



Infection par le VIH et insuffisance rénale: le point de vue de l'infectiologue

Dr David REY, Hôpitaux Universitaires Strasbourg

10 juin 2015

Liens d'intérêt

- Membre de Board: Gilead
- Orateur: Mylan, Abbott
- Congrès: Gilead, BMS, MSD,

INTRODUCTION

Pourquoi parler « rein et VIH »

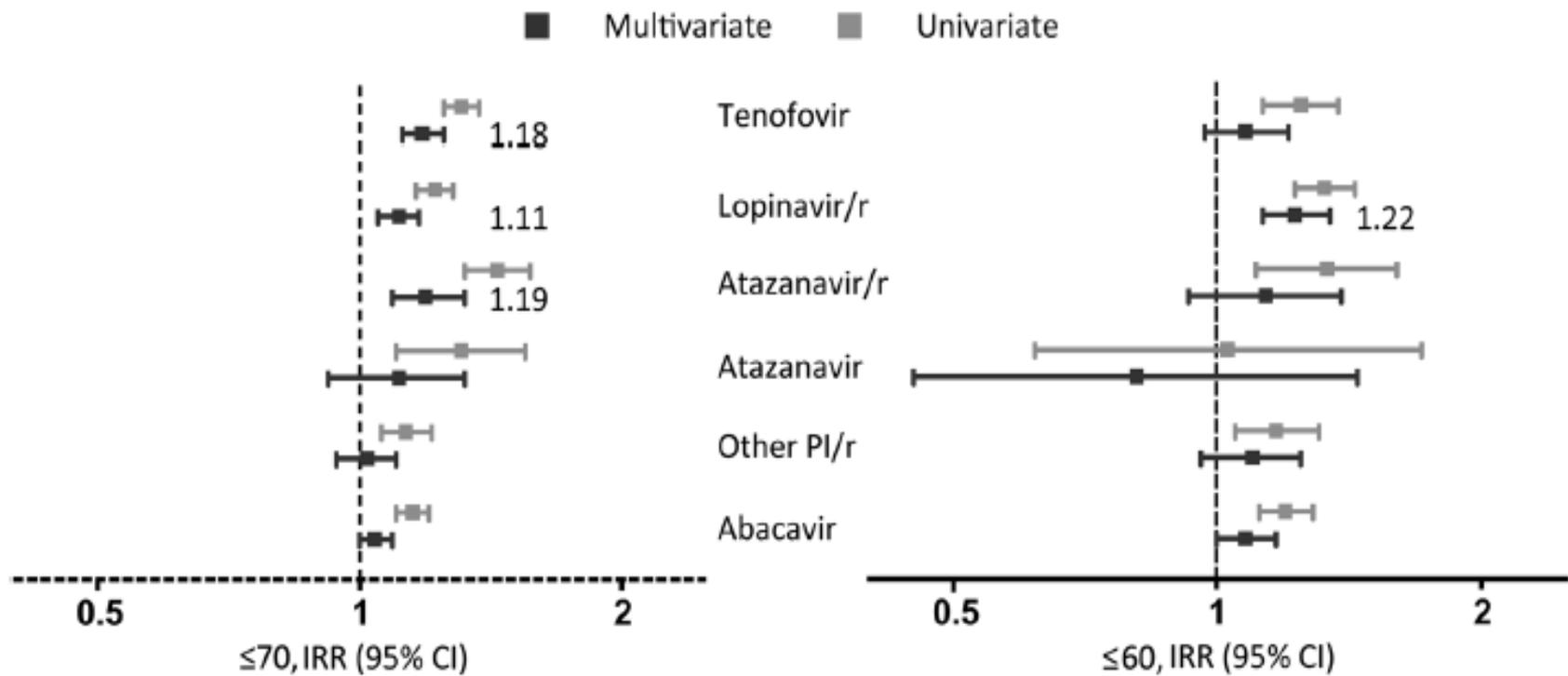
- Incidence de l'insuffisance rénale chez les PVVIH reste stable
- Prévalence:
 - insuffisance rénale: 5-9%
 - maladie rénale chronique: 15-20%
- Diminution néphropathie associée au VIH
- Mais émergence d'atteintes rénales nouvelles
 - comorbidités
 - vieillissement de la population
 - exposition cumulée à certains ARV

Toxicité rénale des antirétroviraux

ARV et baisse de la fonction rénale

- Cohorte D:A:D = 49 734 personnes
- **22 603 avec ≥ 3 mesures de DFG, et DFG > 90 ml/min à l'inclusion**
 - 468 (2,1%) progressent vers DFG < 70 ml/min
 - 131 (0,6%) progressent vers insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min)
 - Suivi médian de 4,5 ans
- **Analyse multivariée:**
 - Exposition cumulée au TDF et ATV/r associée à DFG < 70 ml/min
 - Exposition cumulée à LPV/r associée aux 2 critères

