

La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

Comité Scientifique
Y Berland, G Dera, M Laville

Avec le soutien du laboratoire



Coordinateur National : V Launay-Vacher
Coordinateurs Régionaux : P Brunet, JP Fauvel, S Karie

Tolérance rénale du cidofovir

Le cidofovir est éliminé exclusivement par voie rénale, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le cidofovir est hautement néphrotoxique : 25 à 30 % des patients le recevant développent une protéinurie (PU) et/ou une augmentation de la créatininémie (Cr) associée à une tubulopathie proximale (hypophosphorémie, hypouricémie, hypokaliémie, acidose métabolique, glycosurie normoglycémique) [1].

SIGNES : Une PU tubulaire est un indice précoce et sensible mais peu spécifique, alors que la glycosurie normoglycémique est un signe précoce, sensible et spécifique, qui, en règle générale, précède l'élévation de la Cr. La néphrotoxicité du cidofovir est dose-dépendante et peut être à l'origine de lésions interstitielles, survenant à distance des signes d'atteinte proximale, parfois irréversibles aboutissant à une IRC, terminale dans certains cas [2,3].

MECANISME : Le cidofovir est transporté à l'intérieur de la cellule tubulaire de façon active par le transporteur OAT1, localisé sur la membrane basolatérale [4]. Le transporteur MRP2 localisé au niveau de la membrane apicale est impliqué dans l'efflux du cidofovir dans l'urine [5] alors que l'influence du transporteur MRP4 semble être minime [6]. L'efflux du cidofovir dans l'urine se fait de façon plus lente ce qui résulte en de très fortes concentrations de médicament dans les cellules tubulaires rénales, 100 fois supérieures à celles retrouvées dans les autres tissus, expliquant la toxicité sélective tubulaire du cidofovir.

PREVENTION : Il est indispensable d'administrer le probénécide *per os* et 1 à 2 litres de sérum salé isotonique en IV avant et après chaque perfusion de médicament. Le probénécide diminue la pénétration intratubulaire et l'accumulation du cidofovir au niveau des cellules rénales par inhibition de la sécrétion tubulaire du médicament [7] (Figure 1). La co-administration d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques (amphotéricine B, aminosides, foscarnet) doit être évitée et une surveillance de la Cr, de la PU et des marqueurs de l'atteinte tubulaire (potassium, bicarbonates, phosphore, glycosurie) mise en place [8].

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE NEPHROTOXICITE :

Lorsqu'une dégradation de la fonction rénale (FR), estimée par les formules de Cockcroft & Gault ou aMDRD, survient sous traitement par cidofovir, la décision de continuer ou non le traitement devra être prise au cas par cas, en fonction de l'existence ou non d'une alternative thérapeutique. Si le traitement est maintenu, les doses (d'entretien) de l'infection à CMV devront être adaptées au niveau de la FR (Tableau 1)[8].

Tableau 1 : Adaptation de la posologie du cidofovir à la FR.

CICr, ml/min	Posologie
> 55	5 mg/kg/dose toutes les 2 semaines
40-54	2 mg/kg/dose toutes les 2 semaines
30-39	1,5 mg/kg/dose toutes les 2 semaines
20-29	1,0 mg/kg/dose toutes les 2 semaines
< 20	0,5 mg/kg/dose toutes les 2 semaines

Devant une dégradation plus importante de la FR, il est recommandé au moins d'interrompre le traitement. Il faut noter qu'il existe un risque qu'une reprise du cidofovir peut entraîner une nouvelle aggravation de la FR [9].

TOLERANCE RENALE DES DOSES FAIBLES ET INTERMEDIAIRES :

le cidofovir administré à la posologie de 0,25 mg/kg/dose (*faible dose*) ou à des doses comprises entre 0,25 et 2 mg/kg/dose (*doses intermédiaires*), sans ou avec probénécide, est bien toléré au plan rénal et efficace dans le traitement d'une néphropathie à BK virus chez les patients transplantés rénaux [10-12] et/ou présentant une cystite hémorragique à adénovirus chez les transplantés de moelle osseuse [13] (Tableau 2).

Tableau 2 : Etudes rapportant une bonne tolérance du cidofovir à faibles doses.

	n	Dose	CICr, ml/min
Keller LS.	1	0,25 mg/kg toutes les 2 sem.	
Vats A.	4	0,25 à 1 mg/kg toutes les 2 à 3 sem.	
Kuypers D.	8	0,5 à 1,0 mg/kg/sem.	21 à 38
Araya CE.	8	0,25 à 1 mg/kg/dose toutes les 2 à 3 sem.	
Hatakeyama N.	1	1 mg/kg trois fois par sem.	35

CONCLUSION :

La néphrotoxicité du cidofovir est un problème majeur dans le maniement du médicament. La FR et les marqueurs de l'atteinte tubulaire, notamment la protéinurie tubulaire et la glycosurie normoglycémique, doivent être recherchés avant le début du traitement et surveillés tout au long du traitement. Une adaptation des doses du cidofovir est indispensable lors d'une dégradation de la FR au cours du traitement. Les doses de cidofovir comprises entre 0,25 et 2 mg/kg/dose sont bien tolérées au plan rénal.

Le 31 Mars 2009

SK

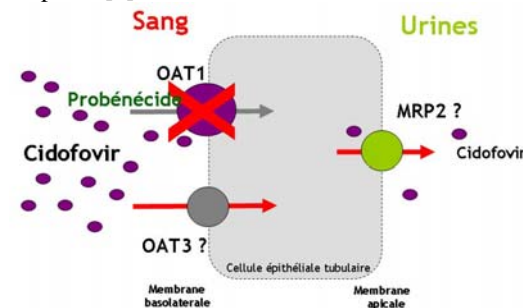


Figure 1 : Effet du probénécide sur l'accumulation du cidofovir dans les cellules tubulaires

Références : [1] Ortiz A *et al.* Antivir Ther 2005; 10: 185-90; [2] Vandercam B *et al.* Clin Infect Dis. 1999; 29(4): 948-9; [3] Meier P *et al.* Nephrol Dial Transplant 2002; 17(1): 148-9; [4] Cihlar T *et al.* Mol Pharmacol 1999; 56: 570-80; [5] Miller DS *et al.* J Pharmacol Exp Ther 2001; 299: 567-74; [6] Imaoka T *et al.* Mol Pharmacol 2007; 71: 619-27; [7] Cundy KC *et al.* Drug Metab Dispos 1996; 24(3): 315-21; [8] Launay-Vacher V *et al.* GPR Antiviraux, 3e édition. Méditions International, 2007, Paris. [9] Kazory A *et al.* J Antimicrob Chemother 2007; 60(1): 193-4; [10] Keller LS *et al.* Nephrol Dial Transplant 2003; 18(5): 1013-4; [11] Vats A *et al.* Transplantation 2003; 75(1): 105-12; [12] Kuypers DR *et al.* Am J Transplant 2005; 5(8): 1997-2004; [13] Hatakeyama N *et al.* Pediatr Infect Dis J 2003; 22(10): 928-9.

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.