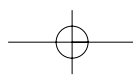
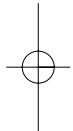
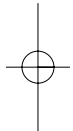
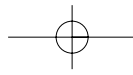


**Rein ne va plus**





# Tout savoir sur les reins

## Reins

L'infection VIH qui, reste en premier lieu une atteinte du système immunitaire, peut également altérer certains tissus, en particulier le cerveau, les muscles, les os et les vaisseaux sanguins mais aussi certains organes comme le foie, les poumons ou le cœur. Cette altération peut être directement le fait du VIH, celui d'un autre agent pathogène ou bien encore être due à une atteinte cancéreuse, puisqu'il est établi que cette infection favorise la survenue de certains cancers. Cependant, depuis l'avènement des multithérapies, on sait aussi que la prise au long cours d'antirétroviraux peut provoquer des atteintes des différents tissus et organes du corps humain. Parmi les organes ciblés par le VIH et/ou les antirétroviraux, le rein ne fait hélas pas exception : il semble alors utile de faire le point sur ce sujet.

Ce dossier présente dans un premier temps la structure, le fonctionnement et le rôle du rein. Vient ensuite une description des principales atteintes rénales. Le problème de l'atteinte rénale chez les personnes vivant avec le VIH y est abordé en commençant par la principale affection rénale directement causée par le VIH, l'HIVAN. La troisième partie de ce dossier est consacrée aux effets secondaires rénaux dus aux antirétroviraux, détaillés classe par classe. Enfin des informations sur la toxicité rénale à long terme permettra de faire le point des précautions à prendre et de la conduite à tenir chez les personnes souffrant d'une maladie rénale aiguë et nécessitant un traitement antirétroviral.

## Anatomie

**Souvent comparé à un simple filtre, le rein a des fonctions plus complexes. Les données biologiques, éclaireront ensuite la présentation du fonctionnement et des principales atteintes rénales rencontrées au cours de l'infection par le VIH.**

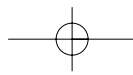
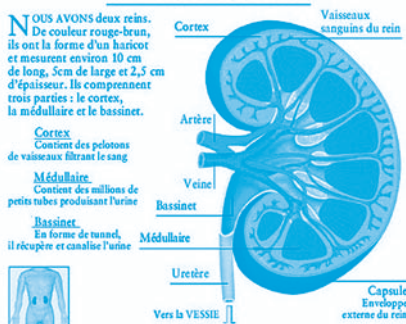
### Structure

Les reins sont constitués d'environ un million de néphrons, l'unité fonctionnelle de cet organe. Chaque néphron est formé de deux parties : un long tube appelé tubule, à l'extrémité duquel se trouve le glomérule. Le glomérule est composé d'un amas de capillaires qui entourent une tige, l'axe mésangial et la capsule de Bowman. Le tubule ou tube urinifère est quant à lui constitué de trois segments : tube proximal, segment grêle de l'anse de Henle et tube distal. Signalons également la présence du tissu interstitiel qui forme la trame de soutien entre les néphrons.

Le rein est par sa fonction particulièrement bien vascularisé par des artères se divisant en artérioles et finalement en réseau très dense de capillaires, ceux-là mêmes qui constituent en partie le glomérule. Le débit sanguin au niveau du rein est particulièrement élevé puisque d'environ 72 litres par heure.

Comme nous le verrons plus loin, glomérule, tubule, système de vascularisation

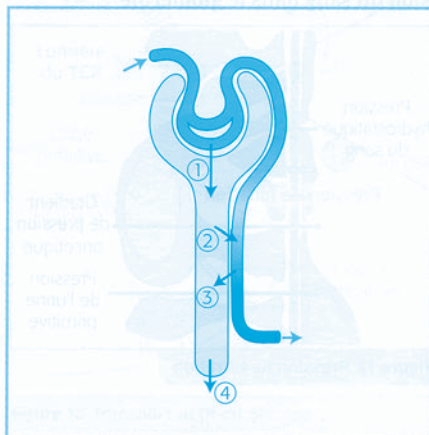
#### ANATOMIE DU REIN



sanguine et tissu intersticiel peuvent être le siège d'altérations à l'origine de différentes maladies du rein.

