



# INFECTION VIH ET REIN EN 2012

***Docteur Emmanuelle PLAISIER***

Service de Néphrologie et Dialyses  
Hôpital TENON – Université Pierre et Marie Curie

***Société Médicale des Hôpitaux de Paris***

***16 mars 2012***

# Infection VIH et Rein

---

## *Problématique en 2012*

- ❑ 3.5 - 30% des patients VIH ont une **Maladie Rénale Chronique (MRC)**

*Stabilisation de l'incidence de la MRC malgré une diminution de l'incidence des néphropathies directement liées à l'infection VIH (HIVAN)*

- ❑ **MRC : Facteur indépendant de mortalité** dans la population VIH

- ❑ **Risque Rénal accru** des patients VIH

- *Facteurs viraux*
- *Facteurs génétiques*
- *Risque cardio-vasculaire accru : troubles métaboliques, surpoids, tabagisme, vieillissement*
- *Néphrotoxicité de certains antirétroviraux*

# Infection VIH et Rein

---

- *Epidémiologie, Dépistage*
- *Néphropathies glomérulaires*
- *Néphropathies tubulo-interstitielles*
- *Antirétroviraux et rein*
- *Perspectives*

# Infection VIH et Rein

## *L'expérience nord-américaine*

Table 1. Characteristics of 1239 patients stratified by the presence of chronic kidney disease.

	Chronic kidney disease/ESRD (n = 192)	No chronic kidney disease (n = 1047)	P value <sup>a</sup>	Adjusted OR (95% CI)
Age (years)	49.2 ± 10.1	45.1 ± 10.6	<0.0001	1.03 (1.01–1.05)
Age > 50 years	89 (46.4%)	326 (31.1%)	<0.0001	-
Male	110 (57.3%)	594 (56.7%)	0.9	-
Race				
Black	115 (59.9%)	410 (39.2%)	<0.0001	2.37 (1.70–3.30) <sup>b</sup>
White	9 (4.7%)	70 (6.7%)	0.3	-
Hispanic	58 (30.2%)	527 (50.3%)	<0.0001	-
Other/unknown	(5.2%)	(3.8%)	0.4	-
CD4 cell count (cells/μl)	396.7 ± 316.2	447.5 ± 329.4	0.05	0.93 (0.87–0.98) <sup>c</sup>
CD4 cell count < 200 cells/μl	56 (29.2%)	250 (23.9%)	0.1	-
Viral load > 50 copies/ml	95 (49.5%)	611 (58.4%)	0.02	0.61 (0.43–0.87)
Hepatitis C <sup>a</sup>	86/182 (47.3%)	335/965 (34.7%)	0.001	1.48 (1.04–2.10)
Hepatitis B <sup>a</sup>	11/168 (6.6%)	54/906 (6.0%)	0.8	-

