

La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

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

L'adaptation de la posologie des peginterférons alfa chez le patient insuffisant rénal

Deux interférons sont actuellement indiqués dans le traitement des hépatites virales : l'interféron alfa 2a et l'interféron alfa 2b. Plusieurs études ont montré les limites de ce traitement en terme de réponses virologique et biochimique prolongées. C'est pourquoi les chercheurs ont greffé du polyéthylène glycol sur ces protéines, ce qui permet d'augmenter leur temps de résidence en diminuant leur clairance rénale et la protéolyse. Deux peginterférons sont actuellement disponibles pour le traitement des hépatites chroniques B et C : le peginterféron alfa 2a (Pegasys®) et le peginterféron alfa 2b (Viraferonpeg®). Les patients insuffisants rénaux représentent une population non négligeable chez les patients souffrant d'hépatite chronique B ou C. Nous proposons dans cette lettre une synthèse sur les paramètres pharmacocinétiques des interférons pégylés chez le patient insuffisant rénal, ainsi que des conseils sur l'adaptation de leur posologie chez ces patients.

Le peginterféron alfa 2a est principalement métabolisé par le foie et ses métabolites sont éliminés par le rein sous forme inactive. Il est donc théoriquement possible d'administrer ce médicament aux patients insuffisants rénaux à la posologie usuelle de 180 µg/semaine. En effet, dans une étude pharmacocinétique réalisée chez des patients ayant une clairance de la créatinine > 20 ml/min, il a été rapporté que le profil pharmacocinétique du médicament était comparable à celui des sujets sains et n'était pas corrélé au degré d'insuffisance rénale après une dose unique de 90 µg en administration sous-cutanée [1]. Dans une autre étude, Lamb W. *et al.* ont administré différentes doses de peginterféron alfa 2a à 24 patients hémodialysés : groupe 1= 45 µg, groupe 2= 90 µg, groupe 3= 125 µg et groupe 4= 180 µg (6 patients par groupe). Bien que les effets secondaires aient été plus fréquents pour le groupe ayant reçu le plus fort dosage, tous les patients ont bien toléré le traitement. De plus, le profil pharmacocinétique du groupe 4 était similaire à celui des patients ayant une fonction rénale normale [2]. La tolérance du traitement a été rapportée dans une étude observationnelle où le peginterféron alfa 2a a été administré chez 3 patients hémodialysés chroniques à la posologie initiale usuelle. Cette posologie était ajustée par la suite en fonction de la tolérance hématologique (neutropénie, thrombopénie). Chez le 1^{er} patient la posologie initiale de 180 µg/semaine n'a pas été modifiée pendant toute la durée du traitement (48 semaines). Chez le 2^{ème} patient, la posologie de 180 µg/semaine a été administrée pendant 4 semaines, puis diminuée à 90 µg/semaine pendant 2 semaines en raison d'une thrombopénie et d'une insomnie, puis augmentée à 135 µg/semaine (pendant 10 semaines) pour être à nouveau diminuée à 90 µg/semaine

(pendant 8 semaines) suite à une thrombopénie. Le 3^{ème} patient a bénéficié de la posologie initiale pendant 7 semaines diminuée ensuite à 135 µg/semaine pendant 4 semaines, puis à 90 µg/semaine pendant 37 semaines en raison d'une neutropénie et d'une dépression. La réponse virologique prolongée (charge virale indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement) était de 66% [3]. Ainsi, chez le patient insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min et chez le patient hémodialysé, il est conseillé de débiter le traitement par peginterféron alfa 2a à la dose de 135 µg/semaine. Cette posologie pourra être par la suite ajustée en fonction de la tolérance et de l'efficacité cliniques [4].

Le peginterféron alfa 2b : L'élimination de ce conjugué étant en partie rénale, il semble théoriquement nécessaire d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal. En effet, après une dose unique de 1 µg/kg, un doublement de l'AUC du peginterféron alfa 2b a été observé chez les patients hémodialysés comparés aux volontaires sains [5]. Ce doublement est la conséquence d'une réduction de 50 % de la clairance apparente totale du médicament chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale. Dans une autre étude, 16 patients hémodialysés ont reçu des doses répétées de peginterféron alfa 2b en monothérapie aux posologies de 0,5 et 1 µg/kg/semaine durant 48 semaines. Les auteurs ont rapporté que la posologie de 0,5 µg/kg/semaine n'était pas suffisamment efficace chez ces patients (aucun des patients n'a présenté de réponse virologique prolongée) et que 56% des patients traités à la dose de 1 µg/semaine ont suivi le traitement de façon discontinue, suite à des effets secondaires trop importants (hypertension, neutropénie) [6]. Cette étude montre que le peginterféron alfa 2b est mal toléré chez les patients insuffisants rénaux et que la posologie doit être adaptée. Cependant, au vu de la faible réponse virologique des patients à la posologie de 0,5 µg/kg/semaine, il semble préférable chez le patient dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min de commencer le traitement à 0,75 µg/kg/semaine (en monothérapie) et à 1 µg/kg/semaine en association avec la ribavirine et d'ajuster les doses en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance [4].

Conclusion : Le profil pharmacocinétique du peginterféron alfa 2a n'est pas modifié chez le patient insuffisant rénal, y compris chez le patient hémodialysé, après l'administration d'une dose usuelle de 180 µg. Pour des raisons de tolérance, il est conseillé chez le patient dialysé de débiter le traitement à la dose de 135 µg/semaine. En revanche, l'exposition systémique au peginterféron alfa 2b est augmentée chez le patient insuffisant rénal nécessitant une réduction de la posologie dès que la clairance de la créatinine est < 60 ml/min. A posologie réduite il existe un risque de non efficacité.

31 Décembre 2007.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie initiale de peginterféron		
	alfa 2a	alfa 2b	
		monothérapie	associé à la ribavirine
90-60	180 µg/semaine	0,5 à 1 µg/kg/semaine	1,5 µg/kg/semaine
60-30	180 µg/semaine	0,75 µg/kg/semaine	1,0 µg/kg/semaine
30-15	180 µg/semaine	0,75 µg/kg/semaine	1,0 µg/kg/semaine
<15 et HD	135 µg/semaine	0,75 µg/kg/semaine	1,0 µg/kg/semaine

Références : [1] Martin P *et al.* Hepatology 2000, 32 (Suppl): 370A (Abst); [2] Lamb W *et al.* Hepatology 2001; 34: 326 A (Abst); [3] Teta D *et al.* Nephrol Dial Transplant 2005; 20(5): 991-3; [4] Launer-Vacher V *et al.* GPR Antiviraux. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. 3ème édition. Méditions International, Paris; 2007; [5] Gupta SK *et al.* J Clin Pharmacol 2002; 42(10): 1109-15; [6] Russo MW *et al.* Nephrol Dial Transplant 2006; 21(2): 437-43.

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.