,38 jours ([0,27-0,48]), nombre de reproduction virale de base 15,4 ([8,9-44,0]) ; <b>Réinfection</b> : Taux de réplication virale 0,61 jours <sup>-1</sup> (CI 95% [0,55-0,7]), temps de doublement 1,8 jours ([1,7-1,9]), nombre de reproduction virale de base 2,4 ([2,35-2,8])
Humar (2002) [80]	52 sujets transplantés d'organes solides présentant une maladie à	52	Pour tous les receveurs CMV-négatifs du donneur	Traitement préemptif + curatif	Prétraitement puis au moins 1 fois par semaine	Hépatique (35), Rénal (7), Pulmonaire (7), Autres (3)	Décroissance exponentielle sous GCV	<b>Demi-vie moyenne (jours) [étendue]</b> : globale 4,5 [0,72-19,7], si récurrence 8,8 [1,2-19,7], sans récurrence 3,17 [0,72-18,2]

	CMV pendant l'hospitalisation		positif, GCV prophylactique IV ou oral pendant 12 semaines Pour tous les receveurs CMV-positifs d'une greffe pulmonaire, cardiaque, et réale/pancréatique, GCV prophylactique à 5 mg/kg/jour IV ou 1 g oral 2/jour GCV curatif à doses d'induction à 10 mg/kg/jour (division ajustée à la fonction rénale) pendant 2-3 semaines, puis adapté d'après le clinicien					
Asberg (2007) [71]	Adultes Âge (ans)=46,2±13,7 (vGCV), 44,4±13,5 (GCV IV) H/F=199/122 WT (kg)=68,1±15,5 (vGCV), 68,6±16,6 (GCV IV)	321	Traitement d'induction pendant 21 jours par soit vGCV 900 mg*2/j, soit GCV IV 5 mg/kg*2/j, puis vGCV 900 mg/j jusqu'au J49.	Traitement curatif	J0, J3, J7, J10, J14, J17, J21, J28, J35, J42, J49	Rénal (137) Hépatique (23) Cardiaque (18) Pulmonaire (19) Pancréatique (3) Multiple (21)	Décroissance exponentielle sous traitement	<b>Sous vGCV</b> : Coefficient de décroissance -0,060 log copies/j (CI 95% [-0,084 à -0,042]), demi-vie 11,5 jours ([8,3-16,5]) ; sous <b>GCV IV</b> : Coefficient de décroissance -0,067 log copies/j (CI 95% [-0,088 à -0,048]), demi-vie 10,4 jours ([7,9-14,5])
Kepler (2009) [81]	Sujet immunocompétent et immunodéprimé, infecté au CMV	NA	NA	NA	NA	NA	Modèle mécanistique	<b>Fixés</b> : constante de clairance virale naturelle 0,3 jour <sup>-1</sup>
Perrotet (2010) [38]	Adultes transplantés D+/R- Âge= [46-68] ans	7	vGCV 900-1800 mg/j pendant 3-6,5 semaines puis 450-900 mg/j pendant 2-9 semaines	Prophylaxie (6)/ Traitement préemptif (greffe hépatique), Puis curatif	Toutes les 2 semaines	Rénal (4), Hépatique (2), Cardiaque (1)	Décroissance de la charge virale après la 1 <sup>ère</sup> semaine du traitement	<b>Diminution moyenne de la charge virale après la 1<sup>ère</sup> semaine du traitement</b> -1,2 log copies/mL (étendue -1,8 à 0), <b>délai d'obtention d'une clairance virale</b> 34 jours ([28-82]) chez 5 sujets

Buyck (2010) [82]	Âge=29 [3-63] ans H/F=23/34		ACV PO prophylactique 800 mg/j puis traitement curatif par soit GCV IV 5 mg/kg*2/j, soit vGCV 900 mg*2/j, soit association GCV 5 mg/kg/j + foscarnet (FOS) 90 mg/kg/j, jusqu'à la négativation de la charge virale sur 2 semaines consécutives	ACV prophylactique, GCV ( $\pm$ FOS) préemptif	Non rapporté	CSH	Réplication/ décroissance exponentielle	<b>Taux de réplication virale moyenne</b> 0,35 jours <sup>-1</sup> (étendue [0,05-0,9]), <b>temps de doublement</b> 2,2 jours, <b>nombre de reproduction virale de base</b> 1,71 ([1,07-4,20]), <b>coefficient de décroissance virale en absence de traitement</b> 0,25 jours <sup>-1</sup> ([0,09-0,38]) (demi-vie 2,77 jours), <i>chez les répondeurs au traitement</i> 0,41 jours <sup>-1</sup> ([0,14-1,48]) (demi-vie 1,69 jours)
Wolf (2011) [83]	Âge = [12-66] ans H/F=4/2	6	Artésunate oral 200 mg 2/jour pour J1, puis 100 mg 1/jour pendant 28 jours	Traitement préemptif	J0, J3, J7, J14, J21, J28	CSH	Modèle reposé sur la cinétique du VHC sous l'interféron alpha [84]	<b>Décroissance rapide sous artésunate (2 patients)</b> : 0,8-2,1 log/7 jours, demi-vie 0,9-1,9 jours <b>Absence de décroissance sous artésunate (4 patients)</b> : artésunate discontinuée, décroissance sous GCV 1,4-1,8 log/7 jours (3 patients)
Muñoz-Cobo (2011) [85]	Adultes Âge=49 [16-71] ans H/F=39/20	59	ACV 750 mg/8 h en cas du donneur et/ou receveur CMV-positif, 800 mg/12 h en cas du donneur relatif ou du receveur négatif - donneur négatif non relative GCV IV 5mg/kg/12 h, vGCV oral 900 mg/12 h ou FOS IV 60mg/kg/12 h préventif	ACV prophylactique, (v)GCV ou FOS préemptif	Suivi hebdomadaire jusqu'à J120 post greffe	CSH	Décroissance exponentielle	<b>Temps de doublement (jours), constante de vitesse de décroissance (jour<sup>-1</sup>) et demi-vies de décroissance (jours) [étendue]</b> : <b>Guérison spontanée</b> : NA ; 0,13 [0,09-0,27] ; 5,57 [2,52-7,43] ; <b>Nécessité du traitement</b> : 2,18 [1,04-8,76] ; 0,35 [0,06-0,65] ; 1,90 [1,06-11,50] ; <b>Réponse immédiate au traitement</b> : 4,45 [1,20-8,76] ; 0,37 [0,18-0,37] ; 1,87 [1,83-3,85] ; <b>Réponse retardée au traitement</b> : 2,01 [1,04-3,10] ; 0,14 [0,06-0,65] ; 4,77 [1,06-11,50]

Emery (2012) [86]	Adultes transplantés d'organes solides atteints d'une maladie à CMV	239	Traitement d'induction pendant 21 jours par soit vGCV 900 mg*2/j, soit GCV IV 5 mg/kg*2/j, puis vGCV 900 mg/j jusqu'au J49.	Traitement curatif	J0, J3, J7, J14, J21	Non précisé	Décroissance exponentielle biphasique	<b>Demi-vies de décroissance virale</b> (jours) de la 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> phase en fonction du génotypage de la glycoprotéine B virale : <b>gB1 (n=61)</b> : 1,04±0,81 - 3,66±2,28 ; <b>gB2 (n=23)</b> : 0,65±0,27 - 4,36±3,31 ; <b>gB3 (n=24)</b> : 0,94±1,0 - 3,46±2,39 ; <b>gB4 (n=13)</b> : 0,65±0,35 - 3,40±1,86
Atabani (2012) [87]	Adultes Âge=48,9 [19-83] ans (greffe hépatique), 45 [17-77] ans (rénale) H/F=213/108 (hépatique), 208/160 (rénale)	709	GCV IV 5 mg/kg*2/j ou vGCV 900 mg*2/j	Traitement préemptif	Toutes les 2 semaines	Hépatique (321) Rénal (368)	Réplication/ décroissance exponentielle	<b>Temps de doublement (jours) et durée de virémie (jours)</b> en fonction du statut sérologique donneur/receveur : <b>D+R-</b> : 1,54 [0,55-5,5] - 32 [7-87] (hépatique) - 64 [1-323] (rénale) ; <b>D+R+</b> : 2,67 [0,27-26,7] - 14 [1-111] - 23 [1-107] (rénale) ; <b>D-R+</b> : NA - 5,5 [1-53] (hépatique) - 23 [1-152] (rénale)
Rose (2017) [76]	Adultes transplantés d'organes solides	92	Traitement d'induction pendant 21 jours par soit vGCV 900 mg*2/j, soit GCV IV 5 mg/kg*2/j, puis vGCV 900 mg/j jusqu'au J49.	Traitement curatif	J0, J3, J7, J14, J21	Non précisé	Modèle mécanistique	<b>Pente de la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> phase</b> (log génomes/ ml/ semaine), en fonction du profil cinétique viral : <b>Bosse</b> : -3,2±0,2 ; -0,8±0,1 ; <b>Biphasique</b> : -2,3±0,1 ; -0,7±0,1 ; <b>Retardé</b> : -0,5±0,1 ; -0,5±0,1 ; <b>Rebond</b> : -3,5±0,1 ; +0,3±0,1

Abréviation : ACV : acyclovir ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; FOS : foscarnet ; GCV : ganciclovir ; H/F : ratio homme/femme ; IV : intraveineux ; NA : non applicable ; vGCV : valganciclovir ; WT : poids.

Parmi 13 publications trouvées dans la littérature décrivant l'évolution de la charge virale plasmatique au cours du temps, la plupart sont des modèles de décroissance exponentielle monophasique ou biphasique, et essentiellement étudiée sous le traitement par ganciclovir. La réplication virale peut être étudiée en termes de temps de doublement ou une constante de réplication, alors que la décroissance virale peut être exprimée en demi-vie de décroissance ou constante de décroissance virale. Concernant la réplication virale, le temps de doublement peut varier entre 0,3 et 6 jours, et pour la constante de réplication, entre 0,05-2,6 jour<sup>-1</sup>. Les résultats sur la décroissance virale semblent assez variables, dans la même population étudiée et d'un article à l'autre, de -2 à 0 log génomes/7 jours pour la constante de décroissance, et de 0 (résistance au traitement) à 20 jours pour la demi-vie de décroissance, selon les études. Pour expliquer ces variabilités, quelques déterminants ont été cherchée, tels que le type de transplantation [78,87], la sérologie au CMV [87] et le génotype viral [76,86], pour lesquels les données restent encore limitées ou controversées entre les auteurs.

## **6. Relation pharmacocinétique – pharmacodynamique existant**

De nombreuses études rapportent une diminution de la charge virale et l'apparition d'effets indésirables sous GCV/ vGCV, mais relativement peu montrent un réel lien entre les concentrations et les effets. Le **Tableau 10** rassemblent les études pharmacocinétiques – pharmacodynamiques (PK-PD) sur le GCV.

**Tableau 10.** Études sur la relation entre les concentrations et l'efficacité/ toxicité du ganciclovir.

Étude	Population	Exposition	Efficacité (virémie et maladie à CMV)	Toxicité	Conclusion
Fishman (2000) [88]	<b>Adultes</b> 44 patients/ 100 prélèvements sous prophylaxie, 25 patients/ 66 prélèvements sous traitement curatif d'une infection à CMV	Prophylaxie : $C_{max}=7,98$ [3,2-17,9] $C_0=3,03$ [0,2-10,1] Traitement curatif : $C_{max}=9,0\pm 3,72$ (étendue non rapportée) $C_0=2,65$ [1,4-11,2]	Tous les patients sous traitement pour une infection active à CMV ont présenté une amélioration documentée de la virémie et des symptômes au cours du traitement 8/43 ont développé ultérieurement une infection à CMV après la fin du GCV 2 patients transplantés hépatiques étaient atteints de multiples rechutes malgré des concentrations thérapeutiques de GCV, en raison d'une résistance virale au GCV	Neutropénie pas corrélée aux doses totales reçues ou aux concentrations sériques obtenues Néphrotoxicité en général pas spécifiquement attribuable à l'utilisation du ganciclovir (en présence d'une opération, d'autres agents potentiellement néphrotoxiques et immunosuppresseurs)	Pas de relation entre l'AUC du GCV et la survenue de toxicité hématologique ; Pas de différence significative entre les patients qui développent une infection active à CMV ou une rechute et l'ensemble du groupe de l'étude ( $C_{max}$ , $p>0,55$ ; $C_{min}$ , $p>0,38$ ).
Zhang (2003) [60]	<b>Enfants</b> 11 patients/ 51 PK prélèvements	GCV IV (5mg/kg) : $C_0=0,84\pm 0,66$ $C_{max}=11,77\pm 2,82$ $AUC_{0-12h}=42,29\pm 17,57$ GCV oral (50mg/kg) : $C_0=1,08\pm 0,68$ $C_{max}=2,70\pm 1,07$ $AUC_{0-12h}=18,97\pm 9,36$ Au cours du suivi : $C_0=1,29\pm 0,8$ $C_0<0,5$ : 4 patients	Clairance du CMV : 10 patients Durée jusqu'à la clairance virale : 16±11 jours $AUC_{0-12h,IV} = [24,55-84,77]$ $C_{0,IV} = [0,25-2,21]$ $AUC_{0-12h,PO} = [8,44-34,08]$ $C_{0,PO} = [0,41-2,22]$ Résistance au GCV : 1 patient $AUC_{0-12h} = 10,91$	Leucopénie (leucocytes $<3.000/mm^3$ ) : 5 patients entre J10 et J79 sous GCV Thrombocytopénie (plaquettes $<100.000/mm^3$ ) : 2 patients à J2 et J59 Pas besoin d'arrêter le GCV en raison d'EI Absence de néphrotoxicité et d'hépatotoxicité	Clairance virale du CMV observée malgré une $AUC_{0-24h}<40 \mu g \cdot h/mL$
Paya (2004) [39]	<b>Adultes</b> 372 patients randomisés : 245 vGCV, 127 GCV oral 364 patients en ITT : 239 vGCV, 125 GCV oral Donnée sur la toxicité : 244	vGCV : $AUC_{0-24h}=46,3\pm 15,2$ GCV oral : $AUC_{0-24h}=28,0\pm 10,9$	<b>Durée médiane jusqu'à l'apparition d'une virémie</b> : vGCV : 357 jours vs. GCV : 282 jours <b>Rejet du greffon (ITT, n=364)</b> : Rejet aigüe pendant 6 mois du suivi : vGCV : 71 (29,7%) vs GCV : 45 (36%) Rejet aigüe pendant 12 mois du suivi : vGCV : 78 (32,6%) vs. GCV : 45 (36,0%)	<b>Tous EI :</b> Incidence d'EI reliés au traitement : vGCV : 40,6% vs. GCV : 34,1% Discontinuation due aux EI : vGCV : 4,9% vs GCV : 5,6% EI grave et relié au traitement : vGCV : 7% vs. 4,8%	Pas de relation significative entre l'AUC du GCV et la survenue de toxicités hématologiques au cours de la prophylaxie

	vGCV, 126 GCV oral		> 1 épisode pendant 12 mois du suivi : vGCV : 11,3% vs. GCV : 11,2% <i>Rejet aigue après une maladie à CMV :</i> vGCV : 5 (2,1%) vs. GCV : 2 (1,6%) <i>Perte du greffon :</i> vGCV : 3 (2 hépatique, 1 rénale) vs. GCV : 2 (2 rénale)		
<b>Wiltshire (2005) [89]</b>	<b>Adultes</b> 372 patients randomisés 364 patients en ITT : 239 vGCV, 125 GCV 370 patients inclus dans l'analyse de toxicité 240 patients avec données PK	vGCV : AUC <sub>0-24</sub> =46,3±15,2  GCV : AUC <sub>0-24</sub> =28,0±10,9	<b>Global :</b> <b>Virémie CMV</b> Pendant la prophylaxie : vGCV : 2,9% vs GCV : 10,4% ( <b>p=0,001</b> ) A 6 mois : vGCV : 39,7% vs GCV : 43,2% A 12 mois : vGCV : 48,5% vs GCV : 48,8%  <b>Maladie à CMV</b> Pendant la prophylaxie : vGCV : 0,8% vs GCV : 1,6% A 6 mois : vGCV : 12,1% vs GCV : 15,2% A 12 mois : vGCV : 17,2% vs GCV : 18,4%  <b>Patients avec données PK/PD :</b> <b>Virémie CMV :</b> A J100 : 12/240, à M4 : 33/240  <b>Maladie à CMV :</b> Jusqu'à M12 : 45/240	<b>Global :</b> <b>Anémie :</b> 20/370 anémie vGCV : 5.7% vs. GCV: 8.7% (p=0.2771)  <b>Leucopénie :</b> 101/370 Leucopénie vGCV : 13,5% vs. GCV : 7,1% (p=0,0667)  <b>Neutropénie :</b> 33/370 Neutropénie vGCV : 8,2% vs. GCV : 3,1% (p=0,0631)	Exposition systémique au GCV après VGCV orale 1,65 fois plus élevée qu'avec le GCV oral (AUC <sub>0-24h</sub> =46,3±15,2 µg*h/mL vs. AUC <sub>0-24h</sub> =28,0±10,9 µg*h/mL, respectivement) ; cette exposition plus élevée associée à une incidence plus faible de virémie à CMV pendant la prophylaxie (vGCV : 2,9 % vs GCV : 10,4 %, p=0,001).  Diminution de l'incidence de la virémie du CMV à J100 post-greffe avec une incidence =1,3% sous AUC <sub>0-24h</sub> =50,0 µg*h/mL ; AUC <sub>0-24h</sub> =25,0 µg*h/mL associée à un risque de virémie aiguë 8 fois plus élevé.  Cependant, aucune association trouvée entre l'exposition systémique au GCV et le risque de développer une maladie à CMV au cours des 12 premiers mois post-transplantation.
<b>Perrottet (2009) [90]</b>	<b>Adultes</b> Prophylaxie : 49 patients Suivi de 3 mois : 41 patients	Non rapportée	<b>Prophylaxie :</b> <b>Virémie CMV :</b> 3/49 patients (6%) <b>Maladie à CMV :</b> 0 patient  <b>Pendant 3 mois de suivi :</b> <b>Virémie CMV :</b> 13/41 patients (32%) <b>Maladie à CMV :</b> 2/41 patients (4.9%)	Nausée/ vomissement : 7% Diarrhées : 18% Toxicité dermatologique : 9% Anémie : 67% Leucopénie : 14% Neutropénie : 9% Thrombocytopenie : 16% Augmentation des transaminases : 25%	Aucune association observée entre la virémie et l'AUC du GCV (p=0,6) ou du C <sub>0</sub> (p=0,7) en prophylaxie ;  Association entre l'AUC et l'anémie, la neutropénie et la leucopénie ;  Association entre C <sub>0</sub> et les diarrhées (p=0,004).

<p>Welker (2010) [91]</p>	<p><b>Adultes</b> 120 patients : 63 vGCV pendant 100 jours, 57 vGCV pendant 200 jours</p>	<p><b>vGCV 100 jours :</b> AUC<sub>0-24h</sub>=51,3±13,8 C<sub>max</sub>=5,5±1,4 C<sub>0</sub>=0,53±0,32</p> <p><b>vGCV 200 jours :</b> AUC<sub>0-24h</sub>=53,7±18,0 C<sub>max</sub>=5,7±1,8 C<sub>0</sub>=0,54±0,31</p>	<p>vGCV 100 jours : 12 cas de maladies à CMV après l'arrêt vGCV 200 jours : 2 cas de maladies à CMV au cours de la prophylaxie</p>	<p><b>Patients avec données PK/PD :</b> 62% leucopénie 19% neutropénie 72% lymphopénie 6% anémie</p>	<p>Tous autres les sujets diagnostiqués avec une maladie à CMV avaient une AUC<sub>0-24h</sub>= [30- 80] µg*h/mL ;</p> <p>Aucune corrélation significative entre la ma- ladie à CMV et les expositions au GCV ;</p> <p>Tendance de développer une leucopé- nie/lymphopénie avec des expositions plus importantes au ganciclovir (non significatif).</p>
<p>Launay 2012 [65]</p>	<p><b>Enfants</b> 10 patients</p>	<p><b>GCV IV :</b> C<sub>0</sub>=0,33 [0,08-2,48] AUC<sub>0-24h</sub>=22,9 [11,8- 65,2]</p> <p><b>vGCV :</b> C<sub>0</sub>=0,27 [0-1,03] AUC<sub>0-24h</sub>=34,6 [20,8- 84,2] AUC<sub>0-24h</sub>&lt;40 : 80%</p>	<p>Clairance virale : 10 patients (100%)</p>	<p>Absence de toxicité rénale et hématolo- gique</p>	<p>Clairance virale du CMV malgré une AUC<sub>0- 24h</sub>&lt;40 µg*h/mL</p> <p>Aucun EI lié au GCV</p>
<p>Villeneuve (2012) [66]</p>	<p><b>Enfants</b> 23 patients 28 AUC : 7 traite- ment curatif, 21 prophylaxies</p>	<p>AUC<sub>0-12/24h</sub>=31 [ND-77]</p>	<p>Clairance virale : 100% 4 patients sous vGCV prophylactique avant l'apparition de virémie du CMV, AUC thérapeutique (44 µg*h/mL) obte- nue chez 1 seul entre eux, pour qui une AUC à 60 µg*h/mL permettant la clai- rance virale.</p>	<p>Aucune</p>	<p>Absence de preuves d'hématotoxicité ou de néphrotoxicité reliée au GCV ou vGCV</p>
<p>Gagermeier (2014) [92]</p>	<p><b>Adultes</b> 51 patients</p>	<p>Réponse retardée au GCV (n=6) : C<sub>0</sub>=2,1 [2,0- 5,0]</p> <p>Réponse sous-optimale persistante au GCV (n=5) : C<sub>0</sub>= [≤1,0-1,1]</p>	<p><b>Pas d'infections ou maladies :</b> 30 pa- tients</p> <p><b>Virémie percée :</b> 21 patients 10 réponses précoces au GCV, 6 ré- ponses sous-optimales au GCV, 5 ré- ponses sous-optimales persistante au GCV</p> <p><b>Maladie à CMV :</b> 13 patients</p>	<p>Non rapportée</p>	<p>Réponse retardée au GCV malgré des C<sub>0</sub> « thérapeutiques » (amélioration des symp- tômes et clairance virale survenant <b>plus de 14 jours après</b> le début du GCV)</p>

			3 réponses précoces au GCV, 5 réponses retardées au GCV, 5 réponses sous-optimales persistante au GCV		
Gimenez 2014 [93]	Adultes 13 patients	C <sub>0</sub> = [ $<0,25-6,65$ ] C <sub>0</sub> >0,6 µg/mL dans 10 épisodes : C <sub>0</sub> =2,9 [1,17-5,80]	<b>Clairance du CMV</b> : 9 épisodes Durée du traitement = 24 [15-87] jours C <sub>0</sub> = [ $<0,25-6,65$ ] C <sub>0</sub> médiane <0,25 chez 3 patients <b>Virémie persistante</b> : 4 patients C <sub>0</sub> = [0,64-5,80] C <sub>0</sub> médiane =5,80, 2,57, 1,17, 5,48 µg/mL	Non rapportée	Cible C <sub>0</sub> >0,6 µg/mL pas systématiquement associée à la clairance virale du CMV
Billat (2015) [94]	Adultes 22 patients	<b>GCV plasmatique</b> : AUC <sub>0-5h</sub> =19,488±12,060 C <sub>0</sub> =0,993±1,247 C <sub>max</sub> =5,910±3,593 T <sub>max</sub> =1,68±0,89 <b>GCV intracellulaire (par 10<sup>6</sup> CSMPs)</b> : AUC <sub>0-5h</sub> =5,18±3,50 C <sub>0</sub> =0,31±0,36 C <sub>max</sub> =1,71±1,17 T <sub>max</sub> =2,39±1,16 <b>GCV-MP intracellulaire (per 10<sup>6</sup> CSMPs)</b> : AUC <sub>0-5h</sub> =4,76±5,41 C <sub>0</sub> =0,15±0,22 C <sub>max</sub> =1,90±1,77 T <sub>max</sub> =3,47±1,28 <b>GCV-TP intracellulaire (per 10<sup>6</sup> CSMPs)</b> : AUC <sub>0-5h</sub> =19,3±14,4 C <sub>0</sub> =1,56±1,51 C <sub>max</sub> =6,03±4,69 T <sub>max</sub> =3,04±1,29	Non rapportée	Non rapportée	<b>Analyse univariée</b> : Exposition du GCV-TP associée à la pente du nombre de neutrophiles : AUC <sub>0-5h</sub> : $\beta=-0,0019\pm5\times10^{-4}$ ( <b>p&lt;0,01</b> ) C <sub>max</sub> : $\beta=-6,5\times10^{-3}\pm0,002$ ( <b>p&lt;0,01</b> ) C <sub>0</sub> : $\beta=-0,011\pm0,005$ ( <b>p=0,03</b> ) <b>Analyse multivariée</b> : AUC <sub>0-5h,GCV-TP</sub> associée à la pente du nombre de neutrophiles : $\beta=-0,0019\pm5\times10^{-4}$ ( <b>p&lt;0,01</b> ), r <sup>Spearman</sup> = -0,64

