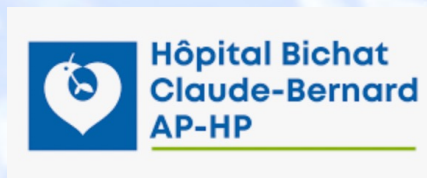
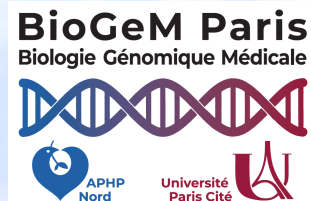


Journée des Antiviraux (Conférence n° 7, séminaire DES)

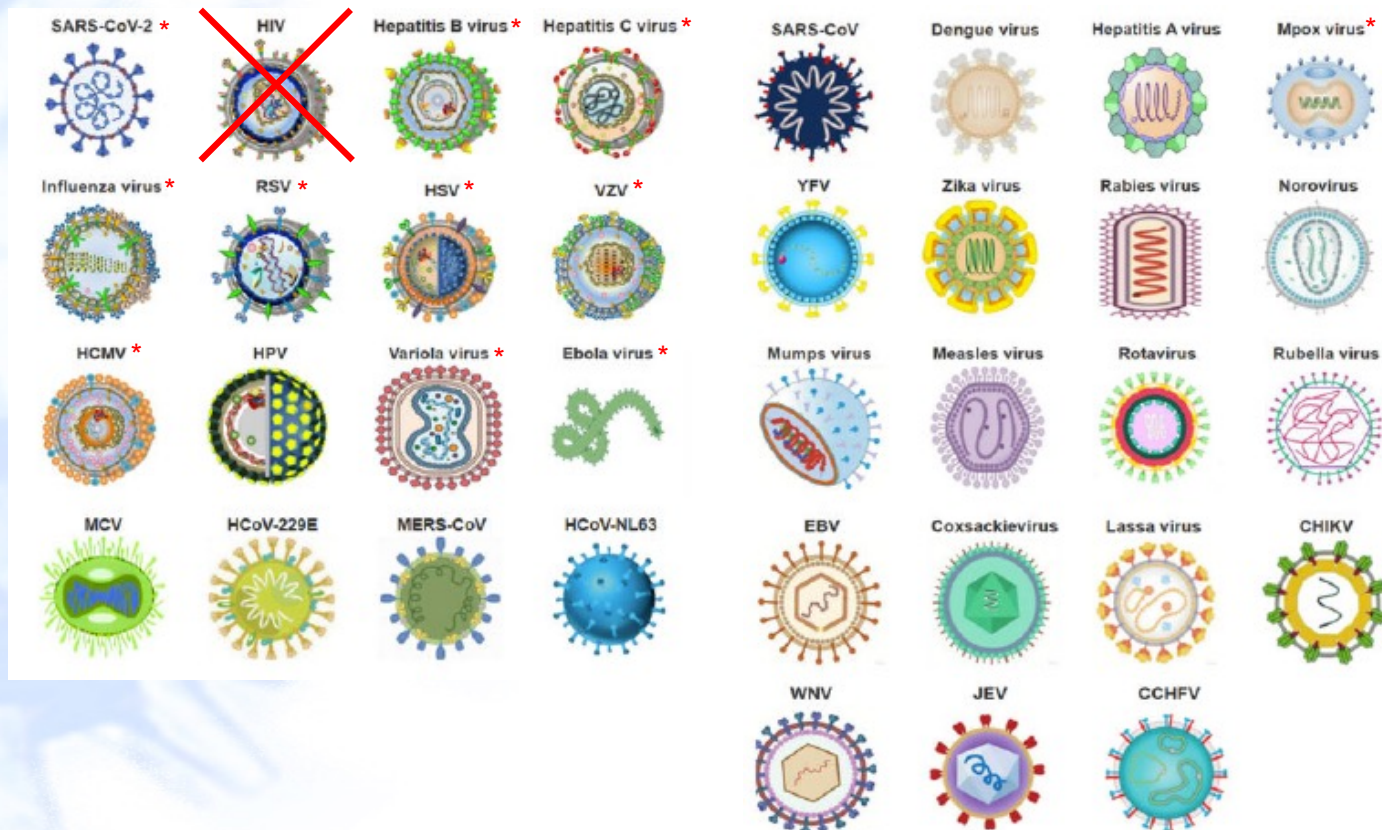
« Quand la Pharmaco s'en mêle... »



Dr Gilles PEYTAVIN
PharmD PhD
CHU X Bichat-CI Bernard
Paris - France



Quels Virus ? (hors VIH)



