

grandir



info

N°31 AVRIL - JUIN 2011



ZOOM 1

Tenofovir (TDF) : attention au surdosage !

L'entretien paru dans le dernier Grandir Info sur le retrait progressif de la Stavudine (d4T) dans les protocoles thérapeutiques des enfants vivant avec le VIH, a suscité des réflexions sur l'utilisation du Tenofovir chez les enfants. Cet article présente un état des connaissances sur l'usage de cette molécule chez l'enfant.

Le TDF est recommandé en première ligne par l'OMS chez l'adulte depuis 2010. Chez l'enfant il est recommandé en première ligne uniquement chez les adolescents (de plus de 12 ans pesant au moins 35 kg) co-infectés par le VIH et l'hépatite B. La posologie est de 300mg par jour, c'est-à-dire 1 comprimé par jour. Pour mémoire, aux USA il est autorisé chez les plus de 12 ans et 35 kg depuis mars 2010. En France il n'est autorisé qu'à partir de 18 ans, sans mention de poids.

Des nuances sur l'âge et le poids minimum avant de démarrer le TDF

Les données de tolérance et de pharmacovigilance chez les enfants sont insuffisantes (résultats parfois contradictoires et cohortes très limitées). **Il semble néanmoins que le poids à partir duquel le traitement par TDF est actuellement autorisé (35kg) expose les enfants les plus légers (35 – 55kg) à un risque important de toxicité rénale s'il est pris à la dose de 300mg / jour.** A cette dose, la toxicité du TDF s'observe sur la fonction rénale et sur le métabolisme osseux (cf. détails dans encadré), avec notamment un risque de tubulopathie dose-dépendant et cumulatif.

L'OMS déconseille donc le TDF chez les enfants avant la puberté et incite à être très vigilant dans le suivi des adolescents chez qui il est prescrit, en particulier chez ceux qui présentent une insuffisance rénale. Il faut réaliser une évaluation initiale de la fonction rénale puis un suivi régulier de la créatininémie et un espacement des prises en cas de clairance à la créatinine diminuée.

Quels indicateurs biologiques pour décider ?

Le dépistage précoce de la tubulopathie est complexe, la phosphatémie étant peu utile pour établir le diagnostic et l'analyse du bilan phospho-calcique sanguin et urinaire peu accessible en pratique courante.

La diminution de la filtration glomérulaire, qui est reflétée par la diminution de la clairance de la créatinine, est plus tardive et parfois sous-diagnostiquée chez l'enfant. En effet, la créatininémie dépend de plusieurs facteurs (âge, masse musculaire, sexe, entre autres) et sa mesure seule ne permet pas de conclure à une absence d'insuffisance rénale chez l'enfant et l'adolescent.

Comment faire en pratique ?

1. Avant de débiter un traitement par TDF, il faut au minimum faire un bilan de la fonction rénale (mesure de la créatininémie). En cas d'insuffisance rénale détectée le TDF devrait être remplacé par une molécule moins néphrotoxique (comme l'AZT ou l'ABC).



ZOOM 1

Tenofovir (TDF) :
attention
au surdosage !

ZOOM 2

Combinaisons
à dose fixe :
des formes
de traitement
à privilégier



Grandir Info est une publication de Sidaction et Initiative Développement.

Ont participé à ce numéro :

Dr David Masson :
d.masson@id-ong.org

Caroline Tran :
c.tran@id-ong.org

Julie Langlois :
j.langlois@sidaction.org

Réjane Zio :
r.zio@sidaction.org

Merci aux membres du comité technique Grandir pour leurs conseils et leurs relectures.

2. Chez le grand adolescent d'au moins 50 kg (comme chez l'adulte) : évaluer la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft :

$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge (années)}) \times Pds \text{ (kg)} \times A] / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$.

Avec $A = 1.04$ pour la femme et $A = 1.23$ pour l'homme.

Attention : cette formule n'est en théorie pas valide avant 20 ans et ne peut donc pas être utilisée avant l'adolescence. Au-delà de 15-16 ans, si la croissance est terminée, cette formule fournit une approximation acceptable.

Les normes attendues sont : $Cl_{cr} > 90$ ml/mn. En dessous de cette clairance, le patient est insuffisant rénal et ne devrait donc pas prendre de TDF.

Si toutefois, il n'y a pas d'alternative et que le TDF doit être maintenu, un espacement des prises est possible :

- si $60 < Cl_{cr} < 90$ ml/mn : insuffisance rénale débutante : maintenir une prise de 300 mg par jour.

- si $30 < Cl_{cr} < 60$ ml/mn : insuffisance rénale modérée : espacer les prises à 300 mg toutes les 48 h (soit 1 prise chaque 2 jours).

- si $Cl_{cr} < 30$ ml/mn : insuffisance rénale sévère : espacer les prises à 300 mg toutes les 72 à 96 heures (soit 1 prise chaque 3 ou 4 jours).

3. Chez l'adolescent plus jeune ou de moins de 50 kg : la formule de Cockcroft n'est pas valide. On peut utiliser la formule de Schwartz et surveiller comment évolue l'évaluation de la clairance de la créatinine :

$Cl_{cr} = k \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie (en } \mu\text{mol/l)}$

Avec $k = 62$ chez le garçon de plus de 12 ans

$k = 49$ chez la fille

En dessous de 55 kg, le TDF n'est pas à prescrire en première intention. Si toutefois, il n'y a pas d'alternative et que le TDF doit être maintenu, une solution consiste à proposer des posologies moindres (ce qui est compliqué en pratique car les comprimés ne sont pas sécables). Il n'existe pas de recommandations officielles. Dans la pratique, certains fractionnent les doses en fonction du poids :

- entre 45 et 55 kg : $\frac{3}{4}$ de comprimé / jour.