15.5%

Wyatt, AIDS, 2007

### **Facteurs de risque**

- Age
- Ethnie : africaine/hispanique
- Coinfection VHC
- Taux CD4 bas

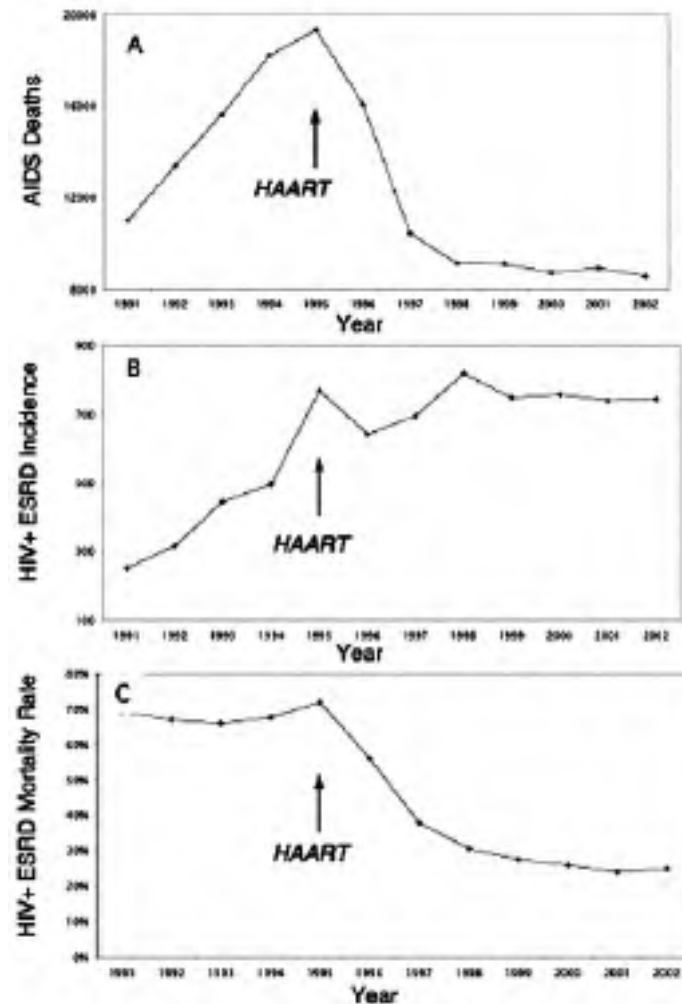
USA Renal Data - Période 1999-2004

4000 IRCT VIH+

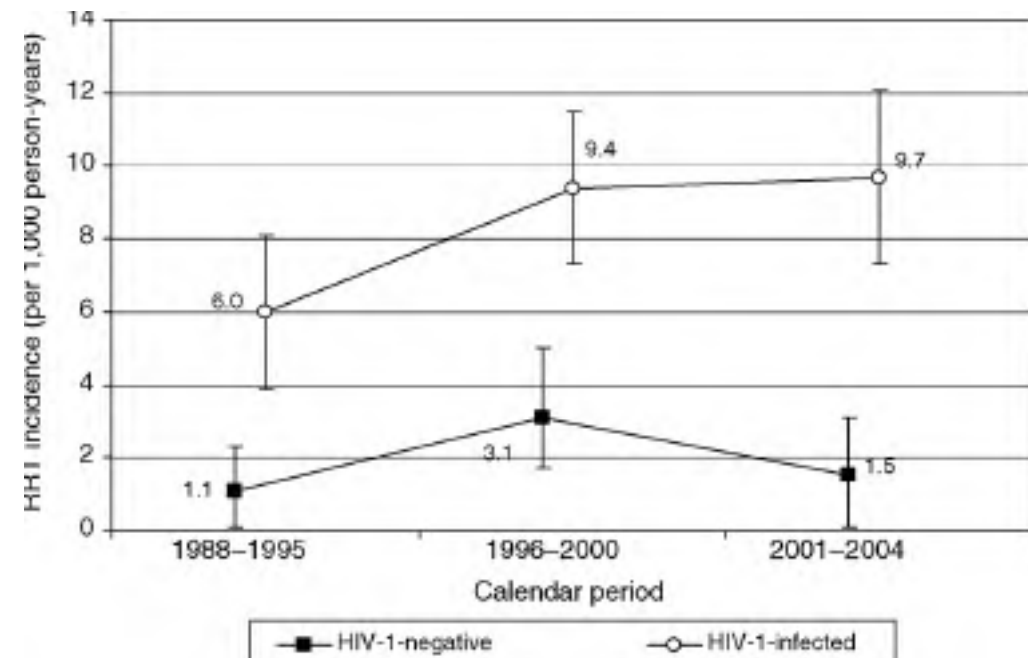
➤ 90% afro-américains

# Infection VIH et Rein

## *L'expérience nord-américaine*



Schwartz, JASN, 2005



Lucas GM, AIDS, 2007

# Infection VIH et Rein

## *L'expérience européenne*

	<b>EuroSIDA</b> <i>Mocroft A et al, AIDS, 2010</i>	<b>Cohorte Aquitaine</b> <i>Deti E et al, HIV Med, 2010</i>
Patients, n	6843	2600
Caucasien (%)	<b>85 %</b>	<b>85 %</b>
Homme (%)	75%	75%
Traitement ARV(%)	89%	86%
Définition IRC	DFG-e ≤ 60 eGFR initial >60 ml/min (CG) Baisse ≥ 25% si eGFR initial ≤ 60ml/min	<60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (MDRD)
Période	01/2004 – 11/2008	01/2004 - 08/2008
Suivi médian	3,7 ans	3,4 ans
<b>Incidence IRC</b>	<b>1,05/100 PA</b>	<b>1.27/100 PA</b>
<b>Facteurs de risque IRC</b>	<b>Age</b>	
	<b>Sexe féminin</b>	
	<b>Ténofovir</b>	
	HTA eGFR initial Indinavir/Atazanavir	Diabète Dyslipidémie Taux de CD4 bas

➔ **Risque IRC x10 / pop générale**

# Dépistage de la MRC chez le patient VIH

---

➤ **SYSTEMATIQUE** : Protéinurie (BU), estimation du DFG (formule MDRD)

➤ **REPETEE** annuellement chez les patients à risque rénal

- Diabète
- HTA
- sujets noirs
- coinfection VHC
- $CD4 < 200/mm^3$
- ARN VIH  $> 4000$  copies/ml

➤ **EVALUATION NEPHROLOGIQUE si**

- Protéinurie  $\geq 1+$
- $DFG < 60ml/min/1.73m^2$

# Bilan néphrologique complémentaire....

---



## **Evaluation *qualitative* et *quantitative* de la Protéinurie**

- + Protéinurie totale
- + Albuminurie
- + Protéine tubulaire :  $\alpha$ 1 microglobuline, retinol binding protein

*Electrophorèse des protides urinaires : % alb, protéines tubulaires*



# Infection VIH et Rein

---

- *Epidémiologie, Dépistage*
- *Néphropathies glomérulaires*
- *Néphropathies tubulo-interstitielles*
- *Antirétroviraux et rein*
- *Perspectives*

# HIV-associated nephropathy (HIVAN)

## *Physiopathologie*

• Sujet africain



Susceptibilité génétique : locus G1 G2 gène *ApoL1*

• Immunodépression sévère/non traité



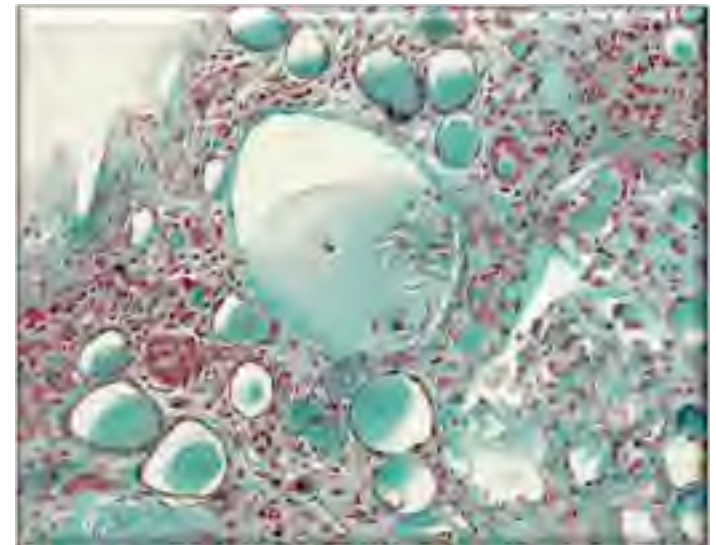
Rôle de l'infection virale

• Caractéristiques histologiques

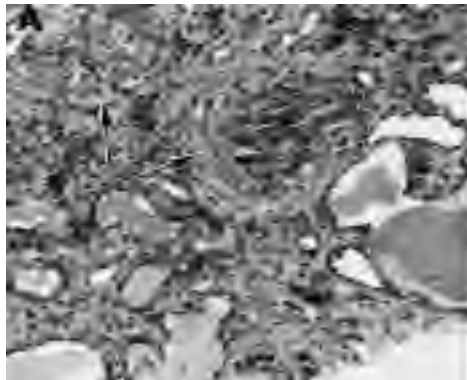
- Hyalinose segmentaire et focale collapsante
- Dilatation tubulaire kystique
- Infiltration inflammatoire interstitielle