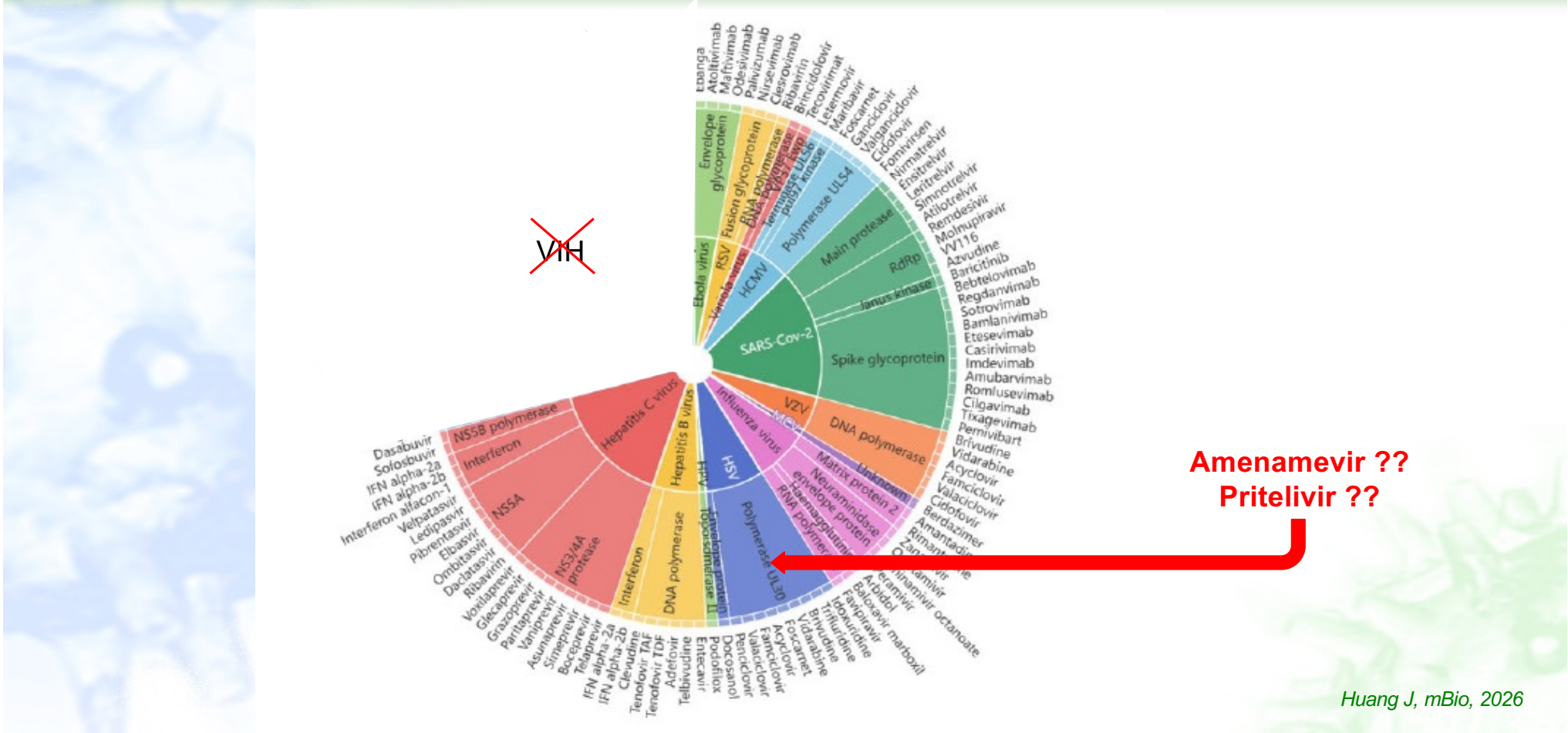
Pharmacologie des antiviraux ?

Database	Major content	Approved antivirals	Experimental antivirals	Antiviral targets	Clinical efficacy	Clinical guidelines	Drug screening protocols	Ref.
AntiviralDB	Expert-curated database of approved and experimental antivirals	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	This study
DrugBank 6.0	A database containing basic information on drugs and their targets	Yes	Yes	Yes	No	No	No	(19)
Drug Repurposing Hub	Curated database with drug annotations to	No	Yes	Yes	No	No	No	(20)
HIV Drug Resistance Database	D							(21)
Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database	C							(22)
SIDER 4.1	2015 database of marketed drugs and their adverse reactions	Yes	No	No	No	No	No	(23)
DrugVirus.info 2.0	Database of broad-spectrum antivirals and their combinations	Yes	Yes	No	No	No	No	(24)
DRAVP	Repository of antiviral peptides and proteins	No	Yes	Yes	No	No	No	(25)
DrugCentral 2023	This database includes drug indications, chemical structures, pharmacologic properties, and drug action	No	No	Yes	No	No	No	(27)
phactMI Drug Information Database	Medical information resources and expert consultation services	Yes	No	Yes	Yes ^a	No	No	(28)

Conseil d'utilisation des databases sur les antiviraux :

- 1- Confronter les résultats des recherches entre databases et entre databases et sources bibliographiques d'origine
- 2- Conserver un oeil critique sur ce type de databases « prédigérées » car complémentarités des informations

