

Néphrotoxicité des antiretroviraux

Dr Hélène Sichez-Com

16 Mars 2007

Introduction

Problème emergent:

- Complications métaboliques et cardiovasculaires du VIH
- Complications des traitements antirétroviraux à long terme.

Utilisation croissante des antiretroviraux

- Nouvelles pathologies
- Potentiel néphrotoxique
 - Atteinte du **segment tubulaire proximal**
 - **Cristallurie médicamenteuse**
- Prévention et surveillance

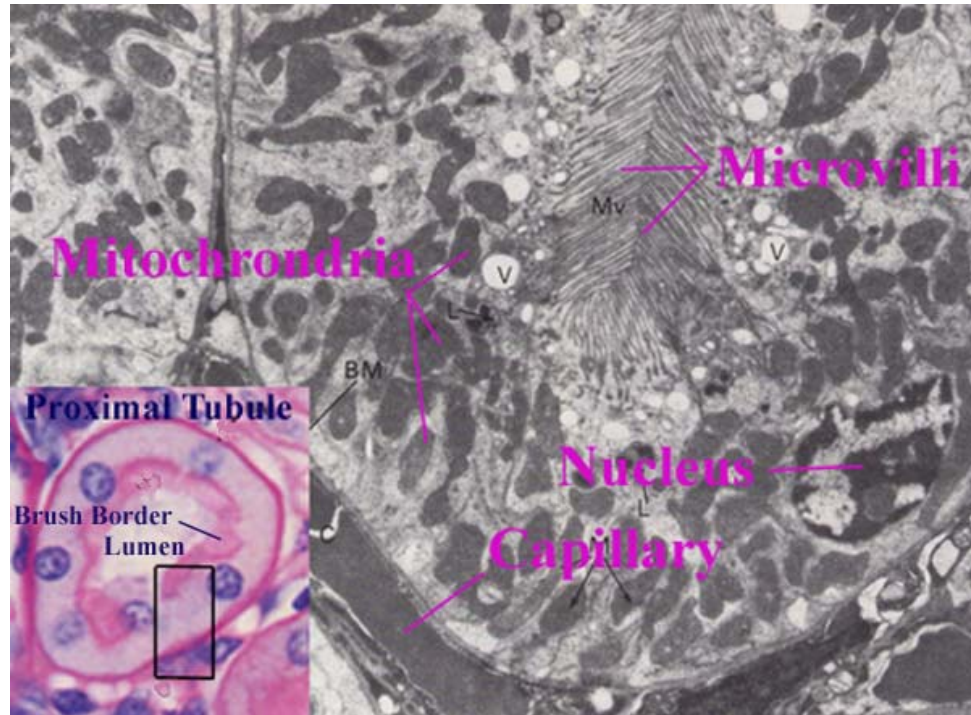
Antirétroviraux

- *Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)*
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- *Inhibiteurs de la protéase (IP)*
- Inhibiteurs de la fusion

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

- Abacavir, ABC, Ziagen
 - *Didanosine*, ddI, Videx
 - Lamivudine, 3TC, 3TC
 - Stavudine, d4T, Zerit
 - *Zalcitabine*, ddC, Hivid
 - Zidovudine, ZDV ou AZT, Retrovir
 - *Cidofovir*, Adéfovir; *Tenofovir DF*, TDF, Viread
-
- The diagram consists of a vertical line on the right side. Two horizontal lines cross this vertical line. The top horizontal line is connected to the first two items in the list (Abacavir and Didanosine). The bottom horizontal line is connected to the third, fourth, and fifth items in the list (Lamivudine, Stavudine, and Zalcitabine). The label 'Trizivir' is positioned to the right of the top horizontal line, and 'Combivir' is positioned to the right of the bottom horizontal line.
- Trizivir
- Combivir

Tubule proximale



SD de Fanconi

Atteinte généralisée des fonctions tubulaires proximales

Urines

- Sodium Na/K >1
- Potassium
- Glucose > 1mmol/l
precoce, sensible et spécifique
- Acide urique
- Phosphore
- Bicarbonates
- Ac aminés, petites protéines
- +/- Ptu < 1g