Dysrégulation immunitaire

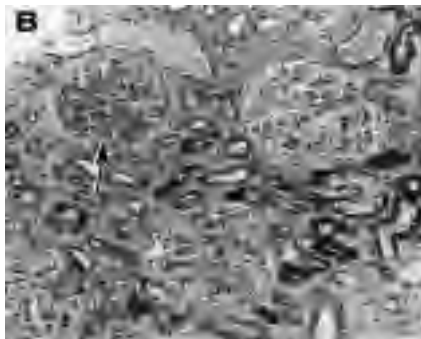


# HIV-associated nephropathy (HIVAN)



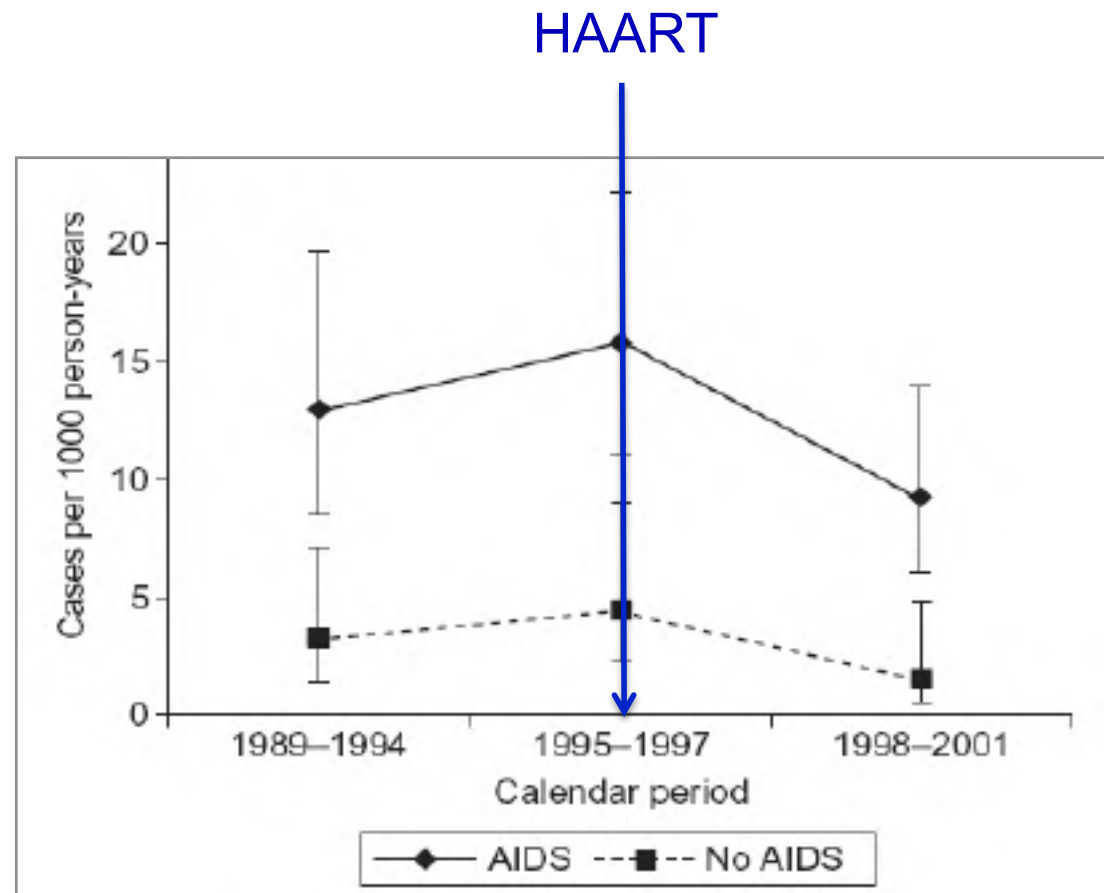
creat= 770 $\mu$ mol/l- (HD)- Pu=10g/d  
CD4+=40/mm<sup>3</sup> - CV=906000cop/ml

Stadivudine/  
Lamivudine/  
Nelfinavir ↓



14 weeks : Pu=0.7g/d, stop HD

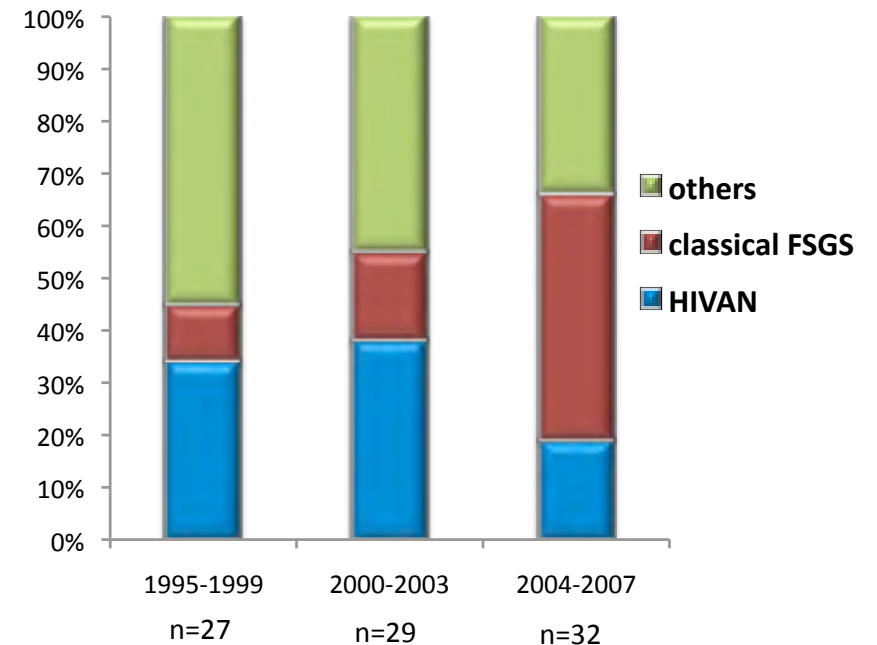
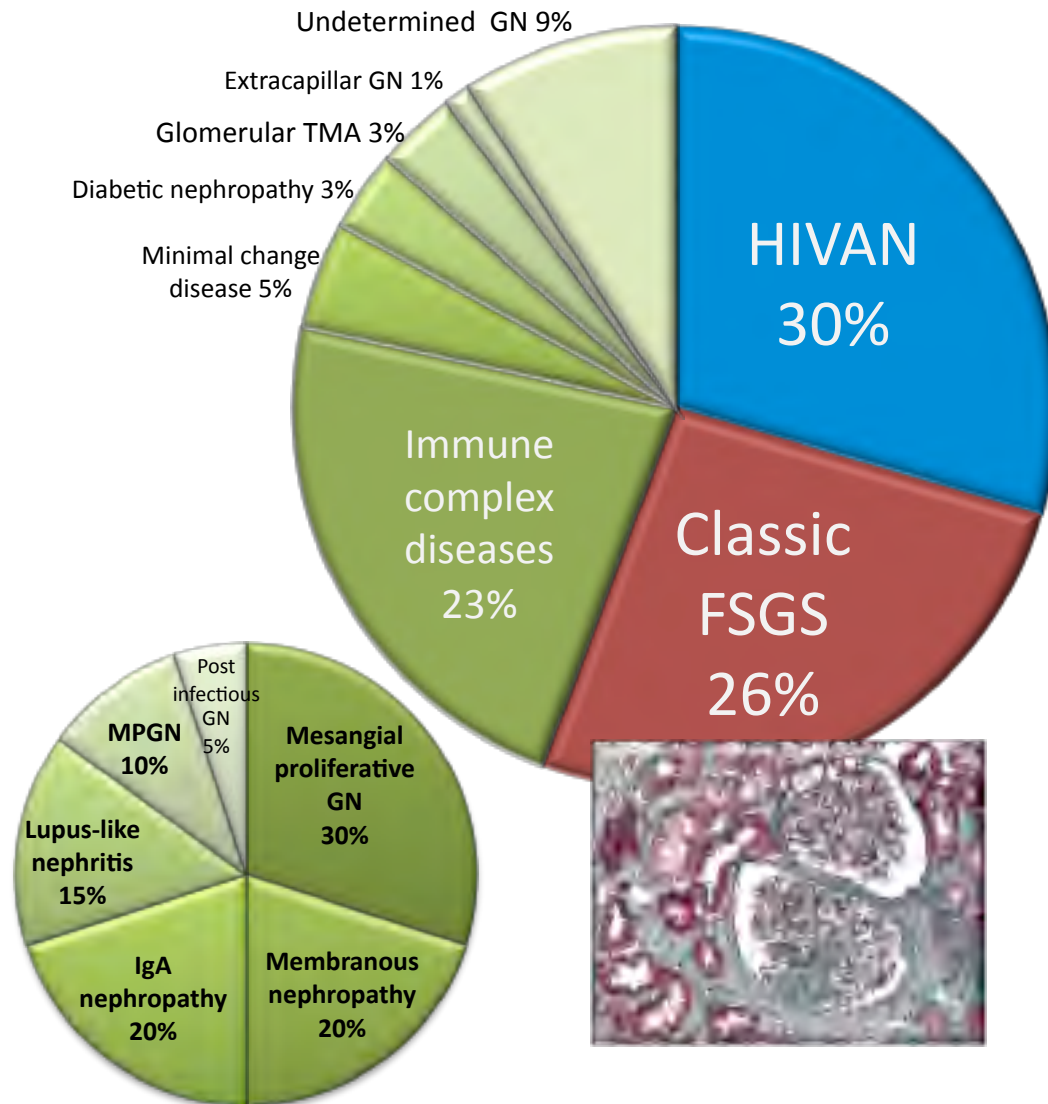
Wali RK, Lancet 1998