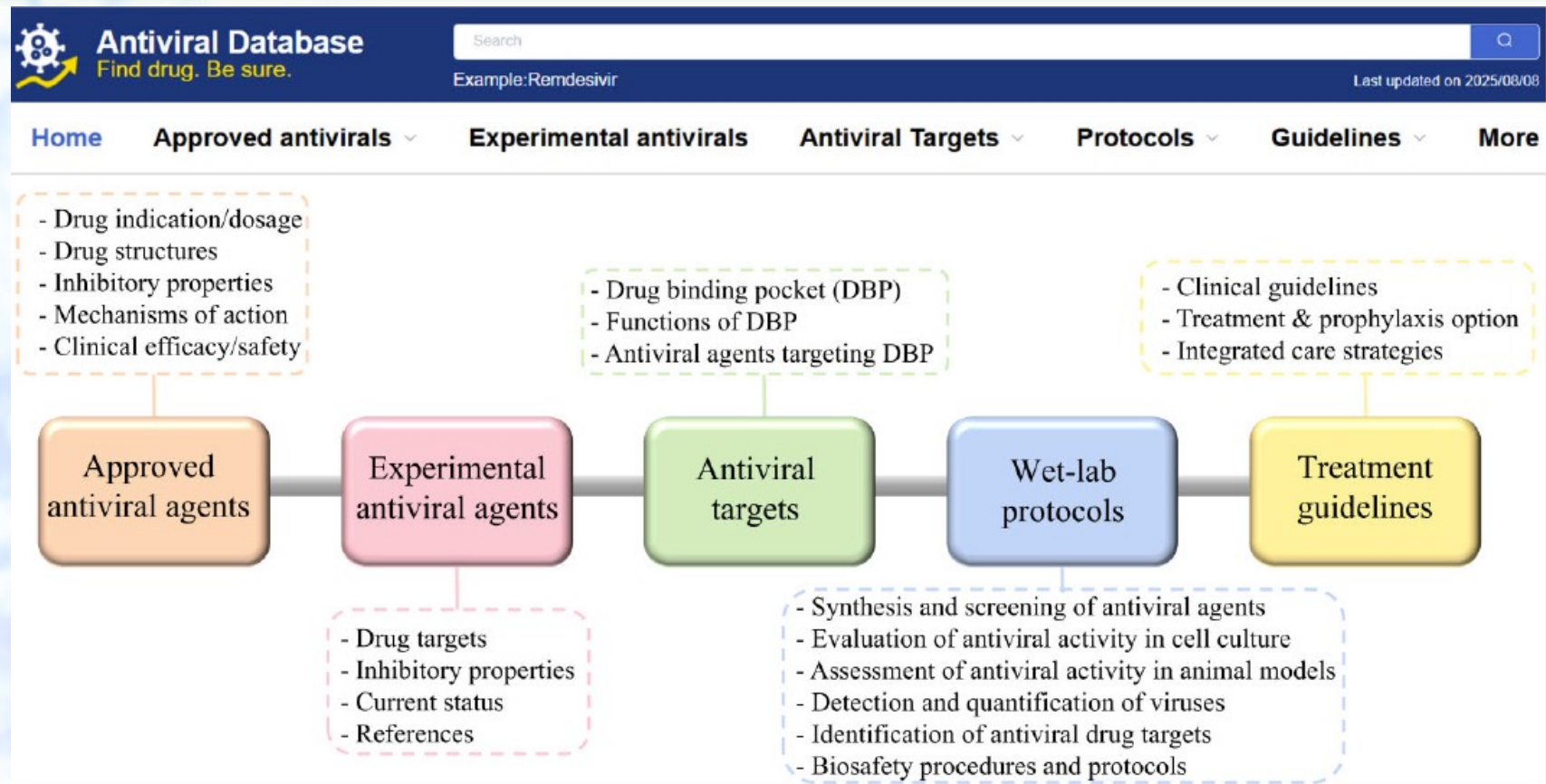
Quels antiviraux ? (hors antirétroviraux)



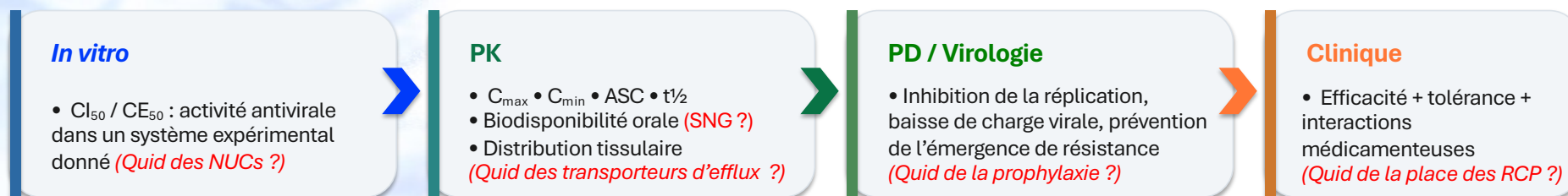
Amenamevir ??
Pritelivir ??

Huang J, mBio, 2026

Quelles informations dans AntiviralDB ?



Relation PK/PD : comment passer de la CI_{50} *in vitro* à l'exposition clinique ?