<p><b>Padulles (2016) [95]</b></p>	<p><b>Adultes</b> Groupe A (27 patients) : 14 en prophylaxie, 13 en traitement curatif Groupe B (26 patients) : 13 en prophylaxie, 13 en traitement curatif</p>	<p>Groupe A : AUC<sub>0-24h</sub> médiane =38,2 - [40-50] µg*h/mL : 19,2% des patients Groupe B : AUC<sub>0-24h</sub> médiane =42,7 - [40-50] µg*h/mL : 65,9% des patients</p>	<p><b>En prophylaxie</b> : Pas d'infections à CMV <b>Infections pendant 3 mois de suivi</b> : groupe A : 4/11 (36,7%), groupe B : 1/13 (7,7%) <b>Durée jusqu'à la clairance virale</b> : groupe A : 17,6 jours, groupe B : 12,5 jours, log rang = 2,34 (non significative) <b>Récurrence de maladies à CMV</b> : groupe A : 8/12 (66,67%), groupe B : 1/11 (9,01%)</p>	<p>Hématologiques : 32,7% des patients Neutropénie : 4 cas (7,5%), 2 cas dans chaque groupe 2 épisodes reliées à la surexposition au GCV ; Incidence de neutropénie de 14,8% si AUC<sub>0-24h</sub> &gt;50 µg*h/mL 2 épisodes reliées au cotraitement par cotrimoxazole</p>	<p>AUC<sub>0-24h</sub> = 40-50 µg*h/mL associée à un temps de clairance du CMV plus court, un nombre plus faible de virémies récurrentes et de maladies récidives à CMV</p>
<p><b>Peled 2017 [67]</b></p>	<p><b>Enfants</b> 13 patients</p>	<p>AUC<sub>0-24h</sub>=21,0 [13,6-46,2] &lt;40 µg*h/mL : 10 patients [40-50] µg*h/mL : 3 patients &gt;50 µg*h/mL : 0 patients <b>Patients présentant une virémie ou maladie à CMV</b> : AUC<sub>0-24h</sub>=14,6, 20,5 et 41,9 µg*h/mL.</p>	<p><b>Prophylaxie</b> : 0 patients atteints d'une virémie ou maladie à CMV <b>Suivi</b> : 1 virémie non-primaire, 1 virémie primaire, 1 maladie à CMV non-primaire</p>	<p>Hématotoxicité : 3 patients (23%) parmi lesquels 2 non attribuables au vGCV ; Absence de néphrotoxicité ; 1 décès non associé au CMV ni vGCV</p>	<p>Virémie CMV très probablement associée à une AUC<sub>0-24h</sub>&lt;40 µg*h/mL</p>
<p><b>Jorga (2019) [70]</b></p>	<p>78 enfants [4 mois-16 ans] 120 adultes</p>	<p>Non rapportée</p>	<p>Non rapportée</p>	<p>Leucopénie : 5/73 Lymphopénie : 27%</p>	<p><b>Neutropénie</b> : 10% si AUC<sub>0-24h</sub>= [40-60] µg*h/mL - 20% si AUC<sub>0-24h</sub>= [80-120] µg*h/mL <b>Anémie</b> : 5% si AUC<sub>0-24h</sub>= [40-60] µg*h/mL - 15% si AUC<sub>0-24h</sub>= [80-120] µg*h/mL</p>
<p><b>Ritchie 2019 [47]</b></p>	<p><b>Adultes</b> 82 patients : 43 virémies CMV 2 syndromes à CMV</p>	<p>C<sub>max</sub>=6,0 [4,7-9,5] [3,0-12,5] µg/mL : 83,1% &lt;3,0 µg/mL : 6,2% &gt;12,5 µg/mL : 10,8% C<sub>0</sub>=1,9 [1,0-3,0] µg/mL [1,0-3,0] µg/mL : 55,2%</p>	<p>A 30 jours : 58 patients (70,7%) achevant une charge virale indétectable ou sous LLoQ 21 patients (25,6%) avec une charge virale diminuée à 30 jours</p>	<p>Leucopénie : 79 (96,3%) Thrombocytopénie : 65 (79,3%)</p>	<p>Absence de relation entre l'AUC du GCV et la survenue de toxicité hématologique</p>

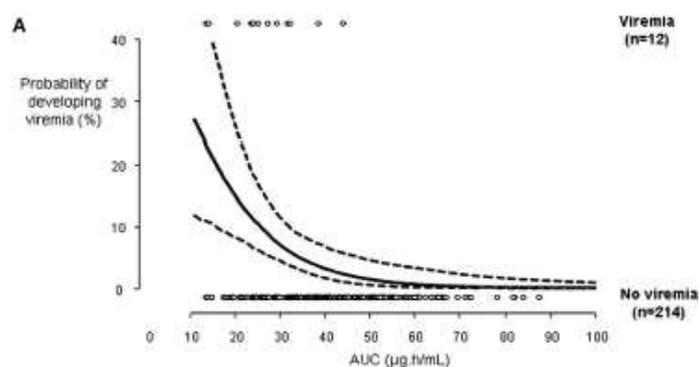
	14 maladies à CMV suspectées 23 maladies à CMV prouvées par une biopsie	<1,0 µg/mL : 22,4% >3,0 µg/mL : 22,4%			
<b>Galar 2021 [96]</b>	<p><b>Adultes</b> 70 patients</p> <p><b>Mauvais résultats cliniques (n=31) :</b> Prophylaxie : 0 Réactivation asymptomatique : 18 Syndrome à CMV : 6 Maladie d'organes terminaux à CMV : 7</p> <p><b>Résultats cliniques favorable (n=39) :</b> Prophylaxie : 14 Réactivation asymptomatique : 12 Syndrome à CMV : 5 Maladie d'organes terminaux à CMV : 8</p>	<p><math>C_0=2,3</math> [1,3-4,4] µg/mL : <b>Mauvais</b> : <math>C_0=2,3</math> [1,4-4,5] <b>Favorable</b> : <math>C_0=2,2</math> [1,2-3,7] <math>p=0,493</math></p> <p><math>C_{max}=7,8</math> [5,8-11,1] µg/mL : <b>Mauvais</b> : <math>C_{max}=7,6</math> [6,2-9,5] <b>Favorable</b> : <math>C_{max}=8,1</math> [5,4-11,2] <math>p=0,780</math></p> <p><b><math>C_{max}&lt;8,37</math> ou <math>&gt;11,86</math> µg/mL</b> <b>Mauvais</b> : 1 (3%) <b>Favorable</b> : 11 (28%) <b><math>p=0,009</math>, OR=9,35</b></p>	<p><b>Temps jusqu'à la négativation de vi-rémie :</b> <b>Global</b> : 12,5 [4-21] jours <b>Favorable</b> : 7,5 [3-13] jours <b>Mauvais</b> : 17 [9-23,5] jours Non corrélé avec <math>C_0</math> (<math>p=0,461</math>) ou <math>C_{max}</math> (<math>p=0,428</math>).</p>	<p>Pas d'EI nécessitant l'arrêt du traitement Thrombocytopénie : 14 (20%) Neutropénie : 4 (6%) Anémie : 2 (3%) Néphrotoxicité : 3 (4%) Pas de neurotoxicité</p> <p>Pas de corrélation avec <math>C_0/C_{max}</math> : Thrombocytopénie : <math>p=0,308/0,618</math> Neutropénie : <math>p=0,524/0,125</math> Anémie : <math>p=0,373/0,514</math> Néphrotoxicité : <math>p=0,686/0,817</math></p>	<p>Absence de relation claire entre <math>C_0/C_{max}</math> et résultats cliniques</p> <p>Absence de relation entre <math>C_0/C_{max}</math> et les EI</p>
<b>Märtson (2021) [97]</b>	Prophylaxie : 47 patients Traitement curatif : 48 patients	<b>Prophylaxie</b> : $C_0=0,9$ µg/mL, $AUC_{0-24h}=67$ µg*h/mL	Non rapportée	<p><b>Prophylaxie :</b> Leucocytes <math>&lt;3,5 \times 10^9/L</math> : 8 cas greffés d'organes solides - Leucocytes diminués <math>&gt;20\%</math> de base : 24 cas greffés d'organes solides</p>	Analyse multivariée : $AUC_{0-24h}$ plus corrélée avec la diminution de leucocytes, l'augmentation de la créatininémie et l'augmentation des enzymes hépatiques.

		<p><b>Traitement curatif :</b>  <math>C_0=2,0\mu\text{g/mL}</math>, <math>AUC_{0-24h}=90\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}</math></p>		<p>Plaquettes <math>&lt;100\times 10^9/L</math>: 17 cas greffés d'organes solides – Plaquettes diminuées <math>&gt;50\%</math> de base : 4 cas greffés d'organes solides</p> <p><b>Traitement curatif :</b>  Leucocytes <math>&lt;3,5\times 10^9/L</math> : 20 cas greffés de CSH, 7 cas greffés d'organes solides  Leucocytes diminués <math>&gt;20\%</math> de base : 17 cas greffés de CSH, 7 cas greffés d'organes solides  Plaquettes <math>&lt;100\times 10^9/L</math> : 28 cas greffés de CSH, 3 cas greffés d'organes solides  Plaquettes diminuées <math>&gt;50\%</math> de base : 8 cas greffés de CSH, 1 cas greffé d'organes solides</p>	
--	--	--	--	--	--

Abréviation : AUC : aire sous la courbe des concentrations ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) ;  $C_0$  : concentration résiduelle ( $\mu\text{g/mL}$ ) ;  $C_{\text{max}}$  : concentration au pic ( $\mu\text{g/mL}$ ) ; CSMP : cellules sanguines mononucléaires périphériques ; EI : effets indésirables ; GCV : ganciclovir ; GCV-MP : ganciclovir monophosphate ; GCV-TP : ganciclovir triphosphate ; ITT : intention à traiter ; IV : intraveineux ; LLoQ : limite inférieure de quantification ; ND : non détectable ;  $T_{\text{max}}$  : temps (h) d'obtenir la  $C_{\text{max}}$  ; vGCV : valganciclovir

Concernant l'efficacité, plusieurs cibles ont été proposées sur différents paramètres PK. Certaines études ont choisi la concentration avant l'administration ( $C_0$ ) supérieure à 0,6 mg/L, d'autres sont basées sur l'exposition (AUC). Les résultats obtenus sur la PK-PD sont différents.

Certaines études, en comparant les concentrations entre les patients qui développent ou non une infection active ou récurrente à CMV, n'ont pas montré de différence significative de  $C_{max}$ , d'AUC et de  $C_{min}$  ([38,88,96]). D'autres ont cherché à regarder les valeurs d'AUC des patients qui avaient une décroissance virale, ou au contraire celles des patients en échec thérapeutique. Les résultats sont contradictoires. Zhang et al. [60], et Launay et al. [65], Gimenez et al. [93] ont observé des clairances virales malgré une  $AUC_{0-24h} < 40 \mu g \cdot h/mL$  ou une  $C_0 < 0,6 \mu g/mL$ . A l'inverse, Padulles et al. [95] ont montré qu'une  $AUC_{0-24h} = [40-50] \mu g \cdot h/mL$  étaient associée à un temps de clairance du CMV plus court, un nombre plus faible d'épisodes de virémie et de maladie récurrente à CMV. Ces affirmations ont été confirmées dans le travail de Peled [67], avec une  $AUC_{0-24h} < 40 \mu g \cdot h/mL$  correspondant à un risque plus élevé de développer une virémie à CMV. Enfin, Wiltshire a rapporté une diminution de l'incidence de virémie du CMV à J100 post-greffe, avec une valeur de 1,3% pour une  $AUC_{0-24h} = 50,0 \mu g \cdot h/mL$ , alors qu'une  $AUC_{0-24h} = 25,0 \mu g \cdot h/mL$  était associée à un risque de virémie aiguë 8 fois plus élevé. Cependant, aucune association a été trouvée, entre l'exposition systémique au GCV et le risque de développer une maladie à CMV au cours des 12 premiers mois post-transplantation [39,41] (Figure 13).

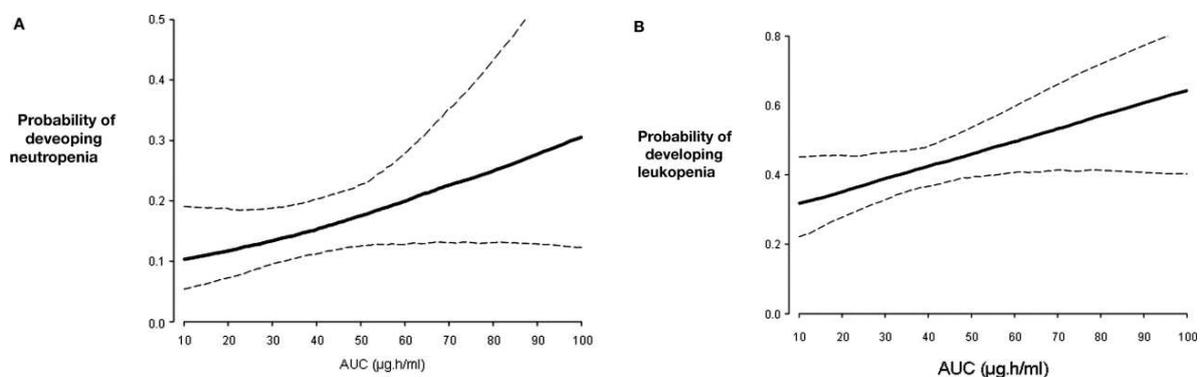


**Figure 13.** Association entre l'exposition du GCV et la probabilité de développer une virémie du CMV à la fin d'une prophylaxie.

La plupart des études ont pris comme cible curative une  $AUC_{0-12h} = [40-60] \text{ mg}^*h/L$ . Néanmoins, aucune étude n'a relié cette exposition sur 12 heures à une diminution plus importante de la charge virale. Cette  $AUC_{0-12h} = [40-60] \text{ mg}^*h/L$  prise dans de nombreuses études comme une cible thérapeutique vient en fait de l'hypothèse suivante d'Asberg [71] : la dose de vGCV pour traiter la maladie à CMV consiste à utiliser la même dose de vGCV que celle en prophylaxie, mais administrée deux fois par jour au lieu d'une fois par jour. Il suppose donc que l' $AUC_{0-12h}$  cible devrait être la même que l' $AUC_{0-24h}$  de  $[40-60] \text{ mg}^*h/L$ .

Concernant les relations concentrations – toxicité, les résultats sont également contradictoires. Chez l'adulte, Fishman et al. [88], Galar et al. [96], et Ritchie et al. [98] suggèrent qu'il n'y a pas de relation entre l'AUC du GCV et la survenue de toxicité hématologique. Lounay et al. [65] et Villeneuve et al. [66] n'ont pas trouvé de problèmes hématologiques liés au GCV chez l'enfant malgré des AUC élevées. En revanche, Perrotet et al. [38] et Mårtson et al. [97] ont montré une corrélation entre des AUC élevées et une leucopénie/ anémie sans indiquer de valeurs d'AUC seuil.

Wiltshire a suggéré que si l' $AUC_{0-24h}$  dépassait  $60 \text{ mg} /l.h$ , cela correspondrait à une incidence de leucopénie de 20%, et parallèlement à une incidence de neutropénie de 50% (**Figure 14**) [89].



**Figure 14.** Association entre l'exposition du GCV et la probabilité de développer une leucopénie (A) et une neutropénie (B).

Enfin, l'étude de Jorga et al. [52] réalisée chez 78 enfants a suggéré que la probabilité de neutropénie passerait de 10 à 20% et la probabilité d'anémie de 5% à 15% pour des  $AUC_{0-24h}$  prophylactiques de  $[40-60] \mu\text{g}^*h/\text{mL}$  et des  $AUC_{0-24h}$  curative de  $[80-120] \mu\text{g}^*h/\text{mL}$ . Ces chiffres sont cohérents avec ceux de Wiltshire [89] pour la leucopénie mais pas pour la neutropénie.

Dans l'étude PK, nous nous sommes basés sur les cibles d'AUC<sub>0-24h</sub> prophylactique de [40-60] µg\*h/mL et d'AUC<sub>0-24h</sub> curative de [80-120] µg\*h/mL. Cependant, ces cibles suggéraient des doses très élevées chez l'enfant pour un traitement curatif. Nous avons donc décidé de mener une deuxième étude dans le cas d'un traitement préemptif chez des patients ayant eu une greffe de cellules souches pour relier l'exposition au ganciclovir et les effets. ■

### Chapître 3. Objectifs de la thèse

L'objectif de cette étude est

- De modéliser les concentrations du GCV chez l'enfant grâce à des modèles non-linéaires à effets mixtes ;
- De décrire les charges virales du CMV chez l'enfant transplanté de CSH ;
- D'identifier l'effet de différents traitements antiviraux sur les charges virales du CMV et la relation PK/PD du GCV chez l'enfant transplanté de CSH ;
- D'expliquer la (les) variabilité(s) interindividuelle(s) par des covariables (e.g., âge, poids, clairance de la créatinine...) sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour chaque modèle. ■

## Chapître 4. Méthodes utilisées

Dans l'approche de population utilisée, un modèle de « population » est d'abord un modèle non linéaire à effets mixtes [21,30]. La qualification de « non linéaire » vient du fait que la relation entre la concentration/la réponse et les paramètres du modèle est une relation non linéaire, alors que le terme « mixte » représente l'implication à la fois des effets « fixes » et des effets « aléatoires ». Pour les effets fixes, un modèle structural est sélectionné pour décrire les paramètres PK ou PD dont la valeur ne varie pas d'un sujet à l'autre. Ces effets fixes ne permettent pas de quantifier la variabilité d'un sujet à l'autre, d'où l'intervention des effets aléatoires. Une partie de cette variabilité interindividuelle des paramètres est expliquée par la variabilité de certaines caractéristiques des patients, appelées des « covariables ». Une covariable peut être une caractéristique démographique (l'âge, le sexe, l'ethnicité), ou biologique (la créatininémie, les transaminases...) ou autre (le statut de fumeur...).

### 1. Approche de population vs. Approche classique

Une fois que la base de données concentration-temps et/ou concentration-effet est construite, il est possible de l'analyser, soit avec la méthode classique à 2 étapes, soit l'approche de population avec une modélisation non-linéaire à effets mixtes [30]. La méthode classique à 2 étapes consiste à une estimation des paramètres individuelles basée sur le profil de chaque sujet, suivi par le calcul des moyennes ou médianes des paramètres et de la variabilité interindividuelle. Le principal inconvénient de cette méthode, c'est l'exigence d'un grand nombre de prélèvements par sujet. En plus, il est difficile de distinguer entre la variabilité interindividuelle et la variabilité intraindividuelle ou résiduelle (variabilité pour le même sujet, erreur de mesure et erreur du modèle), donc la variabilité interindividuelle est souvent surestimée.

En pédiatrie, à cause d'un nombre limité d'observations obtenu par enfant dans la majorité de cas, il est préférable d'utiliser l'approche de modélisation non linéaire à effets mixtes. Cette méthode est basée sur une analyse simultanée de toutes les données de l'ensemble de population, en incluant différentes observations provenant de différents patients. Cela permet d'analyser non seulement des données riches mais aussi dispersées et non équilibrées. Enfin, la variabilité interindividuelle et intraindividuelle sont estimées séparément avec cette méthode. Par conséquent, il sera possible d'expliquer les variations PK/PD entre les sujets par des covariables pour pouvoir éventuellement adapter la dose pédiatrique. Cette technique a été introduite

pour la première fois en pharmacologie pédiatrique clinique dans les années 80, et maintenant recommandée par les agences réglementaires.

**Tableau 11.** Comparaison de l'approche classique et l'approche de population.

	Approche classique	Approche de population
Nombre de sujets	Limité	Grand
Nombre de mesures/sujet	Grand	Petit
Protocole d'étude	Identique d'un sujet à l'autre	Peut varier d'un sujet à l'autre
Protocole d'analyse	Analyse individuelle puis globale.	Analyse globale sur l'ensemble de population
Type d'étude	<i>In vitro</i> , PK animale, clinique phase I	Clinique phase II, III, IV

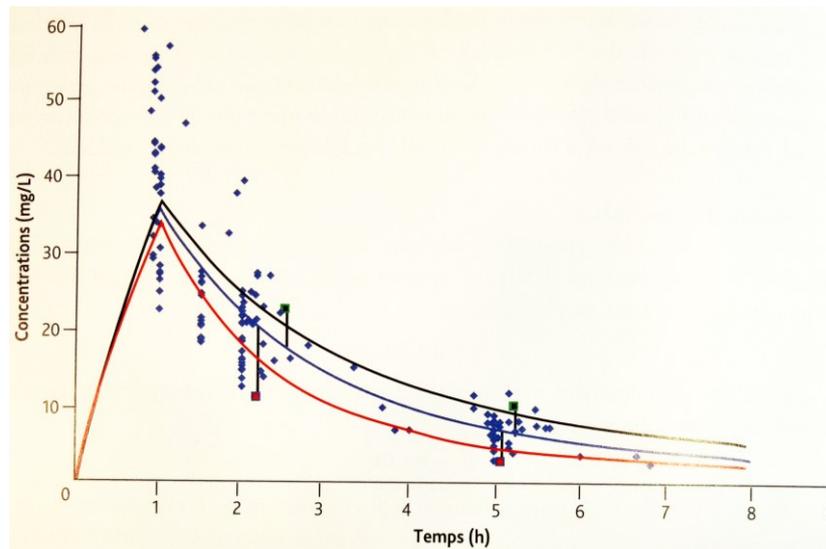
## 2. Construction d'un modèle de population

La première étape de la construction d'un modèle de population est d'identifier le modèle structural. Les modèles statistiques (modèles d'erreur interindividuelle et résiduelle) sont ensuite ajoutés au modèle structural. Enfin, les covariables explicatives de la variabilité sur les paramètres PK pourront être intégrées.

### 2.1. Modèle structural

Le modèle structural décrit au mieux l'évolution globale en fonction du temps des données pour l'ensemble des individus en l'absence de covariables. Le choix du modèle structural (mono-compartmental versus bi-, voire tri-compartmental ; administration dans le compartiment central versus administration extravasculaire avec ou sans délai d'absorption ; effet maximal...) repose sur l'information du médicament à étudier [20,21]. Les paramètres moyens obtenus qu'on appelle les paramètres de population, ou paramètres typiques de la population, représentent les effets fixes du modèle vus précédemment (par exemple, clairance et volume de distribution en PK, ou Emax et EC50 en PD).

## 2.2. Modèle décrivant la variabilité interindividuelle



**Figure 15.** Représentation graphique des variabilités et de l'inclusion de covariables [21].

La courbe correspond aux paramètres pharmacocinétiques moyens. En rouge et vert, les données de deux patients : les traits noirs correspondent aux différences entre concentrations observées (DV) et concentrations prédites (PRED). La courbe bleue correspond à l'analyse sans covariable ; les courbes rouge et noire aux concentrations prédites chez deux patients à partir de la valeur de cette covariable chez ces deux patients et la relation entre paramètres pharmacocinétiques et cette covariable. Illustrée par les données de ces deux patients, la prise en compte de la covariable permet de diminuer significativement l'OFV (pour Objective Function Value = valeur de la fonction objective =  $-2 \ln$  Vraisemblance)).

Chaque individu constituant la population étudiée possède ses propres valeurs de paramètre PK-PD, par exemple, clairance, volume de distribution ou constante de transfert. La distribution de ces paramètres individuels, variables aléatoires du modèle, est décrite par un modèle statistique de variabilité interindividuelle, en fonction du paramètre moyen de population [21,30]. Le plus souvent, l'hypothèse est que le logarithme du paramètre suit une distribution normale.

$$\theta_i = \theta_{\text{pop}} * e^{\eta_i}$$

Où  $\theta_i$  représente le paramètre du sujet  $i$ ,  $\theta_{\text{pop}}$  étant la valeur moyenne de population, et  $\eta_i$  la variabilité interindividuelle.

Il existe deux grandes approches des modèles de population. Dans l'approche « paramétrique », les  $\eta_i$  se distribuent selon une loi normale centrée sur 0 et de variance  $\omega^2$  :  $\eta_i \sim N(0, \omega^2)$ , typiquement le cas du logiciel NONMEM développé par L. Sheiner, S. Beal et A. Thompson.

Il existe également des approches « non paramétriques », où aucune hypothèse sur la forme de la distribution des  $\eta_i$  est posée. Elles sont proposées par certains logiciels comme Pmetrics (2) développé par R.W. Jelliffe. Dans ce cas, il est possible de décrire de manière plus précise la PK-PD chez des individus ayant des paramètres extrêmes.

### 2.3. Modèle décrivant la variabilité résiduelle

La variabilité résiduelle, noté  $\varepsilon$ , correspond à l'écart entre les prédictions individuelles et les observations. Cette variabilité peut être expliquée par des erreurs analytiques inhérentes à la mesure des concentrations/réponses et aux imprécisions des horaires de prélèvements ou liée au modèle de structure non adapté à la description des données observées [21,30]. En général, cette variabilité résiduelle peut être décrite en utilisant un modèle :

- additif :  $Y_{ij} = c_{\text{pred},ij} + \varepsilon$  (erreur indépendante du niveau des observations),
- proportionnel :  $Y_{ij} = c_{\text{pred},ij} + \varepsilon * c_{\text{pred},ij}$  (erreur proportionnelle au niveau des observations),
- ou mixte :  $Y_{ij} = c_{\text{pred},ij} + \varepsilon_1 * c_{\text{pred},ij} + \varepsilon_2$ .

Où  $c_{\text{pred}}$  correspond à l'observation et  $\varepsilon_{ij}$  étant une variable aléatoire avec la moyenne à 0 et une variance of  $\sigma^2$ .

### 2.4. Recherche des covariables

Le but d'ajouter des covariables dans le modèle est d'identifier des facteurs permettant d'expliquer, donc les variabilités PK-PD du modèle. Les relations liant les différents paramètres (P) et les covariables (COV) peuvent, par exemple, être de la forme  $P_i = a * COV_i + b$ , ou  $P_i = a * COV_i^b$  où a et b sont des effets fixes, à estimer [21,30].

En pédiatrie, de nombreuses covariables tels que l'âge, le poids et la taille peuvent être utilisées pour étudier l'impact des changements développementaux. Il est possible d'incorporer le poids dans un modèle avec deux approches différentes. La première, appelée « approche allométrique » inclut le poids avec un exposant à 1 pour les volumes de distribution et 0,75 pour les clairances. L'âge est ensuite intégré, soit en tant que l'âge post-menstruel, l'âge gestationnel ou l'âge post-natal. Dans la deuxième méthode d'« analyse systémique des covariables », le poids est considéré comme toutes les autres covariables. Si la covariable explique réellement une partie de la variabilité interindividuelle observée au niveau du paramètre PK-PD, l'analyse prenant en compte cette covariable s'accompagne :

- d'une amélioration des graphiques diagnostiques ;
- d'une OFV significativement diminuée :  $\Delta OFV$  supérieure à 3,84 pour la phase ascendante (valeur de  $\chi^2$ , risque 5 %, ddl = 1) et 6,63 pour la phase descendante (valeur de  $\chi^2$ , risque 1 %, ddl = 1);
- d'un intervalle de confiance pour « a » et « b » qui ne contient pas la valeur 0 ;
- d'une valeur de variabilité interindividuelle pour le paramètre P qui diminue.

L'effet des covariables est testé avec une méthode ascendante-descendante. Parmi toutes les covariables testées, la plus significative est ajoutée au modèle de base qui devient alors un modèle intermédiaire. De la même façon, les autres covariables sont ensuite testées sur ce modèle intermédiaire et la plus significative est de nouveau retenue. Ce processus est répété jusqu'à ce que plus aucune covariable ne soit significative. Ensuite, les covariables sélectionnées précédemment sont enlevées une par une. La covariable la moins significative, dont le retrait provoque une augmentation de la fonction objective la plus faible est retirée du modèle. Ce processus est répété jusqu'à ce que toutes les covariables soient significatives.

Dans une base de données dispersées, il peut y avoir un manque d'information pour estimer correctement les variabilités inter- et intra-individuelles, d'où rétrécissement vers la moyenne (shrinkage) sur les paramètres. Cela se calcule par la formule suivante :  $sh_{\eta} = 1 - sd(\eta_i) / \omega$  où  $sd(\eta_i)$  correspond à l'écart-type de la variabilité interindividuelle sur le paramètre  $i$ ,  $\omega$  à l'estimateur du modèle de l'écart-type de la variabilité interindividuelle sur le paramètre  $i$ . Ce phénomène est responsable d'une prédiction individuelle moins fiable, donc affecte la sélection d'une covariable.

### 3. Méthode d'estimation des paramètres

Dans un modèle de population sans covariable, les effets fixes correspondent à la médiane de chacun des paramètres [21]. La méthode d'estimation repose sur le principe du maximum de vraisemblance. Comme il n'existe pas de méthode exacte pour maximiser la vraisemblance d'un modèle non linéaire, cette détermination consiste en des itérations successives : à chaque pas d'itération, une combinaison différente de valeurs pour tous les paramètres est estimée. Chaque jeu de paramètre correspondra à une probabilité de réalisation des données observées. L'ensemble de ces probabilités forment la fonction de vraisemblance. Le jeu de paramètres retenu comme celui correspondant aux paramètres moyens permettra de maximiser la fonction de vraisemblance.

