

TOXICITE DU VALACYCLOVIR (Zélitrex) CHEZ UNE PATIENTE PRISE EN CHARGE EN DIALYSE PERITONEALE CONTINUE AMBULATOIRE. MISE AU POINT ET RECOMMANDATIONS

**B. ISSAD, H. IZZEDINE, V. LAUNAY-VACHER, A. ALLOUACHE,
G. DERAY**

Service de Néphrologie
Hôpital de la PITIE-SALPETRIERE, Paris

Objectif : Impact de la dialyse péritonéale sur la pharmacocinétique du Valacyclovir (Zélitrex), drogue antivirale et recommandations sur le dosage nécessaire afin d'atteindre l'efficacité tout en évitant la toxicité chez un patient pris en charge en DPCA.

Patients et Méthodes : Patiente âgée de 68 ans, diabétique insulino-traitée, en DPCA depuis 3 ans, présentant un zona métamérique dorsal droit, et cicatrisation sous traitement antiviral instauré 10 jours après le début des effets secondaires par Zélitrex à raison de 1 comprimé par jour, puis de 2 comprimés par jour. Les effets secondaires ont été les suivants : hallucinations auditives et visuelles (sous forme de grille, de rubans bleus et rouges et de lettres jaunes au plafond).

Traitement de l'Herpès-virus, mais également du Zona : le Valacyclovir a une fraction limitée aux protéines plasmatiques de moins de 20% et le volume de distribution de 48 L/1,73 m². Le Valacyclovir est excrété par le rein pour moins de 1%, et dans plus de 85 % comme métabolite. Après administration orale du Valacyclovir, la biodisponibilité de l'Acyclovir est de 55% versus 15 à 20 % de l'Acyclovir drogue mère.

Résultats : La Cinétique du Valacyclovir met en évidence une durée de vie 5 fois plus élevée chez les patients en dialyse péritonéale que chez le sujet normal. La clairance péritonéale est de 5,27 ml/minute et le pourcentage de la dose extraite est inférieur à 1 %.

Conclusion : L'ajustement de la dose thérapeutique est par conséquent nécessaire chez les patients pris en charge en DPCA, afin de réduire le risque d'évènements défavorables. En outre le transport de la drogue dans le dialysat doit être également considéré : diminution significative des concentrations plasmatiques, avec pour conséquence une diminution de l'efficacité. Après réduction du dosage du Zélitrex à 1 comprimé tous les deux jours, l'évolution clinique du zona a été favorable avec disparition totale des signes de surdosage.

I - INTRODUCTION

Le Valacyclovir est un agent efficace du traitement de l'infection de l'herpès virus mais également du zona. Le valacyclovir est un ester du L-Valyl et une prodrogue orale de l'Acyclovir. La biodisponibilité de l'Acyclovir, de Valacyclovir oral est considérablement plus élevée (55% versus 20%) que celle obtenue après administration orale de l'Acyclovir. Ainsi le Valacyclovir est significativement plus efficace que l'Acyclovir orale dans la réduction de la durée de la douleur associée au zona (1). Nous rapportons un cas de neurotoxicité secondaire au Valacyclovir à la dose de 500 mg par jour chez une patiente diabétique insuffisante rénale chronique traitée par dialyse péritonéale continue ambulatoire.

RAPPELS PHARMACOLOGIQUES

Les cinétiques pharmacologiques de cette drogue sont altérées chez l'insuffisant rénal. Il est bien établi que l'ajustement oral de la dose du Valacyclovir chez l'insuffisant rénal est nécessaire afin d'éviter les effets secondaires de surdosage, en particulier la neurotoxicité. En effet, le Valacyclovir dont le volume de distribution est de 48 litres rapporté à 1,73 m² de surface corporelle a une fraction liée aux protéines plasmatiques pour moins de 20%. La voie principale d'élimination du Valacyclovir est rénale, 85% de l'Acyclovir et moins de 1% dans sa forme inchangée. La dose recommandée est de 500 mg/j chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/mn (1).

II - PATIENTS ET METHODES

a - Patient

Patiente diabétique âgée de 68 ans, immunodéprimée, prise en charge en dialyse péritonéale continue ambulatoire depuis 3 ans, à raison de 4 poches/jour de 2 litres de volume ayant une fonction rénale résiduelle estimée à 6 ml/mn.