Polyurie

Sang

- Kaliémie normale ou basse
- Euglycémie

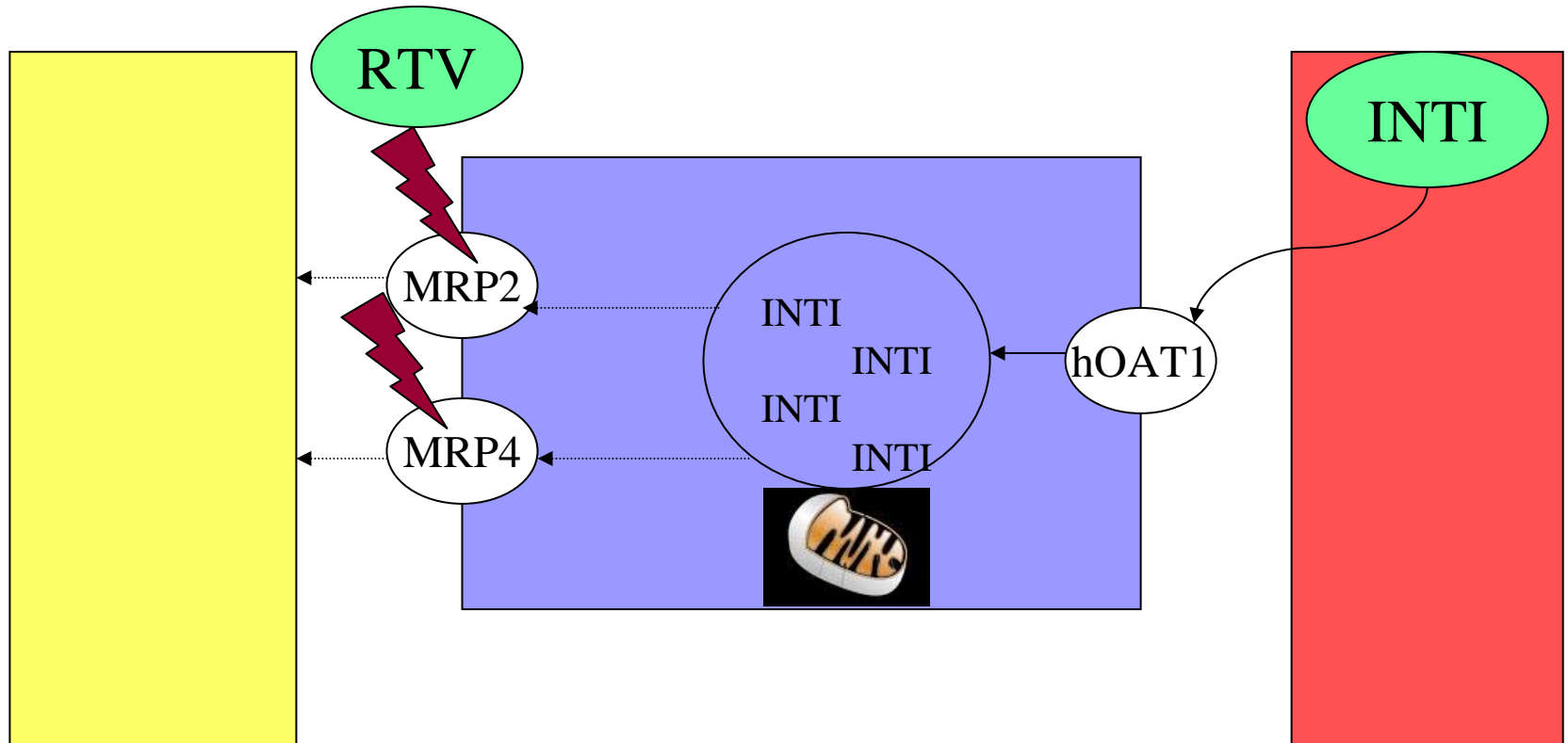
- Hypo-uricémie < 200 $\mu\text{mol/l}$
- Hypophosphorémie < 0,8 mmol/l
- Acidose tubulaire de type II
 - pH < 7,38 TA < 15