Il existe plusieurs méthodes d'estimation de la vraisemblance : FO (First Order), FOCE (First Order Conditionnal Estimates), SAEM (stochastic approximation expectation/maximization). Les algorithmes d'estimations approchés de la vraisemblance ont été utilisés au travers du logiciel NONMEM et l'algorithme SAEM d'estimation exacte par le logiciel MONOLIX.

#### 4. Evaluation et validation du modèle final

Idéalement, la procédure d'évaluation et de validation du modèle comprend une évaluation interne, suivie d'une validation externe et d'un essai clinique prospectif [21,30]. Une fois établi, le modèle de population doit être « validé ». La méthode de référence est la validation externe, utilisée pour évaluer si un modèle est capable de décrire une ou plusieurs bases de données externes. Il est possible de valider ces dernières avec une partie des données de l'étude, non incluses dans la construction du modèle. Dans ce cas, il est indispensable de stratifier correctement les données, par exemple, tous les groupes d'âge doivent être distribués de façon comparable entre les deux bases (construction et validation).

Plusieurs techniques sont citées dans les guidelines européennes et américaines de la PK de population :

- La méthode **bootstrap** : technique de rééchantillonnage des patients, très utile pour vérifier la robustesse du modèle et l'exactitude des paramètres estimés ;
- L'évaluation graphique de la capacité prédictive du modèle, ou **Visual Predictive Check** (VPC) : technique basée sur de multiples simulations à partir du modèle de population et de la structure du fichier de données d'origine (doses, temps, nombre de prélèvements).
- Le diagnostic d'**erreurs de prédiction de distribution normalisée** (NPDE) : technique basée sur l'évaluation des écarts, entre des simulations à partir du modèle de population et des observations, dont la distribution est normalisée.

#### 5. Simulations de doses

À partir du modèle de population final, plusieurs simulations de Monte Carlo sont effectuées, pour simuler à différentes posologies les paramètres PK/PD reliés à l'effet thérapeutique/toxique du médicament. Ensuite, ces résultats simulés seront comparés aux valeurs cibles recommandées dans la littérature, puis classés comme sous-dosage, exposition satisfaisante ou surdosage. Les taux de patients dans chacun de ces groupes permettront de trouver une posologie optimale du traitement. ■

## Chapître 5. Travail personnel n°1

### 1. Objectifs

L'objectif de cette étude est :

- De modéliser les concentrations du GCV chez l'enfant grâce à des modèles non-linéaires à effets mixtes ;
- D'expliquer la (les) variabilité(s) interindividuelle(s) par des covariables (e.g., âge, poids, clairance de la créatinine...) sur les paramètres pharmacocinétiques du modèle.

### 2. Matériels et méthodes

#### 2.1. Design de l'étude : patients et traitement

Il s'agit d'une étude prospective menée au sein de plusieurs services pédiatriques : l'unité de soin intensif, l'immunohématologie, la cardiologie, la pneumologie, la néphrologie et la pédiatrie générale de l'hôpital Necker – Enfants Malades à Paris, France. Tous les enfants de moins de 18 ans et de plus de 2,5 kilos, traités sous le GCV intraveineux et/ou le vGCV oral ont été inclus, à l'exception de ceux sous hémodialyse ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO). Ces sujets ont participé à l'étude Optimome, essai clinique approuvé par le Comité d'éthique de l'hôpital Necker – Enfants Malades et inscrit sur le site [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) au numéro NCT02539407. Avant l'inclusion, le consentement oral du représentatif de l'enfant a été obtenu suivant une bonne information orale et écrite.

Les données recueillies du patient avant le traitement sont le sexe, l'âge, le poids corporel, la taille, la surface corporelle, la créatininémie et l'indication du traitement. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est calculé utilisant la formule de Schwartz :  $DFG (mL/min/1,73 m^2) = K_{CR} \times Taille (cm) \div Créatininémie (mg/dL)$ , où  $K_{CR}$  vaut 0,45 si âge < 2 ans et poids  $\geq 2,5$  kg, 0,55 si âge entre 2 et 13 ans ou fille  $\geq 13$  ans, et 0,7 si garçon  $\geq 13$  ans. Un coefficient pour l'état critique est défini à 1 si l'enfant est admis dans la réanimation et 0 sinon.

#### 2.2. Administration du traitement et prélèvement sanguin

La dose du GCV ou vGCV a été prescrite en fonction de l'histoire de la maladie (pour une prévention ou un traitement curatif de l'infection à CMV), des antécédents médicaux, du protocole thérapeutique local et de la voie d'administration.

### **2.3. Méthode analytique de dosage**

Le GCV dans le plasma humain a été dosé avec une méthode validée sur la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LCMS/MS), avec un intervalle de calibration entre [0,05 - 16] µg/mL.

### **2.4. Analyse pharmacocinétique**

Les données ont été analysées à l'aide du programme de modélisation non linéaire à effets mixtes MONOLIX 2019R2. Les paramètres ont été estimés par l'intermédiaire du calcul de maximum de vraisemblance, avec l'algorithme espérance-maximisation par approximation stochastique (SAEM) combiné à une procédure de Markov Chain Monte Carlo (MCMC).

#### ***2.4.1. Construction du modèle structural***

Des modèles mono- et bicompartimental ont été testés, avec élimination du 1<sup>er</sup> ordre, et absorption (pour le vGCV oral) du 1<sup>er</sup> ordre, avec ou sans temps de latence. Une construction ascendante – descendante des covariables a été réalisée. Le modèle a été construit sur 2/3 des données et validées sur le tiers restant grâce à des estimateurs de biais et de précision. Si le modèle se valide, toutes les données sont ensuite modélisées simultanément. Des graphiques diagnostiques et des pc-VPC ont permis d'évaluer le modèle construit.

#### ***2.4.2. Simulations posologiques***

Mille simulations de Monte Carlo ont été effectuées à partir du modèle PK de population finale, pour simuler l'AUC du GCV. Selon les articles publiés dans la littérature, l'efficacité antivirale optimale du GCV est obtenue, lors d'une AUC<sub>0-24h</sub> entre 40-60 mg\*h/L dans la prophylaxie et entre 80-120 mg\*h/L en cas du traitement curatif. Pour favoriser l'interprétation des résultats, nous avons comparé ici l'AUC<sub>0-24h</sub> à une cible curative entre [80-120] mg\*h/L et l'intervalle préventif élargi à [40-80] mg\*h/L. Les schémas posologiques testés varient de 2,5 mg/kg/jour à 25 mg/kg/jour pour une administration IV, alors que pour la voie orale, des doses de 8 à 56 mg/kg/jour ont été simulées, correspondant à une diminution et une augmentation de 75 % d'une dose orale à 32 mg/kg/jour. Les pourcentages de patients avec une AUC<sub>0-24h</sub> inférieure à 40 mg\*h/L, entre 40 et 80 mg\*h/L, entre 80 et 120 mg\*h/L et supérieure à 120 mg\*h/L a été rapporté.

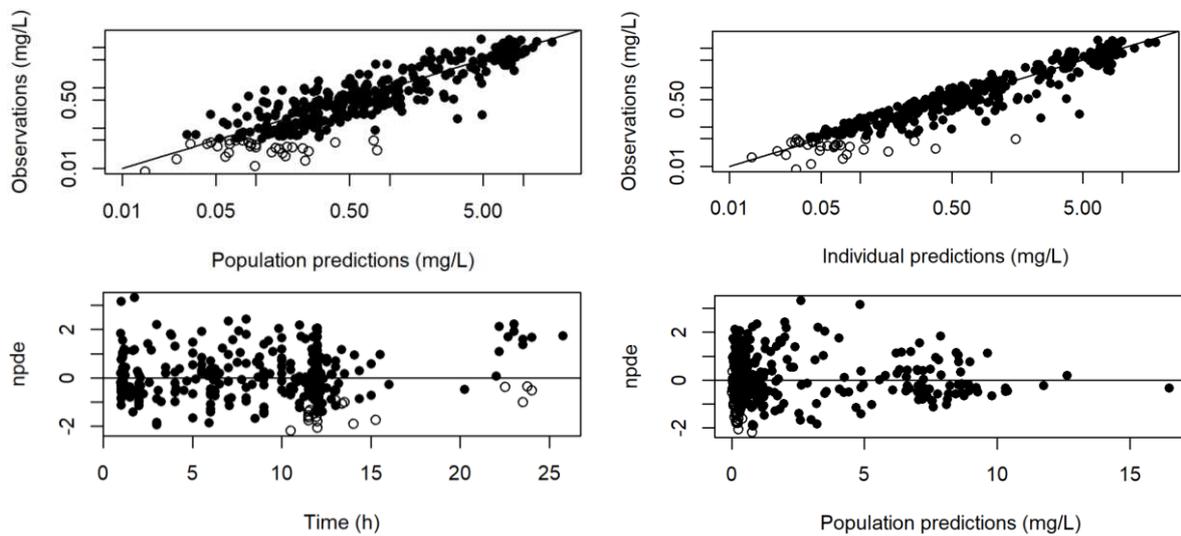
### 3. Résultats

#### 3.1. Caractéristiques de la population d'étude PK

Il y avait 105 patients inclus au total, avec 374 prélèvements sanguins pour le dosage du ganciclovir (1 à 18 prélèvements par patient). Parmi les 105 sujets, 58 enfants provenaient de l'unité d'immunohématologie pédiatrique (UIH), 29 de l'unité de soins intensifs pédiatriques (USIP), 2 de la cardiologie, 8 de l'hépatologie pédiatrique, un de la pneumologie pédiatrique, un de la néphrologie pédiatrique et 6 de la pédiatrie générale de l'hôpital Necker-Enfants Malades (Paris, France).

#### 3.2. Construction du modèle

Nous avons construit le modèle à partir des données de 70 patients et 275 concentrations. Un modèle à deux compartiments avec absorption et élimination du 1<sup>er</sup> ordre permet la meilleure description des concentrations du GCV suivant les administrations orales et IV (**Figure 16**). Il est caractérisé par les paramètres suivants : la biodisponibilité ( $F$ ), la constante de vitesse d'absorption ( $K_a$ ), les volumes de distribution des compartiments centraux et périphériques ( $V_2$  et  $V_3$ ), la clairance ( $CL$ ) et la clairance intercompartimentale ( $Q$ ).



**Figure 16.** Graphs diagnostiques du modèle final.

Représentation des observations en fonction des prédictions de population (en haut à gauche) et individuelles (en haut à droite) par le modèle final (échelle logarithmique) ; des erreurs de prédiction à distribution normalisée en fonction du temps (en bas à gauche) et des prédictions de population (en bas à droite). Les cercles noirs indiquent des données non censurées et les cercles blancs pour les données censurées. La droite horizontale correspond à la moyenne théorique, la droite oblique étant la droite d'identité.

Un modèle d'erreur proportionnelle décrit le mieux la variabilité résiduelle. L'inclusion de l'effet de la surface corporelle sur la CL a diminué la OFV de 37 points, alors qu'en intégrant le modèle allométrique, avec un poids médian à 11,7 kg, nous avons observé une diminution de la OFV de 71 points. Nous avons également trouvé l'effet sur la CL du DFG (valeur médiane à 174 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), dont l'ajout dans le modèle a diminué la OFV de 102 points et la variabilité interindividuelle sur la CL de 0,43 à 0,24. De même façon, lorsqu'on impliquait l'effet d'un état critique (hospitalisation en USIP) sur CL, la OFV a diminué de 8 unités et la variabilité interindividuelle a passé de 0,24 à 0,222. D'autres covariables ont été testés sans effet significatif trouvé. Voici les équations trouvées pour le modèle final :

$$CL_i = CL \times \left(\frac{WT_i}{11,7}\right)^{0,75} \times \left(\frac{DFG_i}{167}\right)^{0,763} \times 0,806^{\text{État critique}}, \text{ avec état critique égal à 0 ou 1 ; } V2_i = V2 \times \left(\frac{WT_i}{11,7}\right)^1 ; Q_i = Q \times \left(\frac{WT_i}{11,7}\right)^{0,75} ; V3_i = V3 \times \left(\frac{WT_i}{11,7}\right)^1$$

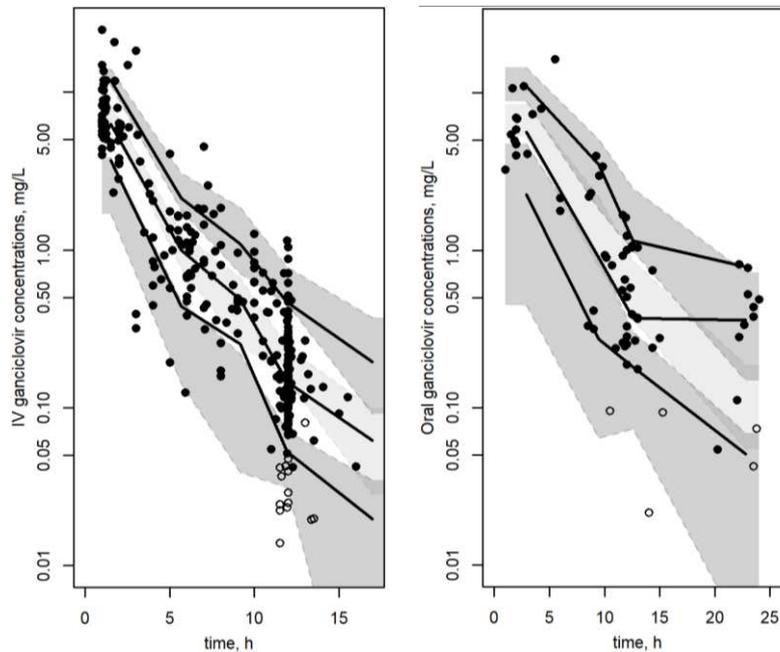
### 3.3. Évaluation du modèle

Sur des données dédiées à la validation, nous avons trouvé graphiquement que le modèle a bien ajusté les concentrations observées. En plus, les MPE, la RMSE et la MAE étaient calculées à -0,41 mg/L, 1,95 mg/L et 1,00 mg/L, respectivement.

**Tableau 12.** Estimations du modèle PK final.

Paramètre	Données de construction	Ensemble de données
<b>Effet fixe</b>	Valeur (erreur type, %)	Valeur (erreur type, %)
K <sub>a</sub> (h <sup>-1</sup> )	0,55 (15)	0,506 (12)
CL (L.h <sup>-1</sup> )	2,92 (6)	2,55 (6)
V2 (L)	6,11 (11)	5,96 (8)
Q (L.h <sup>-1</sup> )	0,484 (44)	0,222 (38)
V3 (L)	1,75 (20)	1,29 (19)
F	0,444 (11)	0,438 (11)
Effet du DFG sur CL	0,839 (8)	0,763 (7)
Effet de l'état critique sur CL	0,763 (6)	0,806 (6)
<b>Variabilité interindividuelle</b>	Valeur (erreur type, %)	Valeur (erreur type, %)
ω <sub>CL</sub>	0,23 (13)	0,236 (11)
ω <sub>V</sub>	0,236 (46)	0,22 (40)
<b>Variabilité résiduelle</b>	Valeur (erreur type, %)	Valeur (erreur type, %)
Erreur proportionnelle	0,457 (5)	0,477 (4)

Ainsi, il était possible de modéliser l'ensemble de données de construction et de validation. Les paramètres PK finaux sont résumés dans le **Tableau 12**. Les concentrations mesurées dans la base de données globale sont représentées en fonction du temps, en comparant les 5<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles prédits pour 1000 simulations, aux concentrations de GCV observées après l'administration orale et IV (**Figure 17**).

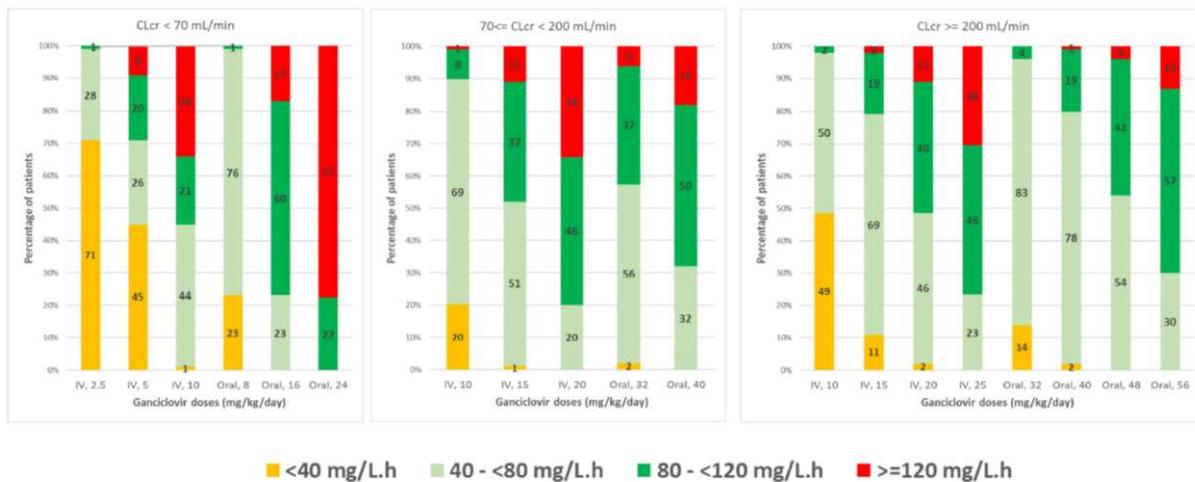


**Figure 17.** pc-VPC pour la voie IV (à gauche) et orale (à droite).

Les zones colorées représentent les intervalles de confiance à 95 % des 5<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles simulés. Les lignes correspondent aux 5<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles empiriques (observés). Les points sont des données observées. Les cercles pleins et vides sont respectivement des données non censurées et censurées.

### 3.4. Simulations des concentrations plasmatiques à différentes posologies

Trois sous-populations ont été définies en fonction du DFG :  $<70$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, entre 70 et 200 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $\geq 200$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dans chaque sous-groupe, les concentrations plasmatiques du GCV ont été simulées à plusieurs schémas posologiques IV et oraux, et les AUC<sub>0-24h</sub> individuelles du GCV ont été calculées. Ces AUC<sub>0-24h</sub> ont été ensuite classées comme (i) *exposition insuffisante* ( $<40$  mg\*h/L), (ii) *préventive* (entre 40 et 80 mg\*h/L), (iii) *curative* (entre 80 et 120 mg\*h/L) et (iv) *à risque de toxicité* ( $>120$  mg\*h/L). Le pourcentage de patients, correspondant à chacun de ces niveaux d'exposition au GCV, est calculé dans chaque sous-population pour chaque posologie (**Figure 18**).



**Figure 18.** Pourcentage de patients à différents niveaux d'exposition au GCV.

## 4. Article



# Population Pharmacokinetics of Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir in a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens

T. Nguyen,<sup>a</sup> M. Oualha,<sup>a,b</sup> C. Briand,<sup>c</sup> M. Bendavid,<sup>b</sup> A. Béanger,<sup>a,b</sup> S. Benaboud,<sup>a,d</sup> J.-M. Tréluyer,<sup>a,d,e,f</sup> Y. Zheng,<sup>a,d</sup> F. Foissac,<sup>a,e,f</sup> S. Winter,<sup>c</sup> I. Gana,<sup>a,d</sup> S. Boujaafar,<sup>a,d</sup> V. Lopez,<sup>g</sup> R. Berthaud,<sup>a,h</sup> Z. Demir,<sup>i</sup> N. Bouazza,<sup>a,e,f</sup> D. Hirt<sup>a,d,j</sup>

<sup>a</sup>EA7323, Evaluation des Thérapeutiques et Pharmacologie Périnatale et Pédiatrique, Université de Paris, Paris, France

<sup>b</sup>Service de Réanimation et Surveillance Continue Médico-Chirurgicales Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>c</sup>Service d'Hématologie, Immunologie et Rhumatologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>d</sup>Service de Pharmacologie Clinique, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris, France

<sup>e</sup>Unité de Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin, AP-HP, Paris, France

<sup>f</sup>CC-1419 Inserm, Cochin-Necker, Paris, France

<sup>g</sup>Service de Réanimation Cardiaque Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>h</sup>Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>i</sup>Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

<sup>j</sup>INSERM, U1018, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

**ABSTRACT** Ganciclovir is indicated for curative or preventive treatment of cytomegalovirus (CMV) infections. This study aimed to characterize ganciclovir pharmacokinetics, following intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration, to optimize dosing schemes. All children aged <18 years receiving ganciclovir or valganciclovir were included in this study. Pharmacokinetics were described using nonlinear mixed-effect modeling. Monte Carlo simulations were used to optimize the dosing regimen to maintain the area under the concentration-time curve (AUC) in the preventive or therapeutic target. Among the 105 children (374 concentration-time observations) included, 78 received intravenous (i.v.) ganciclovir, 19 received oral valganciclovir, and 6 received both drugs. A two-compartment model with first-order absorption for valganciclovir and first-order elimination best described the data. An allometric model was used to describe the bodyweight (BW) effect. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) and medical status of critically ill children were significantly associated with ganciclovir elimination. Recommended doses were adapted for prophylactic treatment. To obtain a therapeutic exposure, doses should be increased to 40 mg/kg of body weight/day oral or 15 to 20 mg/kg/day i.v. in children with normal eGFR and to 56 mg/kg/day oral or 20 to 25 mg/kg/day i.v. in children with augmented eGFR. These doses should be prospectively confirmed, and therapeutic drug monitoring could be used to refine them individually. (This study has been registered at ClinicalTrials.gov under identifier NCT02539407.)

**KEYWORDS** antiviral drug, children, population pharmacokinetics

Intravenous (i.v.) ganciclovir is indicated for curative or preventive treatment of cytomegalovirus (CMV) infections in immunocompromised patients (e.g., following an organ transplant or chemotherapy). The oral form valganciclovir is indicated for the prophylactic treatment of CMV infections after a solid-organ transplant and for the prevention of CMV reactivation in CMV<sup>+</sup> patients (1, 2). The recommended ganciclovir doses are either 5 mg/kg of body weight every 12 h in curative treatment or 5 mg/kg/day in preventive treatment. Dose should be reduced by half for creatinine clearance between

**Citation** Nguyen T, Oualha M, Briand C, Bendavid M, Béanger A, Benaboud S, Tréluyer J-M, Zheng Y, Foissac F, Winter S, Gana I, Boujaafar S, Lopez V, Berthaud R, Demir Z, Bouazza N, Hirt D. 2021. Population pharmacokinetics of intravenous ganciclovir and oral valganciclovir in a pediatric population to optimize dosing regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 65:e02254-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02254-20>

**Copyright** © 2021 American Society for Microbiology. All Rights Reserved. Address correspondence to D. Hirt, [deborah.hirt@aphp.fr](mailto:deborah.hirt@aphp.fr).

**Received** 24 October 2020

**Returned for modification** 25 November 2020

**Accepted** 11 December 2020

**Accepted manuscript posted online** 14 December 2020

**Published** 17 February 2021

50 and 69 ml/min, to a quarter for creatinine clearance between 25 and 49 ml/min, and divided by eight in patients with creatinine clearance between 10 and 24 ml/min. Oral doses of valganciclovir, the prodrug of ganciclovir, are recommended using the Pescovitz algorithm (3) based on body surface area (BSA) and creatinine clearance ( $CL_{CR}$ ).

Following oral administration, valganciclovir, ganciclovir's prodrug, is rapidly and extensively metabolized to ganciclovir by intestinal and hepatic esterases. The absolute bioavailability is 60% after administration of food. Ganciclovir distributes with a steady-state volume of distribution from 0.54 to 0.87 liters/kg. Binding to plasma proteins is weak, between 1 and 2% for ganciclovir concentrations of 0.5 to 51  $\mu\text{g/ml}$ . Ganciclovir is primarily eliminated by renal excretion after glomerular filtration and active tubular secretion of unchanged ganciclovir. In patients with normal renal function, more than 90% of the intravenous dose of ganciclovir is recovered as unchanged drug in the urine within 24 h of administration (2).

Relationships between concentrations and effects of ganciclovir have been shown in adults. They suggested an area under the concentration-time curve from 0 to 24 h ( $AUC_{0-24}$ ) or 0 to 12 h ( $AUC_{0-12}$ ) between 40 and 60 mg/liter·h to prevent or cure CMV infections, respectively (5).

However, few pharmacokinetics studies have been conducted in children, especially for ganciclovir as a curative treatment. These studies showed high variability and possible underdosing (6–8). Our study aimed to characterize ganciclovir pharmacokinetics (PK) following ganciclovir and valganciclovir administration with a population PK approach to identify relevant covariates that could explain interindividual variability (IIV). The final goal was to assess current dose recommendations for children and to suggest appropriate dosing for optimal exposure.

## RESULTS

**Plasma concentration data.** In total, 105 patients were included, with 374 ganciclovir plasma concentrations (1 to 18 samples per patient). Among the 105 children, 58 were from the pediatric immune-hematology unit (IHU), 29 were from pediatric intensive care unit (PICU), 2 were from cardiology, 8 were from pediatric hepatology, 1 was from pediatric pneumology, 1 was from pediatric nephrology, and 6 were from general pediatrics departments of Necker-Enfants Malades Hospital (Paris, France). Table 1 summarizes the patient characteristics. Construction of the model was made with the first 70 patients included, and validation was with the 35 following patients.

**Model building.** A data set with 70 patients (275 samples) allowed us to build the model. A two-compartment model with first-order absorption and first-order elimination best described oral and i.v. ganciclovir concentrations (see Fig. S1 in the supplemental material). Parameters of the model were bioavailability (F), absorption rate constant ( $k_a$ ), volumes of distribution of central and peripheral compartments ( $V_2$  and  $V_3$ ), clearance (CL), and intercompartmental clearance (Q). Twenty-seven (10%) ganciclovir concentrations were lower than the lower limit of quantification (LOQ). These concentrations were kept in the data set and left-censored in the analysis. Data were not sufficient to estimate IIV for F,  $k_a$ , Q, and  $V_3$ , and fixing the variance of these random effects to zero had no influence on the objective function value (OFV). The residual variability was best described by a proportional error model. Adding the effect of body surface area (BSA) on CL decreased the OFV by 37 points, and the addition of the allometric model decreased the OFV by 71 U. The allometric model, using a median BW of 11.7 kg, was added on the structural model. The effect of estimated glomerular filtration rate (eGFR) on CL (median eGFR, 174 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) decreased the OFV by 102 U and the IIV from 0.43 to 0.24. The addition of critically ill medical status (children hospitalized in PICU) on CL decreased OFV by 8 U and IIV from 0.24 to 0.222. The effect of other covariates was not statistically significant. PK parameter estimates are summarized in Table 2.