Celle-ci a été hospitalisée pour fièvre, paresthésies, qui ont précédé la douleur rapportée à un zona métamérique dorsal droit. Le Valacyclovir fut débuté à la dose de 500 mg/jour et au 3^e jour du traitement la patiente a présenté une désorientation temporo-spatiale avec hallucinations oculaires et auditives sans torpeur ni coma.

b -Etude cinétique du Valacyclovir

Une étude cinétique du Valacyclovir a été réalisée sans interruption du traitement à raison de 4 poches/jour de solution de dialyse de 2 l de volume selon les horaires suivants : 9 h, 13 h, 17 h et 20 h. La poche de nuit fut drainée en même temps que l'ingestion du Valacyclovir administré dans le but de coïncider avec l'injection de 2 l d'une solution isotonique. Les prises de sang ont été réalisées à T0 puis 10, 20, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 210 et 240 mm puis à 5, 6, 8, 12, 16 et 20 h après l'ingestion orale du Valacyclovir.

Au même moment, la collecte du dialysat fut effectuée à 11, 13 et 17 h. le taux du Valacyclovir fut déterminé par radio-immuno-essai (RIA). Immédiatement après la dernière prise de sang, l'intervalle du dosage fut réduit à 500 mg de Valacyclovir tous les 2 jours avec une récupération des fonctions cérébrales et disparition des hallucinations après 3 jours de traitement.

III - RESULTATS

Chez notre patiente, la demi-vie d'élimination était de 15 h, le volume de distribution, et les concentrations plasmatiques maximale et minimale étaient de 85 l, 8,7 et 1,7 mg/l respectivement. Basée sur 4 échanges de dialyse la moyenne de la dialysance péritonéale du Valacyclovir était de 5,27 ml/min, et le ratio excrété de 1%.

Alors que le taux d'ultrafiltration et le poids de la drogue varient avec la composition en glucose du dialysat, la dialysance péritonéale fut déterminée en fonction de 4 volumes de dialysat et de concentration en glucose différent. La clairance de chaque poche infusée était de 3,4 ; 5,04, 5,62 et 7 ml/min avec des volumes de dialysat respectifs de 1,7 ; 2,2 ; 2,1 et 1,9 l. Les paramètres pharmacocinétiques comparés avec les données de la littérature sont donnés selon le tableau I. En effet, comparé aux sujets sains avec fonction rénale normale, le Valacyclovir a une demi-vie de 2,62-3,13 heures, un volume de distribution de 48 litres et une clairance totale de 679 ml par minute rapportée à 1,73 m² de surface corporelle.

Tableau I - Paramètres pharmacocinétiques de l'Acyclovir après administration orale du valacyclovir chez les adultes volontaires sains et notre patient en DPCA

Patients	Age ans	Dosage, mg S/M	Cmax mg/l	Tmax h	AU C mg/a-h	T1/2 h	Dialysance ml/min	Extraction ratio %
12	23-50	S 1.000	6,65	1,71	20,1	2,62		
8	28,6	S 100-1.000	0,83-5,65	0,88-1,75	2,18-19,52	2,76-3,03		
		M250-2,500 qid	2,11-8,49	1,25-2,29	5,66-27,37	3,13		
8	65	M 500 tid	4,3	1,29	14,8	3,3		
1*	68	M 500	8,7	2	127	15	5,27	1

IV - RECOMMANDATIONS

Ainsi, la demi-vie élevée de 15 h chez le sujet traité par dialyse péritonéale continue ambulatoire avec un volume de distribution de 85 l pour 1,73 m² de surface corporelle soit environ 50% plus élevé que chez le sujet à fonction rénale normale, suggère donc une réduction de la dose du Valacyclovir à 500 mg tous les 2 jours ce d'autant que la

moyenne de la dialysance de Valacyclovir est de 5,27 ml/mn et moins de 1% de la dose administrée est récupérée dans le dialysat des 24 h.

