

La Lettre d'ICAR

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

Comité Scientifique
Yvon Berland, Marseille
Gilbert Deray, Paris
Maurice Laville, Lyon

Coordinateur National
Vincent Launay-Vacher, Paris

Coordinateurs Régionaux
Philippe Brunet, Marseille
Jean-Pierre Fauvel, Lyon
Svetlana Karie, Paris

Maniement des médicaments antituberculeux chez le patient insuffisant rénal

Le risque de tuberculose est considérablement augmenté chez le patient insuffisant rénal par rapport à la population générale, avec une prévalence de 12 [3] à 31 [1] fois plus importante. Ainsi, l'utilisation des médicaments antituberculeux chez ces patients est fréquente. Cependant, de nombreux cas de toxicité secondaire au traitement antituberculeux (névrite optique [4], encéphalopathie [5], syndrome cérébelleux [6]) ont été rapportés chez les patients ayant une insuffisance rénale. Cette toxicité est liée à une accumulation des médicaments dans l'organisme suite à une diminution de leur excrétion engendrée par l'insuffisance rénale. Il est donc indispensable de savoir bien manier ce type de médicaments chez le patient insuffisant rénal. Classiquement, à partir des 5 médicaments suivants, les infectiologues élaborent une quadri-, une tri- ou une bi-thérapie en fonction de la pathologie et du patient.

Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®) : La rifampicine est majoritairement transformée par le foie en deux métabolites peu actifs dont l'excrétion urinaire est faible. *Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de la rifampicine* chez le patient insuffisant rénal et le patient dialysé [7,8].

Isoniazide (Rimifon®) : L'isoniazide est acétylé dans le foie en métabolites inactifs mais hépatotoxiques qui sont éliminés par voie hépato-biliaire. Les patients insuffisants rénaux présentent souvent une diminution de leur capacité d'acétylation hépatique, et notamment vis-à-vis de l'isoniazide [9]. Il est donc recommandé, lorsque cela est possible, de réaliser un *test d'acétylation* avant de débuter le traitement par isoniazide. En fonction du statut acétylateur lent ou rapide, *la posologie d'isoniazide sera comprise entre 3 et 5 mg/kg/jour* [7,8].

Ethambutol (Dexambutol®, Myambutol®) : L'éthambutol est majoritairement éliminé sous forme active dans les urines. Chez le patient dont la clairance de la créatinine (CL_{CR}) est inférieure à 30 ml/min et chez le patient dialysé, il est nécessaire d'adapter la posologie de l'éthambutol, soit *20 mg/kg toutes les 48 h*. Cette dose a pour avantage l'obtention d'un pic plasmatique d'éthambutol 2 fois supérieur à la Concentration Minimale

Inhibitrice de *Mycobacterium tuberculosis* (1µg/ml) alors qu'avec une dose de 10 mg/kg ou moins, il existe un risque de non-efficacité. De plus, d'autres données suggèrent que l'utilisation de doses assez fortes (20 à 25 mg/kg) permettrait d'obtenir une activité bactéricide qui s'ajouterait à l'efficacité bactériostatique "de base" du médicament. Chez le patient dont *la CL_{CR} est supérieure à 30 ml/min*, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'éthambutol [7,8].

Attention : le risque de troubles oculaires pouvant aller jusqu'à l'amaurose définitive est particulièrement important en cas d'insuffisance rénale [4] car le seuil toxique de l'éthambutol est très proche du seuil thérapeutique. Pour cette raison, *nous déconseillons d'utiliser l'éthambutol chez le patient insuffisant rénal et/ou dialysé.*

Pyrazinamide (Pirilène®) : Le pyrazinamide est éliminé dans les urines sous forme inchangée et sous forme d'un métabolite actif. Chez le patient insuffisant rénal, le profil pharmacocinétique du pyrazinamide n'est pas modifié pendant les 12 premières heures et les signes de ralentissement de l'élimination du médicament n'apparaissent que tardivement. Ainsi, il ne faut pas réduire la dose administrée, mais, pour éviter une accumulation, il est nécessaire d'espacer les prises. Ainsi, chez le patient insuffisant rénal dont *la CL_{CR} est inférieure à 60 ml/min* et chez le patient dialysé, *la posologie de pyrazinamide recommandée est de 30 mg/kg toutes les 48 h* [7,8].

Rifabutine (Ansaticpine®) : La rifabutine est éliminée par le foie en plusieurs métabolites dont l'un est faiblement actif. 50 % de la dose administrée est retrouvée sous forme de métabolites dans les urines et 10 % sous forme inchangée dans les fèces. Chez le patient dont *la CL_{CR} est comprise entre 15 et 60 ml/min*, il est recommandé de réduire la posologie initiale de 50 %, soit *300 mg par jour pour un poids > 50 kg ou 450 mg toutes les 48 h pour un poids < 50 kg*. Chez le patient dialysé, la posologie recommandée est de *150 mg toutes les 24 h* [7,8].

Le 30 Juin 2005

Clairance de la créatinine (ml/min)	Rifampicine	Isoniazide	Ethambutol	Pyrazinamide	Rifabutine	
					> 50 kg	< 50 kg
60-30	10 mg/kg/jour	3 à 5 mg/kg/jour*	20 mg/kg toutes les 24 h	30 mg/kg toutes les 48 h	300 mg toutes les 24 h	450 mg toutes les 48 h
30-15	10 mg/kg/jour	3 à 5 mg/kg/jour*	20 mg/kg toutes les 48 h	30 mg/kg toutes les 48 h	300 mg toutes les 24 h	450 mg toutes les 48 h
<15 et HD	10 mg/kg/jour N'est pas dialysable	3 à 5 mg/kg/jour* Dialysable	20 mg/kg toutes les 48 h Dialysable	30 mg/kg toutes les 48 h Dialysable	150 mg toutes les 24 h N'est pas dialysable	150 mg toutes les 24 h N'est pas dialysable
DPCA	10 mg/kg/jour	3 à 5 mg/kg/jour*	20 mg/kg toutes les 48 h	30 mg/kg toutes les 48 h	ND	ND

* En fonction du test d'acétylation

HD : Hémodialyse ; DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire ; ND : Non Disponible

Nécessite une adaptation de la posologie

Références : [1] Yuan FH et al. Ren Fail 2005; 27(2): 149-53. [2] Skodric-Trifunovic V. Med Pregl 2004; 57 Suppl 1: 53-8. [3] Andrew OT et al. Am J Med 1980; 68(1): 59-65. [4] Fang JT et al. Ren Fail 2004; 26(2): 189-93. [5] Wang HY et al. Ren Fail 2003; 25(1): 135-8. [6] Blumberg EA et al. DICP 1990; 24(9): 829-31 [7] Karie S et al. GPR Antibactériens. 2ème Edition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditions International, 2005, Paris. [8] Launay-Vacher V et al. Clin Pharmacokinet 2005; 44(3): 221-35. [9] Kim YG et al. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 612-20.

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@ppl.aphp.fr

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.