

La Lettre d'ICAR en INFECTIOLOGIE

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 antipaludéens chez le patient insuffisant rénal

Le paludisme touche 300 à 500 millions d'individus et provoque la mort d'un à trois millions d'entre eux par an [1]. Sa répartition géographique s'étend sur plus de 90 pays, essentiellement localisés dans les régions tropicales, l'une des premières destinations touristiques. Le paludisme est la première maladie d'importation chez le voyageur. La chimioprophylaxie est ainsi cruciale dans les pays endémiques pour *Plasmodium falciparum*. Chez le patient présentant une altération de la fonction rénale, la pharmacocinétique des médicaments antipaludéens peut être modifiée et nécessiter une réduction des posologies.

La Chloroquine est métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 en un métabolite actif. Le médicament est éliminé de façon importante dans les urines sous forme active (molécule-mère 50 % et métabolite 23 %). Chez les patients insuffisants rénaux, la demi-vie d'élimination est significativement augmentée [2] nécessitant une réduction de la posologie.

Le Proguanil est métabolisé dans le foie par le cytochrome P450 en deux métabolites dont l'un, le cycloguanil, est responsable de l'activité thérapeutique et de la toxicité hématologique. L'excrétion rénale sous forme active représente 25 à 60 % de la dose administrée [3]. Dans une étude, chez 27 patients insuffisants rénaux, une augmentation de l'exposition

systémique (AUC) et de la demi-vie d'élimination du proguanil et de ses métabolites a été observée. De plus, il existe plusieurs cas rapportant une mauvaise tolérance hématologique et digestive du proguanil chez les patients insuffisants rénaux [4,5].

L'Atovaquone est majoritairement excrétée par voie biliaire. L'élimination urinaire est négligeable (0,6 %) [6]. Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez le patient insuffisant rénal.

La Méfloquine est transformée par le foie en deux métabolites inactifs. L'élimination rénale sous forme inchangée est faible (2 à 9 %). L'absence de modifications pharmacocinétiques chez des patients hémodialysés a été rapportée après l'administration d'une dose de 250 mg par semaine pendant 2 semaines [7]. L'adaptation de la posologie n'est donc pas nécessaire chez le patient insuffisant rénal.

La Doxycycline est éliminée à 46 % dans les urines sous forme active. Cependant, en cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination reste inchangée. En effet, la diminution de l'élimination urinaire est compensée par une augmentation de l'élimination fécale [8]. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Nivaquine® Chloroquine Comprimé 100 mg Sirop 25 mg/5 ml	Paludrine® Proguanil Comprimé 100 mg	Savarine® Chloroquine (100 mg) + Proguanil (200 mg)	Malarone® Proguanil (100 mg) + Atovaquone (250 mg)	Lariam® Méfloquine Comprimé 250 mg	Doxypalu® Doxycycline Comprimé 100 mg
90-60	100 à 50 mg/jour	200 mg/jour	80-90 : 1 comprimé par jour 60-80 : administrer les deux principes actifs séparément	1 comprimé par jour	250 mg/semaine	100 mg/jour
60-30	60-40 : 50 mg/jour 40-30 : 50 à 25 mg/jour	100 mg/jour	60-40 : 1/2 comprimé 40-30 : administrer les deux principes actifs séparément	Administration impossible Adaptation de la dose du proguanil mais pas de l'atovaquone. La forme pharmaceutique ne permet pas l'administration séparée des 2 principes actifs Choisir une alternative	250 mg/semaine	100 mg/jour
30-15	25 mg/jour	50 mg toutes les 48 h	Administrer les deux principes actifs séparément		250 mg/semaine	100 mg/jour
<15 et HD	12,5 mg/jour Après la séance	50 mg par semaine Après la séance			250 mg/semaine Après la séance	100 mg/jour Non dialysable
DPCA	12,5 mg/jour	50 mg par semaine			250 mg/semaine	100 mg/jour

HD : Hémodialyse ; DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, les pays peuvent être divisés en 3 groupes en fonction de la fréquence et de l'importance des résistances aux traitements antipaludéens.

Pays du groupe 1 : pas de *Plasmodium falciparum*, pas de résistance à la chloroquine : chloroquine.

Pays du groupe 2 : zones de chloroquinorésistance : chloroquine+proguanil ou atovaquone+ proguanil.

Pays du groupe 3 : prévalence élevée de chloroquinorésistance et risque de multirésistance : méfloquine ou doxycycline ou atovaquone+ proguanil.

Le 31 Mars 2006

Groupe 1 : Argentine (nord), Azerbaïdjan (sud), Belize, Bolivie (sud), Cap-Vert, Chine (nord-est), Costa Rica, Egypte, Guatemala, Haïti, Honduras, Ile Maurice, Irak, Iran (sauf sud-est), Maroc, Mexique (Chiapas), Nicaragua, Panama (nord), Paraguay (est), Pérou (ouest), République dominicaine, El Salvador, Syrie, Tadjikistan (sud), Turquie.

Groupe 2 : Afghanistan, Afrique du Sud (Transval, Natal), Arabie saoudite (ouest), Bénin, Bhoutan, Botswana, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Emirats Arabes Unis, Gambie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Inde, Indonésie, Iran (sud), Libéria, Madagascar, Malaisie, Mali, Mauritanie, Namibie, Népal, Niger, Oman, Pakistan, Philippines, Sénégal, Sierra Léone, Somalie, Sri Lanka, Tchad, Togo, Yemen.

Groupe 3 : Angola, Bangladesh, Birmanie, Bolivie (nord), Brésil (Amazonie), Burundi, Cambodge, Cameroun (sud), Chine (Yunnan et Haïnan), Colombie, Comores, Congo, Côte d'Ivoire, Djibouti, Equateur, Erythrée, Ethiopie, Gabon, Guinée équatoriale, Guyana, Guyane française, Iles salomon, Indonésie, Kenya, Laos, Malawi, Mayotte, Mozambique, Myanmar, Nigéria (sud), Sao Tomé et Principe, Ouganda, Panama (sud), Papouasie-Nouvelle-Guinée, Pérou (est), République Centrafricaine, Rwanda, Soudan, Surinam, Swaziland, Tanzanie, Thaïlande (zones frontalières), Vanuatu, Venezuela, Vietnam, Zaïre, Zambie, Zimbabwe.

Références : [1] Baird JK. N Engl J Med 2005 14; 352(15): 1565-77. [2] Salako LA et al. Afr J Med Med Sci 1984; 13(3-4): 177-82. [3] Chiluba EM et al. Afr J Med Med Sci 1987; 16(1): 43-6. [4] Sirsat RA et al. Nephron 1997; 75(1): 108. [5] Tattersall JE et al. Clin Nephrol 1987; 28(2): 104. [6] Spencer CM et al. Drugs 1995; 50(1): 176-96. [7] Crevoisier CA et al. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39(8): 1892-5. [8] Houin G et al. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(3): 245-252.

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.