- Insuffisance rénale aiguë

Faux Fanconi

- *Hypophosphorémie*
Dénutrition , alcoolisme chronique, anti-acides, nutrition parentérale
Hyperparathyroïdie
Ostéomalacie carencielle (25OHD3 basse)
- *Hypouricémie*
Dénutrition ,Allopurinol, hypo-uricémie congénitale
- *Acidose métabolique*
Pertes digestives (diarrhée)
Acido-cétose par excès de catabolisme lipidique
Défaut d'acidification distale : ATD
- *Hypokaliémie*
Alimentation pauvre en K, vomissements et/ou diarrhée
Hyperaldostéronisme secondaire d'origine digestive
- *Glycosurie*
Pics fugaces d'hyperglycémie, diabète rénal

Tubule proximal



hOAT1: Transport anions organiques

Didanosine

- Hyperuricémie 78%
- Syndrome de Fanconi
 - 1 cas (VIH 1) exceptionnel!
 - 19 mois après introduction du traitement
 - Rémission clinico-biologique complète après l'arrêt de la didanosine.

Zalcitabine

- Lithiases rénales (imputabilité?)

Cidofovir

- Néphrotoxicité précoce
- Néphrotoxicité dose-dépendante
- IRA par néphropathie interstitielle sévère
- Evolution sévère malgré l'arrêt du traitement

Dépistage

- Anomalies tubulaires précoces (6 sem de Tt)

Diabète insipide néphrogénique

Protéinurie

Cidofovir

- Protéinurie

- 40 à 50% des patients

- Index précoce et sensible, mais peu spécifique

–Vérifier l'absence de protéinurie avant traitement

–Éliminer d'autres causes de Ptü:

 Infection urinaire, pathologie vasculaire, rhabdomyolyse

–Si la ptü > 2X, interruption du traitement jusqu'à disparition de l'anomalie

–Arrêt des autres néphrotoxiques

–Rehydratation

Cidofovir

- Tubulopathie proximale
 - 20% des patients
 - Acidose < 16 mmol/l chez 16% des patients
 - Glycosurie , index précoce, non transitoire

- Vérification de l'absence de diabète car les antiprotéases peuvent induire un diabète
- Interrompre le traitement si glycosurie euglycemique jusqu'à disparition de l'anomalie
- Arrêt des autres nephrotoxiques
- Rehydratation

Cidofovir

- Insuffisance rénale
 - 12-15% des patients
 - Priorité au pronostic rénal

Si augmentation de $44 \mu\text{mol}$ ou créat $> 133 \mu\text{mol}$,
arrêt du traitement jusqu'à normalisation
de la fonction rénale

