

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 [1-3]. Sa prévalence est de 12 [3] à 31 [1] fois plus importante parmi les patients insuffisants rénaux. 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 des médicaments chez le patient insuffisant rénal.

Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®) : La rifampicine est majoritairement transformée par le foie en deux métabolites peu actifs dont 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 majoritairement 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]. Par conséquent, il est recommandé, lorsque cela est possible, de réaliser un *test d'acétylation* avant de débiter le traitement par isoniazide. En fonction du statut acétylateur lent ou rapide du patient, *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 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 heures*. 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 il existe un risque de non-efficacité. Chez le patient dont *la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de l'éthambutol* [7,8].

Attention : le risque des 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 majoritairement éliminé dans les urines sous forme inchangée et sous forme d'un métabolite actif. Chez le patient insuffisant rénal, dont *la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min et chez le patient dialysé, la posologie de pyrazinamide recommandée est de 30 mg/kg toutes les 48 heures* [7,8].

Rifabutine (Ansative®) : La rifabutine est éliminée par le foie en plusieurs métabolites dont l'un est faiblement actif. Cinquante pour cent 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 clairance de la créatinine 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 heures 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	3 à 5 mg/kg/jour*	20 mg/kg toutes les 48 h	30 mg/kg toutes les 48 h	150 mg toutes les 24 h	150 mg toutes les 24 h
	N'est pas dialysable	Dialysable	Dialysable	Dialysable	N'est pas dialysable	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 Pharmacokinetics 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@psl.aphp.fr

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Gilead. 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 Gilead n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.