**Model assessment: validation on the remaining third of the data.** Graphically, the model showed good adequacy between predicted concentrations and observed concentrations (Fig. S2). Mean prediction error (MPE), root mean squared prediction

**TABLE 1** Characteristics of the population

Characteristic, median (range)	Value by dataset		
	Building	Validation	Overall
No. of patients (sampling)	70 (275)	35 (99)	105 (374)
Administration route (p.o./i.v./i.v. + p.o.)	13/51/6	6/27/0	19/78/6
Oral dose (mg/kg/day)	41 (14.6–83.8)	32.4 (18.1–66.7)	36 (14.6–83.8)
i.v. dose (mg/kg/day)	10 (2.4–14.8)	10 (1.2–15.4)	10 (1.2–15.4)
No. of administrations/day (1/2/3/4)	8/56/3/3	4/30/0/1	12/86/3/4
Sex (no. male/female)	40/30	19/16	59/46
Age at inclusion (yr)	2.3 (0.2–17.3)	3.0 (0.01–16.0)	2.5 (0.01–17.3)
No. aged 0–1 yr/1–12 yr/12–18 yr	18/45/7	13/18/4	31/63/11
Body weight (kg)	11.3 (3.8–80)	14.8 (2.6–49)	11.7 (2.6–80)
Height (cm)	85 (50–178)	92 (47–165)	85 (47–178)
Serum creatinine ( $\mu\text{mol}\cdot\text{liter}^{-1}$ )	22 (10–159)	26 (5–83)	22 (5–159)
eGFR ( $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )	166 (43–392)	172 (61–425)	167 (43–425)

error (RMSE), and mean absolute prediction error (MAE) were  $-0.41$  mg/liter,  $1.95$  mg/liter, and  $1.00$  mg/liter, respectively.

Thus, building and validation data sets could be modeled together (Fig. S3). Final PK parameters are summarized in Table 2, and measured concentrations for the full data set as a function of time are represented in Fig. S3. Diagnostic plots from the final model are shown in Fig. 1. Prediction-corrected visual predictive check (pc-VP) of the final population PK model showed the comparison between the 5th, 50th, and 95th predicted percentiles for the 1,000 simulations and the observed concentrations of ganciclovir for oral and i.v. administration (Fig. 2).

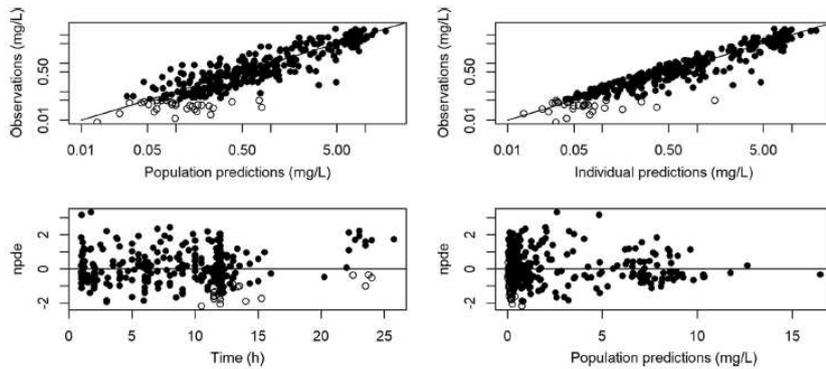
**Subpopulation definition.** The final model was used to define different subpopulations according to the covariates included in the model (BW and eGFR). Three groups were distinguished: children with low eGFR ( $\text{eGFR} < 70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), children with medium eGFR ( $70 \leq \text{eGFR} < 200$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), and children with high eGFR ( $\text{eGFR} \geq 200$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

**Plasma concentration simulation.** Several i.v. and oral dosing regimens were simulated, and the percentages of patients with ganciclovir  $\text{AUC}_{0-24}$  (i) with insufficient exposure (below 40 mg/liter-h), (ii) preventive exposure (between 40 and 80 mg/liter-h), (iii) curative exposure (between 80 and 120 mg/liter-h), and (iv) exposure at risk of toxicity (above 120 mg/liter-h) were reported in Fig. 3. These percentages were also estimated af-

**TABLE 2** Pharmacokinetic parameters for a BW of 11.7 kg in all children, with an eGFR of 167 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

Fixed population effect	Estimate (% RSE) by dataset	
	Building	Building and validation
$K_e$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0.55 (15)	0.506 (12)
CL (liters $\cdot$ h <sup>-1</sup> )	2.92 (6)	2.55 (6)
$V_2$ (liters)	6.11 (11)	5.96 (8)
$Q$ (liters $\cdot$ h <sup>-1</sup> )	0.484 (44)	0.222 (38)
$V_3$ (liters)	1.75 (20)	1.29 (19)
F	0.444 (11)	0.438 (11)
Effect of eGFR on CL <sup>a</sup>	0.839 (8)	0.763 (7)
Effect of critically ill on CL <sup>a</sup>	0.763 (6)	0.806 (6)
IIV		
$\omega_{\text{CL}}$	0.23 (13)	0.236 (11)
$\omega_v$	0.236 (46)	0.22 (40)
Residual variability		
Residual proportional error	0.457 (5)	0.477 (4)

<sup>a</sup>The equations for the final model were  $\text{CL}_i = \text{CL} \times \left(\frac{\text{BW}_i}{11.7}\right)^{0.75} \times \left(\frac{\text{eGFR}_i}{167}\right)^{0.763} \times 0.806^{\text{critically ill}}$ , with critically ill equal to 0 or 1,  $V_{2i} = V_2 \times \left(\frac{\text{BW}_i}{11.7}\right)^1$ ,  $Q_i = Q \times \left(\frac{\text{BW}_i}{11.7}\right)^{0.75}$ , and  $V_{3i} = V_3 \times \left(\frac{\text{BW}_i}{11.7}\right)^1$ .

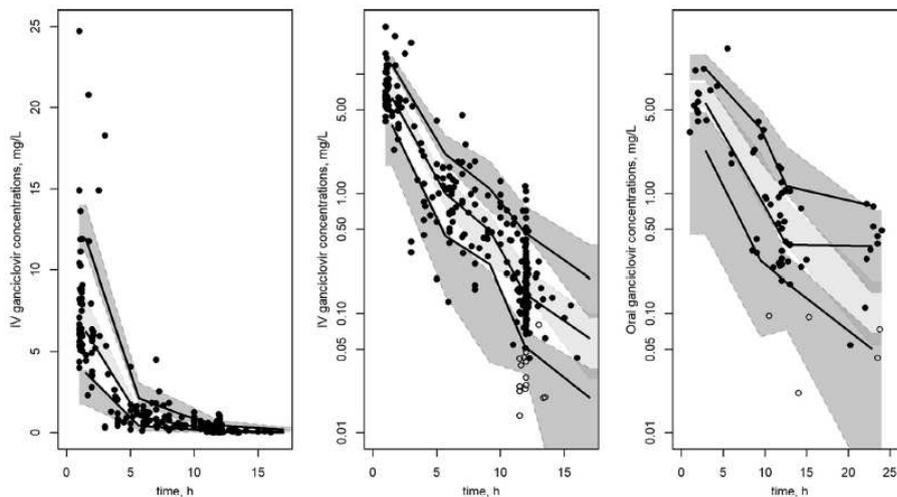


**FIG 1** Observation data versus population predictions (upper left) and versus individual predictions (upper right) in the final model, noncensored data (full circle), and censored data (empty circle), represented with a log-log scale. The black line is the identity line. Normalized prediction distribution error versus time (bottom left) and predictions (bottom right). The horizontal line is the theoretical mean (0).

ter a simulation of an oral administration of doses calculated with Pescovitz et al. (3), Åsberg et al. (8), and Villeneuve et al. (9) algorithms (Table 3).

**DISCUSSION**

The pharmacokinetics of ganciclovir have been described with a 2-compartment model with first-order absorption for the oral route and first-order elimination. This structural model was consistent with previous analysis in children and adults (10–12). In our study, PK parameters were comparable to those previously reported. Clearance and volume of distribution were 0.22 liters/h/kg and 0.51 liters/kg, respectively, compared to 0.19 liters/h/kg and 0.38 liters/kg in Åsberg et al. (8), 0.21 liters/h/kg and



**FIG 2** Prediction-corrected visual predictive check for i.v. (linear scale on the left and log-linear scale in the middle) and oral (right) administration. Colored areas represent 95% CIs of 5th, 50th, and 95th simulated percentiles. Lines are empirical (observed) 5th, 50th, and 95th percentiles. Dots are observed data. Full and empty circles are the noncensored and censored data, respectively.

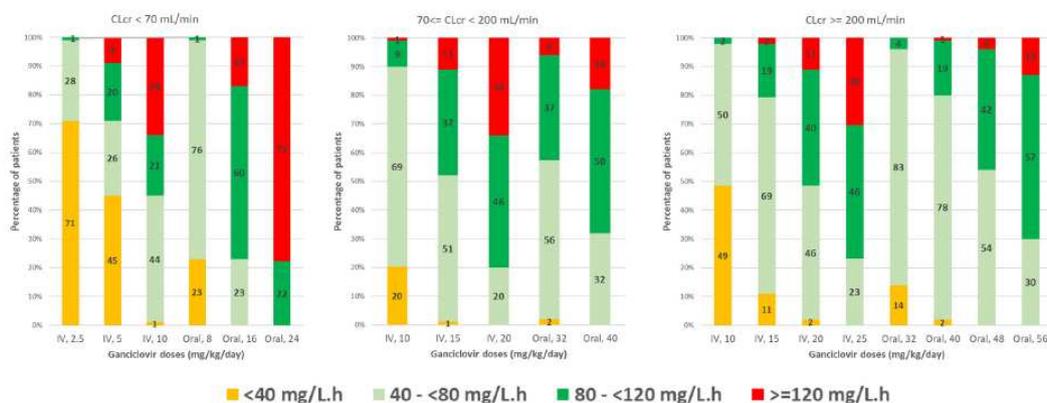


FIG 3 Percentage of patients with an AUC<sub>0-24</sub> below 40 mg/liter-h, between 40 and 80 mg/liter-h, between 80 and 120 mg/liter-h, and above 120 mg/liter-h after 2.5- to 25-mg/kg/day i.v. dose and 8- to 56-mg/kg/day oral dose according to eGFR.

1.25 liters/kg in Vezina et al. (12), and 0.24 liters/h/kg and 0.23 liters/kg in Pescovitz et al. (3).

An allometric model was used to represent the physiological process of child development. The effects of both BW and BSA were tested, as evidenced previously (3, 10, 12), but the effect of BW was much more significant than that of BSA in our population. No additional effect of age was evidenced, although 31 children were younger than 1 year at inclusion. However, an age effect (<2 years versus 2 to 13 years) has indirectly been included on ganciclovir clearance through the inclusion of eGFR by the Schwartz formula.

The effect of eGFR on ganciclovir CL is easily explained, since ganciclovir is eliminated via the kidneys. This effect has already been reported in previous studies in children (3, 8, 10). Renal clearance was described by eGFR using the Schwartz formula (13). However, this formula does not take into account gender, muscle mass, nutrition/hydration status, or liver dysfunction and could under- or overestimate GFR. An effect of critically ill children was found to decrease elimination clearance by 20% in our model. This effect was found whatever the level of eGFR. We attributed it to an overestimation of eGFR with the Schwartz formula for critically ill children, leading to an overestimation of ganciclovir clearance. The critically ill effect, which decreases ganciclovir clearance, allows us to correct this overestimation. A more precise approach would be to use creatinine clearance (CL<sub>CR</sub>), calculated with urine (Ucr) and plasmatic (Scr) creatinine concentrations. Unfortunately, data on Ucr and urine output were not available for most of our patients (14).

On the one hand, it has been reported that in prophylactic treatment, an AUC<sub>0-24</sub> of 50 mg/liter-h led to an incidence of viremia of 1.3%, whereas an AUC<sub>0-24</sub> of 25 mg/liter-h was associated with an 8-fold higher risk of viremia. On the other hand, it has been shown that an AUC<sub>0-24</sub> of >60 mg/liter-h corresponded to an incidence of

TABLE 3 Percentage of patients with an AUC<sub>0-24</sub> of <40, from 40 to 80, from 80 to 120, and >120 mg/liter-h following oral administrations of doses calculated with published algorithms

Dose according to algorithm	% of patients with an AUC <sub>0-24</sub> (mg/liter-h) of:			
	<40	40-80	80-120	≥120
Pescovitz et al. dose algorithm (3)	0	12	55	33
Åsberg et al. dose algorithm (8) (applying the proposed 20% increase)	13	60	13	14
Villeneuve et al. dose algorithm (9) (interval for 28-32 mg/kg/day)	<1	53-61	20-30	11-14
Our oral proposed doses: 16, 40, and 56 mg/kg/day for low, medium, and high eGFR (maximum, 1,800 mg daily)	0	23-32	50-60	13-18

leukopenia and neutropenia of 20% and 50%, respectively. Thus, for therapeutic drug monitoring, the target exposure is between 40 and 60 mg/liter-h, being  $AUC_{0-24}$  for prophylaxis and  $AUC_{0-12}$  for treatment of active disease (5). In our simulations, four windows of ganciclovir  $AUC_{0-24}$  were determined: below 40 mg/liter-h (underexposure), between 40 and 80 mg/liter-h (preventive range), between 80 and 120 mg/liter-h (curative range), and above 120 mg/liter-h (at risk of toxicity).

Three algorithms were developed to predict appropriate valganciclovir pediatric-specific doses, two of which implemented the eGFR. Pescovitz et al. (3) proposed the equation dose (mg/day) =  $7 \times BSA (m^2) \times CL_{CR} (ml/min/1.73 m^2)$ , with  $CL_{CR}$  calculated with the Schwartz formula and BSA as the square root of height (HT) (cm)  $\times$  BW (kg)/3,600. This algorithm is implemented in various recommendations (1). This algorithm has been developed in 26 children with renal transplantation, with a mean  $\pm$  standard deviation (SD)  $CL_{CR}$  of  $109.9 \pm 43.6$  ml/min and 20 children with liver transplantation with a mean  $\pm$  SD  $CL_{CR}$  of  $153.4 \pm 75.3$  ml/min. Applying this formula for dose calculation to our population, our PK model predicted that 0%, 12%, 55%, and 33% of children had an  $AUC_{0-24}$  of <40 mg/liter-h, 40 to 80 mg/liter-h, 80 to 120 mg/liter-h, and >120 mg/liter-h, respectively. With a mean  $CL_{CR}$  in our population of  $175.5 \pm 66.9$  ml/min/1.73  $m^2$ , the impact of a linear relationship of  $CL_{CR}$  on predicted dose seemed too important for our population, leading to a third of the patients having very high exposure. More recently, Åsberg et al. (8) evaluated valganciclovir PK among 104 pediatric solid-organ transplant recipients with median (range) GFR of 112 (46 to 212) ml/min and BW of 25.9 (5.8 to 89.4) kg, using BW instead of BSA and reducing the impact of GFR in this new dosing algorithm: dose (mg) =  $WT (kg) \times [0.07 \times GFR (ml/min) + k]$ , where  $k = 5$  for  $GFR \leq 30$  ml/min,  $k = 10$  for  $GFR > 30$  ml/min, and  $WT > 30$  kg and  $k = 15$  for  $GFR > 30$  ml/min and  $WT \leq 30$  kg. GFR was estimated with the Cockcroft-Gault formula. However, the percentage of children achieving the target  $AUC_{0-24}$  of 80 to 120 mg/liter-h was low; thus, the authors suggested that this equation should be multiplied by 1.2 for all age and GFR ranges. This last equation (with addition of coefficient 1.2) was tested in our population, and 13%, 60%, 13%, and 14% had an  $AUC_{0-24}$  of <40, 40 to 80, 80 to 120, and >120 mg/liter-h, respectively. Those levels would be sufficient for prophylaxis but too low for therapy. Villeneuve et al. (9) used a simple weight-based regimen of 14 to 16 mg/kg twice a day. In our population, <1%, 53 to 61%, 20 to 30%, and 11 to 14% of the children had an  $AUC_{0-24}$  of <40, 40 to 80, 80 to 120, and >120 mg/liter-h, respectively. Again, this regimen could be used for prophylaxis but would be insufficient for curative treatment.

In our simulations, 3 groups of patients were constituted, according to their eGFR: <70, 70 to <200, and  $\geq 200$  ml/min/1.73  $m^2$ . Increased creatinine clearance is frequently observed in critically ill patients (16% to 80% of patients with creatinine clearance of >130 ml/min/1.73  $m^2$ ) (15, 16) and could lead to underexposure for many drugs, such as antibiotics (17). With oral administration, only 2 children had an eGFR of <70 ml/min/1.73  $m^2$ , and 16 mg/kg daily would be suitable for them. A dose of 32 mg/kg/day would be adapted for prophylaxis in children with an eGFR of  $\geq 70$  ml/min/1.73  $m^2$ . For curative treatment, 40 mg/kg/day in children with eGFR from 70 to <200 ml/min/1.73  $m^2$  and 56 mg/kg/day with eGFR of  $\geq 200$  ml/min/1.73  $m^2$  should be prescribed. All of these doses were limited to a daily amount of 1,800 mg. Using our simulations instead of the Pescovitz formula, 13 to 18% of the children versus 33% would be at risk of toxicity, and 23 to 32% of the children versus 12% would attain the preventive target.

Pharmacokinetic data of i.v. ganciclovir in children are sparse. Pescovitz et al. (3) concluded that patients <5 years of age had AUC values approximately 50% lower than those of older age ranges (around 22 versus 39 mg/liter-h). Launay et al. (6) reported data from 10 children with a median age of 5.2 years, receiving 10 mg/kg/day; median daily exposure was 22.9 mg/liter-h. In our cohort (median age of 2.5 years), we also found that exposures were low.

According to our simulations, for the 3 patients with i.v. administration with an eGFR of <70 ml/min/1.73  $m^2$  (one at 43 ml/min/1.73  $m^2$ ), a half dose of 5 mg/kg/day would lead to low exposure, and an increase could be needed to reach prophylactic

and therapeutic targets. For patients with  $70 \leq \text{eGFR} < 200 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , the ganciclovir i.v. recommended dose of 10 mg/kg/day produced prophylactic exposure in 67% of children and curative exposure in 9% of them. An increased dose to 15 or 20 mg/kg would allow 37 and 46% of children to be in the therapeutic range. For children with eGFR of  $\geq 200 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , a 10-mg/kg dose is insufficient, an i.v. 15-mg/kg/day dose seems sufficient for prevention, and an i.v. dose of 20 to 25 mg/kg/day should be more adequate for curative purposes.

Jorga et al. (18, 19) proposed an adaptation of the Pescovitz algorithm for i.v. administration:  $\text{dose (mg/day)} = 3 \times \text{BSA (m}^2) \times \text{CL}_{\text{CR}} \text{ (ml/min/m}^2)$ . In our population, 0%, 12%, 50%, and 38% of children had an  $\text{AUC}_{0-24}$  of  $<40$ , 40 to 80, 80 to 120, and  $>120 \text{ mg/liter}\cdot\text{h}$ . As for oral administration, the impact of a linear relationship of  $\text{CL}_{\text{CR}}$  on the dose seemed too important for our population, and this algorithm would lead to an overdosage in 38% of the children.

Our study has limitations. No information was reported on CMV viral load or related toxicity effects. The active phosphorylated form was not measured; however, relationships were reported between effect (efficacy and toxicity) and exposure in plasma. Only 6 children received both i.v. and oral doses. The estimated bioavailability, which is lower than that in previous studies (44% versus 55% [3] and 59% [8]), might have been slightly underestimated, although both i.v. and oral concentrations seemed correctly described. Only 2 children had an eGFR of  $<70 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ; thus, we were not able to propose an oral dose for these patients, and the proposed oral dose for  $70 < \text{eGFR} \leq 200 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  may need to be refined for children with an eGFR of around 70 to 80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Our dosing regimen propositions need to be confirmed prospectively. Estimated GFR is an important covariate and is susceptible to increase or decrease quickly in critically ill patients; thus, therapeutic drug monitoring, combining drug measurement with Bayesian estimation of the area under the curve from a population model, could become an everyday tool to adapt the dose individually.

**Conclusions.** This study described ganciclovir and valganciclovir PK in children and showed the impact of bodyweight and eGFR on drug clearance. Simulations from modeling suggested that the recommended dose is adequate for prophylaxis, but doses should be increased for curative treatment in children with normal and high eGFR.

## MATERIALS AND METHODS

**Patients.** This prospective study was conducted in several pediatric units: the intensive care unit, immune-hematology, cardiology, pneumology nephrology, and general pediatric departments of Necker-Enfants Malades Hospital (Paris, France). All children, aged less than 18 years old and weighing more than 2.5 kg, receiving i.v. ganciclovir or oral valganciclovir were included. These inclusions took part in the Optimome study, which was approved by the Ethics Committee of the Necker-Enfants-Malades Hospital and registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02539407). Prior to inclusion, oral consent was obtained from the patient's legal representative after oral and written information. Patients with hemofiltration or extracorporeal membrane oxygenation were excluded.

Baseline patient characteristics were recorded, including sex, age, bodyweight (BW), height (HT), body surface area (BSA), creatinine level, and indication for drug administration. Estimated glomerular filtration rate (eGFR; ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) was calculated with the Schwartz formula (13) as  $\text{CL}_{\text{CR}} \text{ (ml/min/1.73 m}^2) = K_{\text{CR}} \times \frac{\text{Height (cm)}}{\text{Plasma creatinine concentration (mg dl}^{-1})}$ , where  $K_{\text{CR}}$  is a coefficient equal to 0.45 for ages of  $<2$  years and BW of  $\geq 2.5$  kg, 0.55 for ages of  $\geq 2$  and  $<13$  years and for females aged  $\geq 13$  years, and 0.7 for males aged  $\geq 13$  years. Critically ill medical status was defined as a binary covariate coded 1 for children admitted to the critical care unit and 0 for other children.

**Drug administration and blood sampling.** The prescribed doses referred to medical child history (preventive or curative treatment), the disease, local protocols, and the route of administration. In most cases, ganciclovir and valganciclovir were administered twice daily but were sometimes given every 6, 8, or 24 h. Blood samples were collected during routine laboratory testing regardless of the delay since the administration. Median (range) daily doses were 10 (1.2 to 15.4) mg/kg/day for i.v. ganciclovir and 36 (14.6 to 83.8) mg/kg/day for oral valganciclovir. The median delay between drug intake and sample collection was 11 h, and the interquartile range was 5 to 12 h.

**Assay.** Ganciclovir concentrations in plasma samples were measured using a high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method. Samples were centrifuged (4,000 rpm, 5 min) to yield plasma and then stored at  $-20^\circ\text{C}$  before analysis. The analysis was performed using a TSQ quantum discovery max chromatographic system (Fisher Scientific, Les Ulis, France). A volume of 100  $\mu\text{l}$  of plasma samples was precipitated with 500  $\mu\text{l}$  of acetonitrile. The supernatants were evaporated to

dryness under a 40°C nitrogen flow. The residues were then reconstituted in 500 µl of water, and a volume of 10 µl was injected into the chromatographic system. The chromatographic separation was carried out on an Atlantis T3 C<sub>18</sub> column (Waters, Saint-Quentin, France) using a mobile phase composed of water (0.05%, vol/vol, formic acid) and methanol (0.05%, vol/vol, formic acid). The method was fully validated according to Food and Drug Administration guidelines for validation of bioanalytical assays (20). The calibration of ganciclovir was linear over the range of 0.05 to 16 µg/ml. The lower limit of quantification (LOQ) was 0.05 µg/ml, determined based on the signal-to-noise ratio, which was at least 10:1, and checking that the bias and coefficient of variation of LOQ did not exceed 20% during the analysis of six different samples.

**Population pharmacokinetics.** Data were analyzed using the nonlinear mixed-effect modeling software Monolix 2018R1 (version 2018R1; <https://lixoft.com>). Parameters were estimated by computing the maximum likelihood estimator of the parameters using the stochastic approximation expectation maximization (SAEM) algorithm combined with a Markov chain Monte Carlo (MCMC) procedure. The number of MCMC chains was fixed to 5 for all estimations. The data set was divided into two parts: two-thirds of the children were used to build the model, and one-third was used for the validation of the model. Finally, all data were analyzed simultaneously to perform dose simulations. To model simultaneously ganciclovir and valganciclovir PK, doses and concentrations were converted to molarity, e.g., dividing mass concentrations by the molar mass of each compound. In Monolix, the extension of the SAEM algorithm performed a simulation of the left-censored data in a right-truncated Gaussian distribution with an integration below the limit of quantification (BLOQ) to obtain the probability of BLOQ (21). Analytical solutions were used to code i.v. and oral routes simultaneously. Numerical and graphical outputs were obtained with R software (version 3.6.1). Simulations were performed with NONMEM 7.4. The area under the concentration-time curve and the percentages of patients in each interval were calculated using R and represented with Excel.

(i) **Structural model building.** One- and two-compartment models were tested, with first-order absorption, with or without lag time and first-order elimination. Ganciclovir concentrations below the LOQ were left-censored. Proportional, additive, and combined models were investigated to describe residual variability. IV was defined by an exponential model.

Data for ganciclovir and valganciclovir then were fitted jointly. Only significant interindividual variabilities on the PK parameters were kept, i.e., a decrease in the objective function value (OFV) of ≥3.84 U.

The continuous covariates considered were BW, age, HT, BSA, and eGFR using the Schwarz formula (13). Continuous covariates were integrated as  $\theta_i = \theta_{pop} \times \left(\frac{Cov_i}{Median(Cov)}\right)^\beta$ , where  $\theta_{pop}$  is the typical value of clearance or volume of distribution for a patient with the median covariate value and  $\beta$  is the estimated influential factor for the continuous covariate estimated by the modeling software. For BW (median, 11.7 kg), according to the allometric rule,  $\beta$  was fixed at 0.75 for the clearance and 1 for the volume of distribution (22). Categorical covariates, such as sex, were tested as  $\theta_i = \theta_{pop} \times \beta^{COV_i}$ , where  $COV_i$  is equal to 0 or 1 and  $\beta$  is the estimated factor for the covariate.

Covariates were retained in the model if their effects were biologically plausible, if they produced a reduction in the PK parameter IV, and if the OFV was decreased by at least 3.84 (equal to chi-squared with one degree of freedom, equivalent to a *P* value of 0.05) in the forward inclusion phase and was increased by more than 6.63 (equal to chi-squared with one degree of freedom, equivalent to a *P* value of 0.01) in the backward phase.

(ii) **Model evaluation. (a) Validation on the remaining third of the data.** To assess predictive performance of the model, we first compared goodness-of-fit plots of the population-predicted concentrations and the observed concentration. We calculated mean prediction error (MPE) (equation 1) and mean absolute prediction error (MAE) (equation 2) to assess bias and root mean squared prediction error (RMSE) (equation 3) to assess precision between population predicted concentrations of the model and observed concentrations of the validation data set (23).

$$MPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (C_{pred_i} - C_{obs_i}) \tag{1}$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |C_{pred_i} - C_{obs_i}| \tag{2}$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (C_{pred_i} - C_{obs_i})^2} \tag{3}$$

(b) **Evaluation of the final model with building and validation data set.** The following goodness-of-fit plots were generated: observed concentrations versus population predictions and versus individual predictions, normalized prediction distribution error metrics (npde) versus time and versus predictions.