Cidofovir

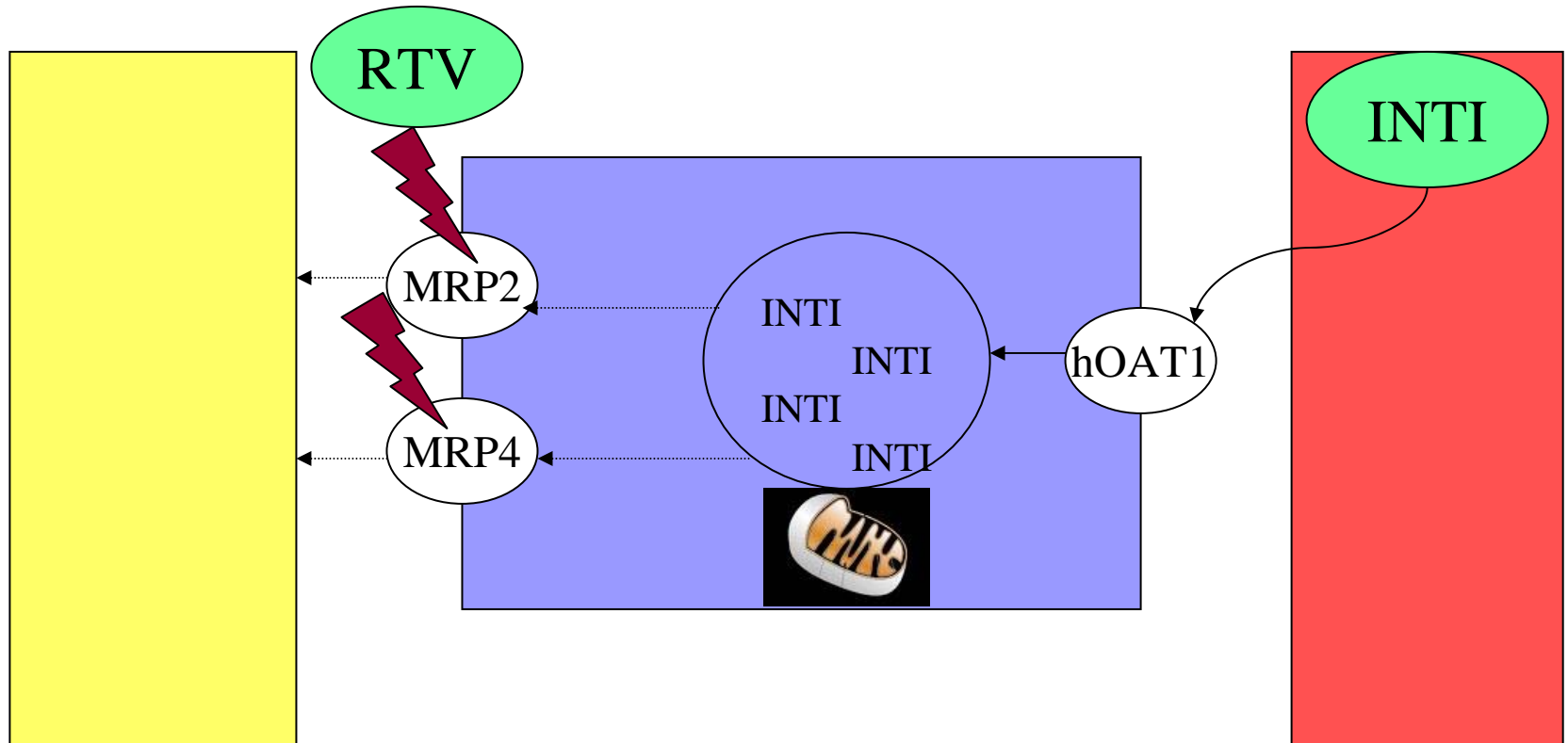
Prévention

- Hydratation: 2 l de serum physio 1h avant et pendant la perfusion
 - Boire avant et après la cure
 - Retarder la perfusion en cas de troubles digestifs
- Prescription de probenecide:
 - Per os 4 gr avant et après chaque cure

Probénécide

- Augmente la concentration plasmatique de divers médicaments
- Inhibition compétitive des ions organiques au niveau du récepteur OAT1, dont il est un substrat
- diminution de la clairance rénale du cidofovir par inhibition de sa sécrétion tubulaire

Tubule proximal



hOAT1: Transport anions organiques

Adéfovir

- Nephrotoxicité à la dose >120 mg/j
 - 22-32% des patients
 - Après 24-48 sem
 - Tubulopathie proximale et I.rénale
 - Tps median de resolution de la dysfonction tubulaire 15 sem
 - Résolution partielle chez 16% des patients, 41 sem après l'arrêt du TT
 - Moindre fréquence des anomalies rénales avec 60 mg/j
 - N'est plus utilisé que dans l'hépatite B et à la dose de 10 mg/j

Tenofovir

Avantages

- Très bonne tolérance clinique
- Administration en dose unique 1cp/j

Inconvénients

- Élimination exclusivement rénale

Néphrotoxicité? 3 études contrôlées:

Insuffisance rénale et anomalies tubulaire proximales comparables sous placebo et sous ténofovir quelle que soit la dose administrée 75-150-300 mg/j

Tenofovir

Anomalies rénales décrites

- Survenues en moyenne après 7 mois de traitement
- Réversibles en 4 à 8 sem à l'arrêt du ténofovir
- Insuffisance rénale
- Atteinte tubulaire: glycosurie, protéinurie modérée, hypophosphoremie

Biais

- Association du ritonavir à faible dose (*booster*).
- Insuffisance rénale chronique sous-estimée
 - conséquence d'un surdosage?

Tenofovir

Plus de 200 000 patients ont maintenant
bénéficié d'un traitement par ténofovir.