V - DISCUSSION

Comparé aux sujets sains avec fonction rénale normale, le Valacyclovir a une demi-vie d'élimination de 2,62 – 3,13 h (2-3) avec un volume de distribution de 48 l et une clairance totale de 679 ml/min rapportée à 1,73 m² de surface corporelle. Après administration orale, le Valacyclovir est activement converti en Acyclovir composant anti-viral actif du Valacyclovir. La liaison protéique est faible, de 12 à 33% (1). Le pic de concentration et la demi-vie de l'Acyclovir après 1000 mg de Valacyclovir sont de 0,83 (2) à 5,65 (3) à 1,5 h et 3 h chez les patients volontaires sains, comparé à 8 mg/l et 20 h (4-5) chez les patients avec insuffisance rénale terminale. Pour éviter l'accumulation et la toxicité il a été suggéré chez les patients avec insuffisance rénale que le Valacyclovir devait être administré à la dose de 500 mg/jour (1). Chez un patient en hémodialyse, les symptômes neurologiques furent observés après 2 jours de traitement à la dose de 1000 mg de Valacyclovir 3 fois/jour (4-6). Notre patient a développé une neurotoxicité à la dose de 500 mg/jour. Comme précédemment décrit la durée de vie du Valacyclovir était considérablement élevée à 15 h, les concentrations plasmatiques maximales étaient plus élevées que celles observées chez les patients volontaires sains recevant 1000 mg (2-4). Le volume de distribution était de 85 l soit environ 50% plus élevé que la moyenne du volume de distribution chez les patients avec fonction rénale normale. Cependant alors que le champ thérapeutique de l'Acyclovir est inférieur à 1 µg/ml (7-8), la concentration plasmatique minimale était de 1,7 mg/l chez notre patient correspondant à peu près à 2 fois la valeur normale. En hémodialyse, le taux d'élimination de l'Acyclovir est de 33 à 60% durant une session de 6 h et la dialysance de l'Acyclovir varie de 86 à 113 ml/mn. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 14 h après et 4 h durant une session (5). Chez notre patient, la contribution de la clairance péritonéale était seulement de 3% alors que la fraction de la dose récupérée dans le dialysat durant la collecte des 24 h à l'état basal était seulement de 1% de la dose orale de 500 mg de Valacyclovir. La moyenne de la dialysance péritonéale de l'Acyclovir était de 5,27 ml/min.

VI - CONCLUSION

L'ajustement thérapeutique de l'Acyclovir est donc nécessaire chez les patients insuffisants rénaux chroniques pris en charge en dialyse péritonéale continue ambulatoire afin de réduire les risques d'évènements défavorables. En outre, le transport de la drogue doit être pris en compte dans le dialysat car il peut en résulter une diminution significative des concentrations plasmatiques et par conséquent une diminution de l'efficacité. Le Valacyclovir doit donc être débuté à la dose de 500 mg tous les 2 jours. L'évolution clinique du zona a été favorable avec disparition totale des signes de surdosage. Le patient ayant retrouvé un statut neurologique normal. Le Valacyclovir à la dose de 500 mg/jour, tous les 2 jours est non seulement efficace mais bien toléré.

BIBLIOGRAPHIE

1 - PERRY CM, FAULDS D.

Valacyclovir : A review of its anti viral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections.

Drugs 1996, 52: 754-772.

2 - SOUL-LAWTON J, SEABER E, Oh N et al.

Absolute bioavailability and metabolic disposition of valacyclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans.

Antimicrob Agent Chemother 1995, 39: 2759-2754.

- 3 - WELLER S, BLUM MR, DOUCETTE M et al.
Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valacyclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers.
Clin Pharmacol Ther 1993, 54: 595-605.
- 4 - REVANKAR SG, APPLGATE AL, MARKOVITZ DM.
Delirium associated with acyclovir treatment in a patient with renal failure.
Clin Infect Dis 1995, 21: 435-436.
- 5 - LASKIN OL, LONGSTRETH JA, WHELTON A et al.
Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir.
Am J Med 1982, 20: 385-386.
- 6 - LINSSEN-SCHUURMANS C, VAN KANN EJM, FEITH GW, UGES DRA.
Neurotoxicity caused by valacyclovir in a patient on hemodialysis.
Ther Drug Monit 1998, 20: 385-386.
- 7 - WANG LH, SCHULTZ M, WELLER S.
Pharmacokinetics and safety of multiple-dose valacyclovir in geriatric volunteers with and without concomitant diuretic therapy.
Antimicrob Agent Chemother 1996, 40: 80-85.
- 8 - HAEFALI WE, SCHOENENBERGER R, N WEISS P, RITZ R.
Acyclovir-induced neurotoxicity : Concentration-side effect relationship in acyclovir overdose.
Am J Med 1993, 94: 212-215.