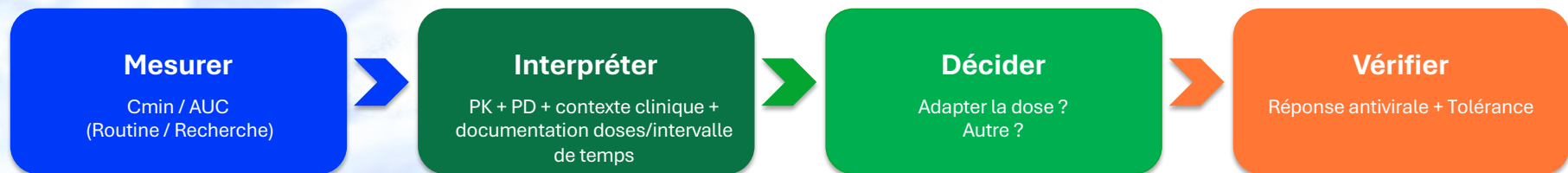


Concentration plasmatique « normale » ≠ Concentration efficace

L'interprétation dépend du modèle expérimental, de la liaison protéique, du compartiment cible, de l'existence d'un métabolite actif et de la relation concentration-réponse.

Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

TDM ≠ simple dosage plasmatique



Cible idéale

Une relation suffisamment robuste entre exposition et efficacité et/ou toxicité, avec une variabilité PK importante et une action possible sur la dose.

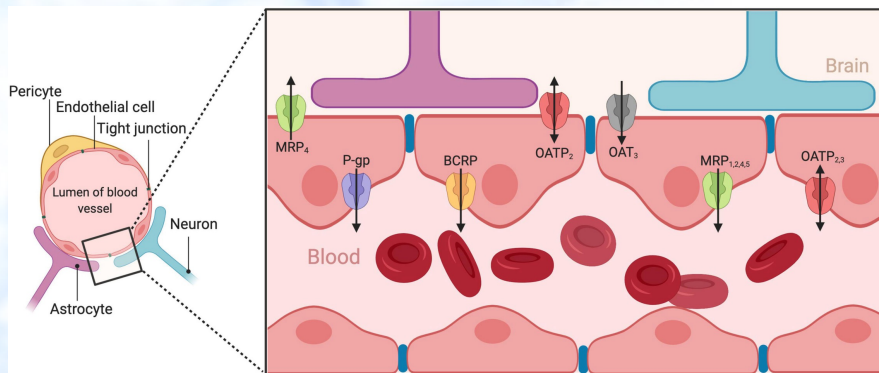
Cible imparfaite mais utile

Même sans relation PK/PD parfaite : identifier une sous-/sur-exposition, des difficultés d'adhésion, une malabsorption intestinale, des interactions médicamenteuses, une erreur d'administration ou une suspicion de résistance

Objectif : atteindre et maintenir l'exposition la plus efficace et la moins toxique pour un patient donné

Diffusion dans les compartiments profonds ?

Exemple du passage à travers la BHE



- **Facteurs d'influence** de diffusion des médicaments antiviraux dans les compartiments profonds :
 - Masse moléculaire
 - Ionisation au pH plasmatique
 - Liposolubilité (Log P)
 - Fixation aux protéines plasmatiques
 - Demi-vie d'élimination plasmatique
 - Transporteurs d'efflux
 - Inflammation (orage cytokinique)...etc.
- **Bon usage** du TDM :
 - **Toujours prélever un échantillon plasmatique en parallèle du liquide de ponction, LCR, LBA, liquide sérial, liquide amniotique, etc...**

PK/PD d'aciclovir (ACV) et ganciclovir (GCV)

- **Rappels PK :** Inhibiteurs nucléosidiques
 - **A** : biodisponibilité très faible par voie orale ($\sim 10\%$) amélioré par l'ester de valine
 - **D** : bonne car très faible fixation aux protéines plasmatiques ($\sim 10\%$)
Rapport LCR/plasma $\sim 20 - 30 \%$
 - **M** : très faible métabolisme (intracellulaire)
 - **E** : sous forme inchangée $> 90\%$ par voie rénale (filtration et sécrétion) avec $t_{1/2} \sim 3h$ chez le normo- rénal et $\sim 30h$ chez l'IR
- **Intérêt du TDM :**
 - Adaptation en fonction du DFG
 - Prédicativité de la dose à utiliser parfois difficile (ASC)
 - Fenêtre thérapeutique étroite
 - **Toxicités principales :**
 - ACV : centrale (coma, convulsions,..) et rénale (lithiase)
 - GCV : Hématologique (neutropénie, thrombocytopénie) et rénale (lithiase)
 - **Risque de sous-dosage** $\rightarrow$ inefficacité et émergence de résistance

Intérêt du dosage du 9-CMMG

Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 1135–1141
DOI: 10.1093/ndt/gfg119

Nephrology Dialysis Transplantation

Original Article

High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study

Anders Helldén¹, Ingegerd Odar-Cederlöf², Per Diener³, Lisbeth Barkholt⁴, Charlotte Medin², Jan-Olof Svensson¹, Juliette Säwe¹ and Lars Ståhle¹

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 57, 945–949
doi:10.1093/jac/dkl067
Advance Access publication 15 March 2006

The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment

Anders Helldén^{1*}, Jan Lycke², Tatiana Vander³, Jan-Olof Svensson¹,
Ingegerd Odar-Cederlöf¹ and Lars Ståhle¹