Estimation de la fréquence des complications:
19%

Tenofovir

Facteurs liés au médicament

- Dose
- Durée
- Voie d'administration
- Adaptation posologique
 - Clairance 50-80 ml/min 1cp/24h
 - Clairance >30 ml/min 1 cp/48h
 - Clairance <30 ml/min : 1cp/72 ou 96 heures

Facteurs liés au patient

- Age
- IRC sous jacente
- Maladies rénales associées
- Hypoperfusion rénale (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique)
- Etats de déshydratation, Acidose, hypokaliémie, carence en magnésium,
- Transplantation rénale, Néphrotoxicité intrinsèque,
- Expositions répétées
- Interactions médicamenteuses: autres INTIs, ritonavir+)
- Utilisation combinée ou rapprochée dans le temps de nephrotoxiques (AINS++)

Bilan préliminaire

- Mesure du DFG
 - Pas de mesure de la créatinine
 - clairance MDRD > Cockcroft

Données		Résultats		
Créatininémie (μM)	123 pour MDRD et Cockcroft	MDRD abrégée	63 ml/min/1.73m ²	
Age (années)	32 pour MDRD et Cockcroft	Cockcroft	65 ml/min	
Sexe (F=2, M=1)	1 pour MDRD et Cockcroft	soit	Cockcroft corrigé	67 ml/min/1.73m ²
Ethnie (W=1, B=2)	1 pour MDRD	Surface corporelle m ²	1,66	
Poids (kg)	60 pour Cockcroft			
Taille (cm)	165 pour Cockcroft et surface corporelle			

Du Bois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight are known. Arch Intern Med. 17:863; 1916.

Cockcroft DW. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 16:31; 1976.

Levey AS. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation from the MDRD study group

Levey AS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol. 11:155A sept.; 2000.

Bilan préliminaire

- Bandelette urinaire Multistix
 - Protéinurie, glycosurie
- Glycémie sanguine
- Ionogramme avec Bicar, K et AcUrique
- Bilanphospho-calcique
 - Phosphorémie (à jeun)
 - Calcémie
 - Phosphatases Alcalines

Si bilans anormaux: compléter l'enquête métabolique rénale (PTH, 25OHD3 et urines +++) avant l'INTI

S'assurer de l'absence d'interaction avec le reste du traitement

Surveillance

- Fréquence 1-3 mois en fonction du bilan initial
- BU: protéinurie, glycosurie
- Ionogramme, créatinine, glycémie, uricémie, phosphore

Surveillance

N'implique par l'arrêt mais une exploration métabolique rénale

- Hypophosphorémie 0,30-0,60 mmol/L
- Hypokaliémie ou acidose métabolique isolée
- Protéinurie seule ou avec glycosurie
- Syndrome polyuro-polydypsique inexplicé
- Apparition de douleurs osseuses diffuses ou d'une ostéopénie
- Insuffisance rénale modérée
 - Δ DFG 20-30 % / contrôle précédent

Surveillance

Indication d'interruption thérapeutique

Extrapolation du Groupe ICAR

- Hypophosphorémie $< 0,30\text{mmol/L}$
 - absence de cause patente)
- Sd de Fanconi confirmé, partiel ou complet
- Insuffisance rénale évolutive
 - Δ DFG $> 30\%$ / contrôle prec
- Diabète insipide néphrogénique

Correction

- Acidose tubulaire proximale
 - Supplémentation parentérale en bicarbonates (1-2 mmol/kg/j
 - Objectif $\text{HCO}_3 > 15$ mmol/L
 - Risque d'aggravation de l'hypokaliémie: corriger les 2 en parallèle
 - Apport oral dès que possible : Vichy St Yorre
- Hypokaliémie
 - Supplémentation parentérale puis orale
 - Objectif $\text{K} > 3$ mmol/L et disparition des signes ECG.
 - Objectif final $> 3,5$ mmol/L
 - Continuer au moins 2 mois (déplétion cellulaire)

Correction

- Hypophosphorémie
 - Supplémentation orale ou parentérale
 - Phosph > 0,3 mmol/l
 - Prévenir l'ostéomalacie +++ : calcitriol+ (permet aussi de traiter l'hypocalcémie).
 - Surveillance rhumatologique !!
 - Consommer des laitages et protéines animales
 - bénéfique pour l'hypo-aminoacidémie)
 - Continuer au moins 2 mois (déplétion cellulaire)

Inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

- *Delavirdine*, DLV, Rescriptor
- Efavirenz, EFV, Sustiva
- Névirapine, NVP, Viramune

Delavirdine

- Essais de Phase II et III
 - Hyperkaliémie
 - Hyperuricémie
 - Hypocalcémie
 - Hyponatrémie
 - Hypophosphatémie
 - Insuffisance rénale
 - Hématurie, protéinurie
 - Lithiases
- Pas de données cliniques...