- entre 35 et 45 kg : $\frac{1}{2}$ comprimé / jour.

Une forme galénique plus adaptée (poudre pour solution buvable) est en cours d'essai pour une extension d'utilisation chez les 2 – 12 ans et une adaptation plus aisée des doses chez les 12 – 17 ans.

Dans tous les cas, en l'absence de données complémentaires, il semble que ce traitement doive être réservé, dans l'état actuel des connaissances et des molécules disponibles, à des indications restreintes et de deuxième intention (privilégier l'AZT ou l'ABC en première intention). Et qu'une grande vigilance soit portée à la fonction rénale, en particulier chez l'adolescent présentant un retard pondéral, chez qui les posologies devraient être diminuées ou espacées.

Mécanisme de toxicité rénale et osseuse du TDF

Le TDF peut provoquer une tubulopathie, avec fuite rénale de phosphates délétère pour le métabolisme osseux (densité minérale osseuse diminuée et troubles de l'absorption-résorption osseuse), puis une diminution de la filtration glomérulaire et donc une insuffisance rénale. La part jouée par une atteinte du TDF sur le tubule rénal et/ou directement des ostéoclastes et ostéoblastes, menant tous les deux à des troubles du métabolisme osseux, n'est pas encore clairement étudiée. Une étude clinique sur cette question est cependant en cours.

Pour en savoir plus

Recommandations OMS
TARV chez l'enfant, 2010. Page 33 :
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf

Site Internet "Untangling the web". MSF.
Page TDF
<http://utw.msfaccess.org/drugs/tenofovir-disoproxil-fumarate>

Notice TDF Gilead. Octobre 2010.
Page 5 :
http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2010/021356s035bl.pdf



zoom 2 **Combinaisons à dose fixe pédiatriques : des formes de traitement à privilégier**

Les soignants qui assurent les soins et l'accompagnement des nourrissons et des jeunes enfants infectés par le VIH en Afrique savent combien il est complexe de prescrire et surtout d'administrer quotidiennement les ARV sous forme de sirop. En effet, les formes buvables se présentent toutes sous forme de molécules séparées, une trithérapie ARV correspond donc à trois sirops, avec pour chacun une posologie spécifique (par exemple 6ml d'AZT, 3 ml de 3TC et 5 ml de NVP à chaque prise). Même s'il existe des astuces pour aider les parents non alphabétisés à administrer les doses correctement, les sources d'erreurs restent nombreuses.

Par ailleurs, les formes buvables sont peu pratiques à transporter et à stocker (flacons encombrants et fragiles, risques de fuites...) et se conservent moins bien que les comprimés.

Depuis quelques années, des comprimés pédiatriques sous forme de Combinaisons à Dose Fixe (CDF) existent. Chaque CDF contenant trois molécules, une seule boîte est remise par la pharmacie dont l'enfant prendra un ou deux comprimés matin et soir. Ces CDF peuvent être administrées dès le plus jeune âge (à partir de 3,5 kg). Les comprimés sont oro-dispersibles, ce qui signifie qu'ils peuvent être dissous dans un peu d'eau potable. Leur goût est adapté pour être apprécié des enfants (goût 'orange' par exemple). Ces éléments participent à une meilleure observance au traitement.

Actuellement la CDF pédiatrique la plus répandue est la D4T/3TC/NVP (aussi appelée Triomune baby et Triomune junior selon les dosages). Mais cette combinaison n'est plus recommandée en première ligne par l'OMS et devrait donc petit à petit laisser place à AZT/3TC/NVP qui existe également sous forme de CDF pédiatrique (Duovir N pédiatrique) déjà disponible dans plusieurs pays. La combinaison ABC/AZT/3TC à dosage pédiatrique existe mais est peu répandue et n'est que rarement prescrite en première intention.

Des CDF combinant 2 molécules existent également (AZT/3TC ; ABC/3TC ; D4T/3TC). Elles peuvent être utilisées en association avec une troisième molécule (EFV ou LPV/r par exemple) ou pendant la phase d'induction d'un TARV contenant de la NVP.

Ces CDF pédiatriques ont été mises à disposition des programmes nationaux africains assez récemment (notamment sous l'impulsion des financements UNITAID et des négociations menées par la Fondation Clinton avec les fabricants d'ARV). Elles sont désormais disponibles sous forme générique à des tarifs intéressants. L'accès à ces CDF devrait donc s'élargir rapidement dans les prochaines années.

Les prescripteurs des sites pédiatriques sont rarement immédiatement informés par la pharmacie centrale lorsque de nouvelles CDF pédiatriques sont disponibles ; cela ralentit l'accès pour les enfants car les sites en commandent tardivement.

Nous encourageons donc les sites de dispensation d'ARV pédiatriques à demander régulièrement à la pharmacie centrale et/ou au programme national la liste des ARV pédiatriques disponibles. Si les CDF pédiatriques AZT/3TC/NVP et ABC/AZT/3TC ne sont pas disponibles il est utile d'en exprimer le besoin.

L'administration et la prise du traitement ARV étant facilitées par les CDF, avec un coût financier moindre pour les programmes nationaux, il paraît souhaitable que les soignants commencent à prescrire ces CDF en première intention et gardent les sirops pour des indications particulières (combinaison comportant du Lopinavir/r par exemple, ou prescription d'une molécule en monothérapie dans le cadre de la PTME).