## Fonctionnement du rein

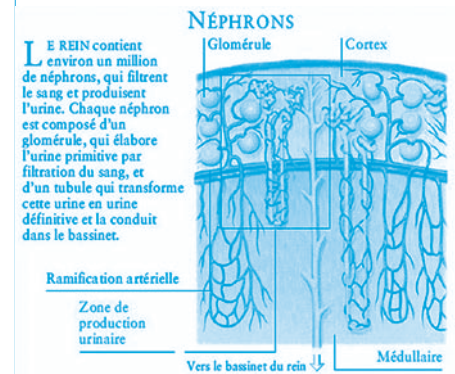
L'urine est produite en deux étapes : la première se déroule au sein des glomérules et génère l'urine primitive, qui est ensuite profondément remaniée au niveau des tubules où certaines substances sont excrétées alors que d'autres sont réabsorbées. Les tubules reçoivent ainsi une quantité proche de 180 litres par jour. Or, le volume quotidien de l'urine finale est, normalement, de 1 à 2 litres. Par conséquent, une fraction importante des substances est nécessairement réabsorbée : l'eau, mais aussi les protéines. De même, le glucose, les phosphates, le sodium, le potassium et le calcium sont en partie ou presque totalement, réabsorbés au cours du passage dans les tubules. D'autres substances, notamment l'urée, la créatinine, l'acide urique sont aussi excrétées/réabsorbées dans une proportion variable propre à chacune. Par ailleurs, en permettant l'excrétion de l'ion hydrogène et en réabsorbant le bicarbonate, dont il participe également à la régénération, le rein contrôle directement l'acidité du sang. C'est ce qui explique qu'une atteinte rénale majeure peut parfois déclencher une acidose lactique\*. Le rein participe aussi à l'élimination de beaucoup d'autres déchets de l'organisme, comme les médicaments et leurs métabolites qui se fait aussi par voie urinaire grâce au rein. En définitive, les reins remplissent trois rôles essentiels : ils débarrassent le sang de ses déchets par le biais de l'urine ; ils régularisent les quantités d'eau et de divers minéraux indispensables au bon fonctionnement de l'organisme ; enfin ils produisent des hormones qui contrôlent d'autres fonctions de l'organisme. D'ailleurs, de nombreux autres organes dépendent des reins pour leur bon fonctionnement.



- ❶ Filtration : passage de la substance au travers d'un tamis moléculaire, du sang des capillaires glomérulaires vers la pré-urine de la capsule de Bowman, également appelée « urine primitive ».
- ❷ Réabsorption : passage de la substance de la pré-urine du tubule urinaire vers le sang des capillaires. En fonction du segment du tubule, les cellules de sa paroi autorisent ou non la réabsorption ; elles peuvent assurer une réabsorption active.
- ❸ Sécrétion : passage de la substance du sang des capillaires péri-tubulaires vers la pré-urine.
- ❹ Excrétion : élimination de la substance dans l'urine ; elle résulte des processus précédemment évoqués.

## Dysfonctionnement rénal

Très souvent, en cas de maladie du rein, une analyse de sang et/ou d'urine indique le problème : la concentration des substances dont l'élimination / réabsorption est rénale sera effectivement modifiée. On peut ainsi, suivant l'atteinte rénale, constater une augmentation de la concentration urinaire de créatine (créatinurie), de protéine (protéinurie), de glucose (glycosurie) ou d'acide aminé (aminoacidurie). On peut aussi observer la présence d'éléments sanguins dans les urines tels que les hématies (hématurie) ou les leucocytes (leucocyturie). Enfin, en cas de maladie rénale, certains éléments peuvent être présents dans le sang en concentration anormalement faible ; citons le phosphate (hypophosphatémie) et l'urée (hypouricémie). Des tests simples, par bandelette urinaire, prise de sang et mesure de la pression artérielle (car une tension élevée accélère l'évolution d'une maladie du rein sous-jacente) permettent de contrôler le bon fonctionnement des reins. D'installation sourde et insidieuse, l'atteinte rénale peut très souvent rester silencieuse, c'est-à-dire sans symptôme. En revanche, en cas de maladie rénale avérée, et selon la gravité, on pourra observer des symptômes aussi variés que, par exemple, hypertension artérielle, urine excessivement mousseuse, gonflement au niveau des yeux, des mains et des pieds, maux de têtes, nausées et vomissements, maladie respiratoires.



Elle correspond à une augmentation du taux d'acide lactique (sous forme de lactates) dans le plasma sanguin, accompagnée d'une baisse du pH et du CO<sub>2</sub> total. Certains médicaments, tels que les analogues nucléosidiques, peuvent être à l'origine d'une acidose lactique en raison de leur toxicité mitochondriale (modification de la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries). Les symptômes sont : douleurs abdominales, vomissements, perte d'appétit, troubles hépatiques et pancréatiques, douleurs musculaires.