Lucas et al, AIDS, 2004

# Etude ANAVIR

## Diagnostiques histologiques de glomérulopathies 1995 et 2007 - TENON



# Etude ANAVIR

## Comparaison HIVAN/HSF classique

	<b>HIVAN</b> n=26 (%)	<b>Classic FSGS</b> n=23 (%)	OR (CI, 95%)	p
Mean age, years [IQR]	40 [34-46]	46 [38-53]	/	0.06
Men, n (%)	20 (76.9)	18 (78.3)	1.1 (0.28-4.15)	1.0
Weight, kg [IQR]	64 [54-72]	65 [60-72]	/	0.12
Black, n (%)	25 (96.2)	15 (65.2)	0.07 (0.01-0.66)	<0.01
Time since HIV diagnosis, months [IQR]	42 [8-96]	108 [36-156]	/	0.03
CD4 count, cells/mm <sup>3</sup> [IQR]	74 [22-185]	367 [179-516]	/	<0.01
CD4<200/ $\mu$ L, n (%)	21 (80.8)	5 (23.8)	0.07 (0.02-0.3)	<0.01
Undetectable HIV viral load, n (%)	4 (20.0)	13 (61.9)	6.5 (1.6-26.5)	0.01
AIDS, n (%)	11 (42)	12 (52)	0.5 (0.16-1.8)	0.49
HAART, n (%)	13 (50.0)	21 (91.3)	0.1 (0.02-0.5)	<0.01
Hepatitis B, n (%)	1 (4.3)	1 (4.8)	1.1 (0.06-18.8)	0.75
Hepatitis C, n (%)	2 (8.7)	7 (31.8)	4.9 (0.9-26.9)	0.06

# Etude ANAVIR

## Comparaison HIVAN/HSF classique

	<b>HIVAN N=26 (%)</b>	<b>Classic FSGS N=23 (%)</b>	OR (CI, 95%)	p
Hypertension	3 (12)	11 (48)	7.02 (1.6-30.1)	<0.01
Diabetes mellitus, n (%)	2 (8)	2 (9)	1.2 (0.15-9.3)	0.86
Lipodystrophy, n (%)	0 (0)	3 (13.6)	/	0.09
Dyslipidemia, n (%)	3 (12)	9 (39)	4.7 (1.1-20.5)	0.04
GFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> [IQR]	10 [7-26]	52 [36-71]	/	<0.01
GFR<30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)	24 (92.3)	4 (17.4)	0.02 (0.003-0.1)	<0.01
Proteinuria, mg/mmol [IQR]	215 [120-964]	138 [104-420]	/	0.07

# Infection VIH et Rein

---

- *Epidémiologie, Dépistage*
- *Néphropathies glomérulaires*
- *Néphropathies tubulo-interstitielles*
- *Antirétroviraux et rein*
- *Perspectives*

# Atteintes tubulo-interstitielles et infection VIH

Série américaine de Néphrites Interstitielles Aigues :

= 11% (29/262) des diagnostics histologiques chez les patients VIH

Période 1995-2008

*Table 2. Baseline characteristics of 29 patients with HIV infection and biopsy-proven interstitial nephritis*

Characteristic	Value
Age (years; mean [range])	47.5 (38 to 71)
Female gender (n [%])	12 (41)
Black race (n [%])	23 (79)
Hypertension (n [%])	15 (52)
Hepatitis C (n [%])	18 (62)
Injection drug use (n [%])	17 (58)
CD4 count (cells/mm <sup>3</sup> ; mean)	278
(n = 28)	
<200 (n [%])	12 (41)
200 to 500 (n [%])	14 (48)
>500 (n [%])	3 (10)
HIV viral load (copies/ml;	64,300

*Table 3. Selected characteristics of 29 patients with HIV and biopsy-proven AIN*

Characteristic	Value
Presentation	
fever (n [%])	1 (3)
rash (n [%])	0 (0)
peripheral eosinophilia (n [%])	13 (45)
pyuria (>5 cells/hpf; n [%])	16 (55)
hematuria (>3 cells/hpf; n [%])	15 (52)
proteinuria (g/d; mean [SD])	2.8 (2.9)
Culprit drugs <sup>a</sup>	
NSAIDs	6
SMZ/TMP	3
dapsone	1
ciprofloxacin	1
atanazavir	1
abacavir	1
indinivir	1
furosemide	1
cocaine	1
omeprazole	1

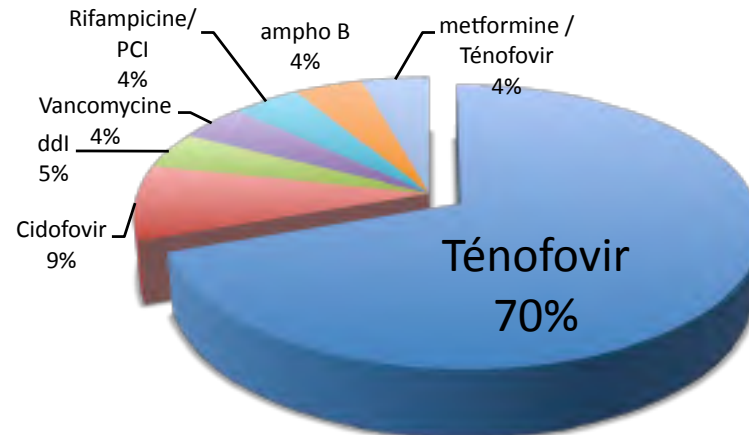
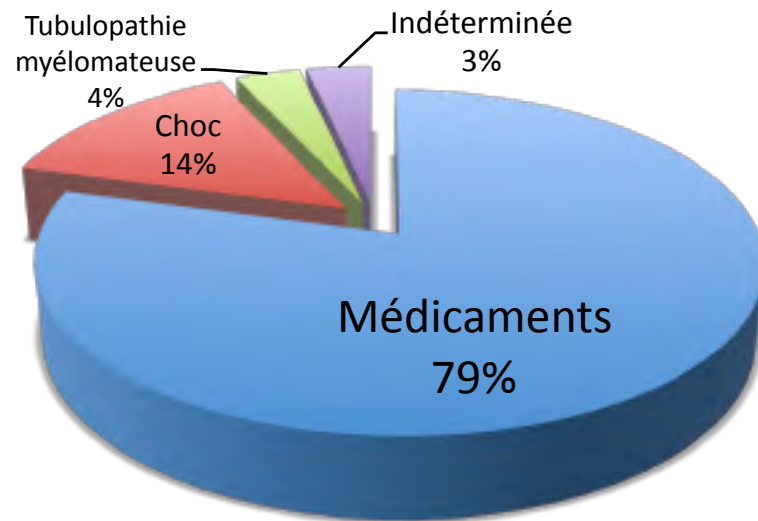


