

La Lettre d'ICAR en Néphrologie

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse
et le soutien du Laboratoire 

Comité Scientifique du Service ICAR

Y. Berland & P. Brunet, Marseille
Gilbert Deray, Paris
M. Laville & J-P. Fauvel, Lyon

Coordonnateur National du Service ICAR

V. Launay-Vacher, Paris

Equipe du Service ICAR

S. Amet, Paris
N. Janus, Paris
E. Ledneva, Paris

Grippe A : Comment traiter les insuffisants rénaux ?

Dans le cadre de l'épidémie annoncée de Grippe A, nous allons être confrontés à la prise en charge d'un certain nombre de patients insuffisants rénaux à l'aide de l'oseltamivir (Tamiflu®, Roche) ou du zanamivir (Relenza®, GlaxoSmithKline). Si l'évaluation clinique et le diagnostic sont, a priori, identiques à ceux recommandés pour les patients non insuffisants rénaux, nous vous proposons dans cette « Lettre d'ICAR » une synthèse sur le maniement chez l'insuffisant rénal des deux antiviraux recommandés dans le traitement d'une infection par le virus H1N1.

OSELTAMIVIR (Tamiflu®). L'oseltamivir est majoritairement (98%) excrété dans les urines principalement sous forme d'un métabolite actif, l'oseltamivir carboxylate (1). Il est donc théoriquement nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. La posologie usuelle chez le sujet ayant une fonction rénale normale est de 75 mg toutes les 24 heures en traitement prophylactique et de 75 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours en traitement curatif.

Le profil pharmacocinétique de l'oseltamivir est modifié chez le patient insuffisant rénal. Les clairances de la molécule-mère et de son métabolite diminuent proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine et du débit de filtration glomérulaire (DFG) et il est nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (1,2).

Dans une étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de l'oseltamivir portant sur 24 patients hémodialysés et en dialyse péritonéale, les auteurs recommandent d'administrer l'oseltamivir à la posologie de 30 mg 3 fois par semaine chez les patients hémodialysés après la séance, les jours d'hémodialyse, pendant 5 jours en traitement curatif et pendant 6 semaines en traitement prophylactique. Chez le patient en dialyse péritonéale, les auteurs recommandent d'administrer l'oseltamivir à la posologie de 30 mg 1 fois par semaine pendant une semaine en traitement curatif et pendant 6 semaines en traitement prophylactique (3). Ce schéma de traitement a été bien toléré et jugé efficace par les auteurs.

Dans la même étude (3), les auteurs ont étudié la dialysance de l'oseltamivir, et, en particulier, de son métabolite actif, l'oseltamivir carboxylate. A partir des données rapportées dans cette étude, il est possible de calculer le F_{HD} (4) de ce médicament. Celui-ci varie de 86 % à 91,5 %. Ainsi, l'oseltamivir carboxylate est significativement dialysable et le médicament doit être administré après la séance, les jours d'hémodialyse (5)

ZANAMIVIR (Relenza®). Le zanamivir se dépose principalement et rapidement au niveau de l'oropharynx (78% en moyenne) d'où il est rapidement éliminé par voie digestive. Le zanamivir absorbé dans la circulation générale correspond à environ 10 à 20 % de la dose administrée par inhalation orale (6). La fraction absorbée n'est pas métabolisée et son excrétion rénale est d'environ 90%. Il est donc

théoriquement nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. La posologie usuelle chez le sujet ayant une fonction rénale normale est de 10 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Dans une étude réalisée chez un groupe de patients insuffisants rénaux sévères, traités par une dose unique de zanamivir de 2 mg en IV, l'imprégnation plasmatique en zanamivir a été 3 à 4 fois supérieure à celle obtenue après inhalation (6). Pour la posologie usuelle (10 mg 2 fois par jour en inhalation orale), l'exposition attendue après 5 jours de traitement est 40 fois plus faible que celle tolérée chez les volontaires sains après administrations intraveineuses répétées. Etant donnée l'importance des concentrations locales, la faible exposition systémique et la tolérance préalablement décrite après expositions élevées, aucun ajustement posologique ne semble nécessaire chez le patient insuffisant rénal et chez le patient dialysé (2,5,6). Néanmoins, il n'existe pas de données précises dans la littérature.

Le zanamivir étant faiblement absorbé, son épuration lors des différentes techniques de dialyse n'entre pas en compte dans la conduite du traitement.

Tableau. Adaptation posologique de l'oseltamivir et du zanamivir chez le patient insuffisant rénal.

DFG (ml/min)	Oseltamivir Tamiflu®		Zanamivir Relenza®
	Curatif	Préventif	Curatif
≥ 90	75 mg 2 fois/jour	75 mg 1 fois/jour	10 mg 2 fois/jour
89 – 60	75 mg 2 fois/jour	75 mg 1 fois/jour	10 mg 2 fois/jour
59 – 30	75 mg 2 fois/jour	75 mg 1 fois/jour	10 mg 2 fois/jour
29 – 15	75 mg 1 fois/jour	75 mg 1 jour sur 2	10 mg 2 fois/jour
< 15	30 mg 3 fois/semaine	30 mg 3 fois/semaine	10 mg 2 fois/jour
Non dialysés	30 mg 3 fois/semaine	30 mg 3 fois/semaine	10 mg 2 fois/jour
Hémodialyse*	30 mg 3 fois/semaine	30 mg 3 fois/semaine	10 mg 2 fois/jour
DPCA	30 mg 1 fois/semaine	30 mg 1 fois/semaine	10 mg 2 fois/jour
* après chaque séance d'hémodialyse			
Formes pharmaceutiques			
Tamiflu®	Gélule à 75 mg, 45 mg, 30 mg Poudre pour suspension buvable 12 mg/ml		
Relenza®	Poudre pour inhalation 5 mg/dose		

Le 21 Septembre 2009

Vincent LAUNAY-VACHER

Références : (1) He G et al. Clin Pharmacokinet 1999. (2) Karie S et al. Nephrol Dial Transplant 2006. (3) Robson R et al. Nephrol Dial Transplant 2006. (4) Launay-Vacher V et al. Am J Nephrol 2005. (5) Launay-Vacher V et al. GPR® Antiviraux, 3^{ème} ed. 2007. (6) Cass LM et al. Clin Pharmacokinet 1999.

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 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.