# Catalogue

## Reins

**Dans le cadre de l'infection par le VIH, différentes affections peuvent survenir. Ici sont citées les principales atteintes rénales rencontrées et présentées succinctement.**

### **Calculs rénaux (néphrolithiase, urolithiase)**

Il s'agit d'un dépôt dans le rein, sous forme de cristaux, d'un composé présent dans l'urine. Ces dépôts, appelés calculs ou néphrolithes, provoquent au niveau du dos une forte douleur, mais aussi des vomissements et des nausées. On parle alors de colique néphrétique ou néphrolithiase. Les calculs rénaux peuvent être accompagnés d'une infection se manifestant par de la fièvre, des frissons et des urines malodorantes, troubles, pouvant contenir du sang, sources de douleurs (sensation de brûlure) lors de son évacuation. De manière générale, les personnes à risque sont celles ayant déjà eu des calculs rénaux, celles ayant des antécédents familiaux, les hommes plus que les femmes, et les personnes n'ayant qu'un seul rein. Certains antirétroviraux plus que d'autres sont susceptibles de former des cristaux dans les reins. Un moyen de prévenir la survenue de calculs rénaux consiste à diluer l'urine, c'est-à-dire à boire beaucoup.

### **Insuffisance rénale**

Il s'agit de la perte brutale, en général réversible, de la fonction rénale. Se caractérisant par une diminution du volume d'urine émis, des troubles digestifs tels que nausées, douleurs abdominales, hémorragies digestives ; altération de l'état général avec amaigrissement ; gros reins douloureux à la palpation ; céphalées, agitation, parfois même convulsions ; hypertension artérielle. Dans certains cas, une acidose est à craindre.

### **Syndrome néphritique aigu**

Il associe une protéinurie, une hématurie pouvant occasionner la coloration de l'urine, une diminution de son volume avec des oedèmes en général modérés, par exemple une simple prise de poids, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale inconstante, de degré variable.

### **Syndrome de Fanconi**

Il est caractérisé par la présence dans les urines d'une quantité trop élevée d'acides aminés, de glucose, de phosphates, de magnésium et de sodium. Il associe également une acidose rénale, conséquence de la fuite de bicarbonate, un défaut de minéralisation des os favorisant la survenue de fractures et une déshydratation due à une urine trop abondante.

### **Néphrite interstielle immuno-allergique**

Il s'agit d'une inflammation du tissu rénal interstitiel. Cette maladie survient brutalement et entraîne une insuffisance de fonctionnement du rein sur une courte

période. L'évolution de ce type de néphrite est généralement bonne puisque l'on constate, spontanément, une guérison qui survient en quelques jours ou en quelques semaines après l'arrêt de la substance incriminée.

### **Glomérulonéphrite**

Encore désignée par le terme de néphrite, elle se caractérise par une inflammation ou des lésions des glomérules, avec pour conséquence une protéinurie et une hématurie. En l'absence de traitement, les glomérules sont détruits et la maladie évolue vers l'insuffisance rénale.

### **Microangiopathie thrombotique (MAT)**

Elle correspond à des lésions de la paroi interne des artéoles et des capillaires amenant le sang aux reins et entraîne la formation d'agrégats plaquettaires et de thromboses. Elle provoque une anémie hémolytique (diminution du nombre de globules rouges dans le sang), une thrombopénie sévère (diminution du nombre des plaquettes dans le sang) et donc une atteinte rénale aiguë avec protéinurie, hématurie, hypertension artérielle sévère et diminution de l'émission d'urine. La maladie s'accompagne de fièvre, confusion, céphalées, plus rarement coma, hémiplégie et convulsions.

### **Néphrite tubulo intersticielle**

Il s'agit d'une destruction des tubules et du tissu interstitiel ; en revanche, les glomérules et les vaisseaux ne sont pas touchés. Elle est accompagnée le plus souvent d'un œdème et peut déboucher sur une insuffisance rénale aiguë. On observe aussi une anémie sévère et une acidose, plus rarement une hypertension artérielle.