From the final model, Monte Carlo simulations were performed to compute the prediction-corrected visual predictive check (pc-VPC). The observed concentration data were overlaid on the 5th, 50th, and 95th percentiles of the simulated concentrations at each time, and a visual inspection was performed.

(iii) **Simulations.** One thousand Monte Carlo simulations were performed from the final population PK model to simulate ganciclovir area under the curve. According to previously published reports, prophylactic and curative antiviral efficiency is reached for ganciclovir  $AUC_{0-24}$  at 40 to 60 mg/liter-h and  $AUC_{0-12}$  at 40 to 60 mg/liter-h, respectively (5, 24). For an easier presentation of the results, the therapeutic targets were converted to an  $AUC_{0-24}$  between 80 and 120 mg/liter-h, and the preventive range has been expanded to an  $AUC_{0-24}$  between 40 and 80 mg/liter-h. Several dosing regimens were tested, from 2.5 mg/kg/day to 25 mg/kg/day, for i.v. administration. For oral administration, doses from 8 to 56 mg/kg/day were simulated, corresponding to an increase of 75% of an oral dose of 32 mg/kg/day. The percentages of patients with an  $AUC_{0-24}$  below 40 mg/liter-h, between 40 and 80 mg/liter-h, between 80 and 120 mg/liter-h, and above 120 mg/liter-h were reported.

#### SUPPLEMENTAL MATERIAL

Supplemental material is available online only.

**SUPPLEMENTAL FILE 1**, PDF file, 0.1 MB.

#### ACKNOWLEDGMENT

We have no conflicts of interests to declare.

#### REFERENCES

- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2019. Ganciclovir - résumé des caractéristiques du produit. ANSM, Saint Denis, France.
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2019. Valganciclovir - résumé des caractéristiques du produit. ANSM, Saint Denis, France.
- Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotik JR, Thomas SE, McDiarmid S, Bartosh S, Ives J, Bouw MR, Bucuvalas J. 2009. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis off J Transplant Soc* 12:195–203. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00478.x>.
- Reference deleted.
- Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, Freeman R, Heaton N, Zuideveld KP, Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group. 2005. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 79:1477–1483. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000164512.99703.ad>.
- Launay E, Théoret Y, Litalien C, Duval M, Alvarez F, Lapeyroue A-L, Phan V, Larocque D, Poirier N, Lamarre V, Ovetchkine P. 2012. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 31:405–407. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182463a19>.
- Vethamuthu J, Feber J, Chretien A, Lampe D, Filler G. 2007. Unexpectedly high inter- and inpatient variability of ganciclovir levels in children. *Pediatr Transplant* 11:301–305. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00669.x>.
- Åsberg A, Bjerre A, Neely M. 2014. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 18:103–111. <https://doi.org/10.1111/ptr.12179>.
- Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, Kemna M, Law Y, Nemeth T, Ganit S. 2013. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 17:80–85. <https://doi.org/10.1111/ptr.12030>.
- Facchin A, Elie V, Benyoub N, Magreault S, Maisin A, Storme T, Zhao W, Deschenes G, Jacqz-Aigrain E. 2019. Population pharmacokinetics of ganciclovir after valganciclovir in renal transplant children. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01192-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01192-19>.
- Caldés A, Colom H, Armendariz Y, Garrido MJ, Troconiz IF, Gil-Vernet S, Lloberas N, Pou L, Peraire C, Grinyó JM. 2009. Population pharmacokinetics of ganciclovir after intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration in solid organ transplant patients infected with cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother* 53:4816–4824. <https://doi.org/10.1128/AAC.00085-09>.
- Vezina HE, Brundage RC, Balfour HH. 2014. Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis in paediatric and adult solid organ transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 78:343–352. <https://doi.org/10.1111/bcp.12343>.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A. 1976. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259–263.
- Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS. 1967. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA* 199:252–256. <https://doi.org/10.1001/jama.199.4.252>.
- Dhont E, Van Der Heggen T, De Jaeger A, Vande Walle J, De Paepe P, De Cock PA. 2020. Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients? *Pediatr Nephrol* 35:25–39. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4120-2>.
- Baptista JP, Roberts JA, Udy AA. 2019. Augmented renal clearance: a real phenomenon with an uncertain cause. *Anaesth Crit Care Pain Med* 38:335–336. <https://doi.org/10.1016/j.jaccpm.2019.03.002>.
- Cook AM, Hatton-Kolpek J. 2019. Augmented renal clearance. *Pharmacotherapy* 39:346–354. <https://doi.org/10.1002/phar.2231>.
- Jorga K, Reigner B, Chavanne C, Alvaro G, Frey N. 2019. Pediatric dosing of ganciclovir and valganciclovir: how model-based simulations can prevent underexposure and potential treatment failure. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 8:167–176. <https://doi.org/10.1002/psp4.12363>.
- Jorga K, Chavanne C, Frey N, Lave T, Lukacova V, Parrott N, Peck R, Reigner B. 2016. Bottom-up meets top-down: complementary physiologically based pharmacokinetic and population pharmacokinetic modeling for regulatory approval of a dosing algorithm of valganciclovir in very young children. *Clin Pharmacol Ther* 100:761–769. <https://doi.org/10.1002/cpt.449>.
- U.S. FDA. 2018. Bioanalytical method validation guidance for industry. U.S. FDA, Silver Spring, MD.
- Samson A, Lavielle M, Mentre F. 2006. Extension of the SAEM algorithm to left-censored data in nonlinear mixed-effects model: application to HIV dynamics model. *Comput Stat Data Anal* 51:1562–1574. <https://doi.org/10.1016/j.csda.2006.05.007>.
- Anderson BJ, Holford NHG. 2008. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:303–332. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094708>.
- Sheiner LB, Beal SL. 1981. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm* 9:503–512. <https://doi.org/10.1007/BF01060893>.
- Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. 2015. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 11:205–219. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.988139>.

## 5. Discussion

La PK du ganciclovir a été décrite avec un modèle à 2 compartiments avec absorption du 1<sup>er</sup> ordre (pour la voie orale) et élimination du 1<sup>er</sup> ordre. Ce modèle structural est cohérent

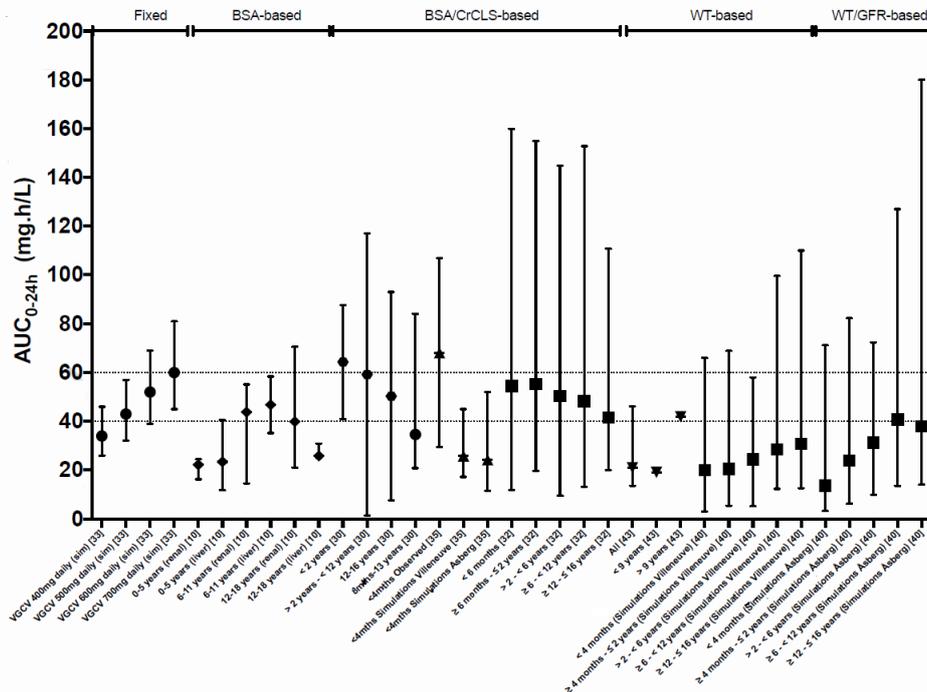
avec les résultats déjà publiés chez l'enfant et l'adulte (voir section **Pharmacocinétique du ganciclovir**). Les paramètres PK dans notre étude sont comparables à ceux précédemment rapportés, avec une clairance à 0,22 L/h/kg et un volume de distribution à 0,51 L/kg, contre 0,19 L/h/kg, 0,38 L/kg estimés par Asberg et al. [53], 0,21 L/h/kg et 1,25 L/kg par Vezina et al. [50], 0,24 L/h/kg et 0,23 L/kg dans l'étude de Pescovitz et al [62], 0,28 L/h/kg et 0,19 L/kg dans l'étude de Zhao et al [63]. Compte tenu de la variabilité des doses utilisées dans l'étude, les expositions/ concentrations résiduelles ne seront pas comparées aux autres études, mais la simulation des différents algorithmes de doses administrés aux enfants de notre étude sera discutée.

Un modèle allométrique a été utilisé pour représenter le développement physiologique chez l'enfant. Pour le poids et la surface corporelle, nous avons trouvé que l'effet du poids était beaucoup plus significatif que celui de la surface corporelle dans notre population. Aucun effet supplémentaire de l'âge n'a été mis en évidence, malgré la présence de 31 enfants âgés de moins d'un an à l'inclusion. Cependant, il peut y avoir ici un effet indirect de l'âge, qui est aussi impliqué dans le calcul de Schwartz pour le DFG. Cette covariable avait un effet significatif sur la clairance du GCV dans notre modèle, ce qui est facilement expliqué par l'élimination du GCV par voie rénale. Cet effet a été déjà beaucoup rapporté dans la littérature (voir section **Pharmacocinétique du ganciclovir**).

Ainsi, dans notre étude, comme dans 9/13 études, le poids a un effet significatif sur la clairance. Seule une étude rapporte un effet plus important du BSA. Ainsi un schéma posologique basé sur le poids plutôt que sur le BSA semblerait plus cohérent avec ces données.

Ci-dessous est rapporté un graphique publié dans l'article de Franck et al. [33] (**Figure 19**) décrivant les expositions en fonction des différents schémas posologiques administrés par voie orale et comparés à la cible de concentration en prophylaxie. Ainsi, avec des doses basées sur la BSA uniquement, seules les enfants entre 6 et 11 ans semblent être correctement dosés ; les enfants de 0 à 5 ans, comme ceux de 12 à 18 ans semblent être inférieurs à la cible. Dans l'article de Vaudry [51] et Jorga [52], les enfants qui reçoivent les doses proposées par Pescovitz, en fonction de la BSA et de la CLCr, semblent avoir des expositions dans l'intervalle de concentrations prophylactiques. D'après les simulations de Jorga, avec l'algorithme de Ville-neuve basé uniquement sur le WT, comme avec celui d'Asberg basé sur le WT et la fonction rénale, les enfants seraient sous dosés. Ces études suggèrent pourtant qu'il y aurait moins de sousdosage, si l'on tient compte de la BSA plutôt que du WT, à condition de prendre également

en compte la fonction rénale. Il est possible que les coefficients de l'algorithme qui impliquent le WT et le DFG estimé soient sous-estimés.



**Figure 19.** AUC<sub>0-24h</sub> observée par étude après une administration orale de vGCV chez l'enfant [33].

Nous avons également appliqué les différentes formules de calcul de dose à notre population et estimé le pourcentage de patient sous-dosé (<40 mg\*h/L), à cible prophylactique [40-80] mg\*h/L, à cible curative [80-120] mg\*h/L et surdosé (>120 mg\*h/L). La formule de calcul de dose de Pescovitz [62] appliqué à notre population prédit que 0 %, 12 %, 55 % et 33 % des enfants étaient dans ces intervalles respectivement. En appliquant la formule d'Asberg et al. [71] basée sur le poids et la CLCr, 13 %, 60 %, 13 % et 14 % avaient une AUC<sub>0-24h</sub> <40, [40-80], [80-120] et >120 mg\*h/L, respectivement. Ces niveaux seraient suffisants pour la prophylaxie mais trop faibles pour le traitement. Avec l'algorithme de Villeneuve et al. [66] basé sur le poids de 14 à 16 mg/kg/12 heures, 1 %, 53 à 61 %, 20 à 30 % et 11 à 14 % des enfants avaient une AUC<sub>0-24h</sub> de <40, 40 à 80, 80 à 120 et >120 mg\*h/L, respectivement. Encore une fois, ce régime pourrait être utilisé pour la prophylaxie mais serait insuffisant pour le traitement curatif. Ainsi dans notre population, les formules d'Asberg et de Villeneuve (basé sur le poids ou basé sur le poids et la fonction rénale), alors que celle basée sur BSA et CLCr produirait des expositions plus importantes, se rapprochant des cibles curatives. Ainsi nos résultats sont assez différents des études précédentes, probablement parce que la population est différente. Elle inclut des patients de réanimation qui ne sont pas forcément greffés avec des fonctions rénales augmentées. Dans l'article de Pescovitz, CLCr la moyenne est de 110 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> pour les

greffés du rein et 153 pour les greffés du foie, pour Villeneuve, CLCr entre 69 et 150 et pour Asberg CLCr moyenne de 112 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Avec une CLCr moyenne dans notre population de 175,5±66,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'impact d'une relation linéaire du CLCR sur la dose prédite pour l'algorithme de Pescovitz et d'Asberg conduit à des doses plus importantes et donc à des expositions plus élevées. Ceci suggère que les relations proposées ne s'appliquent qu'à certains ranges de CLCr et de poids.

Nous avons alors décidé de simuler les doses du vGCV pour 3 groupes de patients, en fonction du DFG (<70, 70 à 200 et ≥200 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Chez les patients en état critique, une CLCr augmentée est fréquemment observée [72,73] et responsable d'une sous-exposition aux nombreux médicaments, tels que les antibiotiques [74]. Il y avait seulement 2 enfants avec un DFG <70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, à qui une dose orale à 16 mg/kg/jour serait appropriée. En revanche, une dose à 32 mg/kg/jour serait adaptée en prophylaxie chez les enfants avec un DFG≥70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pour un traitement curatif, nous proposons une administration à 40 mg/kg/jour chez les enfants avec un DFG de 70 à <200 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et 56 mg/kg/jour avec un DFG ≥200 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Toutes ces doses ne dépasseraient pas la dose maximale à 1800 mg/jour.

**Tableau 13.** Pourcentage de patients en fonction du niveau d'exposition au GCV.

Algorithme de doses	AUC <sub>0-24h</sub> (mg/L.h)			
	<40	[40-80]	[80-120]	>120
Pescovitz et al. (2010) [62]	0	12	55	33
Asberg et al. (2014) [53] (appliquant l'augmentation de 20% proposée)	13	60	13	14
Villeneuve et al. (2013) [66] (intervalle [28-32] mg/kg/jour)	<1	53-61	20-30	11-14
Notre proposition (16, 40 et 56 mg/kg/jour en fonction du DFG)	0	23-32	50-60	13-18

Ainsi, les algorithmes d'Asberg ou de Villeneuve peuvent être utilisés pour des cibles prophylactiques. L'algorithme de Pescovitz permet de ramener les patients dans des cibles thérapeutiques, comme le nôtre. Notre proposition de 16 mg/kg/j pour un DFG<70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 40 mg/kg/j pour un DFG entre 70 et 299 et 56 mg/kg/jour pour un DFG>200 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> permettrait d'avoir moins de surdosage.

Par ailleurs, ces études suggèrent qu'il ne faudrait pas tenir compte que du poids ou BSA et de la CLCr mais également de l'âge de l'enfant.

Dans une cohorte de 13 enfants âgés de 0,6 à 17,3 ans recevant 17 mg/kg par dose, une exposition plus faible au GCV a été observée chez les <9 ans que les >9 ans [67]. De plus, une étude, portant sur 50 patients recevant 10 mg/kg/12 heures, a montré par des simulations que des doses plus élevées étaient nécessaires chez les plus jeunes enfants pour une probabilité similaire d'atteindre l'objectif (40 mg/kg/jour chez les 0- <6 ans et 30 mg/kg/jour chez les 12-18 ans), et que l'utilisation du schéma posologique de la FDA pourrait conduire à un taux élevé de surexposition pour les 0- <6 ans et de sous-exposition pour les 12-18 ans [75]. Dans notre étude, l'effet supplémentaire de l'âge en plus du poids ne ressortait pas. Cependant, un effet de l'âge est déjà directement inclus sur la clairance du GCV par l'inclusion du DFG estimé par la formule de Schwartz. Dans d'autres études de PK de population, l'effet additionnel de l'âge en plus du poids ne sortait pas, suggérant que l'effet du poids serait déjà suffisant pour décrire l'évolution physiologique de l'enfant.

Toutes ces études suggèrent qu'aucun des schémas posologiques standard proposés n'a écarté les différences d'exposition au ganciclovir entre les groupes d'âge / de poids.

Il y a peu de données PK du GCV administré par voie IV chez l'enfant. Selon Pescovitz et al. [48], l'AUC est d'environ 50% plus basse chez les sujets <5 ans que chez les enfants plus âgés (environ 22 contre 39 mg/L.h). Launay et al. [65] ont rapporté une AUC<sub>0-24h</sub> médiane à 22,9 mg/L.h chez 10 enfants âgés médians de 5,2 ans sous GCV IV à 10 mg/kg/jour. Dans notre cohorte (âge médian de 2,5 ans), nous avons également constaté les expositions faibles sous GCV IV. En effet, chez les 3 patients en IV avec un DFG < 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la posologie à 5 mg/kg/jour produisait une faible exposition, d'où la nécessité d'augmenter la dose pour atteindre la cible prophylactique et curative. En cas du DFG entre 70 et 200 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, une augmentation à 15 ou 20 mg/kg permettrait d'atteindre 37% de patients dans la cible prophylactique dans et 46% dans l'intervalle curatif, contre 67% et 9% respectivement à la dose recommandée (10 mg/kg GCV IV/jour). Pour les enfants ayant un DFG ≥ 200 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, comme la dose recommandée était encore insuffisante, il serait nécessaire de passer à 15 mg/kg/jour pour le traitement préventif et à 20-25 mg/kg/jour pour un traitement curatif.

**Figure 20** récapitulative du tableau de Franck et al. [33], montre que dans l'étude de Jorga (noté 32 et 40 ici), avec une dose de 10 mg/kg/j, les enfants ont des expositions entre 20 et 40 mg/L.h. Ceci est en accord avec notre proposition d'administrer 15 à 20 mg/kg/j en IV pour une cible prophylactique chez les patients ayant un DFG estimé entre 70 et 200 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'algorithme de Pescovitz n'a pas été testé dans notre population.



## Chapître 6. Travail personnel n°2

### 1. Objectifs de l'étude

Ce travail a été mené pour l'objectif :

- De modéliser les charges virales du CMV chez le sujet pédiatrique transplanté de CSH à l'aide d'un modèle non-linéaire à effets mixtes ;
- D'expliquer la (les) variabilité(s) interindividuelle(s) par des covariables sur les paramètres concernant la cinétique virale.

### 2. Méthodes

#### 2.1. Design de l'étude : patients et traitement

Cette étude prospective a été réalisée en parallèle de la précédente étude PK publiée, dans le cadre de l'essai OPTIMOME, approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital Necker Enfants-Malades et enregistrée sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02539407). Tous les enfants transplantés de CSH âgés de <18 ans, avec un poids corporel de >2,5 kg, recevant du GCV (sous forme IV ou orale) pour une infection à CMV ont été inclus. En plus de données pour l'analyse PK (sexe, âge, poids corporel (PC), taille (HT), surface corporelle (BSA), créatininémie, indication thérapeutique du GCV, admission en unité de soins intensifs), l'information sur les médicaments concomitants, la sérologie à CMV avant la greffe du couple donneur-receveur, et le nombre de lymphocytes (LYM) a également été enregistrée.

#### 2.2. Administration de traitements et prélèvements sanguins

Comme présenté dans l'étude de PK de population, le GCV et le vGCV étaient administrés deux fois par jour pour la majorité des cas, mais peut-être parfois toutes les 6, 8 ou 24 heures en fonction du contexte clinique. Les charges virales étaient contrôlées de façon généralement hebdomadaire. Pour rappel, les concentrations plasmatiques du GCV ont été mesurées à l'aide de la LCMS, avec un intervalle de calibration entre [0,05 - 16] µg/mL (cf. Error! Reference source not found.). Les charges virales ont été dosées dans le sang total, en copies d'ADN/mL, en utilisant la PCR avec le kit CMV R-gene, avec une LLOQ de **500 (2,7 log)** génomes par ml de sang total.

### 2.3. Modélisation PK/PD de population

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel de modélisation non linéaire à effets mixtes Monolix 2020R1 (version 2020R1, <https://lixoft.com>). Les paramètres ont été estimés en calculant l'estimateur du maximum de vraisemblance des paramètres à l'aide de l'algorithme espérance-maximisation par approximation stochastique (SAEM) combiné à une procédure de Markov Chain Monte Carlo (MCMC). Le nombre de chaînes MCMC a été fixé à 5 pour toutes les estimations. L'ensemble de données a été divisé en deux parties, l'une composée de deux tiers de données pour construire le modèle, qui serait ensuite validé avec les données restantes. Enfin, toutes les données ont été analysées simultanément. La PK individuelle, précédemment évaluée à partir du modèle PK de population, a été incorporée dans le modèle PK/PD en termes d'AUC<sub>0-24h</sub>.

### 2.4. Construction du modèle structural

Pour décrire la cinétique virale, un modèle à effet indirect (turnover) a été testé. Tous les paramètres sont présentés dans le **Tableau 14**. Des modèles proportionnels, additifs et combinés ont été étudiés pour décrire la variabilité résiduelle. La variabilité interindividuelle (IIV) a été définie par un modèle exponentiel. Une IIV sur les paramètres serait significative si son inclusion permettait de diminuer la fonction objectif (OFV)  $\geq 3,84$  unités (test  $\chi^2$ ,  $p=0,05$ ). Une construction ascendante descendant a été réalisée pour déterminer les covariables significatives.

**Tableau 14.** Paramètres du modèle PK/PD.

Processus	Paramètre		Unité
Production de charge virale	$k_{in}$	Constante (d'ordre 0) de production de charge virale	copies.mL <sup>-1</sup> sang total.j <sup>-1</sup>
	$k_{out}$	Constante (d'ordre 1) d'élimination de charge virale	j <sup>-1</sup>
Effet inhibiteur	$i_{GCV}$	Effet thérapeutique du GCV	sans unité
	$i_{FOS}$	Effet thérapeutique du FOS	sans unité
Implication PK	AUC50	Aire sous la courbe produisant un effet à 50% de l'effet maximal	mg.h.L <sup>-1</sup>
	h	Exposant de l'AUC selon l'équation de Hill	sans unité

### 2.5. Évaluation du modèle

Le modèle a été construit sur 2/3 des données et validées sur le tiers restant grâce à des estimateurs de biais et de précision. Si le modèle se valide toutes les données ont ensuite

été modélisées simultanément. Des graphiques diagnostics et des pc-VPC ont permis d'évaluer le modèle construit.

### 3. Résultats

#### 3.1. Population d'étude

Au total, 51 patients ont été inclus, avec 553 charges virales sanguines. Tous les enfants provenaient de l'unité d'immuno-hématologie pédiatrique (UIH) pour la greffe de CSH. Le **Tableau 15** résume les caractéristiques des patients. Trente-quatre (34) sujets ont été inclus pour construire le modèle, suivi d'un processus de validation avec 17 enfants restants.

**Tableau 15.** Caractéristiques de la population d'étude PD.

Caractéristiques (Médiane (étendue) où nombre (%))	Données de construction (n=34)	L'ensemble de données (n=51)
Sexe (G/F)	16/18	24/27
Âge (an)	3 (1-8)	2 (0-18)
Durée du traitement par FOS (jour)	15,5 (0-228)	18 (0-228)
Durée du traitement par GCV (jour)	36 (12-191)	37 (12-247)
Nombre de lymphocytes (G/L)	0,7 (0-1,7)	0,5 (0-23,1)
Sérologie D/R avant la greffe		
D+/R+	23 (68)	34 (67)
D+/R-	7 (21)	8 (16)
D-/R+	4 (12)	8 (16)
D-/R-	0 (0)	1 (2)

#### 3.2. Exposition au ganciclovir

Les paramètres PK individuels  $AUC_{0-24h}$ , ont été précédemment estimés à partir du modèle de PK de population du 1<sup>er</sup> article, au moment du dosage du GCV. L'exposition a ensuite été estimée pour chaque occasion en utilisant le poids corporel et la fonction rénale au moment de la quantification de la charge virale CMV. En utilisant une valeur moyenne par patient pour évaluer la répartition de l'exposition, 2% des patients avaient une  $AUC_{0-24h} < 20$  mg\*h/L, 31% avec une AUC moyenne comprise entre 20 et 40 mg\*h/L, 41% entre 40 et 60 mg\*h/L, 14% entre 60 et 80 mg\*h/L, 6% entre 80 et 120 mg\*h/L et 4% supérieur à 120 mg\*h/L.