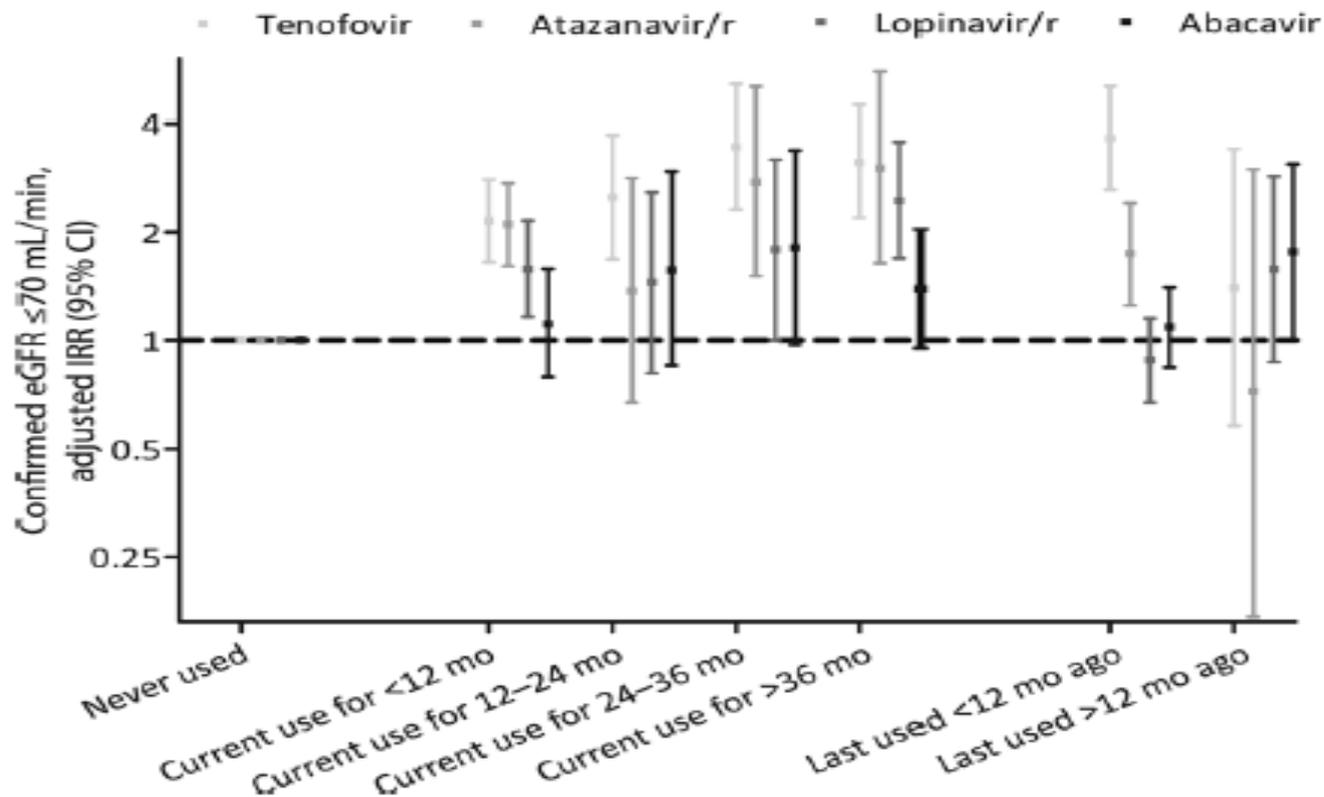
ARV et baisse de la fonction rénale



Confirmed eGFR, mL/min Ryom et al, J Infect Dis 2013;2017:1359-69

ARV et baisse de la fonction rénale

Exposition cumulée
aux ARV et
réversibilité



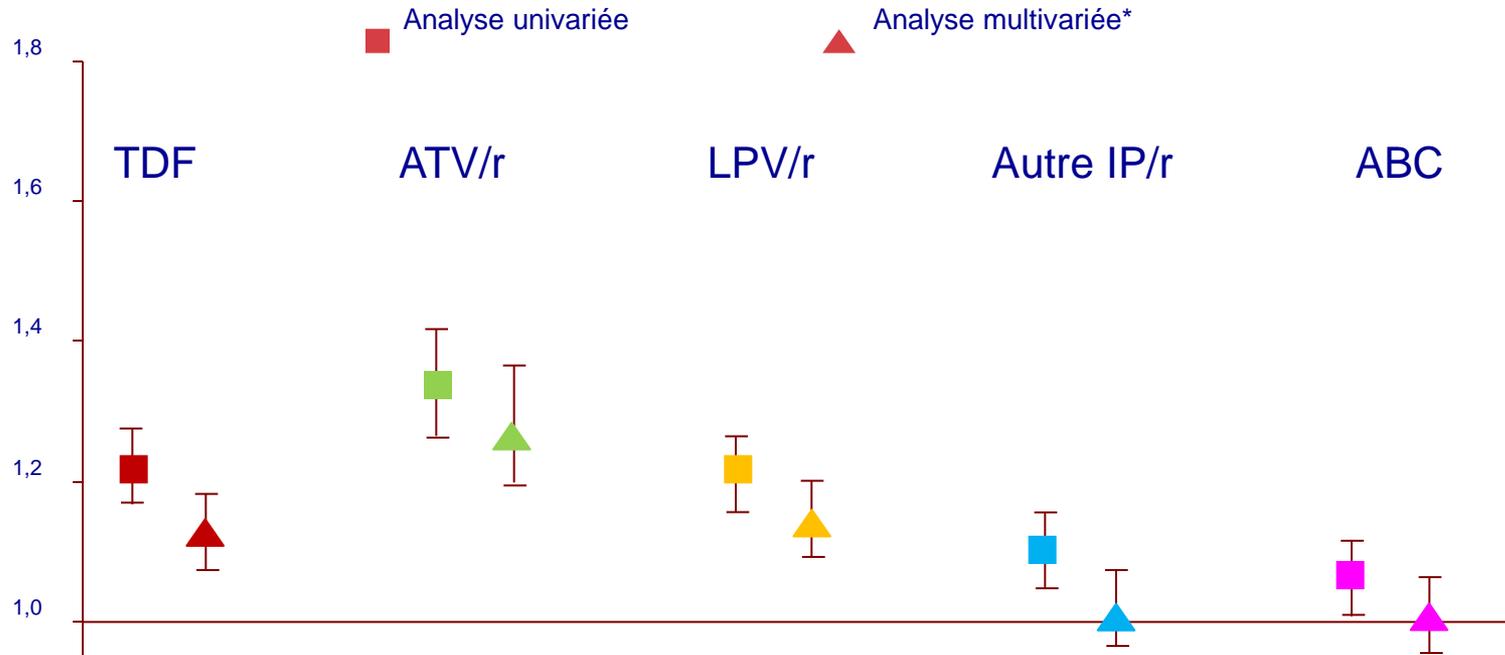
ARV et risque rénal (actualisation D:A:D)

- Cohorte D:A:D = 23 560 patients avec DFG > 90 ml/min
- Suivi jusqu'à DFG < 60 ml/min
 - Incidence insuffisance rénale: 0,9% (210 personnes, médiane suivi = 6,3 ans)
- Analyse par régression de Poisson pour estimer incidence IR associée à l'exposition cumulée à TDF, ATV/r, LPV/r, autres IP/r, ABC

Mocroft A, CROI 2015, abstract 142

ARV et risque rénal (actualisation D:A:D)

Insuffisance rénale chronique : rapport de taux d'incidence par année supplémentaire d'exposition (IC 95 %)



Mocroft A, CROI 2015, abstract 142

ARV et risque rénal (actualisation D:A:D)

Insuffisance rénale chronique : rapport de taux d'incidence selon la durée d'exposition (IC 95 %), analyse multivariée

	TDF	ATV/r	LPV/r
1 an	1,12 (1,06 - 1,18)	1,27 (1,18 - 1,36)	1,16 (1,10 - 1,22)