Inhibiteurs de la protéase (IP)

- Amprénavir, APV, Agénérase
- Atazanavir, ATZ, Reyataz
- *Indinavir*, IDN, Crixivan
- Lopinavir/Ritonavir, LPV/r, Kaletra
- *Nelfinavir*, RTV, Norvir
- *Ritonavir*, RTV, Norvir
- *Saquinavir*, SQH , Invirase - Fortovase

Cristallurie



Cristallurie

- Cristallurie médicamenteuse
 - Concentration urinaire accrue
 - Défaut d'hydratation
 - Faible solubilité
 - Faible pouvoir de dissociation des cristaux

Ritonavir et Saquinavir

- Phases I et II – utilisation prolongée
 - Lithiases urinaires 0,1 et 2%
 - Glycosuries
 - Polyuries
 - hématuries
- Clinique
 - Insuffisance rénale aiguë précoce 8 patients
 - Diminution de la clairance (800 mg/j) 6 patients

Ritonavir

8 patients

- IRA précoce
- Test de réintroduction 5/8
- Sd pancréatico-rénal 1/8
- 7/8 absence de syndrome glomérulaire
- Amélioration rapide à l'arrêt du traitement
- Hypothèse obstructive: cristaux médicamenteux intratubulaires
- Hypothèse hémodynamique : vasoconstriction intrarénale

Ritonavir et Saquinavir

6 Patients (4 VIH 2 et 2 volontaires sains)

Abaissement de la clairance de 106 à 78
ml/min/1,73m² après 3 jours de traitement par
Saquinavir

Analyse retrospective 87 patients Ritonavir

- IR significative

- Elevation de plus de 50% de la créat

13,7% des patients: diminution de la clairance de
116 à 71 ml/min

Indinavir

Lithiases

- Symptomatiques 2,5 – 12,4%
 - Délai de survenue 6 à 50 semaines
 - Colique néphrétique
 - Dysurie et fièvre 37%
 - Hématurie microscopique 90%
 - 82% radio- transparents
 - 18% radio-opaques – moins bonne évolution DFG

Indinavir

- 20-30% Cristallerie médicamenteuse
 - Faible solubilité de l'indinavir en milieu alcalin
- 5% SFU (Htu) ou lombalgies sans lithiase identifiable
- 8% symptomatiques
- 3% identification d'une lithiase radiotransparente
- 13% IR après 200 jours de traitement
 - administration concomittante d'autres nephrotoxiques
 - PBR cristaux dans les tubules et réaction inflammatoire
 - IR séquellaire possible
 - 70% de regression après l'arrêt du traitement (21 jours)

Indinavir

- Facteurs favorisants
 - Chaleur importante favorisant la deshydratation
 - Co-Infection HCV-HIV (37% vs 14%)
 - Hémophilie (50% vs 17%)
 - pH urinaire alcalin
- Prévention
 - Boissons > 2l/j – l'acidification systématique n'est plus recommandée
 - Débit urinaire > 150 ml/h dans les 3 heures suivant chacune des prises
 - Acidification des urines en cas de lithiase identifiée (coca, vit C)

Nelfinavir

- Phase II et III
 - Hyperuricémie
 - Calculs rénaux
 - Anomalies urinaires

Pas de données en clinique...

2 grands types de complications

INTI

IP

Tubulopathie proximale

Lithiase

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale

Prévention

Prévention

correction

correction

	IRA	Cristallurie	Tubulopathie	IRC
Tenofovir	NTA		oui	
Didanosine	oui		oui	
Zalcitabine		oui		
Ritonavir	oui	oui		
Saquinavir	oui	oui		
Indinavir	NIA	oui		oui
<i>Cidofovir</i>	NIA		oui	oui

Néphropathies indirectement liées au VIH

- Pathologies liées au FDRCV
 - Tabagisme
 - Utilisation d'IP et d'INTI: sd de lipodystrophie
 - Insulinorésistance – diabète
 - Atherome vasculaire
 - protéinurie

Cas clinique

- Bilan minimal à réaliser chez un patient de 32 ans VIH 1, hypertendu, tabagique, avant de débiter un traitement par Tenofovir (Viread)?