### **La glomérulosclérose segmentaire focale**

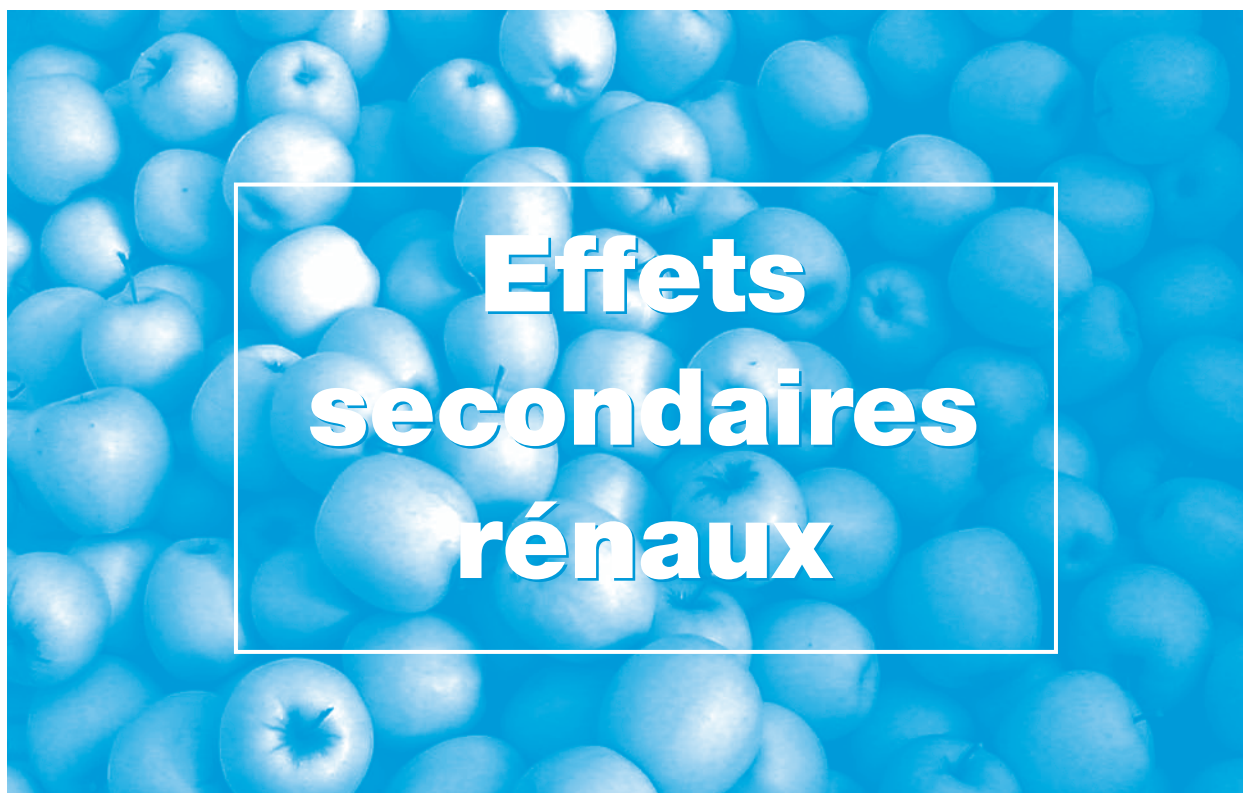
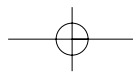
C'est une affection caractérisée par la présence d'une sclérose de certains glomérules. Elle est dite segmentaire, car elle ne touche qu'une partie du glomérule, et focale, car elle n'atteint que certains glomérules. La maladie se manifeste par une protéinurie. Un dysfonctionnement rénal s'installe lentement et peut parfois aboutir à une insuffisance rénale.

### **L'HIVAN Présentation de l'affection**

La néphropathie, atteinte rénale, associée au VIH la plus fréquemment observée est une glomérulosclérose segmentaire focale. Elle est souvent désignée par le terme HIVAN qui vient de l'Anglais HIV-Associated Nephropathy. L'insuffisance rénale devient chronique, c'est-à-dire aboutit à la destruction progressive et irréversible des néphrons. Les déchets toxiques s'accumulent dans le sang. Une sensation de mal-être apparaît, ainsi que des nausées, des vomissements, une perte d'appétit et des troubles du sommeil. L'HIVAN affecte le plus souvent les personnes originaires d'Afrique subsaharienne. Elle est directement liée à l'infection par le VIH-1, de certaines cellules essentielles au fonctionnement du rein : les cellules tubulaires et les podocytes. Le rein constitue un réservoir pour le VIH au sein duquel la réplication virale semble indépendante de celle intervenant dans la circulation sanguine périphérique, c'est-à-dire celle qui est mesurée lors de la détermination de la charge virale.

Avant l'apparition des multithérapies, l'HIVAN engageait souvent le pronostic vital. La zidovudine était alors utilisée pour retarder la survenue de la maladie, mais inefficace pour la prévenir. Deux autres traitements étaient prescrits avec un rapport bénéfice/risque assez défavorable, la prednison (un anti-inflammatoire) et un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, médicament normalement utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Malgré l'absence de certitude due à une insuffisance de données réellement fiables sur l'efficacité des multithérapies hautement actives, il semble qu'une combinaison d'antirétroviraux constitue le progrès le plus marquant dans la prévention de l'HIVAN. Il va de soi qu'un essai clinique évaluant l'efficacité de la multithérapie antirétrovirale sur la survenue de l'HIVAN n'est pas éthique. Dans la mesure où le bénéfice d'un traitement antirétroviral optimisé sur la progression de l'infection par le VIH est incontestable, la mise en place d'un groupe placebo est inenvisageable.