¹Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden; ²Department of Neurology, Institute of Clinical Neuroscience, Göteborg University, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden; ³Department of Internal Medicine, Soroka Medical Center, Beer-Sheva, Israel

Le 9-CMMG est un meilleur facteur prédictif de survenue des symptômes neuropsychiatriques que son composé parent (Aciclovir)

A titre indicatif, le métabolite 9-CMMG (9-carboxymethoxymethylguanine) d'aciclovir est considéré comme **neurotoxique** au-delà d'un seuil de l'ordre de **2,6 mg/L** (Cmin plasmatique)

Par ailleurs, chez un individu normo-rénal, un rapport métabolique 9-CMMG / aciclovir d'environ 30 % (17 % - 48 %) est considéré comme normal

Remdésivir et hémodialyse

ABSTRACT Remdesivir has reported efficacy against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *in vitro* and *in vivo*. Drug-drug interactions limit therapeutic options in transplant patients. Remdesivir and its metabolite GS-441524 are excreted principally in urine. In intensive care unit (ICU) settings, in which multiple-organ dysfunctions can occur rapidly, hemodialysis may be a viable option for maintaining remdesivir treatment, while improving tolerance, by removing both remdesivir's metabolite (GS-441524) and sulfobutylether β -cyclodextrin sodium (SEBCD). Additional studies may prove informative, particularly in the evaluations of therapeutic options for coronavirus disease 2019 (COVID-19).

In our patient, before hemodialysis, the RDV Cmin was < 1 ng/ml despite AKI, whereas the Cmin of GS-441524 was about four times the Cmax (mean [percent coefficient of variation], 142 ng/ml [30.3%]) observed in healthy adults and higher than those reported in ICU patients with AKI. RDV showed an *in vitro* EC₅₀ of 460 ng/ml against SARS-CoV-2, whereas no EC₅₀ data have yet been reported for GS-441524.

The 4-h hemodialysis session removed about 59% of GS-441524, suggesting that hemodialysis might be a viable option if GS-441524 is suspected of being related to AKI.

These results were consistent with the low molecular weight (291.26 g/mol), low level of plasma protein binding (<15%), and rapid transformation of remdesivir into GS-441524, which accumulated with AKI. Considering the long *t*_{1/2} of GS-441524 in normal renal function patients, we considered the physiological clearance in our AKI patient to be negligible facing the hemodialysis.

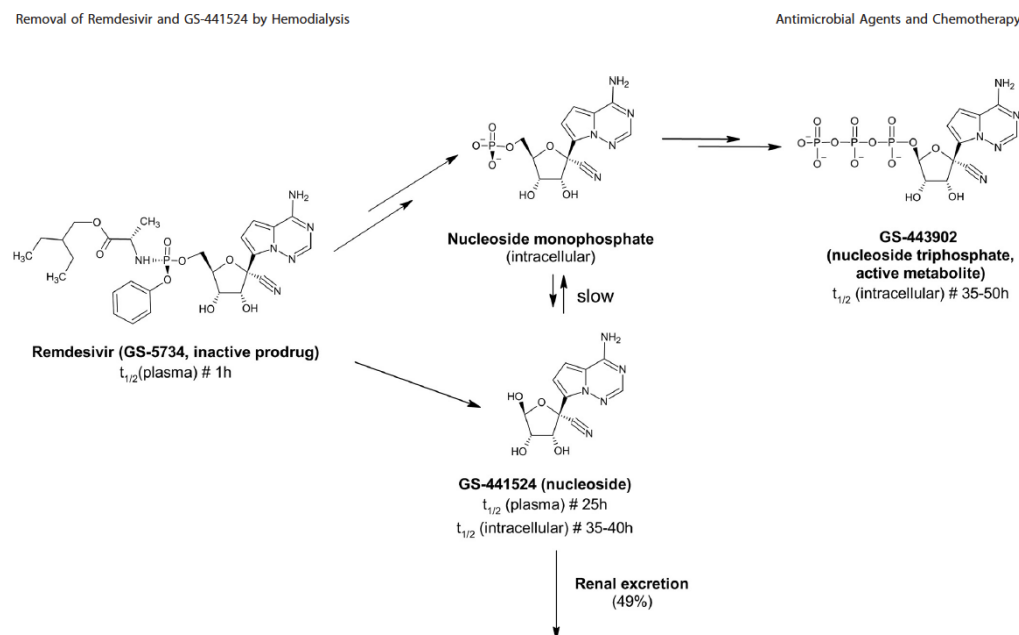


FIG 2 Biotransformation of remdesivir (inactive prodrug) into GS-441524 and then GS-443902 (active metabolite, triphosphate analog).