- Clinique

- Prise de médicaments néphrotoxiques

- Troubles digestifs?

- Deshydratation extracellulaire

- TA, pli cutané, perte de poids

- Bilan sanguin
 - Ionogramme
 - Créatinie, Cockcroft ou MDRD
 - Uricémie
 - Glycémie
 - Calcium, phosphore, PAL

- Bandelette urinaire
 - Glycosurie
 - Protéinurie

Résultats

- Perte de poids 5 kgs en 2 mois
- Clairance MDRD: 50 ml/min
- Protéinurie 2X

- Prescription avec adaptation thérapeutique?
- Bilan complémentaire avant prescription?
- Surveillance?

Bilan complémentaire avant prescription

- Bilans précédents
 - Protéinurie?
 - Protides et albumine sériques
 - Bilan métabolique
 - Protéinurie des 24 heures
 - Phosphaturie

Résultats

- Protéinurie 0,5 gr/24h, déjà présente sur les bilans précédents
- Pas d'autres anomalies urinaires
- Que faites-vous?

Conduite à tenir

– Rehydratation per os

Apport de sel alimentation, vichy St Yorre

– Arrêt du tabac et contrôle tensionnel

– Adaptation thérapeutique du Viread 1cp/48h

– Surveillance mensuelle puis tous les 3 mois si stable

- Iono urée créatinine, glycémie, uricémie, bilan P-Ca
- Iono u, uricosurie, glycosurie, protéinurie/24h, Pu
- En cas d'anomalie, espacement des doses et consultation néphrologique

Suite....

- Bilan rénal stable Ptu 0,3- 0, 5 gr/24h
- Introduction de Norvir?
- Introduction à la posologie de 600 mg 2 fois par jour?
- Précautions particulières?

- Risque de potentialisation de la néphrotoxicité du Viread
- Hydratation importante > 2 l/jour
- Augmentation de la fréquence de surveillance à tous les mois, jusqu'à stabilisation du bilan

Evolution

- Après 10 mois de traitement, apparition d'une hypophosphoremie à 0,6 mmol/l, et d'une protéinurie à 1gr/24 heures,
- Pas d'hématurie, pas de douleur de colique néphretique,
- Que faites -vous

- Examen clinique
- Bilan biologique complet
- Suppression des facteurs de risque
 - Autre nephrotoxiques?
 - Potentialisation par le Norvir?
- Rehydratation ++

- Dégradation de 25% du DFG
- Apparition d'une Hypophosphorémie sévère à 0,3 mmol/l
- Glycosurie eu-glycémique
- Que faites-vous?

- Arrêt du Viread
- Supplémentation IV puis per os en phosphore
- Correction d'une acidose ou d'une hypokaliémie éventuelle
- Surveillance
- En cas de nécessité de réintroduire le traitement, pas d'autre néphrotoxique, moindre posologie
1cp/72h

Cas clinique

- Patient de 44 ans
- VIH 1 , VHC positif ancien
- Bilan avant prescription d'un anti-retroviral
 - Protéinurie 2gr/24h
 - Hématurie microscopique

Que faites vous?

- Adaptation posologique
- Consultation néphrologique?
- Contre indication à un INTI?

- Consultation néphrologique
 - Protéinurie en rapport avec une charge virale élevée
 - VHC? (cryoglobulinémie?)
 - VIH?
 - Indication de PBR avant traitement
 - PBR: confirmation d'une HSF en rapport avec le VIH
 - Feu vert pour prescription d'INTI, mais surveillance rénale très rapprochée

Conclusions

- Plus que le potentiel néphrotoxique d'un anti-rétroviral, ce sont les facteurs associés qui sont déterminants
- Interrogatoire, examen clinique et bilan préliminaire limitent considérablement les risques néphrotoxiques
- Actuellement, la plupart des complications sont réversibles à l'arrêt du traitement