# Effets secondaires rénaux

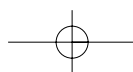
**Le nombre croissant de personnes vivant avec le VIH sous multithérapie et ayant eu ou non une atteinte rénale donne son sens à la question des effets secondaires rénaux des antirétroviraux.**

La liste des antirétroviraux identifiés comme potentiellement responsables d'une toxicité rénale sont présentés ici. Il est à noter que certaines complications rénales sont le fait de cas rapportés isolés et concernent des personnes recevant en plus de la multithérapie antirétrovirale un nombre parfois élevé d'autres traitements. Dans ces circonstances, l'implication univoque des antirétroviraux dans la survenue d'une complication rénale n'est pas toujours claire. Ainsi, d'autres médicaments, notamment les amino-glycosides comme les antibiotiques contre les staphylocoques et les mycobactéries (responsable en particulier de la tuberculose), l'amphotéricine B utilisé dans le traitement des candidoses, le foscarnet efficace contre le CMV, peuvent également présenter une toxicité rénale. La cohorte Aquitaine de suivi des personnes vivant avec le VIH a permis de faire émerger les trois principaux facteurs de risque d'une atteinte rénale : un âge supérieur à 50 ans, un poids trop faible, et la prise de ténofovir. Dans cette cohorte, près de 23 % des participants présentent une atteinte rénale : modérée pour 18 %, assez sérieuse pour 4,5 % et sévère pour 0,3 %. Pour 0,2 % des personnes l'atteinte rénale observée est définitive.

## Inhibiteurs de la protéase

Parmi les inhibiteurs de protéase, l'indinavir est l'antirétroviral le plus fréquemment impliqué dans la survenue de troubles rénaux tels que l'accident rénal aigu ou chronique, la leucocyturie, la protéinurie modérée, l'hématurie, la néphrolithiase (présence dans les cavités rénales d'un ou plusieurs calculs) ou la nécrose papillaire (mort de certaines cellules du rein). Les symptômes d'une toxicité rénale peuvent apparaître une semaine après l'initiation du traitement par l'indinavir. Ils sont dus à la cristallisation, c'est-à-dire au dépôt de l'indinavir sous forme solide, dans certaines parties du rein. Les facteurs de risque sont, outre ceux habituellement associés à une néphrolithiase (déshydratation et température ambiante élevée), un pH urinaire inférieur à 6, des urines « acides » et la prise de fortes doses d'indinavir. Un co-traitement par du cotrimoxazole (Bactrim®) ou de l'aciclovir peut aussi constituer un facteur de risque supplémentaire à un effet secondaire rénal associé à l'indinavir. La prévalence\* et l'incidence\* des effets secondaires rénaux et urinaires dus à l'indinavir sont variables d'une étude à l'autre. La prévalence a été estimée, sur un groupe de 54 personnes naïves de tout

Respectivement nombre total de cas et nombre de cas nouveaux répertoriés chaque année



traitement par l'indinavir, à près de 70 % en début de traitement, mais, fort heureusement, celle-ci chute à 25 % après deux semaines. La fréquence des complications urinaires, notamment les coliques néphrétiques, est, quant à elle, estimée entre 7 % et 21 % selon l'étude. Par exemple, dans une étude portant sur 1 219 personnes dont 644 traitées par l'indinavir, l'incidence des troubles urologiques / néphrologiques dus à l'indinavir, en particulier une néphrolithiase avec douleur aiguë, a été estimée à 8 % contre moins de 1 % pour les autres inhibiteurs de protéase. Dans une autre étude portant sur 555 personnes traitées par l'indinavir dans le cadre d'une multithérapie, l'incidence des coliques néphrétiques sur 2 ans était de près de 27 % des malades. Dans une autre étude de 48 semaines, incluant 55 personnes et visant à évaluer l'association ritonavir/indinavir, 100/800 mg deux fois par jour dans le cadre d'une multithérapie, près de 35 % des malades ont dû interrompre le traitement suite à une néphrolithiase. La fréquence de troubles rénaux modérés, en particulier élévation de la créatinine au-delà de 14 mg/L et une leucocyturie, a également été estimée : elle est comprise entre 9 % et 25 % selon les études.