### 3.3. Construction du modèle

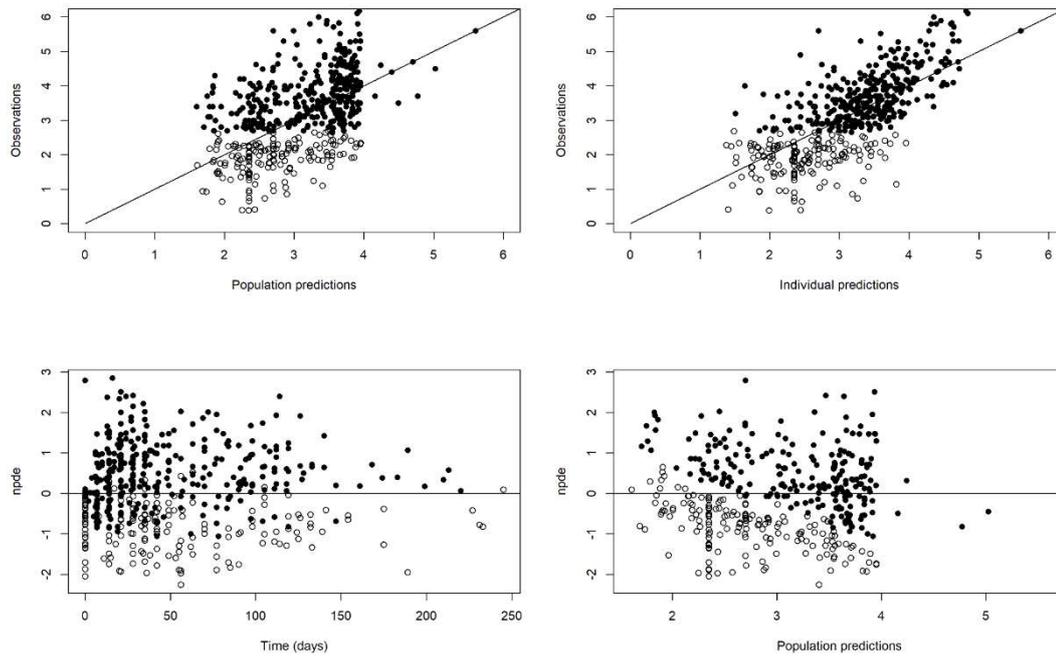
Le modèle a été construit en utilisant les données de 34 enfants avec 311 échantillons. Le logarithme de la charge virale a été modélisé. Un modèle de réponse indirecte ou turnover a été utilisé pour décrire la cinétique virale, la constante de production ( $K_{in}$ ) et d'élimination du CMV ( $K_{out}$ ) ont été estimés. Les activités antivirales GCV et FOS étaient représentées par un  $E_{max}$  sigmoïde et une relation présent/absent, respectivement. Cent onze (36 %) charges de CMV inférieures à la LLOQ ont été censurées à gauche pour l'analyse. La variabilité résiduelle était mieux décrite par un modèle à erreur constante. L'ajout de l'effet du GCV sur le  $K_{in}$  a diminué l'OFV de 74 unités et la variabilité inter-sujet du  $K_{in}$  de 122 à 70 %. L'effet du ganciclovir était de 0,97 pour le ganciclovir et l'effet de la combinaison GCV + FOS était de 1, ce qui suggère un très faible ajout de FOS au GCV. L'effet de l'exposition au GCV au moment de la charge virale ou de l'AUC cumulée depuis le début du traitement, utilisant une AUC produisant 50 % d' $I_{GCV}$  (AUC50) et/ou un coefficient de Hill, n'était pas significatif sur la production du CMV. Enfin, l'ajout de l'effet du nombre de lymphocytes sur le  $K_{out}$  a diminué l'OFV de 18 unités et la variabilité interindividuelle du  $K_{out}$  de 65 à 51 %. Les estimations finales du modèle sont résumées dans le **Tableau 16**.

**Tableau 16.** Paramètres du modèle final.

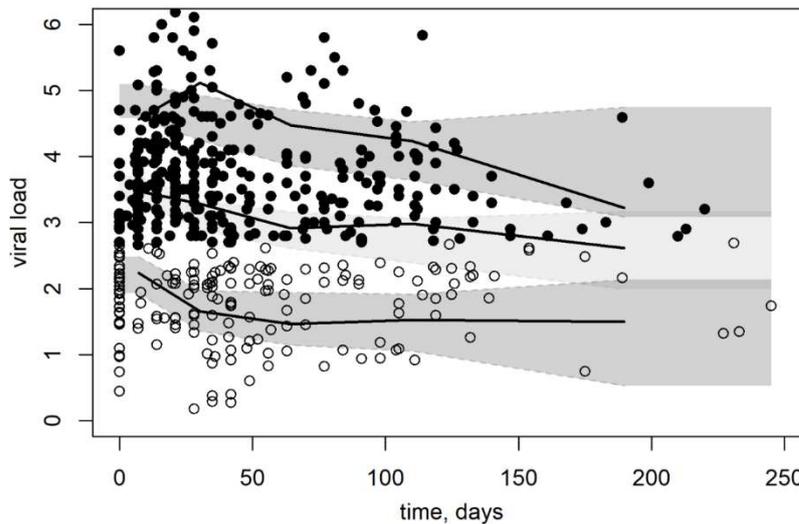
Paramètre	Données de construction		Ensemble de données	
	Valeur	R.S.E. (%)	Valeur	R.S.E. (%)
<b>Effets fixes</b>				
$K_{in}$ (copies/mL/jour)	781	33	832	29
$K_{out}$ (jour <sup>-1</sup> )	0,0838	34	0,0846	24
$\beta_{LYM/Kout}$	1,07	6	1,05	26
$I_{GCV}$	0,968	5	0,95	2
<b>Variabilités interindividuelles</b>				
$\omega_{Kin}$	1,02	27	1,02	24
$\omega_{Kout}$	0,509	35	0,81	23
<b>Variabilité résiduelle</b>				
$\sigma_{constant}$	0,872	5	0,819	4

### 3.4. Évaluation du modèle

Les MPE, RMSE et MAE étaient de  $-0,3$  log copies/mL,  $0,89$  log copies/mL et  $1,10$  log copies/mL, respectivement. Ainsi, la construction et la validation des jeux de données pourraient être modélisées ensemble. Les paramètres PK/PD finaux sont résumés dans le **Tableau 16**. Les graphiques d'adéquation du modèle final sont illustrés à la **Figure 21**, le modèle semble correctement décrire les données. Les pc-VPC du modèle PK/PD de la population finale compare entre les 5<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> centiles prédits pour 1000 simulations et observations de la charge virale (**Figure 22**).



**Figure 21.** Graphiques diagnostics sur l'ensemble des données.



**Figure 22.** pc-VPC du modèle final.

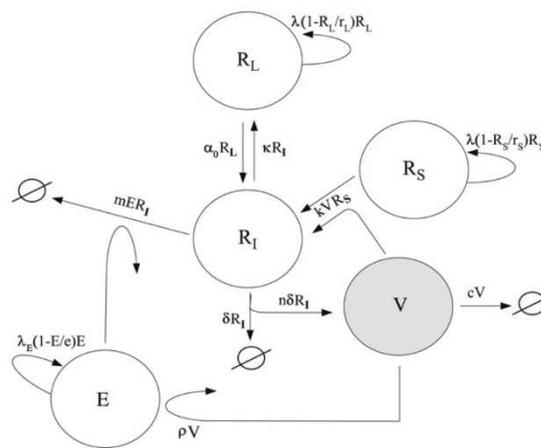
#### 4. Discussion

Il s'agit de la première étude qui décrit l'évolution dans le temps de la cinétique du CMV sanguin chez les enfants ayant une greffe de CSH prenant du GCV comme traitement préventif, en utilisant une approche de population. Un modèle de turnover a été utilisé pour caractériser la production et l'élimination virale. Le GCV a eu un effet important en inhibant la production de CMV de 95 %, l'effet de la combinaison GCV + FOS suggère un très faible ajout de FOS au GCV. L'effet de l'exposition au GCV au moment de la charge virale ou de l'AUC cumulée depuis le début du traitement, en utilisant une AUC produisant 50 % d'I<sub>GCV</sub> (AUC50) et/ou un coefficient de Hill, n'était pas significatif. En effet, dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence le lien entre l'exposition au GCV et la constante de production de CMV.

Nous gardons une petite réserve sur ces conclusions. En effet, nous avons obtenu lors de la construction du modèle un effet significatif de l'AUC du GCV sur la production du CMV, à condition de ne l'ajouter que sur les données de ganciclovir seul et pas sur le GCV/FOS. L'AUC50 était alors d'environ 25 et le coefficient de Hill d'environ 8, cela suggérait une montée extrêmement rapide et un plateau pour des AUC<sub>0-24h</sub> de 40 mg\*h/L, qui aurait pu être cohérent avec les précédentes études et une relation présent/absent. L'ajout du FOS diminuerait l'AUC50, ce qui expliquerait que nous ne trouvons pas cette relation pour les patients sous GCV et FOS. Cependant ce modèle n'était pas validé lors sur les 17 patients de la base de validation. Cela peut suggérer qu'il n'y a pas de relation entre la concentration et l'effet ou que nos données manquaient de puissance pour mettre en évidence cette association.

Le modèle a montré aussi un effet des lymphocytes sur l'élimination virale, ce qui est cohérent à ce qui est trouvé dans la littérature. En effet, il a été montré que les lymphocytes T CD4+ et CD8+ jouent un rôle indispensable dans l'immunité anti-CMV [8,12]. Ils sont aussi impliqués dans le syndrome du greffon contre l'hôte, pour lequel sont administrés les immunosuppresseurs et le sérum anti-lymphocytaire. Cette notion anti-lymphocytaire suggère donc l'inclusion d'un niveau d'immunosuppression dans la modélisation, notamment chez le sujet transplanté.

Nous avons également travaillé sur un modèle plus mécanistique celui de Kepler, pour lequel nous avons modélisé simultanément les charges virales d'un compartiment de cellules effectrices d'immunité anti-CMV (appelé E dans **Figure 23**). Pour cela, nous avons récupéré les données sur les immunosuppresseurs administrés avec leur date de début et de fin de traitement et le phénotypage lymphocytaire afin de mieux modéliser les charges virales. Cependant les graphiques diagnostics obtenus avec ces modèles étaient moins bons que ceux avec le modèle de turnover simple. De plus, ce modèle nécessitait de fixer de très nombreux paramètres, nous avons beaucoup travaillé sur ces paramètres à fixer et la valeur à utiliser mais sans succès.



**Figure 23.** Modèle des charges virales du CMV proposé par Kepler et al. [81]

Dans notre étude, nous ne trouvons pas de lien entre la concentration et l'efficacité, et la plupart des enfants avec une exposition inférieure à 40 mg\*h/L présentaient une diminution importante de la charge virale. Ce résultat est en accord avec Zhang et al. [60] et Launay et al. [65], qui ont rapporté chez l'enfant transplanté d'organes solides une clairance virale du CMV malgré une  $AUC_{0-24h} < 40 \mu g \cdot h/mL$ . En revanche, en prophylaxie universelle, une  $AUC_{0-24h} < 40 \mu g \cdot h/mL$  était associée à un risque élevé de développer une virémie à CMV [66,67].

Dans notre étude, la recherche d'une résistance aux antiviraux par phénotypage n'était pas effectuée, ce qui pourrait biaiser l'évaluation de l'effet du médicament. Étant donné que l'ADN polymérase du CMV (cible antivirale) et la kinase du CMV UL97 (phosphorylation du GCV en métabolite actif dans les cellules infectées) sont sensibles aux mutations, une résistance aux médicaments pourrait apparaître, en particulier chez les patients immunodéprimés traités par le GCV et/ou le FOS à long terme [2,8].

Par ailleurs, nous n'avons pas collecté de données sur la toxicité de la molécule chez les patients de l'étude, ce qui constitue une perspective à ce travail.

## 5. Article

(à soumettre au Journal of Antiviral Therapy)

1 **Ganciclovir administered alone or with foscarnet for CMV infection: a population PK-PD**  
2 **study in children undergoing stem cell transplantation**

3 T. Nguyen <sup>a</sup>, M. Oualha <sup>a,b</sup>, C. Briand <sup>c</sup>, M. Bendavid <sup>b</sup>, A. Béranger <sup>a,b</sup>, S. Benaboud <sup>a,d</sup>, J.-  
4 M. Tréluyer <sup>a,d,e,f</sup>, Y. Zheng <sup>a,d</sup>, F. Foissac <sup>a,e,f</sup>, S. Winter <sup>c</sup>, I. Gana <sup>a,d</sup>, S. Boujaafar <sup>a,d</sup>, V.  
5 Lopez <sup>g</sup>, R. Berthaud <sup>a,f,h</sup>, Z. Demir <sup>i</sup>, N. Bouazza <sup>a,e,f</sup>, D. Hirt <sup>a,d,j</sup>

6 <sup>a</sup> EA7323, Perinatal and Pediatric Therapeutics and Pharmacology Evaluation, University of Paris,  
7 Paris, France

8 <sup>b</sup> Intensive Care and Continuous Medical-surgical Monitoring Unit, Necker Enfants Malades  
9 Hospital, Paris, France

10 <sup>c</sup> Pediatric Hematology, Immunology & Rheumatology Department, Necker Enfants Malades  
11 Hospital, Paris, France

12 <sup>d</sup> Clinical Pharmacology Department, AP-HP, Cochin Hospital, Paris, France

13 <sup>e</sup> Clinical Research Unit of Paris Descartes-Necker-Cochin, AP-HP, Paris, France

14 <sup>f</sup> CIC-1419 Inserm, Cochin-Necker, Paris, France

15 <sup>g</sup> Pediatric Cardiac Resuscitation Department, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France

16 <sup>h</sup> Pediatric Nephrology Department, Necker Enfants Malades Hospital, Paris, France

17 <sup>i</sup> Department of Gastro-Enterology, Hepatology and Pediatric Nutrition, Necker Enfants Malades  
18 Hospital, Paris, France

19 <sup>j</sup> INSERM, U1018, Bicêtre Hospital, Le Kremlin-Bicêtre, France

### 20 **Synopsis**

21 *Context:* Ganciclovir concentration-effect relationship has not yet been investigated in  
22 children receiving hematologic stem cell transplantation (HSCT). In this paper, we develop a PK-  
23 PD model to study CMV kinetics and its impacting covariates in HSCT pediatric patients treated  
24 with ganciclovir (GCV) and/or foscarnet (FSC).

25           *Method:* All HSCT children below 18 years included in our study received GCV (either  
26 intravenous or oral form) alone or with FSC for CMV infection. GCV was given as a preemptive  
27 therapy or curative treatment for CMV infection. A non-linear mixed-effect model was used to  
28 describe the CMV time course. Individual GCV exposure was estimated and tested on viral  
29 dynamic parameters.

30           *Results:* A total of 51 HSCT children with 553 GCV plasma concentrations were included  
31 into the analysis. CMV dynamics was described using a turnover model. GCV produced a 95%  
32 inhibition on CMV production constant. FSC exerted little additional antiviral effect when  
33 associated with GCV. GCV exposure impact on viral dynamics was not significant within the  
34 studied range. Lymphocyte counts had a significant effect on viral elimination.

35           *Conclusion:* This is the first explorative study on the concentration-effect link in HSCT  
36 children. As previously reported in SOT patients receiving GCV for preemptive treatment, CMV  
37 clearance was observed despite  $GCV\ AUC_{0-24h} < 40\ \mu g \cdot h / mL$ .

38           **Introduction**

39           Cytomegalovirus (CMV) is deemed as one of the most frequent pathogens after solid organ  
40 transplantation (SOT) and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (1). Individual patient's  
41 risk for CMV infection is nuanced and multifaceted, due to a complex interplay of not only classic  
42 CMV risk factors, but also of elements of the innate and adaptive immune system (eg, Toll-like  
43 receptor and interleukin gene polymorphisms, complement levels, natural killer cell activity, T-  
44 cell kinetics, and other variables). CMV, without antiviral prophylaxis, infection develops in most  
45 high-risk SOT recipients and may lead to viremia, disease, and end-organ damage. Its  
46 immunomodulatory effects may precipitate graft rejection and predispose patients to other  
47 opportunistic infections. Although ganciclovir (GCV) and valganciclovir (vGCV) have been used  
48 for decades as standard antiviral prophylaxis in high-risk SOT recipients, they are associated with  
49 increased cost, neutropenia, and high rates of posttreatment disease. The myelosuppressive  
50 toxicities of GCV/ vGCV prophylaxis can be avoided using preemptive therapy, which involves  
51 targeted screening and initiation of antivirals upon viremia detection. However, GCV resistant or  
52 refractory CMV occurrence has become a major clinical problem, for which there have been so  
53 far no safe or effective antivirals. Finally, few studies have elucidated CMV biology in premortem  
54 donors and the CMV transmission from donor to recipient.

55           It is still unclear whether therapeutic drug monitoring (TDM) plays a role in optimizing  
56 GCV prescription (2). Pharmacokinetic (PK) studies reveal at least 10- to 15-fold interindividual  
57 variability in the observed concentrations, especially in children or patients with renal dysfunction.  
58 In addition, serum GCV trough and peak concentrations have only been weakly associated with  
59 clinical endpoints. A higher incidence of treatment failure has been shown among patients with  
60 low serum GCV trough concentrations, yet a minimal acceptable lower threshold has not been  
61 identified. Conversely, elevated GCV exposure, variably defined as peaks, troughs, or areas under  
62 the curve (AUC), increases the risk for neurotoxicity. Finally, as TDM has been studied for GCV  
63 in CMV treatment exclusively, data should be extrapolated with caution to other viral infections.

64           Mathematical models of viral dynamics (3) have been used extensively in investigating  
65 virus-drug interactions and therapy optimization. However, few detailed mathematical models  
66 have so far been developed for CMV dynamics. Consequently, in this paper, we used frequent  
67 viral load measurements in HSCT patients treated with GCV to build a CMV dynamics model, not

68 only to improve knowledge on the interplay between virus replication and drug effect, but also to  
69 identify covariates affecting the PK/PD relationship in HSCT pediatric patients.

## 70 **Materials And Methods**

### 71 *Design, subjects, and treatments*

72 This prospective study was conducted in parallel to the previous published PK study (4),  
73 as part of the OPTIMOME trial, approved by the Ethics Committee of the Necker Enfants-Malades  
74 Hospital and registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT02539407). Prior to inclusion, oral consent  
75 was obtained from the patient's legal representative having received oral and written information.  
76 All HSCT children below 18 years, weighing more than 2.5 kg, receiving GCV (either intravenous  
77 – IV or oral – PO form) and/or foscarnet (FSC) for CMV infection were enrolled in the trial.  
78 Subjects would be illegible for recruitment in case of other antiviral coadministration,  
79 hemofiltration or ECMO. In addition to data for PK investigation (sex, age, body weight (BW),  
80 height (HT), body surface area (BSA), creatinine level, GCV therapeutic indication, admission in  
81 the intensive care unit), we also recorded the following information: concomitant medications,  
82 donor-recipient (D/R)'s pretransplant CMV serostatus, the transplant type and lymphocyte counts  
83 (LYM).

### 84 *Drug administration and blood sampling*

85 The prescribed doses were in line with the child's medical history (preventive or curative  
86 treatment), actual disease, local protocols, and GCV route of administration. In most cases, GCV  
87 and vGCV were administered twice daily and sometimes, given every 6, 8 or 24 hours depending  
88 on the medical situation. Median (range) daily doses were 10 [1.2 – 15.4] mg/kg/day for IV  
89 ganciclovir, 36 [14.6 – 83.8] mg/kg/day for PO vGCV, respectively. Blood samples for PK study  
90 were collected during routine laboratory test regardless of the administration time. Sampling was  
91 conducted after drug administration at a median delay of 11 hours (IQR [5 – 12]). CMV load  
92 monitoring was performed mostly once a week but would be adjusted to biweekly, according to  
93 the clinical situation.

### 94 **Assay**

95 GCV plasma concentrations were measured using high-performance liquid  
96 chromatography tandem mass spectrometry method (4).

97 CMV load was detected in whole blood samples, as DNA copies per ml, using PCR with  
98 the CMV R-gene kit, with a LLOQ of 500 (2.7 log) genomes per mL of whole blood.

99 *Population pharmacokinetics/pharmacodynamics*

100 Data were analyzed using the non-linear mixed effect modelling software Monolix 2020R1  
101 (version 2020R1, <https://lixoft.com>). Parameters were estimated by computing the maximum  
102 likelihood estimators, using stochastic approximation expectation maximization (SAEM)  
103 algorithm combined to a Markov Chain Monte Carlo (MCMC) procedure. The number of MCMC  
104 chains was set to 5 for all estimations. The dataset was divided in two parts, the first two-third to  
105 build the model, which would then be validated with the remaining data. Finally, all data were  
106 fitted simultaneously. To describe CMV data below LOQ, left-censored data with a normal right-  
107 truncated distribution were simulated using the Monolix extension of SAEM algorithm,  
108 substantially the probability of BQL was obtained by integration. The individual PK parameters,  
109 previously estimated from the population PK model (4), were incorporated into the PK/PD model  
110 in term of  $AUC_{0-24h}$ .

111 *Structural model building*

112 This article aims to describe the effect of ganciclovir on CMV viral dynamics. Thus, for  
113 each patient, the viral time course was evaluated from the first observed viral load increase, for  
114 which GCV was introduced, until the final GCV cure.

115 To describe viral dynamics, a turnover model was tested, estimating  $K_{in}$  and  $K_{out}$  (viral  
116 replication and elimination constant, respectively). Inter-subject variability (IIV) was defined by  
117 an exponential model. Proportional, additive, and combined models were used to investigate  
118 residual variability. GCV and FSC were two antivirals given during the study. The therapeutic  
119 effect of GCV, FSC and the coadministration were first tested using binary variables  
120 (presence/absence of  $K_{in}$  inhibition and/or  $K_{out}$  stimulation). If GCV presence led to a significant  
121 effect, GCV exposure over 24 hours and cumulative exposure from introduction to current CMV  
122 load measurement would be tested, using  $I_{max}/E_{max}$  model with or without Hill function  
123 (characterized by  $AUC_{50}$ , exposure producing 50% of the maximal effect and  $h$ , the Hill  
124 exponent). Lymphocyte counts were also tested on  $K_{out}$ .

125 Continuous covariates were integrated in the model as follows:  $\theta_i = \theta_{pop} \times (1 +$   
 126  $\beta_{COV} \times COV_i)$ , where  $\theta_{pop}$  is the typical parameter value for a patient with the median covariate  
 127 value and  $\beta$ , the factor of impact on the given parameter for the continuous covariate estimated by  
 128 the modelling software. Categorical covariates, such as gender, were tested as follows:  $\theta_i =$   
 129  $\theta_{pop} \times \beta^{COV_i}$ , where  $COV_i$  is equal to 0 (for boys) or 1 (girls), and  $\beta$  is the estimated factor for  
 130 the covariate. Considering its biological significance, a covariate would be retained in the model  
 131 if associated with a lower IIV on the PK-PD parameter, an OFV (objective function value)  
 132 reduction by at least 3.84 ( $\chi^2$ ,  $p=0.05$ ,  $df=1$ ) in the forward inclusion phase and an OFV increase  
 133 by at least 6.63 ( $\chi^2$ ,  $p=0.01$ ,  $df=1$ ) in the backward phase.

134 ***Model evaluation***

135 **Model validation on the remaining data**

136 To assess predictive performance of the model, we first compared the goodness-of-fit plots  
 137 for population predicted vs. observed viral load. Mean prediction error (MPE) (1), mean absolute  
 138 prediction error (MAE) (2), and root mean squared prediction error (RMSE) (3) were calculated  
 139 to assess bias and precision between population predictions by the model and observations in the  
 140 validation dataset.

141 
$$MPE = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (C_{pred\ i} - C_{obs\ i}) \quad (1)$$

142 
$$MAE = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n |C_{pred\ i} - C_{obs\ i}| \quad (2)$$

143 
$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n (C_{pred\ i} - C_{obs\ i})^2} \quad (3)$$

144

145 **Final model evaluation on the whole dataset**

146 The following goodness-of-fit plots were generated: observations vs. population  
 147 predictions, observations vs. individual predictions, normalized prediction distribution error  
 148 metrics (npde) vs. time, npde vs. predictions. From the final model, Monte Carlo simulations were  
 149 performed to generate prediction corrected visual predictive check (pc-VPC). At this point, the  
 150 observed data were overlaid on the corresponding 5th, 50th and 95th percentiles of the simulations  
 151 to be visually inspected.

152 **Results**

153 ***Study population***

154 In total, 51 patients were included with 553 blood viral loads. All children were recruited  
155 from the pediatric immuno-hematology unit (IHU) for HSCT. **Table 1** summarizes the patients'  
156 characteristics. Thirty-four (34) subjects were included for model construction, followed by a  
157 validation process with 17 remaining children.

158 **Table 1.** Study population characteristics.

Characteristics (Median (range) or n (%))	Construction dataset (n=34)	Full dataset (n=51)
Gender (M/F)	16/18	24/27
Age (years)	3 (1-8)	2 (0-18)
FSC treatment course (days)	15.5 (0-228)	18 (0-228)
GCV treatment course (days)	36 (12-191)	37 (12-247)
Lymphocyte count (G/L)	0.7 (0-1.7)	0.5 (0-23.1)
D/R serostatus		
D+/R+	23 (68)	34 (67)
D+/R-	7 (21)	8 (16)
D-/R+	4 (12)	8 (16)
D-/R-	0 (0)	1 (2)

159 ***Ganciclovir exposure***

160 Individual PK parameters were previously estimated from the population PK model (4)  
161 after GCV measurement. GCV exposure ( $AUC_{0-24h}$ ) was then calculated for each occasion using  
162 BW and the renal function at the time of CMV quantification. Regarding individual exposure  
163 distribution, 2% of children had a mean  $AUC_{0-24h} < 20$  mg\*h/L, 31% between 20 and 40 mg\*h/L,  
164 41% between 40 and 60 mg\*h/L, 14% between 60 and 80 mg\*h/L, 6% between 80 and 120  
165 mg\*h/L and 4% above 120 mg\*h/L.

166 ***Model construction***

167 The model was constructed using data from 34 children with 311 samples. Viral loads were  
168 modeled in logarithms. A turnover model correctly captured plasma CMV loads. Regarding the  
169 antiviral activity, GCV and FSC effects were evaluated by a sigmoid Emax, and a present/absent

170 relationship, respectively. Initially, the following parameters were introduced: CMV production  
 171 constant ( $K_{in}$ ), CMV elimination constant ( $K_{out}$ ) and intersubject variability (IIV) estimated on  
 172 both parameters. One hundred eleven (36%) CMV loads below the LLOQ were left-censored in  
 173 the analysis. The residual variability was best described by a constant error model. Adding the  
 174 effect of GCV on  $K_{in}$  decreased the OFV by 74 units and the  $IIV_{K_{in}}$  from 122% to 70%. Only 4  
 175 patients (14 CMV loads) were treated with FSC alone, explaining why FSC effect ( $I_{FSC}$ ) could not  
 176 be estimated correctly. More samples ( $n=46$ ) were collected in patients taking both GCV and FSC,  
 177 enabling more precise estimation for the effect of antiviral coadministration. GCV was shown to  
 178 inhibit 97% of viral replication if administered alone ( $I_{GCV}$ ) and 100% in association with FSC,  
 179 with an OFV decrease by 4 units for the latter (insignificant for the descendant selection). In our  
 180 evaluation using AUC producing 50% of  $I_{GCV}$  (AUC50) with or without a Hill coefficient, GCV  
 181 exposure over 24 hours at the viral load point or the cumulated AUC from introduction did produce  
 182 no significant effect on  $K_{in}$ . Finally, adding the effect of lymphocyte counts on  $K_{out}$  decreased the  
 183 OFV by 18 units and the  $IIV_{K_{out}}$  from 65% to 51%. Final model estimates are synthesized in **Table**  
 184 **2**.

185 **Table 2.** Final model parameters.

Parameter	Construction dataset		Full dataset	
	Value	R.S.E. (%)	Value	R.S.E. (%)
<b>Fixed Effects</b>				
$K_{in}$ (gen.mL <sup>-1</sup> .day <sup>-1</sup> )	781	33	832	29
$K_{out}$ (day <sup>-1</sup> )	0.0838	34	0.0846	24
$\beta_{LYM/K_{out}}$	1.07	6	1.05	26
$I_{GCV}$	0.968	5	0.95	2
<b>Inter-subject variability</b>				
$\omega_{K_{in}}$	1.02	27	1.02	24
$\omega_{K_{out}}$	0.509	35	0.81	23

Error Model				
$\sigma_{\text{constant}}$	0.872	5	0.819	4

186 **Model evaluation**

187 Using data from the validation dataset, the model showed an adequate visual fitness  
 188 between predicted and observed viral loads **Figure 1**. MPE, RMSE and MAE were equal to -0.3  
 189 log copies/mL, 0.89 log copies/mL and 1.10 log copies/mL, respectively.