PK de Maribavir (TAK-620)

Absorption orale :

- Comprimés dosés à 100 mg pour VO ou SNG (après écrasement, dilution et rinçage) ³
- Doses quotidiennes testées de 400 à 1200 mg BID ⁴
- Biodisponibilité ~ 30-40 % (meilleure à jeun même si bioéquivalence démontrée vs repas) ¹¹
- Saturation de l'absorption ≥ 900 mg par prise unique orale ¹²
- C_{max} $\downarrow$ ~ 30 % avec alimentation riche en graisses ⁵

Distribution :

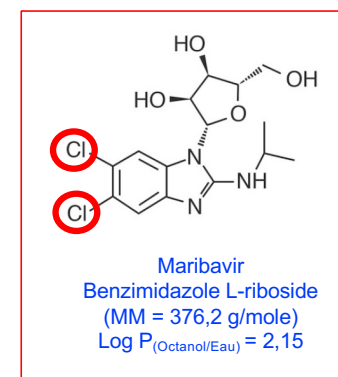
- Fixation protéique (HSA) ~ 98 % (constante entre 200 et 1600 mg du) ⁵ et Fraction libre ~ 1,5 %
- Passage transplacentaire ~ 10 +/- 1 % (modèle *ex vivo*) ⁸
- $\uparrow$ concentrations séminales proportionnelles à la dose ¹²
- Limitée dans LCR et humeur vitrée ⁵ (attention aux données animales !) ¹⁰

Métabolisme hépatique :

- Substrat du CYP450 ¹ (3A4 à 70 -85 % et 1A2 à 15 – 30 %) ⁹
- Substrat des PgP et UGT ⁹
- Transformation majoritaire (> 40 %) en un métabolite VP44469 inactif via CYP3A4 (N-dealkylation) et *a minima* via 1A2 et 2C19 puis sous forme glucuroconjugée ⁵

Elimination :

- $T_{1/2}$ = 3-5 h ² / 3-7 h ⁷ ($1,5 \times$ $<$ à $T_{1/2}$ du VP44469) ⁷
- Biliaire ^{5,6}
- Urines < 2 % de la dose du produit parent sous forme inchangée ⁵



1- Hakki M, Curr Hematol Malig Rep 2020

2- Biron K, AAC 2002

3- Canas SM, ASTCT 2009, Vol 15 Issue 2 Sup109

4- Chou S, JID 2020

5- Wang LH, AAC 2003

6- Kozsalka GW, AAC 2002

7- Swan SK, J Clin Pharmacol 2007

8- Faure-Bardon V, PLOS ONE 2020

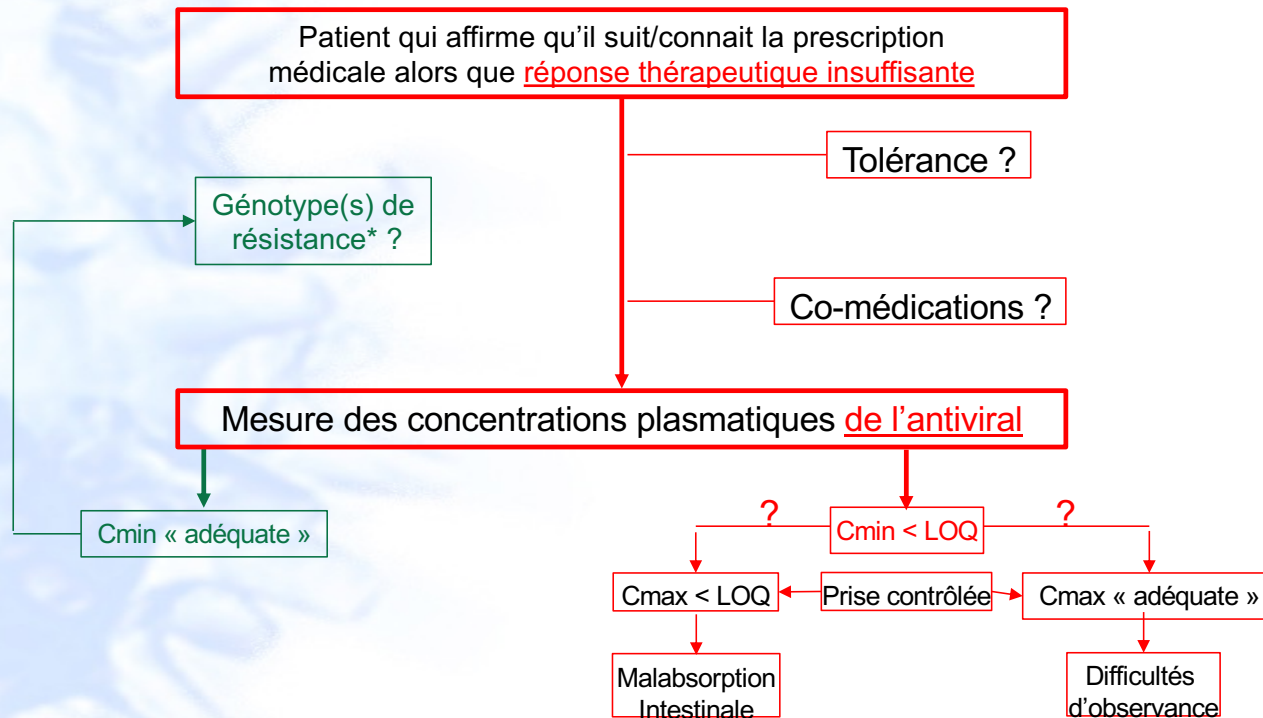
9- Song I, Biol Blood Marrow Transpl 2019