Les effets secondaires rénaux et urinaires associés à l'indinavir sont généralement réversibles et cessent à l'arrêt du traitement par cet antirétroviral. Il faut donc pour le médecin mettre en balance l'efficacité du traitement par l'indinavir et le risque d'effets secondaire rénaux, voire d'atteinte rénale irréversible. Plusieurs études, fondées sur l'examen de biopsies, ont montré qu'une néphropathie induite par l'indinavir pouvait être la cause de troubles rénaux permanents. Quelle que soit la nature des complications urinaires ou rénales rencontrées, elles sont à l'origine de l'arrêt du traitement par indinavir chez 33 % des personnes chez lesquelles ces complications sont observées. En cas de survenue de troubles rénaux et/ou urinaires dus à la prise d'indinavir, la poursuite du traitement doit être associée à une surveillance rénale accrue, à une augmentation de la miction (il faut donc boire beaucoup), à un ajustement de la dose d'indinavir, à un examen régulier des urines et enfin à une mesure régulière de la créatinine.

A côté de l'indinavir, certains autres inhibiteurs de protéases provoquent des effets secondaires rénaux, comme les coliques néphrétiques sous **nelfinavir** ; cependant les troubles urinaires et/ou rénaux observés avec cet antirétroviral demeurent très rares.

Le **ritonavir** est lui aussi parfois responsable de troubles rénaux aigus. Une augmentation de la créatinine peut être observée dans les 3 jours suivant l'initiation du traitement et peut nécessiter une mise sous dialyse. Ces effets secondaires sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement par le ritonavir. En outre, une étude mentionne la survenue de troubles rénaux chez 12 % des 87 personnes enrôlées et recevant une association **ritonavir/saquinavir**. Mais dans cette étude, réalisée sans groupe contrôle ne prenant pas de ritonavir et pour laquelle l'augmentation moyenne de la créatinine était de 66 %, les manifestations rénales observées ne pouvaient pas être imputées sans équivoque au ritonavir. La survenue de calculs rénaux dans le cadre d'un traitement par **saquinavir** a été observée, mais elle demeure exceptionnelle. De fait, aucune toxicité rénale attribuée à cet antirétroviral n'a été mentionnée lors d'un essai clinique avec groupe contrôle. Un autre médicament de cette classe, l'**atazanavir**, provoque la survenue d'urolithiase après une durée moyenne de 23 mois de traitement chez environ 1 % des personnes traitées. Ce résultat a été obtenu à partir d'une étude rétrospective portant sur un peu plus de 1 100 personnes, parmi elles, 11 ont présenté une urolithiase. L'âge moyen des personnes concernées par cet effet secondaire était de 45 ans ; 5 étaient co-infectées par le virus de l'hépatite C et 4 avaient déjà eu une urolithiase. Cette urolithiase s'est manifestée chez 10 des

11 personnes par de fortes douleurs rénales : chez 5 d'entre elles, le traitement par atazanavir a dû être interrompu. Elle semblait provoquée par la précipitation d'atazanavir pur sous forme de calcul dans les urines. Les médecins responsables de cette étude rétrospective pensent que la survenue d'un premier épisode d'urolithiase chez une personne sous atazanavir ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement. En revanche, il est fortement conseillé à ces personnes de boire beaucoup d'eau. Les médecins concluent par ailleurs que le fait de ne pas boire suffisamment et la survenue d'urolithiase dans le passé seraient deux facteurs de risque dans l'apparition de cet effet secondaire.

### **Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse**

Le **ténofovir** présente une toxicité rénale de type troubles rénaux aigus. Comme pour les inhibiteurs de protéase, les effets secondaires observés sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement par cet inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse. Un cas de syndrome néphritique aigu avec syndrome de Fanconi et leucocyturie a été décrit. Chez la personne concernée, deux mois après l'arrêt du ténofovir, la créatinine n'était toujours pas revenue à sa valeur de base. Cependant, la toxicité rénale du ténofovir demeure assez rare, moins fréquente en particulier que celle de l'**adéfovir**, association de **cidofovir** et ténofovir prescrite dans le traitement de l'hépatite B chronique.

### **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse**

La toxicité des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse est moins fréquente que celle des inhibiteurs nucléotidiques. Deux types d'atteintes rénales ont été décrits. La toxicité rénale de ces antirétroviraux peut être du même type que celle observée avec les inhibiteurs nucléotidiques. Un cas a ainsi été décrit avec la **didanosine** et un autre avec la **lamivudine** et/ou la **stavudine**. Un autre type d'atteinte rénale aiguë est observé chez des malades présentant une acidose métabolique secondaire à une toxicité mitochondriale imputable aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Par ailleurs, un cas de biopsie rénale démontrant la présence d'une néphrite intersticielle immuno allergique a été signalé chez une personne sous **abacavir** présentant une atteinte rénale aiguë. La fonction rénale de cette personne s'est améliorée à l'arrêt du traitement par abacavir et initiation d'une corticothérapie.