190 Consequently, construction and validation dataset could be analyzed altogether. Final  
 191 PK/PD parameters are summarized in **Table 2**. Goodness-of-fit plots from the final model are  
 192 shown in **Figure 2**. pc-VPC of the final population PK/PD model compares the 5th, 95th and 50<sup>th</sup>  
 193 predicted percentiles for 1000 viral load simulations and observations (**Figure 3**).

194 **Discussion**

195 This is the first study describing blood CMV time evolution and its impacting factors in  
 196 HSCT children, using a population approach. Our model allowed to understand how GCV and  
 197 FSC modified the viral load. A turnover model was used to characterize the viral production and  
 198 elimination. Based on the previously reported GCV/FSC mechanism of action (5) and  
 199 pharmacodynamic simulations (3, 6), antiviral activity was supposed to inhibit the production of  
 200 drug response ( $K_{in}$ ). Ganciclovir exerted high activity by inhibiting CMV production by 95%. Only  
 201 4 patients received FSC alone, whose antiviral effect could not be correctly estimated.

202 More viral loads (n=46) were measured in patients taking both GCV and FSC, accounting  
 203 for a better estimation for the combining effect. GCV inhibitory effect achieved 97% when given  
 204 alone ( $I_{GCV}$ ) and 100% when administered with FSC ( $I_{COMB}$ ). However, the OFV decreased by  
 205 only 4 units for the latter, which was not considerable enough for the descendant selection.  
 206 Interestingly, discarding this covariate also suggests that adding FSC produce little additional  
 207 effect to preexisting GCV. No significant effect of GCV exposure was found on  $K_{in}$ , either in form  
 208 of  $AUC_{0-24h}$  or cumulative AUC from introduction, with or without a Hill coefficient using an  
 209 AUC producing 50% of  $I_{GCV}$  ( $AUC50$ ).

210 In actual fact, it was difficult for our study to demonstrate the link between GCV exposure  
211 and CMV production constant. During model construction, a significant effect of GCV AUC on  
212 the CMV production was found in the analysis for GCV alone but not for GCV/FOS combination.  
213 In the former case, AUC50 and Hill coefficient were approximately 25 mg\*h/L and 8, implying  
214 that the GCV effect-AUC curve was extremely steep and achieved the plateau at about 40 mg\*h/L.  
215 This is consistent with previous studies and indicates a present/absent relationship. Adding FSC  
216 would minimize AUC50, for which this sigmoid  $E_{max}$  relationship did not reappear for GCV/FOS  
217 data. However, this model was not validated in 17 patients from the validation dataset. This  
218 suggests that such link do not exist between concentrations and effects, or that our data lack power  
219 to demonstrate this association.

220 The model also showed lymphocyte impact on viral elimination, which is consistent with  
221 findings in the literature. Indeed, CD4+ and CD8+ lymphocytes have been shown to play an  
222 essential role in anti-CMV immunity (1). They are also involved in graft versus host syndrome,  
223 which is an indication for immunosuppressive and anti-lymphocyte therapy. Thus, an  
224 immunosuppressive level may be required in the model, especially for the transplanted subject.

225 We have also tested a mechanistic model proposed by Kepler (6), which integrated a  
226 compartment of anti-CMV immunity effector cells (called E in **Figure 4**). The Kepler model  
227 required, however, data on the immunosuppressive treatment course and lymphocyte phenotyping  
228 to describe model viral loads. In addition, the diagnostic graphs obtained with this model were less  
229 adequate than with the simple turnover model. Finally, this model is composed of various  
230 parameters, which we tried to set to different values without any success.

231 In most children from our study, viral clearance was observed despite an  $AUC_{0-24h}$  below  
232 40 mg\*h/L. This result was also reported in CMV preemptively treated SOT children (7, 8). In  
233 contrast, in universal prophylaxis,  $AUC_{0-24h} < 40 \mu g \cdot h/mL$  was associated with a high risk of  
234 developing CMV viremia (9, 10).

235 In our study, phenotyping for antiviral resistance was not performed, which could generate  
236 bias the evaluation of therapeutic effect. Since CMV DNA polymerase (antiviral target) and CMV  
237 kinase UL97 (enzyme phosphorylating GCV to its active metabolite in infected cells) are  
238 susceptible to mutation, drug resistance may develop, especially in immunocompromised patients  
239 treated with long-term GCV and/or FSC (1, 11).

240 Furthermore, data on the toxicity of the molecule were not collected in the study  
241 population, thus potentially enlarging the scope of this research.

#### 242 **References**

- 243 1. Dioverti MV, Razonable RR. 2016. Cytomegalovirus. *Microbiology Spectrum* 4.
- 244 2. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, Crow SA, Dierkhising RA, Jannetto PJ, Tosh PK,  
245 Razonable RR. 2019. Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical  
246 Efficacy and Patient Safety. *Antimicrob Agents Chemother* 63:e01855-18.
- 247 3. Rose J, Emery VC, Kumar D, Asberg A, Hartmann A, Jardine AG, Bignamini AA, Humar A,  
248 Neumann AU. 2017. Novel decay dynamics revealed for virus-mediated drug activation in  
249 cytomegalovirus infection. *PLoS Pathog* 13.
- 250 4. Nguyen T, Oualha M, Briand C, Bendavid M, Béranger A, Benaboud S, Tréluyer J-M, Zheng  
251 Y, Foissac F, Winter S, Gana I, Boujaafar S, Lopez V, Berthaud R, Demir Z, Bouazza N, Hirt  
252 D. 2021. Population Pharmacokinetics of Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir in  
253 a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*  
254 65:e02254-20.
- 255 5. Hoffmann-La Roche Inc. 2020. VALCYTE Labeling-Package Insert.
- 256 6. Kepler GM, Banks HT, Davidian M, Rosenberg ES. 2009. A Model for HCMV Infection in  
257 Immunosuppressed Patients. *Math Comput Model* 49:1653–1663.
- 258 7. Launay E, Théoret Y, Litalien C, Duval M, Alvarez F, Lapeyraque A-L, Phan V, Larocque D,  
259 Poirier N, Lamarre V, Ovetchkine P. 2012. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in  
260 pediatric transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 31:405–407.

- 261 8. Zhang D, Lapeyraque A-L, Popon M, Loirat C, Jacqz-Aigrain E. 2003. Pharmacokinetics of  
262 ganciclovir in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 18:943–948.
- 263 9. Peled O, Berkovitch M, Rom E, Bilavsky E, Bernfeld Y, Dorfman L, Pappo A, Ziv-Baran T,  
264 Brandriss N, Bar-Haim A, Amir J, Ashkenazi-Hoffnung L. 2017. Valganciclovir Dosing for  
265 Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Solid-organ Transplant Recipients: A Prospective  
266 Pharmacokinetic Study. *Pediatr Infect Dis J* 36:745–750.
- 267 10. Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, Kemna M, Law Y, Nemeth T, Gantt S. 2012.  
268 Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ  
269 transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 17:80–85.
- 270 11. Alain S, Cotin S, Hantz S. 2009. Résistance du Cytomégalo­virus aux antiviraux. *Virologie*  
271 13:215–222.
- 272

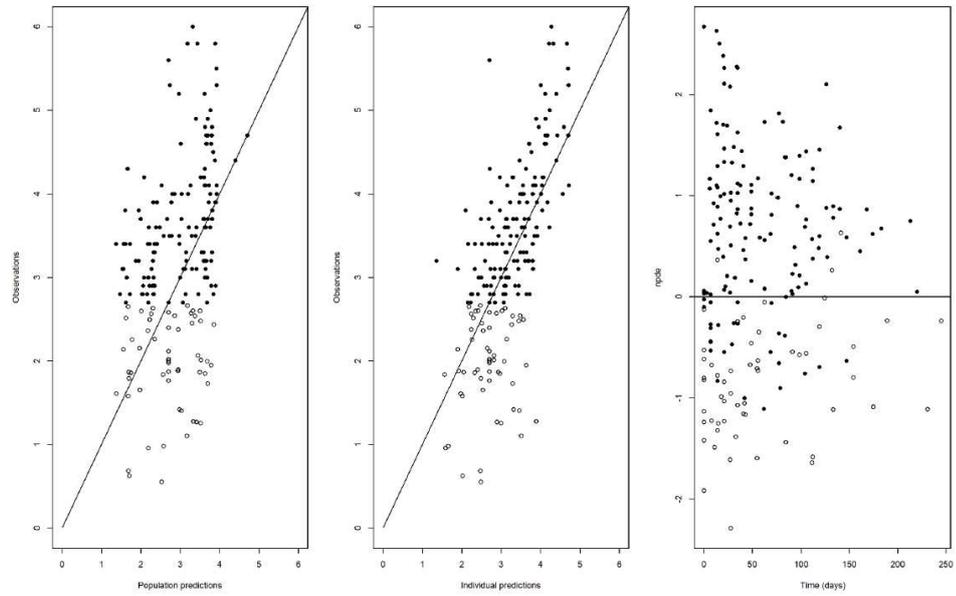


Figure 1. Goodness-to-fit plots for the validation dataset.

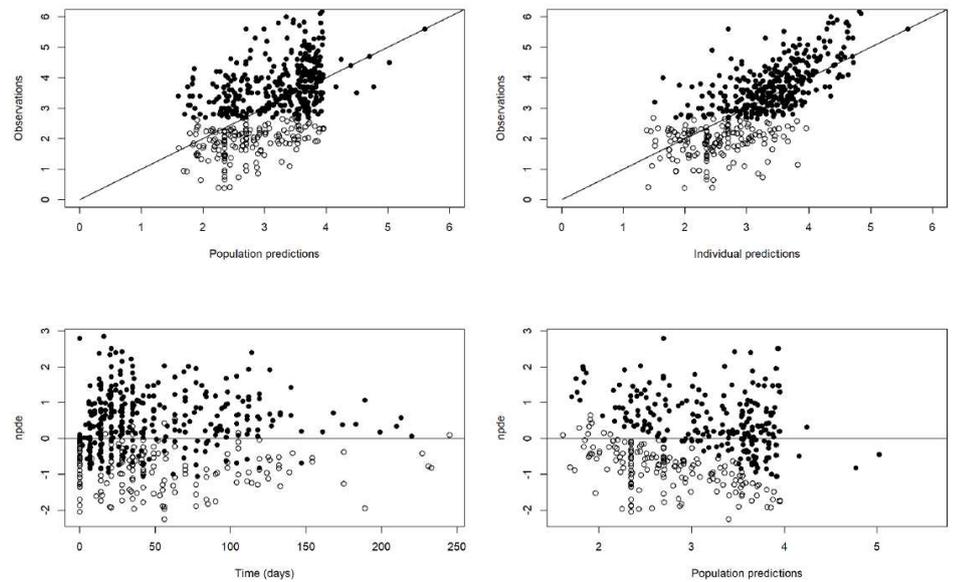


Figure 2. Goodness-to-fit plots for the final model.

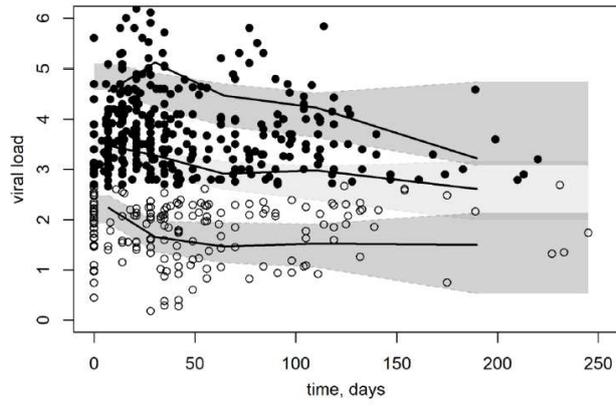


Figure 3. Prediction corrected VPC for the final model.

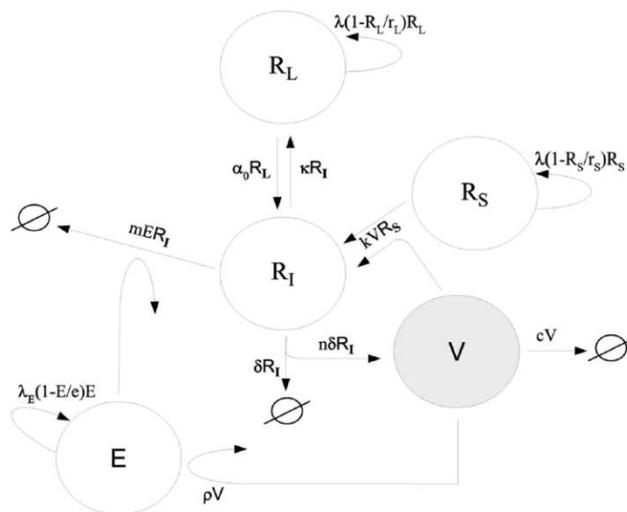


Figure 4. CMV kinetic model proposed by Kepler et al (6).

## Chapître 7. Discussion générale

A l'aide d'une méthode de pharmacocinétique (PK) de population, nous nous sommes penchés sur la question de la posologie de ganciclovir à utiliser chez l'enfant. Ce travail se décompose en 2 parties, l'une sur la PK du ganciclovir dont le but était d'identifier les paramètres biologiques, physiologiques et pharmacologiques à l'origine de la forte variabilité interindividuelle des concentrations. La seconde était une étude pharmacocinétique – pharmacodynamique (PK-PD) chez des enfants transplantés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) où nous avons recherché un lien entre les concentrations/ expositions et l'efficacité du traitement.

La PK du GCV a pu être décrite grâce à un modèle à 2 compartiments avec absorption et élimination du premier ordre. Ce type de modélisation compartimentale a été utilisé dans la plupart des études (voir **Pharmacocinétique du ganciclovir**). Avec une population d'enfant d'âge très varié (de 0,01 à 17 ans), le rôle important du poids corporel et de la clairance de la créatinine (CLCr) a été mis en évidence sur l'élimination du GCV. L'effet additionnel de l'âge n'a pas été trouvé dans le modèle final, cependant il intervient indirectement dans l'estimation du débit de filtration glomérulaire, selon la formule de Schwartz. Selon notre démarche de modélisation, nous avons proposé un des schémas posologiques qui dépendent du poids et de la CLCr, pour atteindre l'AUC préventive ( $AUC_{0-24h} = [40-60] \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ) ou l'AUC curative ( $AUC_{0-12h} = [40-60] \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ ). Pour ce faire, les patients ont été divisés en 3 sous-groupes selon leur fonction rénale ( $CLCr < 70$ , entre 70 et 200 et  $> 200 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), et nous avons proposé une dose par kg dans chacun des groupes de façon à atteindre une AUC préventive et une AUC curative. Notre étude incluait des patients en réanimation pédiatrique, parmi lesquels certains enfants avaient une hyperclairance ; cette population n'est habituellement pas représentée dans les études. Les algorithmes d'Asberg et Villeneuve permettait d'atteindre des  $AUC_{0-24h}$  entre 40 et 60  $\text{mg}\cdot\text{h/L}$  chez 50 à 60% des enfants de notre population, contrairement aux données rapportées par Jorga et al [52].

La question de l'algorithme, qui doit être utilisé pour calculer les doses à administrer chez l'enfant, n'est pas résolue. Une première interrogation persiste, tout d'abord, sur l'emploi du poids ou de la surface corporelle (BSA) pour le calcul de doses. En effet, la plupart des modèles montrent que le poids est la covariable qui explique le mieux la variabilité interindividuelle devant la surface corporelle (BSA). Pourtant, il semble que les algorithmes utilisant le BSA soient les mieux adaptés d'après l'étude comparative de Franck et al [75]. La démarche habituelle en PK de population est d'identifier les covariables significatives et de les introduire dans l'algorithme de doses à proposer ; il semblerait ainsi plus logique

d'avoir un algorithme basé sur le poids. Ceci suggère qu'il est peut-être nécessaire de tester d'autres relations qu'une relation linéaire sur le poids comme dans notre algorithme ou celui de Villeneuve [66] ou d'Asberg [71]. L'effet de l'âge en plus du poids ne sort pas dans la plupart des modèles et la population d'enfants semblent pouvoir être divisés en 3 groupes : les 0-5 ans, les 6-11 ans et les 12-18 ans. On peut se demander si une relation plus adaptée sur le poids permettrait de se passer à cet effet de l'âge. Enfin, la CLCr a également très clairement un rôle dans la détermination de la dose, mais son effet serait également différent chez les enfants ayant des hyperfiltrations ou des insuffisances rénales et la relation linéaire ne semble pas être la mieux adaptée. Une méta-analyse de l'ensemble de ces données serait probablement très utile. Elle permettrait de couvrir l'ensemble des âge, poids et clairance de créatinine afin de remodeliser ces données et de proposer un schéma satisfaisant pour l'ensemble des patients.

Notre étude PD est la première à décrire l'évolution de la cinétique virale du CMV en fonction du temps, chez les enfants ayant une greffe de CSH, prenant du GCV comme traitement préventif et curatif, en utilisant une approche de population. Un modèle de turnover a été utilisé pour caractériser la production et l'élimination virale. Sur la base du mécanisme d'action du ganciclovir/ foscarnet (GCV/FOS) précédemment rapporté [2] et des simulations pharmacodynamiques [76,81], l'activité antivirale a été décrite comme inhibant la production de la charge virale. Le GCV a un effet important sur la production de CMV ; il l'inhibe à 95 % ( $I_{GCV}=0,95$ ). Certains patients étaient sous FOS en plus du GCV, l'inhibition était alors de 100% suggérant un faible effet supplémentaire du FOS au GCV. Nous avons testé un effet de l' $AUC_{0-24h}$  au GCV, ou de l' $AUC$  cumulée au moment de la charge virale CMV depuis le début du traitement, utilisant une  $AUC$  produisant 50 % d' $I_{GCV}$  ( $AUC50$ ) et/ou un coefficient de Hill, mais cet effet n'était pas significatif. Nous n'avons pu mettre en évidence le lien entre l'exposition au GCV et la constante de production de CMV ; la plupart des enfants avec une exposition inférieure à 40 mg\*h/L présentaient une diminution importante de la charge virale. Ce résultat est en accord avec Zhang et al. [60] et Launay et al. [65] qui ont observé, chez les enfants ayant reçu une greffe d'organes solides, une clairance du CMV malgré une  $AUC_{0-24h} < 40 \mu g \cdot h / mL$ . En revanche, en prophylaxie universelle, un risque élevé de développer une virémie à CMV est associé à une  $AUC_{0-24h} < 40 \mu g \cdot h / mL$  [66,67].

Nous n'avons malheureusement pas étudié le lien entre les concentrations et la toxicité hématologique du GCV. Selon les études, les liens concentrations – toxicité sont contradictoires. Les 2 études suivantes ont suggéré cependant que les expositions au GCV ne doivent pas être trop élevées. En effet, Wiltshire [89] a suggéré que si l' $AUC_{0-24h}$  dépassait

60 mg\*h/L, cela correspondrait à une incidence de leucopénie de 20 %, et parallèlement à une incidence de neutropénie de 50 %. Jorga [52] a rapporté chez l'enfant que la probabilité de neutropénie diminuait de 10 à 20% et la probabilité d'anémie de 5% à 15% pour une AUC<sub>0-24h</sub> prophylactique de 40-60 µg\*h/mL et une AUC<sub>0-24h</sub> curative de 80-120 µg\*h/mL.

Le rôle du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) reste encore discutable dans le traitement basé sur le GCV [95,96,98,100]. Il semble que le paramètre PK qui corrèle le mieux à l'efficacité et la toxicité du traitement soit l'exposition, mais certaines études mettent en avant la concentration maximale ou la concentration résiduelle. Théoriquement, ce serait la concentration du métabolite triphosphorylé intracellulaire qui est liée directement à l'efficacité, mais très peu utilisée en manque de méthode de dosage pertinente. Concernant la zone thérapeutique, une cible d'AUC<sub>0-24h</sub> entre [40-60] mg\*h/L a été proposée pour un traitement préventif de l'infection à CMV chez l'adulte transplanté d'organes solides [89], puis extrapolée entre [80-120] mg\*h/L pour le traitement curatif à 5 mg/kg/12 heures, quels que soient l'indication et l'âge du patient. Même si les études sont contradictoires, la tendance serait tout de même de se rapprocher de l'AUC<sub>0-24h</sub> de [40-60] mg\*h/L qui est ressortie dans quelques études, même s'il semble qu'une AUC inférieure puisse suffire dans les traitements préemptifs. Nous n'avons pas trouvé d'arguments en faveur de l'utilisation d'une cible curative AUC<sub>0-12h</sub> = [40-60] mg\*h/L ; aucune étude n'ayant montré un bénéfice et 2 études ayant constaté des leucopénies et neutropénies plus fréquentes à cette dose [70,94].

Il nous semble qu'un STP de cette molécule peut se justifier. En effet, la variabilité interindividuelle des expositions est extrêmement importante, en particulier chez l'enfant (**Figure 19**, **Figure 20**) ; pour une même dose, les expositions peuvent aller de 1 à 6 fois la valeur dans d'autres études. Ainsi, dans chaque étude, seul 1/4 voire 1/3 des patients sont dans l'intervalle thérapeutique souhaité. Ainsi, un STP permettrait d'éviter des sous-expositions ou des surexpositions importantes. Ce suivi se justifie aussi pour les insuffisants rénaux chez qui peu de données ont été publiées et pour lesquels la question d'une baisse de la dose journalière ou d'un espacement de l'administration toutes les 48 heures se pose. ■

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M.J. Cannon, D.S. Schmid, T.B. Hyde, Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection, *Rev. Med. Virol.* 20 (2010) 202–213. <https://doi.org/10.1002/rmv.655>.
- [2] S. Alain, S. Cotin, S. Hantz, Résistance du Cytomégalo­virus aux antiviraux, *Virologie.* 13 (2009) 215–222. <https://doi.org/10.1684/vir.2009.0263>.
- [3] J.C. Scott, N. Partovi, M.H.H. Ensom, Ganciclovir in solid organ transplant recipients: is there a role for clinical pharmacokinetic monitoring?, *Ther Drug Monit.* 26 (2004) 68–77.
- [4] S.-Y. Cho, D.-G. Lee, H.-J. Kim, Cytomegalovirus Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status and Future Immunotherapy, *Int J Mol Sci.* 20 (2019). <https://doi.org/10.3390/ijms20112666>.
- [5] T.M. Lanzieri, S.C. Dollard, S.R. Bialek, S.D. Grosse, Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries, *Int. J. Infect. Dis.* 22 (2014) 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.010>.
- [6] J. Johnson, B. Anderson, R.F. Pass, Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection, *Clin Obstet Gynecol.* 55 (2012) 521–530. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182510b7b>.
- [7] P. Teira, M. Battiwalla, M. Ramanathan, A.J. Barrett, K.W. Ahn, M. Chen, J.S. Green, A. Saad, J.H. Antin, B.N. Savani, H.M. Lazarus, M. Seftel, W. Saber, D. Marks, M. Aljurf, M. Norkin, J.R. Wingard, C.A. Lindemans, M. Boeckh, M.L. Riches, J.J. Auletta, Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis, *Blood.* 127 (2016) 2427–2438. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639>.
- [8] M.V. Dioverti, R.R. Razonable, Cytomegalovirus, *Microbiology Spectrum.* 4 (2016). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>.
- [9] H.E. Farrell, P.G. Stevenson, Cytomegalovirus host entry and spread, *J Gen Virol.* 100 (2019) 545–553. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001230>.
- [10] A. Pande, E.R. Dubberke, Cytomegalovirus Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patient, *Infect Dis Clin North Am.* 33 (2019) 485–500. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.008>.
- [11] C. Lumberras, O. Manuel, O. Len, I.J.M. ten Berge, D. Sgarabotto, H.H. Hirsch, Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients, *Clin. Microbiol. Infect.* 20 Suppl 7 (2014) 19–26.
- [12] S.P.H. van den Berg, I.N. Pardieck, J. Lanfermeijer, D. Sauce, P. Klenerman, D. van Baarle, R. Arens, The hallmarks of CMV-specific CD8 T-cell differentiation, *Med Microbiol Immunol.* 208 (2019) 365–373. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00608-7>.
- [13] E. Acosta, T. Bowlin, J. Brooks, L. Chiang, I. Hussein, D. Kimberlin, L.M. Kauvar, R. Leavitt, M. Prichard, R. Whitley, Advances in the Development of Therapeutics for Cytomegalovirus Infections, *J Infect Dis.* 221 (2020) S32–S44. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz493>.
- [14] A. Mareri, S. Lasorella, G. Iapadre, M. Maresca, R. Tambucci, G. Nigro, Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects, *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 29 (2016) 1657–1664. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1058774>.
- [15] P. Frange, M. Leruez-Ville, Nouvelles perspectives thérapeutiques dans l’infection à cytomégalo­virus, *Revue d’Oncologie Hématologie Pédiatrique.* 5 (2017) 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.oncohp.2017.04.003>.
- [16] M. Hakki, Moving Past Ganciclovir and Foscarnet: Advances in CMV Therapy, *Curr Hematol Malig Rep.* 15 (2020) 90–102. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00557-6>.

- [17] S.-J. Chen, S.-C. Wang, Y.-C. Chen, Antiviral Agents as Therapeutic Strategies Against Cytomegalovirus Infections, *Viruses*. 12 (2019). <https://doi.org/10.3390/v12010021>.
- [18] C. Girmenia, T. Lazzarotto, F. Bonifazi, F. Patriarca, G. Irrera, F. Ciceri, F. Aversa, F. Citterio, U. Cillo, E. Cozzi, E. Gringeri, F. Baldanti, R. Cavallo, P. Clerici, G. Barosi, P. Grossi, Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: A multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies, *Clin Transplant*. 33 (2019) e13666. <https://doi.org/10.1111/ctr.13666>.
- [19] P. Ljungman, R. de la Camara, C. Robin, R. Crocchiolo, H. Einsele, J.A. Hill, P. Hubacek, D. Navarro, C. Cordonnier, K.N. Ward, 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group, Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7), *Lancet Infect Dis*. 19 (2019) e260–e272. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0).
- [20] G.M. Currie, Pharmacology, Part 2: Introduction to Pharmacokinetics, *J Nucl Med Technol*. 46 (2018) 221–230. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199638>.
- [21] E. Chatelut, Pharmacocinétiques: les fondamentaux, Edimark SAS, 2018. <https://www.edimark.fr/boutique/pharmacocinetique> (accessed May 22, 2021).
- [22] H. Derendorf, B. Meibohm, Modeling of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Relationships: Concepts and Perspectives, *Pharm Res*. 16 (1999) 176–185. <https://doi.org/10.1023/A:1011907920641>.
- [23] J. van den Anker, M.D. Reed, K. Allegaert, G.L. Kearns, Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, *J Clin Pharmacol*. 58 Suppl 10 (2018) S10–S25. <https://doi.org/10.1002/jcph.1284>.
- [24] H.K. Batchelor, J.F. Marriott, Paediatric pharmacokinetics: key considerations, *Br J Clin Pharmacol*. 79 (2015) 395–404. <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>.
- [25] A.F. Zuppa, J.S. Barrett, Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill child, *Pediatr Clin North Am*. 55 (2008) 735–755, xii. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2008.02.017>.
- [26] G.L. Kearns, S.M. Abdel-Rahman, S.W. Alander, D.L. Blowey, J.S. Leeder, R.E. Kauffman, Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children, *N. Engl. J. Med*. 349 (2003) 1157–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035092>.
- [27] H. Zhou, Pharmacokinetic strategies in deciphering atypical drug absorption profiles, *J Clin Pharmacol*. 43 (2003) 211–227. <https://doi.org/10.1177/0091270002250613>.
- [28] D.R. Mould, R.N. Upton, Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2 (2013) e38. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.14>.
- [29] R.N. Upton, D.R. Mould, Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development: part 3-introduction to pharmacodynamic modeling methods, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 3 (2014) e88. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.71>.
- [30] R.F.W. De Cock, C. Piana, E.H.J. Krekels, M. Danhof, K. Allegaert, C.A.J. Knibbe, The role of population PK-PD modelling in paediatric clinical research, *Eur J Clin Pharmacol*. 67 Suppl 1 (2011) 5–16. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0782-9>.
- [31] Résumé des caractéristiques du produit - CYMEVAN 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments, (n.d.). <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67147922&typedoc=R> (accessed December 17, 2017).

