

Traitement antirétroviral et rein

20

*Corinne Isnard Bagnis
Département de néphrologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)*

Une étude mettant en évidence une association entre contrôle de la réplication virale VIH et amélioration de la fonction rénale est l'occasion de faire le point sur les atteintes rénales survenant chez les personnes vivant avec le VIH.

L'infection par le VIH peut s'associer à différents types d'atteinte rénale dont certains résultent de l'infection directe des cellules rénales par le virus, comme la néphropathie associée au VIH (HIVAN). Bien que l'incidence de l'insuffisance rénale terminale ait diminué depuis l'utilisation de la trithérapie dans les pays industrialisés, la maladie rénale chronique reste assez fréquente dans la population des patients infectés par le VIH.

Dans les pays du Sud en revanche, il semble que l'atteinte rénale nécessitant l'épuration extra-rénale augmente, en partie grâce au dépistage plus systématique et à la meilleure prise en charge favorisant l'allongement de la survie.

Le traitement antirétroviral induit un bénéfice rénal certain chez les patients atteints d'HIVAN, bien que le niveau de preuves soit très limité. La question se pose du bénéfice potentiel du traitement lorsque la néphropathie n'est pas

une HIVAN ou d'étiologie précise inconnue. L'étude de Kalayjian et coll. publiée dans *AIDS* démontre la présence d'une association indépendante entre le contrôle de la réplication virale VIH par le traitement antirétroviral et une amélioration considérable de la fonction rénale chez des patients ayant au départ une baisse du débit de filtration glomérulaire (< 89 ml/min/1,73 m² avec protéinurie) et un faible taux de CD4 (< 200 /mm³). Ces résultats semblent se retrouver aussi chez les patients ayant un taux de CD4 plus élevé, et sont indépendants de l'ethnie et de la cause précise de l'atteinte rénale (non déterminée dans l'étude). L'atteinte rénale liée au VIH pourrait donc être plus fréquente et de présentation moins typique (HIVAN) que ce que l'on pense lorsque le stade de la maladie est avancé avec un état d'immunosuppression sévère, et le contrôle de l'activité du virus pourrait donc se traduire par l'amélioration de la fonction rénale.

La fréquence de l'atteinte rénale chez les patients infectés par le VIH n'est pas très bien documentée, mais plusieurs études récentes montrent que 5 % à 15 %¹ de ces patients présentent une maladie rénale chronique (MRC) suivant la définition et le stade considérés. Les



Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease
Kalayjian R.C., Franceschini N., Gupta S.K., Szczech L.A., Mupere E., Bosch R.J., Smurzynski M., Albert J.M.
AIDS, 2008, 22, 481-487

1 - Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD et al., « Chronic kidney disease in HIV infection : an urban epidemic », *AIDS*, 2007, 21, 15, 2101-3

2 - El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al., « CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment », *N Engl J Med*, 2006, 355, 22, 2283-96

3 - Tourret J, Tostivint I, Tezenas du Montcel S et al., « Outcome et prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients », *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2006, 1, 1241-47

4 - cf les recommandations de l'Infectious Disease Society of America, 2005

causes sont très diverses et insuffisamment documentées à l'heure actuelle.

On considère actuellement que le risque rénal et cardiovasculaire est majeur si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (stade 3), nécessitant une prise en charge spécifique avec contrôle strict des facteurs de progression des néphropathies. Ce peuvent être la maladie causale, mais surtout des facteurs non spécifiques comme le niveau de pression artérielle, le traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II (Sartan), le niveau de la protéinurie, le poids, le tabac, l'existence d'une dyslipidémie ou d'un diabète associé, l'existence d'une coinfection virale (en particulier C).

Cette étude rapporte une incidence de 18,1 % de patients présentant une protéinurie et un DFG inférieur ou égal à 90 ml/min/1,73 m². Ceci est à rapprocher d'autres études plus anciennes documentant la fréquence remarquable de la protéinurie dans la population des patients infectés par le VIH (jusqu'à 30 % dans certaines études), et on peut constater que la fréquence de la protéinurie n'a pas diminué dans cette population nord-américaine.

Les facteurs de risque de protéinurie avec ou sans altération du DFG sont dans cette étude les mêmes que ceux retrouvés dans la plupart des études antérieures, y compris en dehors du contexte de l'infection par le VIH (âge, diabète, HTA, sujet noir). La protéinurie est très fréquente même aujourd'hui, et le diagnostic précis de la néphropathie sous-jacente n'est malheureusement souvent pas fait, car peu de patients bénéficient d'une biopsie rénale, pourtant indiquée en théorie face à une protéinurie d'origine glomérulaire.

La fréquence de la MRC stade 3 n'est pas précisée, les patients étant séparés en stade 1 ou stade 2 et plus.

L'évolution de la fonction rénale dans cette étude est peu préoccupante sur l'ensemble de la cohorte (0,3 ml/min/1,73 m² par an) mais beaucoup plus inquiétante chez les sujets classés stade 1 (protéinurie et DFG > 90 ml/min/1,73 m²) puisque de l'ordre de 2,9 ml/min/1,73 m² par an de perte de DFG. Il est en effet surprenant de voir évoluer aussi vite des sujets dont la fonction

rénale initiale est très peu altérée, même si l'existence d'une protéinurie est un facteur de risque d'évolution péjorative.