# Prévenir sur le long terme

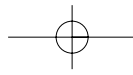
**Les troubles rénaux étant assez fréquents chez les personnes vivant avec le VIH, la prévention d'une évolution vers une atteinte rénale chronique est par conséquent essentielle.**

Deux rôles principaux, joués par les antirétroviraux doivent être considérés : leur toxicité rénale à long terme, mais aussi leur place dans la survenue d'une atteinte rénale permanente faisant suite à un épisode aigu. Le diagnostic de toxicité rénale due à un traitement antirétroviral est facilement évoqué lorsqu'une personne est victime d'un trouble rénal aigu. Cependant, les troubles rénaux chroniques sont également fréquents chez les personnes vivant avec le VIH et, par conséquent, la toxicité rénale des antirétroviraux peut être sous-estimée comme origine d'une néphropathie. Il est donc essentiel de prendre en compte une toxicité rénale à long terme insidieuse des antirétroviraux dans la progression d'atteintes rénales. Pour cela, il est indispensable d'initier des études à long terme. La nécessité de telles études est renforcée par les études de sécurité réalisées avec l'indinavir qui montrent qu'une partie des personnes traitées, victimes d'un épisode rénal aigu, ne retrouvent jamais, à l'issue de celui-ci, une fonction rénale de base. De tels résultats renforcent l'idée de dommages rénaux définitifs après un épisode rénal aigu imputable à une trithérapie.

## **Quand la maladie rénale précède la prise d'antirétroviraux**

Lorsqu'un traitement antirétroviral doit être initié chez une personne vivant avec le VIH ayant une atteinte rénale préexistante associée ou non au virus, deux aspects cliniques sont à prendre en compte. Premièrement, pour chacun des médicaments prescrits, le médecin doit estimer le risque d'effets secondaires provoqués par l'accumulation des antirétroviraux et de ses métabolites, dans la mesure où ceux-ci vont être moins facilement éliminés par voie urinaire en raison du dysfonctionnement rénal préexistant. Deuxièmement, le praticien doit envisager la possibilité d'une aggravation de l'atteinte rénale due aux antirétroviraux. Il y a là un risque de cercle vicieux : le dysfonctionnement rénal préexistant provoque l'accumulation anormale des antirétroviraux dont la toxicité rénale potentielle peut aggraver l'atteinte rénale de départ. Ces craintes ont malheureusement été confirmées par un cas concret qu'il est intéressant de relater. Il s'agissait d'une personne, âgée de 49 ans et présentant une atteinte rénale caractérisée par une vitesse de filtration glomérulaire beaucoup trop faible. Cette personne a été admise dans un service d'urgence pour une acidose particulièrement grave accompagnée

Reins



d'une atteinte rénale aiguë. Cette hospitalisation d'urgence intervenait quelques semaines après un changement de traitement avec introduction de didanosine, sans adaptation de la dose pour tenir compte de la vitesse de filtration glomérulaire réduite, et ce malgré le dysfonctionnement rénal préexistant. Le médecin qui mentionne ce cas évoque une augmentation de la toxicité mitochondriale due à l'association ténofovir/didanosine dans un contexte d'atteinte rénale chronique entraînant l'accumulation de ces antirétroviraux et l'aggravation de l'atteinte rénale. La personne est décédée des suites de son acidose. Il existe maintenant des recommandations précises sur l'adaptation de dose en fonction de la valeur de la vitesse de filtration glomérulaire à effectuer en cas d'atteinte rénale chronique : à votre médecin de s'y référer impérativement.

## Précautions à prendre

Malgré l'adaptation des doses d'antirétroviraux prises quotidiennement, certaines personnes vivant avec le VIH vont progressivement développer une atteinte rénale. Pour le médecin, la difficulté est alors de déterminer l'origine de cette maladie rénale évolutive. L'enjeu étant, à côté de mesures symptomatiques, de mettre en place une thérapeutique adaptée.

L'origine de l'atteinte rénale chez la personne vivant avec le VIH peut être de quatre grands types.

- Premier type, une néphropathie associée au VIH, notamment HIVAN, glomérulonéphrite et microangiopathie thrombotique (MAT).
- Un deuxième type tient à un déficit immunitaire, qu'il soit induit par une co-infection virale, bactérienne ou parasitaire notamment.
- L'atteinte rénale peut, en troisième lieu, trouver son origine dans une néphropathie due à la toxicité d'un médicament, notamment un antirétroviral.
- Enfin, il peut s'agir de néphropathies indépendantes de l'infection par le VIH, de ces conséquences et des traitements.