# Etude TUBINVIR

Diagnostics histologiques de néphrites tubulo-interstitielles 1995 -2011

26,6% (59/222) des diagnostic histologiques rénaux chez les patients VIH

## Tubulopathies : n=29 (49%)

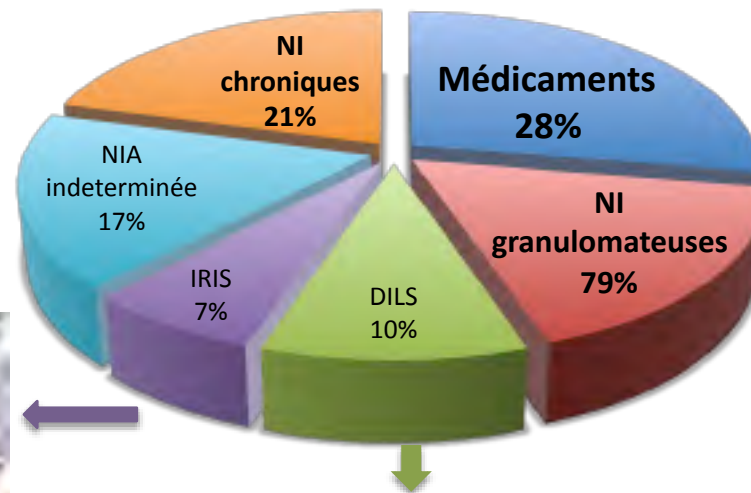


- *Lésions histologiques non spécifiques*
- *Ténofovir/Cidofovir : syndrome tubulaire proximal constant*

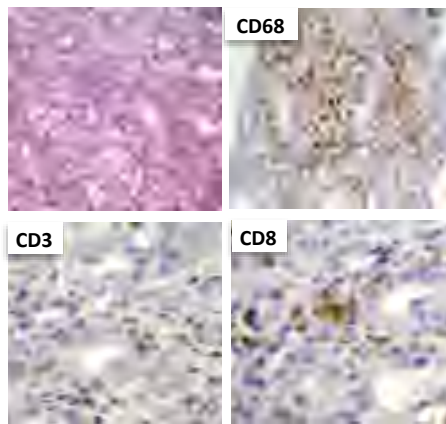
# Etude TUBINVIR

Diagnostics histologiques de néphrites tubulo-interstitielles 1995 -2011

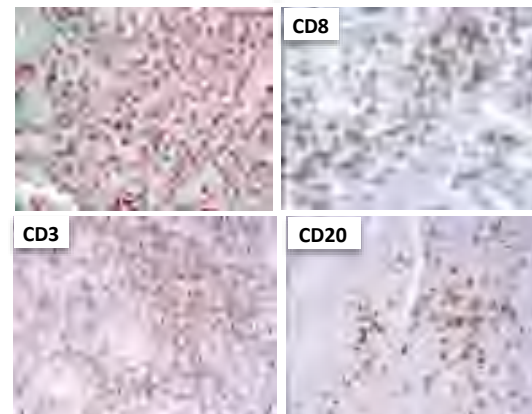
## Néphrites interstitielles – n=30 (51%)



- Indinavir (2)
- Foscarnet (2)
- AINS (2)
- Abacavir (1)
- Cotrimoxazole (1)
  
- MAC (3)
- BK (1)
- Hantavirus (1)
- Indéterminé (1)



Daugas E, Nat Clin Pract Nephrol. 2006



Hertig A et al, Kidney Int. 2007

= *Lésions histologiques informatives*

# Infection VIH et Rein

---

- *Epidémiologie, Dépistage*
- *Néphropathies glomérulaires*
- *Néphropathies tubulo-interstitielles*
- *Antirétroviraux et rein*
- *Perspectives*

# Néphrotoxicité des ARV

---

## **MECANISMES**

- Toxicité tubulaire cellulaire directe
- Réaction immunoallergique
- Précipitation : cristallisation, lithiase

### ***Facteurs favorisants /aggravants***

Déshydratation  
Infection  
Néphropathie préexistante  
Surdosage  
Coprescription toxiques

## **CONSEQUENCES**

- Insuffisance rénale aiguë
- Dysfonction tubulaire
- Colique néphrétique, douleurs lombaires

.....***Insuffisance Rénale Chronique***

# Néphrotoxicité des ARV

	Précipitation intratubulaire	Tubulopathie Proximale	NIA	IRA
<b>Inhibiteurs des protéases</b>				
• <i>Indinavir</i>	●			●
• Nelfinavir/Saquinar	○			
• <i>Atazanavir</i>	●			
• Ritonavir	○			○
• Amprenavir				
<b>Inhibiteurs nucléos(t)idiques RT</b>				
• Didanosine ddl		●		
• Abacavir			●	
• Stavudine				
• <i>Ténofovir</i>		●		●
<b>Inhibiteurs non nucl. RT</b>				
• Efavirenz	○		○	
• Nevirapine			○	

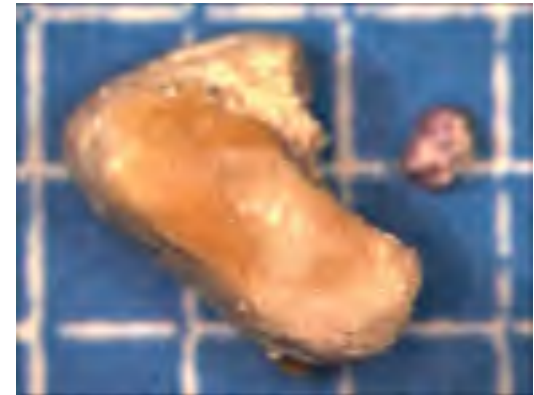
# Rein et Atazanavir

---

Métabolisme hépatique - **7% excrétion tubulaire - solubilisation à pH acide**

## ***Lithiases urinaires***

- *Prévalence de 0.97% - population de 1134 pts traités (Fr)*
- US FDA (2002-2007) : 30 cas
- Délai moyen : 19 mois (5 semaine -26 mois)
- **Antécédents lithiasiques : 42%**
- Coinfection VHC/VHB: 17 à 37%
- MRC stade 3 : 1 patients - IRA obstructive : 17%
- Composition : Atazanavir pur (**radiotransparent**)  
Atazanavir + oxalate de calcium
- Extraction : litho/endoscopique : 27%
- Concentration plasmatique ATZ normale (4 patients)



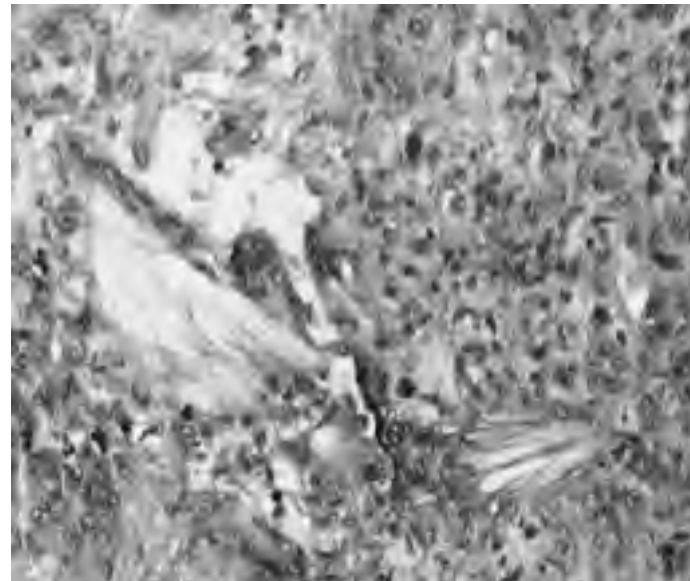
*Chang et al, 2006  
Pacanowski et al, 2006  
Anderson et al, 2007  
Chan-Tack KM, 2007  
Couzigou et al, 2007  
Moriyama et al, 2008*