- [32] Résumé des caractéristiques du produit - ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable - Base de données publique des médicaments, (n.d.). <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60626471&typedoc=R> (accessed June 10, 2018).
- [33] B. Franck, J. Autmizguine, P. Marquet, P. Ovetchkine, J.-B. Woillard, Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of valganciclovir and ganciclovir in transplantation, *Clin Pharmacol Ther.* (2021). <https://doi.org/10.1002/cpt.2431>.
- [34] T. Tängdén, P.G. Cojutti, J.A. Roberts, F. Pea, Valganciclovir Pharmacokinetics in Patients Receiving Oral Prophylaxis Following Kidney Transplantation and Model-Based Predictions of Optimal Dosing Regimens, *Clin Pharmacokinet.* 57 (2018) 1399–1405. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0638-5>.
- [35] Z.Y. Lim, G. Cook, P.R. Johnson, A. Parker, M. Zuckerman, D. Marks, H. Wiltshire, G.J. Mufti, A. Pagliuca, Results of a phase I/II British Society of Bone Marrow Transplantation study on PCR-based pre-emptive therapy with valganciclovir or ganciclovir for active CMV infection following alemtuzumab-based reduced intensity allogeneic stem cell transplantation, *Leuk. Res.* 33 (2009) 244–249. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2008.07.016>.
- [36] M. Sugawara, W. Huang, Y.J. Fei, F.H. Leibach, V. Ganapathy, M.E. Ganapathy, Transport of valganciclovir, a ganciclovir prodrug, via peptide transporters PEPT1 and PEPT2, *J Pharm Sci.* 89 (2000) 781–789. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6017\(200006\)89:6<781::AID-JPS10>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6017(200006)89:6<781::AID-JPS10>3.0.CO;2-7).
- [37] Hoffmann-La Roche Inc., VALCYTE Labeling-Package Insert, (2020). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022257> (accessed August 18, 2021).
- [38] N. Perrottet, O. Manuel, F. Lamoth, J.-P. Venetz, R. Sahli, L.A. Decosterd, T. Buclin, M. Pascual, P. Meylan, Variable viral clearance despite adequate ganciclovir plasma levels during valganciclovir treatment for cytomegalovirus disease in D+/R- transplant recipients, *BMC Infect Dis.* 10 (2010) 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-2>.
- [39] C. Paya, A. Humar, E. Dominguez, K. Washburn, E. Blumberg, B. Alexander, R. Freeman, N. Heaton, M.D. Pescovitz, Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group, Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients, *Am J Transplant.* 4 (2004) 611–620. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00382.x>.
- [40] S. Lefeuvre, P. Chevalier, C. Charpentier, R. Zekkour, L. Havard, M. Benammar, C. Amrein, V. Boussaud, A. Lillo-Le Louët, R. Guillemain, E.M. Billaud, Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in thoracic transplant patients: retrospective study of efficacy, safety, and drug exposure, *Transpl Infect Dis.* 12 (2010) 213–219. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00491.x>.
- [41] H. Wiltshire, S. Hirankarn, C. Farrell, C. Paya, M.D. Pescovitz, A. Humar, E. Dominguez, K. Washburn, E. Blumberg, B. Alexander, R. Freeman, N. Heaton, Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group, Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant recipients, *Clin Pharmacokinet.* 44 (2005) 495–507. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544050-00003>.
- [42] O. Manuel, M. Pascual, N. Perrottet, F. Lamoth, J.-P. Venetz, L.A. Decosterd, T. Buclin, P.R. Meylan, Ganciclovir exposure under a 450 mg daily dosage of valganciclovir for cytomegalovirus prevention in kidney transplantation: a prospective study, *Clin Transplant.* 24 (2010) 794–800. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01205.x>.

- [43] Y. Asano-Mori, Y. Kanda, K. Oshima, T. Watanabe, E. Shoda, T. Motokura, M. Kurokawa, S. Chiba, Pharmacokinetics of ganciclovir in haematopoietic stem cell transplantation recipients with or without renal impairment, *J Antimicrob Chemother.* 57 (2006) 1004–1007. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl089>.
- [44] A. Caldés, H. Colom, Y. Armendariz, M.J. Garrido, I.F. Troconiz, S. Gil-Vernet, N. Lloberas, L. Pou, C. Peraire, J.M. Grinyó, Population Pharmacokinetics of Ganciclovir after Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir Administration in Solid Organ Transplant Patients Infected with Cytomegalovirus, *Antimicrob. Agents Chemother.* 53 (2009) 4816–4824. <https://doi.org/10.1128/AAC.00085-09>.
- [45] H. Einsele, P. Reusser, M. Bornhäuser, P. Kalhs, G. Ehninger, H. Hebart, Y. Chalandon, N. Kröger, B. Hertenstein, F. Rohde, Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation, *Blood.* 107 (2006) 3002–3008. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3786>.
- [46] B. Chen, S.-S. Hu, W.-B. Rui, H.-M. An, X.-H. Zhai, X.-H. Wang, J.-Q. Lu, K. Shao, P.-J. Zhou, Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimation of the Area Under the Concentration-Time Curve for Ganciclovir in Adult Chinese Renal Allograft Recipients After Valganciclovir Administration, *J Clin Pharmacol.* 61 (2021) 328–338. <https://doi.org/10.1002/jcph.1735>.
- [47] W.-B. Rui, H.-M. An, K. Shao, X.-H. Zhai, J.-Q. Lu, S.-S. Hu, B. Chen, P.-J. Zhou, Limited sampling strategy for the estimation of the area under the concentration-time curve for ganciclovir in Chinese adult renal allograft recipients, *Eur J Clin Pharmacol.* 75 (2019) 677–686. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02613-w>.
- [48] M.D. Pescovitz, J. Rabkin, R.M. Merion, C.V. Paya, J. Pirsch, R.B. Freeman, J. O’Grady, C. Robinson, Z. To, K. Wren, L. Banken, W. Buhles, F. Brown, Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients, *Antimicrob Agents Chemother.* 44 (2000) 2811–2815. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.10.2811-2815.2000>.
- [49] D.J. Winston, L.R. Baden, D.A. Gabriel, C. Emmanouilides, L.M. Shaw, W.R. Lange, V. Ratanatharathorn, Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract, *Biol Blood Marrow Transplant.* 12 (2006) 635–640. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.12.038>.
- [50] H.E. Vezina, R.C. Brundage, H.H. Balfour, Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis in paediatric and adult solid organ transplant recipients, *Br J Clin Pharmacol.* 78 (2014) 343–352. <https://doi.org/10.1111/bcp.12343>.
- [51] W. Vaudry, R. Ettenger, P. Jara, G. Varela-Fascinetto, M.R. Bouw, J. Ives, R. Walker, Valcyte WV16726 Study Group, Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients, *Am J Transplant.* 9 (2009) 636–643. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02528.x>.
- [52] K. Jorga, C. Chavanne, N. Frey, T. Lave, V. Lukacova, N. Parrott, R. Peck, B. Reigner, Bottom-up Meets Top-down: Complementary Physiologically Based Pharmacokinetic and Population Pharmacokinetic Modeling for Regulatory Approval of a Dosing Algorithm of Valganciclovir in Very Young Children, *Clin. Pharmacol. Ther.* 100 (2016) 761–769. <https://doi.org/10.1002/cpt.449>.
- [53] A. Åsberg, A. Bjerre, M. Neely, New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients, *Pediatr Transplant.* 18 (2014) 103–111. <https://doi.org/10.1111/petr.12179>.
- [54] X.J. Zhou, W. Gruber, G. Demmler, R. Jacobs, P. Reuman, S. Adler, M. Shelton, R. Pass, B. Britt, J.M. Trang, R.J. Whitley, J.P. Sommadossi, Population pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. NIAID Collaborative Antiviral Study Group, *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (1996) 2202–2205.

- [55] S. Li, C. Shu, S. Wu, H. Xu, Y. Wang, Population Pharmacokinetics and Dose Optimization of Ganciclovir in Critically Ill Children, *Front Pharmacol.* 11 (2020) 614164. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.614164>.
- [56] E.P. Acosta, R.C. Brundage, J.R. King, P.J. Sánchez, S. Sood, V. Agrawal, J. Homans, R.F. Jacobs, D. Lang, J.R. Romero, J. Griffin, G. Cloud, R. Whitley, D.W. Kimberlin, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group, Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation, *Clin. Pharmacol. Ther.* 81 (2007) 867–872. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100150>.
- [57] E. Jacqz-Aigrain, M.A. Macher, H. Sauvageon-Marthe, P. Brun, C. Loirat, Pharmacokinetics of ganciclovir in renal transplant children, *Pediatr Nephrol.* 6 (1992) 194–196. <https://doi.org/10.1007/BF00866315>.
- [58] J.M. Trang, L. Kidd, W. Gruber, G. Storch, G. Demmler, R. Jacobs, W. Dankner, S. Starr, R. Pass, S. Stagno, Linear single-dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. NIAID Collaborative Antiviral Study Group, *Clin. Pharmacol. Ther.* 53 (1993) 15–21.
- [59] L.M. Frenkel, E.V. Capparelli, W.M. Dankner, J. Xu, I.L. Smith, A. Ballow, M. Culnane, J.S. Read, M. Thompson, K.M. Mohan, A. Shaver, C.A. Robinson, M.J. Stempien, S.K. Burchett, A.J. Melvin, W. Borkowsky, A. Petru, A. Kovacs, R. Yogev, J. Goldsmith, E.J. McFarland, S.A. Spector, Oral ganciclovir in children: pharmacokinetics, safety, tolerance, and antiviral effects. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group, *J. Infect. Dis.* 182 (2000) 1616–1624. <https://doi.org/10.1086/317600>.
- [60] D. Zhang, A.-L. Lapeyraque, M. Popon, C. Loirat, E. Jacqz-Aigrain, Pharmacokinetics of ganciclovir in pediatric renal transplant recipients, *Pediatr. Nephrol.* 18 (2003) 943–948. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1226-x>.
- [61] J. Vethamuthu, J. Feber, A. Chretien, D. Lampe, G. Filler, Unexpectedly high inter- and inpatient variability of ganciclovir levels in children, *Pediatr Transplant.* 11 (2007) 301–305. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2006.00669.x>.
- [62] M.D. Pescovitz, R.B. Ettenger, C.F. Strife, J.R. Sherbotie, S.E. Thomas, S. McDiarmaid, S. Bartosh, J. Ives, M.R. Bouw, J. Bucuvalas, Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients, *Transpl Infect Dis.* 12 (2010) 195–203. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00478.x>.
- [63] W. Zhao, V. Baudouin, D. Zhang, G. Deschênes, C. Le Guellec, E. Jacqz-Aigrain, Population pharmacokinetics of ganciclovir following administration of valganciclovir in paediatric renal transplant patients, *Clin Pharmacokinet.* 48 (2009) 321–328. <https://doi.org/10.2165/00003088-200948050-00004>.
- [64] S. Luck, A. Lovering, P. Griffiths, M. Sharland, Ganciclovir treatment in children: evidence of subtherapeutic levels, *Int. J. Antimicrob. Agents.* 37 (2011) 445–448. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.033>.
- [65] E. Launay, Y. Théoret, C. Litalien, M. Duval, F. Alvarez, A.-L. Lapeyraque, V. Phan, D. Larocque, N. Poirier, V. Lamarre, P. Ovetchkine, Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients, *Pediatr Infect Dis J.* 31 (2012) 405–407. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182463a19>.
- [66] D. Villeneuve, A. Brothers, E. Harvey, M. Kemna, Y. Law, T. Nemeth, S. Gantt, Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients, *Pediatric Transplantation.* 17 (2012) 80–85. <https://doi.org/10.1111/petr.12030>.
- [67] O. Peled, M. Berkovitch, E. Rom, E. Bilavsky, Y. Bernfeld, L. Dorfman, A. Pappo, T. Ziv-Baran, N. Brandriss, A. Bar-Haim, J. Amir, L. Ashkenazi-Hoffnung, Val-

- ganciclovir Dosing for Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Solid-organ Transplant Recipients: A Prospective Pharmacokinetic Study, *Pediatr Infect Dis J.* 36 (2017) 745–750. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001595>.
- [68] A. Facchin, V. Elie, N. Benyoub, S. Magreault, A. Maisin, T. Storme, W. Zhao, G. Deschenes, E. Jacqz-Aigrain, Population pharmacokinetics of ganciclovir after valganciclovir in renal transplant children, *Antimicrob Agents Chemother.* (2019) AAC.01192-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01192-19>.
- [69] B. Franck, J. Autmizguine, A. Åsberg, Y. Théorêt, P. Marquet, P. Ovetchkine, J.-B. Woillard, Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients, *Clin Pharmacokinet.* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01034-w>.
- [70] K. Jorga, B. Reigner, C. Chavanne, G. Alvaro, N. Frey, Pediatric Dosing of Ganciclovir and Valganciclovir: How Model-Based Simulations Can Prevent Underexposure and Potential Treatment Failure, *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 8 (2019) 167–176. <https://doi.org/10.1002/psp4.12363>.
- [71] A. Asberg, A. Humar, H. Rollag, A.G. Jardine, H. Mouas, M.D. Pescovitz, D. Sgarabotto, M. Tuncer, I.L. Noronha, A. Hartmann, VICTOR Study Group, Oral valganciclovir is noninferior to intravenous ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients, *Am J Transplant.* 7 (2007) 2106–2113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01910.x>.
- [72] J.P. Baptista, J.A. Roberts, A.A. Udy, Augmented renal clearance: A real phenomenon with an uncertain cause, *Anaesth Crit Care Pain Med.* 38 (2019) 335–336. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.03.002>.
- [73] E. Dhont, T. Van Der Heggen, A. De Jaeger, J. Vande Walle, P. De Paepe, P.A. De Cock, Augmented renal clearance in pediatric intensive care: are we undertreating our sickest patients?, *Pediatr Nephrol.* 35 (2020) 25–39. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4120-2>.
- [74] A.M. Cook, J. Hatton-Kolpek, Augmented Renal Clearance, *Pharmacotherapy.* 39 (2019) 346–354. <https://doi.org/10.1002/phar.2231>.
- [75] B. Franck, J.-B. Woillard, Y. Théorêt, H. Bittencourt, E. Demers, A. Briand, P. Marquet, A.-L. Lapeyraque, P. Ovetchkine, J. Autmizguine, Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients, *Br J Clin Pharmacol.* (2020). <https://doi.org/10.1111/bcp.14719>.
- [76] J. Rose, V.C. Emery, D. Kumar, A. Asberg, A. Hartmann, A.G. Jardine, A.A. Bignamini, A. Humar, A.U. Neumann, Novel decay dynamics revealed for virus-mediated drug activation in cytomegalovirus infection, *PLoS Pathog.* 13 (2017). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006299>.
- [77] T.C. Roberts, D.C. Brennan, R.S. Buller, M. Gaudreault-Keener, M.A. Schnitzler, K.E. Sternhell, K.A. Garlock, G.G. Singer, G.A. Storch, Quantitative polymerase chain reaction to predict occurrence of symptomatic cytomegalovirus infection and assess response to ganciclovir therapy in renal transplant recipients, *J Infect Dis.* 178 (1998) 626–635. <https://doi.org/10.1086/515383>.
- [78] V.C. Emery, A.V. Cope, E.F. Bowen, D. Gor, P.D. Griffiths, The Dynamics of Human Cytomegalovirus Replication in Vivo, *J Exp Med.* 190 (1999) 177–182.
- [79] V.C. Emery, A.F. Hassan-Walker, A.K. Burroughs, P.D. Griffiths, Human cytomegalovirus (HCMV) replication dynamics in HCMV-naive and -experienced immunocompromised hosts, *J Infect Dis.* 185 (2002) 1723–1728. <https://doi.org/10.1086/340653>.
- [80] A. Humar, D. Kumar, G. Boivin, A.M. Caliendo, Cytomegalovirus (CMV) virus load kinetics to predict recurrent disease in solid-organ transplant patients with CMV disease, *J Infect Dis.* 186 (2002) 829–833. <https://doi.org/10.1086/342601>.

- [81] G.M. Kepler, H.T. Banks, M. Davidian, E.S. Rosenberg, A Model for HCMV Infection in Immunosuppressed Patients, *Math Comput Model.* 49 (2009) 1653–1663. <https://doi.org/10.1016/j.mcm.2008.06.003>.
- [82] H.C.E. Buyck, P.D. Griffiths, V.C. Emery, Human cytomegalovirus (HCMV) replication kinetics in stem cell transplant recipients following anti-HCMV therapy, *Journal of Clinical Virology.* 49 (2010) 32–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.06.018>.
- [83] D.G. Wolf, A. Shimoni, I.B. Resnick, T. Stamminger, A.U. Neumann, S. Chou, T. Efferth, O. Caplan, J. Rose, A. Nagler, M. Marschall, Human cytomegalovirus kinetics following institution of artesunate after hematopoietic stem cell transplantation, *Antiviral Res.* 90 (2011) 183–186. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.03.184>.
- [84] A.U. Neumann, N.P. Lam, H. Dahari, D.R. Gretch, T.E. Wiley, T.J. Layden, A.S. Perelson, Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy, *Science.* 282 (1998) 103–107. <https://doi.org/10.1126/science.282.5386.103>.
- [85] B. Muñoz-Cobo, C. Solano, E. Costa, D. Bravo, M.Á. Clari, I. Benet, M.J. Remigia, J. Montoro, D. Navarro, Dynamics of Cytomegalovirus (CMV) Plasma DNAemia in Initial and Recurrent Episodes of Active CMV Infection in the Allogeneic Stem Cell Transplantation Setting: Implications for Designing Preemptive Antiviral Therapy Strategies, *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 17 (2011) 1602–1611. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.08.014>.
- [86] V.C. Emery, O. Manuel, A. Asberg, X. Pang, D. Kumar, A. Hartmann, J.K. Preiksaitis, M.D. Pescovitz, H. Rollag, A.G. Jardine, C.G. Gahlemann, A. Humar, Differential decay kinetics of human cytomegalovirus glycoprotein B genotypes following antiviral chemotherapy, *J Clin Virol.* 54 (2012) 56–60. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.01.015>.
- [87] S.F. Atabani, C. Smith, C. Atkinson, R.W. Aldridge, M. Rodriguez-Perálvarez, N. Rolando, M. Harber, G. Jones, A. O’Riordan, A.K. Burroughs, D. Thorburn, J. O’Beirne, R.S.B. Milne, V.C. Emery, P.D. Griffiths, Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy, *Am J Transplant.* 12 (2012) 2457–2464. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04087.x>.
- [88] J.A. Fishman, M.T. Doran, S.A. Volpicelli, A.B. Cosimi, J.G. Flood, R.H. Rubin, Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients, *Transplantation.* 69 (2000) 389–394. <https://doi.org/10.1097/00007890-200002150-00014>.
- [89] H. Wiltshire, C.V. Paya, M.D. Pescovitz, A. Humar, E. Dominguez, K. Washburn, E. Blumberg, B. Alexander, R. Freeman, N. Heaton, K.P. Zuideveld, Valganciclovir Solid Organ Transplant Study Group, Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients, *Transplantation.* 79 (2005) 1477–1483.
- [90] N. Perrottet, C. Csajka, M. Pascual, O. Manuel, F. Lamoth, P. Meylan, J.D. Aubert, J.P. Venetz, P. Socal, L.A. Decosterd, J. Biollaz, T. Buclin, Population pharmacokinetics of ganciclovir in solid-organ transplant recipients receiving oral valganciclovir, *Antimicrob. Agents Chemother.* 53 (2009) 3017–3023. <https://doi.org/10.1128/AAC.00836-08>.
- [91] H. Welker, M. Farhan, A. Humar, C. Washington, Ganciclovir pharmacokinetic parameters do not change when extending valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis from 100 to 200 days, *Transplantation.* 90 (2010) 1414–1419. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182000042>.
- [92] J.P. Gagermeier, J.D. Rusinak, N.S. Lurain, C.G. Alex, D.F. Dilling, C.H. Wigfield, R.B. Love, Subtherapeutic ganciclovir (GCV) levels and GCV-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients, *Transpl Infect Dis.* 16 (2014) 941–950. <https://doi.org/10.1111/tid.12317>.
- [93] E. Giménez, C. Solano, J. Azanza, P. Amat, D. Navarro, Monitoring of trough plasma ganciclovir levels and peripheral blood cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells to predict CMV DNAemia clearance in preemptively treated allogeneic stem cell

- transplant recipients, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 58 (2014). <https://doi.org/10.1128/AAC.02953-14>.
- [94] P.-A. Billat, J.-B. Woillard, M. Essig, F.-L. Sauvage, N. Picard, S. Alain, M. Neely, P. Marquet, F. Saint-Marcoux, Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity?, *J. Antimicrob. Chemother.* 71 (2016) 484–489. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv342>.
- [95] A. Padullés, H. Colom, O. Bestard, E. Melilli, N. Sabé, R. Rigo, J. Niubó, J. Torras, L. Lladó, N. Manito, A. Caldés, J.M. Cruzado, J.M. Grinyó, N. Lloberas, Contribution of Population Pharmacokinetics to Dose Optimization of Ganciclovir-Valganciclovir in Solid-Organ Transplant Patients, *Antimicrob. Agents Chemother.* 60 (2016) 1992–2002. <https://doi.org/10.1128/AAC.02130-15>.
- [96] A. Galar, M. Valerio, P. Catalán, X. García-González, A. Burillo, A. Fernández-Cruz, E. Zataráin, I. Sousa-Casasnovas, F. Anaya, M.L. Rodríguez-Ferrero, P. Muñoz, E. Bouza, Valganciclovir—Ganciclovir Use and Systematic Therapeutic Drug Monitoring. An Invitation to Antiviral Stewardship, *Antibiotics (Basel)*. 10 (2021) 77. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010077>.
- [97] A.-G. Märtson, A.E. Edwina, J.G.M. Burgerhof, S.P. Berger, A. de Joode, K. Damman, E.A.M. Verschuuren, H. Blokzijl, M. Bakker, L.F. Span, T.S. van der Werf, D.J. Touw, M.G.G. Sturkenboom, M. Knoester, J.W.C. Alffenaar, Ganciclovir therapeutic drug monitoring in transplant recipients, *J Antimicrob Chemother.* 76 (2021) 2356–2363. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab195>.
- [98] B.M. Ritchie, J.N. Barreto, E.F. Barreto, S.A. Crow, R.A. Dierkhising, P.J. Jannetto, P.K. Tosh, R.R. Razonable, Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical Efficacy and Patient Safety, *Antimicrob Agents Chemother.* 63 (2019) e01855-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01855-18>.
- [99] International Council for Harmonisation, ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, European Medicines Agency. (2000). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e11r1-step-5-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population> (accessed May 9, 2021).
- [100] S.A. Ho, M. Slavin, J.A. Roberts, M. Yong, Optimization of Ganciclovir use in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients - the role of therapeutic drug monitoring, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 19 (2021) 707–718. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1851193>.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La PK-PD du GCV est peu rapportée dans les études pédiatriques, en particulier chez les patients ayant une transplantation de CSH. Certaines cibles d'exposition ont été proposées chez l'adulte mais restent discutables chez l'enfant. Ainsi, nous avons effectué cette étude pour l'objectif de : i) modéliser les concentrations du GCV chez l'enfant, ii) décrire les charges virales sanguines du CMV, en utilisant un modèle non linéaire à effets mixtes, iii) quantifier les effets thérapeutiques des antiviraux administrés, iv) expliquer la variabilité interindividuelle par des covariables, telles que l'âge, le poids (BW), la clairance de la créatinine (CLCr).

**Matériel et méthodes :** Au total, 105 enfants sous GCV ou vGCV, suivis à l'hôpital Necker, ont été inclus dans l'étude PK. Parmi eux, des enfants transplantés de CSH ont été sélectionnés pour analyser l'effet antiviral. Des prélèvements sanguins ont été réalisés dans le cadre du bilan d'examen de routine. Les charges virales ont été évaluées 1 fois par semaine ou plus fréquemment en fonction du contexte clinique. Toutes les données ont été analysées à l'aide d'une modélisation non linéaire à effets mixtes.

**Résultats :** Un modèle à 2 compartiments, avec absorption du 1<sup>er</sup> ordre pour le vGCV et élimination du 1<sup>er</sup> ordre, décrit le mieux les données. L'effet du BW a été représenté avec un modèle allométrique. La CLCr et l'état critique étaient significativement associés à l'élimination du GCV. Les doses recommandées étaient adéquates pour le traitement prophylactique. Cependant, en traitement curatif, la posologie actuellement utilisée pourrait être associée à un risque élevé de sous-exposition. Les charges virales ont été évaluées à l'aide d'un modèle semi-physiologique et mécanistique. Le GCV a produit une activité inhibitrice de 95 % sur la production de CMV. Le FSC a exercé peu d'effet antiviral supplémentaire lorsqu'il était associé au GCV. L'exposition au GCV n'avait pas d'effet significatif sur les charges virales dans l'intervalle d'AUC étudié. L'effet du nombre de lymphocytes a été trouvé sur l'élimination virale.

**Conclusion :** Un taux élevé d'enfants sous-exposés, comparé aux cibles thérapeutiques chez l'adulte, aux doses actuellement recommandées du GCV, suggèrent un sous-dosage chez l'enfant, surtout en traitement curatif. L'adaptation posologique dans la population pédiatrique devra être réévaluée en fonction du BW et de la CLCr. Concernant la relation concentration-effet chez l'enfant transplanté de CSH, la clairance virale du CMV a été constatée malgré une  $AUC_{0-24h} < 40 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  du GCV.

**Mots clés :** pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK-PD) de population, ganciclovir (GCV), valganciclovir (vGCV), adaptation posologique, CMV, charge virale, greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)