10- Kozsalka GW, AAC 2002

11- Goldwater R, ASTCT 2009, Abs 294

12- Lalezari JP, AAC 2002

Diagnostic différentiel entre difficultés d'observance et problèmes d'absorption intestinale

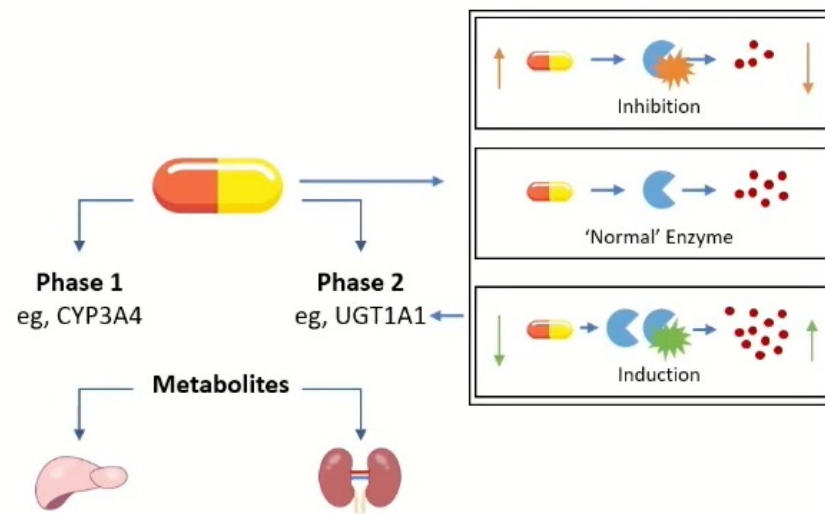


*Résultat du génotype de résistance n'a de valeur que si réalisé sous pression de sélection

Importance des interactions

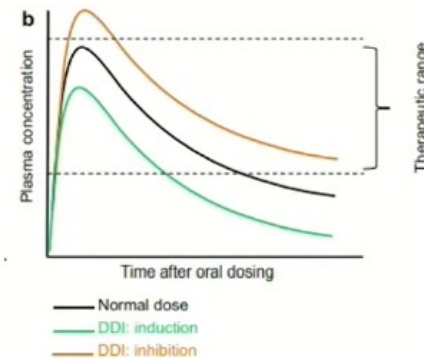


Potential effect on drug exposure in plasma?



UGT=UDP glucuronosyltransferase.

Modified by D Back from Smolders EJ, et al. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(10):1237-1263.