Dans ce groupe, la fréquence du diabète et de l'HTA est significativement supérieure, ce qui laisse penser que la maladie rénale est le plus souvent indépendante de l'infection par le VIH et permet de comprendre mieux l'absence de bénéfice du traitement antirétroviral. Par ailleurs, il s'agissait de patients plus âgés et plus souvent noirs.

On peut d'ailleurs se demander si ces patients ont reçu le traitement symptomatique de la MRC indispensable (contrôle des facteurs de progression des néphropathies) avec pour objectif la diminution de la protéinurie au-dessous de 0,5 gr/L et une pression artérielle inférieure à 130/80 mm HG. A noter que l'évolution de la protéinurie n'est pas prise en compte dans cette étude (un seul dosage rapporté pour le classement initial et non forcément concomitant de l'estimation de la fonction rénale). En revanche, les sujets à priori les plus à risque de dégradation de la fonction rénale (ceux classés stade 2 ou plus) s'améliorent d'environ 2,8 ml/min/1,73 m² tous les ans et 77,4 % des sujets classés stade 3 améliorent leur DFG au-delà de 60 ml/min/1,73 m². Si cette notion a déjà été rapportée dans d'autres études², elle peut s'expliquer par le fait que dans ce sous-groupe, la protéinurie pourrait être le reflet d'une atteinte rénale secondaire au virus, mais ceci n'est pas précisément documenté dans l'étude, ce qui est dommage.

De plus, dans ce groupe, l'interprétation de l'évolution de la fonction rénale doit se faire en tenant compte des traitements ayant pu influencer positivement ou négativement les facteurs considérés (traitements par inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone, niveau de contrôle tensionnel), ce qui ne fait pas partie des critères utilisés pour l'analyse statistique. Il est en particulier surprenant que l'évolution du DFG ne soit pas plus péjorative chez le sujet noir dans ce groupe, ce qui a été démontré dans la population générale et chez le patient infecté par le VIH dans de nombreuses études, la fréquence de l'HTA étant largement supérieure et son contrôle souvent plus difficile à obtenir chez ces patients.

Le bénéfice du traitement est retrouvé surtout chez les patients dont les CD4 sont inférieurs à 200 cellules/mm³, une immunosuppression plus profonde étant un facteur de risque connu d'atteinte rénale ainsi qu'un critère associé au mauvais pronostic tant rénal que vital chez le sujet insuffisant rénal et infecté par le VIH (même chez le dialysé)³.

Enfin, comme dans toutes les études sur la fonction rénale réalisées chez le sujet infecté par le VIH, il faut garder à l'esprit que les formules d'estimation du DFG (MDRD et Cockcroft) n'ont pas été validées dans cette population et qu'elles peuvent présenter une imprécision encore supérieure à celle établie dans la population générale ou chez les diabétiques, en particulier chez des patients susceptibles de présenter des anomalies des compartiments corporels et une masse musculaire diminuée. Finalement, cette étude souligne la persistance d'une forte implication rénale dans une population de patients infectés par le VIH. Le traitement antirétroviral semble apporter un bénéfice certain chez les sujets les plus immunodéprimés ayant la moins bonne fonction rénale au départ, ce qui suggère que la cause de leur néphropathie est sans doute liée à l'infection. En revanche, il est dommage que les causes précises de l'atteinte rénale ne soient pas mieux documentées, la multiplicité des facteurs potentiellement responsables d'une maladie rénale chronique étant bien établie. - **Corinne**

Isnard Bagnis

Points clés

5 % à 15 % des patients infectés par le VIH présentent une altération de la fonction rénale (définie par rapport au débit de filtration glomérulaire), ce qui représente un risque non seulement d'évolution vers l'insuffisance rénale sévère traitée par dialyse mais également une augmentation du risque cardiovasculaire.

L'estimation du débit de filtration glomérulaire et la recherche d'une protéinurie et/ou d'une anomalie du sédiment urinaire (hématurie ou leucocyturie) au cours du suivi des patients infectés par le VIH⁴ permet de faire le diagnostic de maladie rénale, de préciser son étiologie et de proposer un traitement cardiologique et néphroprotecteur.

Nouvelles parutions

*Aude Segond
Crips Ile-de-France*



Des recommandations pour gérer et dispenser des ARV dans les PED
Recommandations pour la gestion d'une pharmacie et la dispensation de médicaments antirétroviraux dans les pays à ressources limitées

Fédération internationale pharmaceutique (FIP),
La Hague (Pays-Bas)
FIP, août 2008, 84 pages
disponible sur hivaids.fip.org

Ce guide est destiné aux pharmaciens intervenant dans une structure hospitalière ou dans une pharmacie associative, gérée par une organisation humanitaire internationale ou par une association locale à base communautaire.

Il rassemble quatorze fiches de bonnes pratiques pharmaceutiques élaborées à partir de données recueillies auprès de cinq structures associatives de prise en charge des personnes infectées par le VIH au Mali et au Burkina Faso. Ces fiches décrivent les activités pharmaceutiques de prise en charge du VIH telles qu'elles ont pu être observées en Afrique de l'Ouest francophone à partir