# Rein et Atazanavir

---

## ***Néphrite interstitielle aigue***

- Insuffisance rénale aigue
- Cristaux intratubulaires/intersticiels
- Réaction granulomateuse
- Taux circulant élevés
- IRC séquellaire



*Izzedine et al, 2007*

# Rein et Ténofovir

---

## **Editorial comment:**

**« Tenofovir nephrotoxicity--the disconnect between clinical trials and real-world practice. »**

Atta MG, Fine DM.

*AIDS Reads, 2009*



# Rein et Ténofovir

---

## ✓ **Etudes de phase III : tolérance rénale excellente**

- Sujets le plus souvent naïfs d'ARV
- Critère d'inclusion : DFG > 60ml/min, DFG médian > 90 ml/min

*Galland JAMA 2004 et NEJM 2006  
Izzedine , Nephrol Dial Transp 2005*

## ✓ **2002 : Toxicité rénale du Ténofovir**

- Syndrome de Fanconi +/- Insuffisance rénale aiguë
- Lésions histologiques tubulaires proximales avec atteinte mitochondriale

*Verhelst, Am J Kidney Dis, 2002 (premier cas)  
Malif, J Infect, 2006 (19 cas)  
Herlitz LC, Kidney Int, 2010*

## ✓ **Signes de tubulopathie proximale sous Ténofovir: 7-22%**

*Rodriguez-Novoa S et al, CID, 2008  
Labarga et al, AIDS, 2009  
Horberg et al, J Acquir Immune Defic  
Syndr , 2010*

## ✓ **Impact sur la fonction rénale à long terme...?**

# Rein et Ténofovir

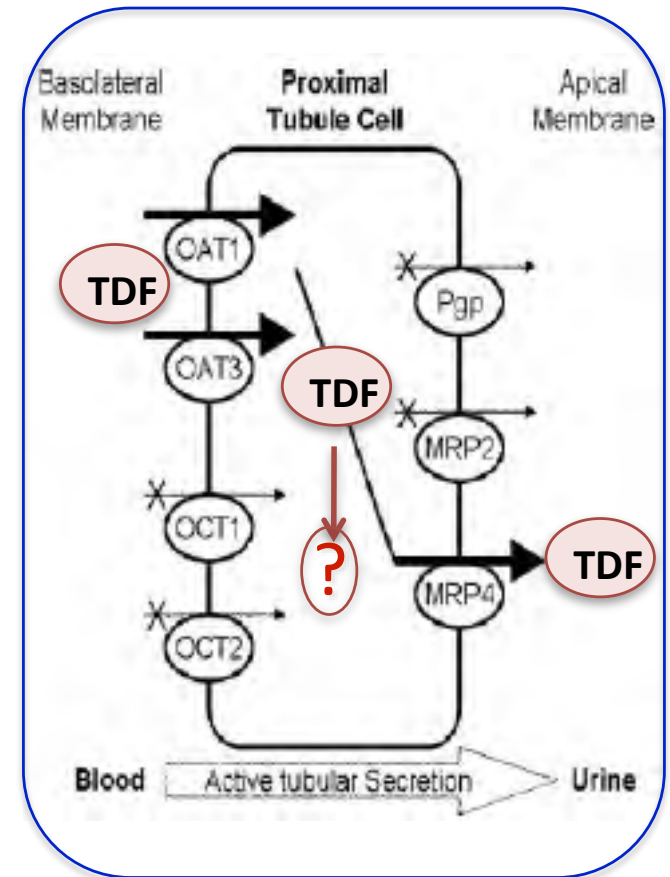
Analogue nucléotidique acyclique (Cidofovir, Adéfovir)

**Elimination rénale** : filtration glom + **sécrétion tubulaire**

- Adaptation DFG < 50ml/min
- DFG < 30ml/min, EER : non recommandé
- *RCP : DFG et phosphémie à jeûn  
préthérapeutique/mensuel/trimestriel après 1 an*

## Interactions

- ddi : ↗ 40-60 % ASC ddi
- Adéfovir : compétition MRP2 } *Non recommandé*
- Ritonavir : ↗ 30% conc sérique TDF : *impact clinique?*



# Néphrotoxicité du Ténofovir

---

- Délai d'apparition : 12-18 mois après introduction du TDF
- *Formes aiguës* : facteur favorisant : IRA, néphrotoxique...