Inhibitors

Ritonavir/Cobicistat

Azoles

Macrolides

Inducers

Rifampicin

Carbamazepine

St John's wort

Efavirenz

Apalutamide

Ensalutamide

Peytavin G, Journée des Antiviraux, 2026

Interaction PK entre maribavir et rifampicine

ABSTRACT

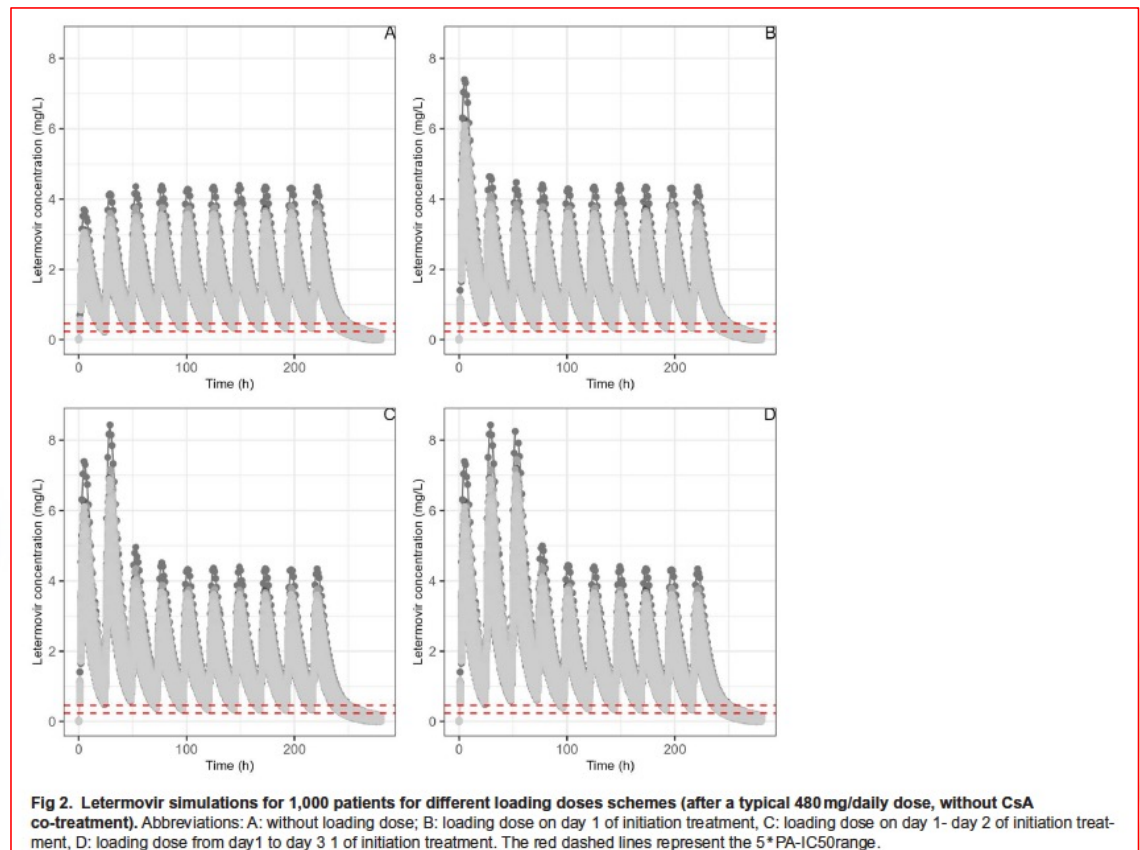
Cytomegalovirus (CMV) infection is a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, particularly transplant recipients. The emergence of drug-resistant CMV strains and the toxicities of conventional antiviral therapies like ganciclovir highlight the need for novel treatments. Maribavir, a benzimidazole riboside, offers an alternative due to its unique mechanism of action—selectively inhibiting the CMV UL97 protein kinase, which is essential for viral replication. It is effective against wild-type and ganciclovir-resistant CMV strains. Pharmacologically, maribavir is rapidly absorbed, highly protein-bound (>98%), and metabolized via CYP3A4, leading to a short half-life (4-5 hours) and twice-daily dosing. However, CYP3A4-mediated drug-drug interactions (DDIs)—particularly with inducers like rifampin—pose a risk, as rifampin reduces maribavir's C_{max} , AUC, and C_{trough} by 39%, 60%, and 82%, respectively, potentially compromising efficacy. A 47-year-old renal transplant patient with ganciclovir-resistant CMV and concurrent tuberculosis required maribavir and rifampin. Despite the DDI, dose escalation to 800 mg TID (guided by therapeutic drug monitoring) achieved adequate C_{trough} , controlling CMV viremia without adverse effects. This case suggests that dose adjustment with close monitoring may mitigate DDIs when coadministration is unavoidable. Further studies are needed to validate this approach, given the increased cost and potential for resistance.

Based on therapeutic drug monitoring (TDM) of maribavir C_{trough} and its low value (1.0 mg/L), the dose was initially increased from 400 mg bid to thrice daily (tid) then to 800 mg tid due to low maribavir C_{trough} of 2.1 mg/L (Figure). Ten days after the maribavir 800 mg tid dose increase, the CMV-VL was $<2.1 \log_{10}$ IU/mL but remained detectable. No tolerance issues related to the increased maribavir daily dose were reported. Everolimus was adapted to 5 mg bid according with DDI between rifampin and maribavir. After 3 months of treatment, maribavir was discontinued and CMV secondary prophylaxis was not initiated, but CMV-VL was closely monitored. Due to ganciclovir RAMs, the only approved treatment for prophylaxis is letermovir, which is also not recommended in association with rifampin. To date (M16) and 3 months after maribavir discontinuation, CMV-VL remains below the lower limit of quantification (<122 IU/mL), suggesting that the immune response to CMV had improved. After 4 months of TB treatment, the chest CT scan reported a favorable progress with almost complete regression of the miliary tuberculosis and left bronchopneumopathy.

PKpop de létermovir et maribavir

Results

For letermovir, a loading dose on the first day of treatment initiation appeared more effective than the current strategy without a loading dose. Additionally, in cases of missed doses, doubling the dose upon resumption was more effective than returning to the normal dosage. For maribavir, the current 400mg BID regimen only covers the lower end of the inhibitory concentration 50 range, suggesting a potential benefit from increasing the doses. Simulations indicated that for missed doses, all tested regimens only covered the lower range of inhibitory concentrations, but the current strategy of resuming the normal dosage provided the lowest chances of target attainment.



Fromage Y, PloS One, 2025

Pharmacologie des antiviraux

- Les antiviraux sont une famille pharmacologique hétérogène : une stratégie PK/PD unique n'est pas applicable à tous les virus
- L'objectif des databases d'antiviraux en ligne en accès libre est de raccourcir le temps de développement « virus émergent → candidat antiviral → PK/PD → validation », à condition de respecter les limites des données *in vitro*, particulièrement utile au repositionnement des antiviraux
- Les anti-CMV illustrent l'utilité du TDM centré sur la Cmin, avec forte variabilité et intérêt accru dans certaines populations co-morbides ou/et intolérantes ou/et inobservantes
- LMV et MBV illustrent des situations plus subtiles : variabilités PK/PD élevées, mais étude PKpop montre un bénéfice probable des doses de charge initiales
- Le TDM est utile si la mesure peut modifier une décision et si cette décision repose sur une relation exposition–effet suffisamment robuste. Cependant, même sans relation PK/PD parfaite, le TDM conserve certaines indications contributives.



Merci de votre attention !