Pour s'aider, le médecin utilisera la présentation clinique de l'atteinte rénale de la personne vivant avec le VIH et, en fonction du syndrome rénal, il essaiera de classer ce dernier dans l'un des quatre groupes définis ci-dessus. Dans certaines situations, une biopsie rénale peut être nécessaire.

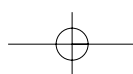
Pour s'aider, le médecin doit se souvenir aussi que la majorité des atteintes rénales touchant les glomérules sont, chez la personne séropositive, soit une HIVAN soit une autre inflammation des glomérules dues au VIH soit encore la complication d'une co-infection par une hépatite B et/ou C. Mais d'autres inflammations des glomérules sont aussi souvent le fait de bactéries ou parasites. Une histologie\* rénale sera très utile en cas de situation équivoque. Cependant, ce type d'examen lourd est délicat, nécessitant une biopsie, c'est-à-dire un prélèvement du tissu rénal, ne peut être envisagé que dans le but d'initier un changement profond de la thérapie.

## Des conséquences à ne pas prendre à la légère

Une néphropathie vasculaire aiguë, c'est-à-dire une atteinte générale des vaisseaux du rein avec hypertension sévère, indique généralement une microangiopathie thrombotique due notamment au VIH ou à une infection opportuniste. Les atteintes vasculaires du rein peuvent également être dues aux antirétroviraux dans la mesure où les personnes sous trithérapie sont plus à risque de développer prématurément une athérosclérose\*. Dans ce contexte, il faut savoir que les complications les plus fréquentes de l'athérosclérose rénale chez les personnes sous multithérapie, sont la néphropathie ischémique. Cette affection des vaisseaux du rein qui correspond à leur obstruction progressive avec diminution de l'apport sanguin au niveau du rein, est responsable d'insuffisances rénales chroniques et d'infarctus du rein.

Technique scientifique qui étudie, à l'échelle microscopique, la morphologie des cellules, des tissus et des organes. Elle renseigne sur leur composition chimique et leurs propriétés fonctionnelles.

Obstruction plus ou moins importante des artères par des dépôts lipidiques. La principale localisation de l'athérosclérose est la paroi des artères irriguant le cœur.



Autre type d'atteinte rénale, la néphropathie tubulo interstitielle est normalement facilement identifiable. Malheureusement, chez les personnes vivant avec le VIH, la néphropathie tubulo interstitielle est souvent plus insidieuse, pouvant revêtir divers aspects tels que syndrome de Fanconi, acidose tubulaire qui précède souvent une élévation de la créatinine. Dans cette dernière situation, deux diagnostics semblent devoir retenir l'attention. Premièrement, celui de néphrite tubulo-interstitielle infectieuse, notamment à mycobactéries (bactéries du type de celles responsables de la tuberculose). Un deuxième diagnostic qui semble pouvoir être posé plus fréquemment est celui de néphrotoxicité médicamenteuse, les tubules étant en effet une cible privilégiée de la toxicité des antirétroviraux. Le diagnostic clinique de néphrite tubulo-interstitielle infectieuse peut être facilité par des manifestations cliniques extra-rénales et une histologie rénale, cette dernière nécessitant une biopsie. Pour ce qui concerne la néphrite tubulo interstitielle d'origine médicamenteuse, un examen attentif de la chronologie comparant l'évolution de l'atteinte rénale avec l'introduction du traitement potentiellement néphrotoxique, peut aider à la mise en cause d'un antirétroviral donné. Cependant, dans la plupart des cas, un antirétroviral précis ne peut être spécifiquement incriminé. Ajoutons que dans cette situation, l'histologie rénale n'est pas d'un grand secours, mais l'intérêt de cet examen vise uniquement à éliminer une autre cause possible de l'atteinte rénale considérée. Dans certains cas, l'effet de l'interruption d'un antirétroviral suspecté entraînant la régression ou la stabilisation de l'atteinte rénale, peut être d'une aide précieuse au diagnostic. Enfin, dans les cas sévères pour lesquels le diagnostic vital ou la perte d'un rein sont en jeu pour une raison médicamenteuse, un arrêt total de la multithérapie peut s'avérer nécessaire. En revanche, si un antirétroviral précis est incriminé, l'arrêt de celui-ci est recommandé.

### **A retenir**

Les atteintes rénales en lien avec l'infection par le VIH peuvent être le fait du VIH lui-même, mais depuis l'apparition des multithérapies, l'implication des traitements est également bien établie. Il est essentiel de surveiller la fonction rénale car une atteinte du rein est parfois d'installation lente et insidieuse. Les effets secondaires liés aux médicaments peuvent aller de la présence de calculs à des affections rénales beaucoup plus sérieuses.