## • **Signes biologiques**

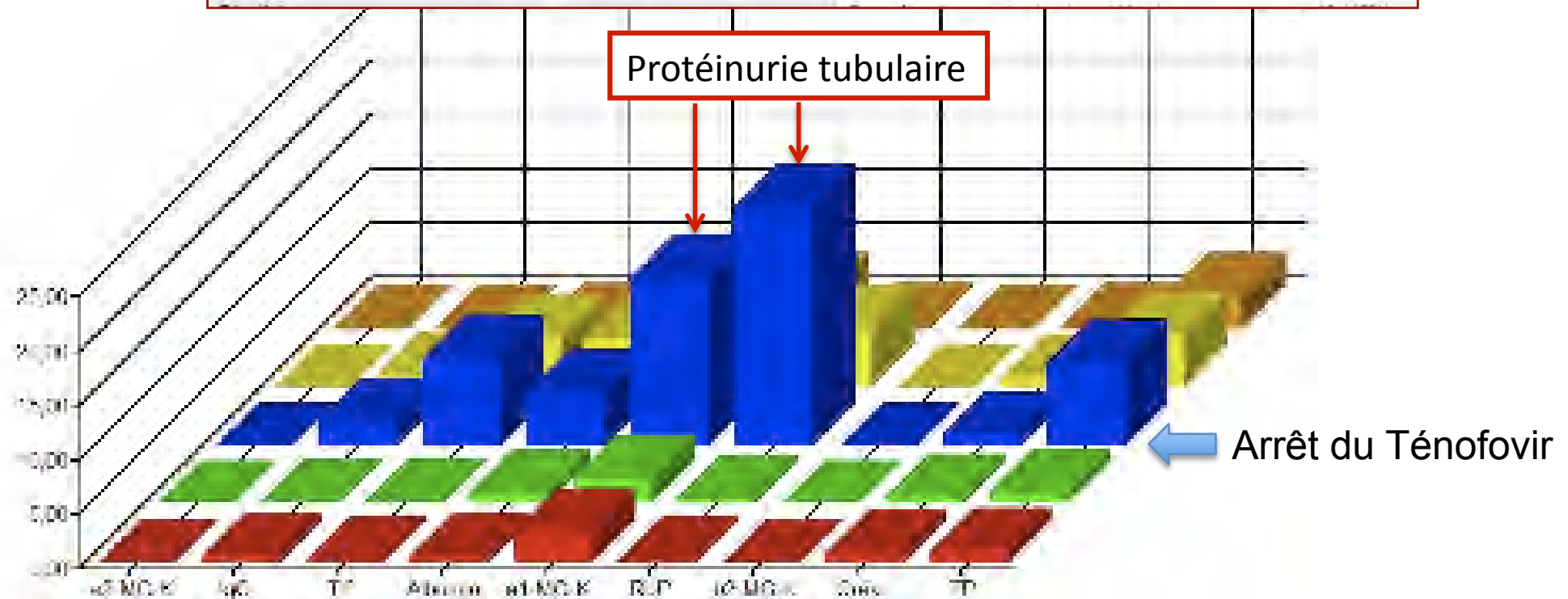
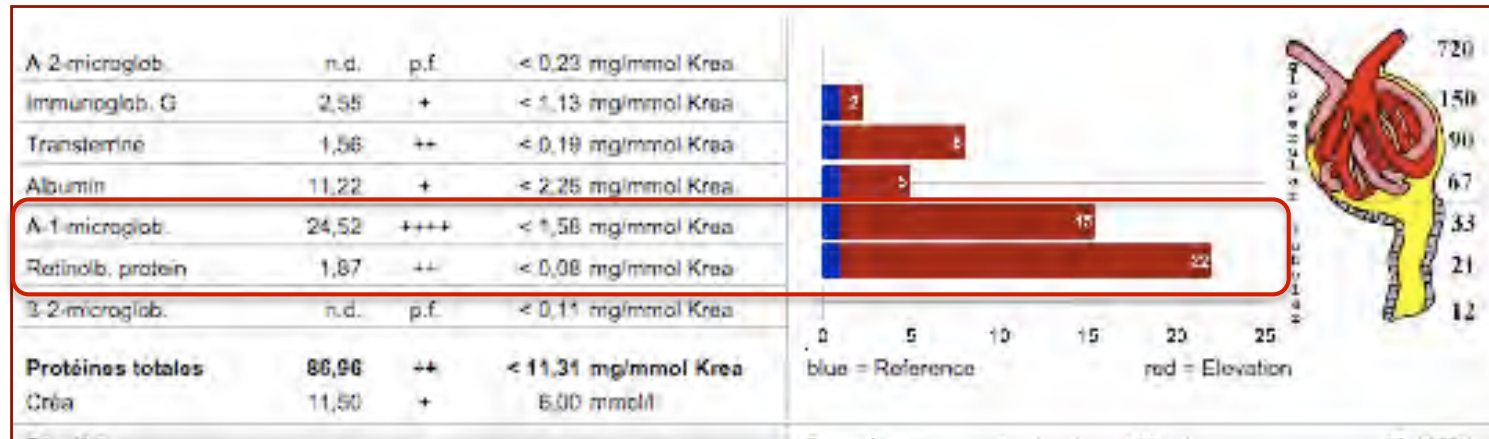
- Insuffisance Rénale Aigue : inconstant
- **Tubulopathie Proximale** :
  - Hypophosphorémie < 0,8mmol/l
  - Glycosurie normoglycémique
  - Protéinurie tubulaire
  - Hypouricémie
  - Hypokaliémie
  - Acidose métabolique

**Syndrome de Fanconi**

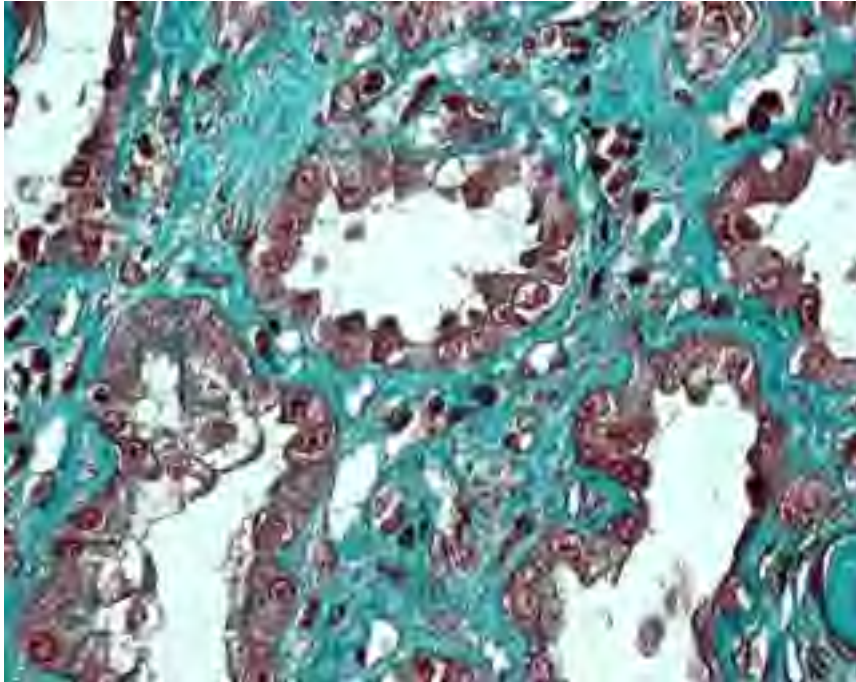
## • **Signes Cliniques**

- Syndrome polyuro-polydispsique
- **Ostéomalacie** : asthénie, douleurs osseuses, fractures

Homme 54 ans, infection VIH  
 Traitement par Ténofovir depuis 18 mois....

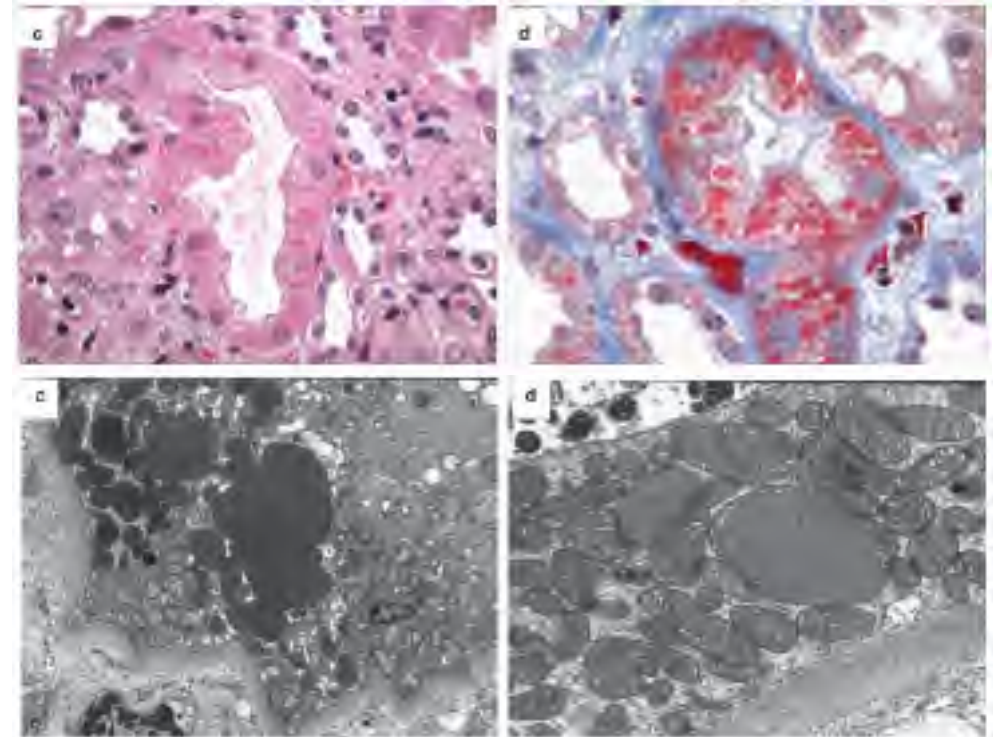


# Néphrotoxicité du Ténofovir



## ***Tubulopathie proximale***

- Vacuolisations cytoplasmiques
- Irrégularité épithélium
- Zone de dénudation MBT
- Dymorphie nucléaire
- Fibrose interstitielle variable



- Mitochondries dysmorphiques
  - aplatissement des crêtes
  - augmentation de taille
  - irrégularités
- + Déplétion mitochondriale

⇒ ***Toxicité mitochondriale du TDF***

# Néphrotoxicité du Ténofovir

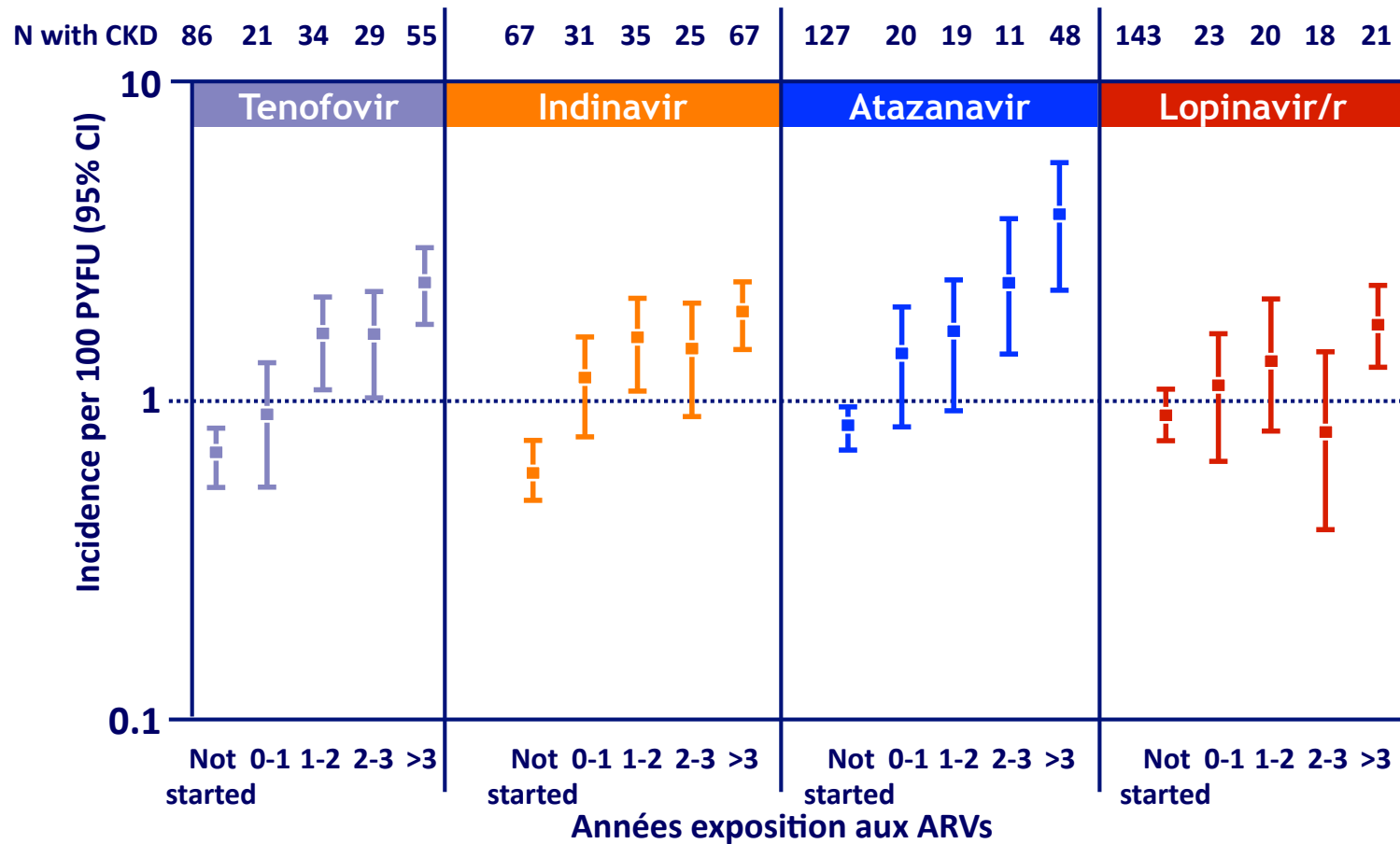
---

## *Facteurs de risque*

- Néphropathie préexistant
- Insuffisance rénale aigue (surdosage)
- *Coprescription de néphrotoxiques :*
  - *AINS +++*
  - *Méthotrexate, Cisplatine*
  - *Aminosides, vancomycine, foscarnet, amphotéricine B*
  - *Produits de contraste iodé*
- Age avancé, sexe masculin, petit poids
- Ancienneté de l'infection VIH
- Taux de CD4 bas
- Concentrations plasmatiques augmentées
- Polymorphisme génétique du transporteur cellulaire ABCC2-24
- Coninfection VHC, diabète

# Néphrotoxicité « chronique » des ARV

## Cohorte EuroSIDA



*Incidence de l'IRC selon l'exposition aux ARVs*



# *Et l'avenir...?*

---

- *C'est déjà hier!*

Tabac + troubles métaboliques + surpoids + vieillissement accéléré + HTA + .....

*Prévalence des néphropathies vasculaires chez les sujets VIH?*

- *Tolérance rénale à long terme des ARV*



# *A retenir*

---

- Prévention = **dépistage**... répété!
- Lutte contre les **FDR cardiovasculaires**
- Anticipation des **situations à risque rénal**
- Recours large à l'**examen histologique du rein**

# Merci

---

## ***Infectiologues***

**François- Xavier LESCURE**

Clara FLATEAU

Jean Baptiste GUIARD-SCHMID

Gilles PIALOUX

Pierre Marie GIRARD

## ***Pharmacien***

Sabine GUESSANT

## ***Biochimistes***

Jean Philippe BASTARD

Soraya FELLAHI

Jacqueline CAPEAU



## ***Anatomo-pathologistes***

Sarah DETWILLER

Béatrice MOUGENOT

Patrice CALLARD

Isabelle BROCHERIOU

## ***Services de Néphrologie et Dialyses***

**Pierre RONCO**

Mohamad ZAIDAN

## ***Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénales***

Eric RONDEAU