2 ans	1,25 (1,12 - 1,39)	1,61 (1,40 - 1,84)	1,35 (1,21 - 1,50)
5 ans	1,74 (1,33 - 2,27)	3,27 (2,32 - 4,61)	2,11 (1,62 - 2,75)

Pas de puissance / suivi suffisants pour ATV non boosté et DRV/r

Mocroft A, CROI 2015, abstract 142

Impact de la concentration plasmatique de TDF

- Étude rétrospective: 163 patients sous traitement avec TDF, et mesure concentration résiduelle

TABLE 1. Distribution of Common Renal Impairment Risk Factors According to Ctrough-TDF at the Time of TDF Concentration Determination (T1)

Median (IQR) or Percentage (When Indicated)	LL Group (n = 19)	NL Group (n = 60)	HL Group (n = 84)
Age, yrs	48 (43–51)	46 (41–51)	47 (42–52)
Females, %	21.1	30.0	32.1
BMI, kg/m ²	21.3 (17.8–23.0)	22.4 (19.8–25.6)	21.0 (19.6–23.3)
Corporal surface, m ²	1.76 (1.62–1.87)	1.78(1.65–1.94)	1.74 (1.59–1.85)
ART-regimen, %*			
TDF + NRTI + IP	73.7	56.7	63.1
TDF + NRTI + NNRTI	0	25.0	13.1
TDF exposure, mo	26.1 (3.3–42.3)	19.2 (6.0–50.4)	18.1 (2.6–46.2)
Hypertension, %	15.8	13.3	14.5
Diabetes, %	10.5	13.3	16.7
PCR HCV+, %	36.8	27.1	22.6
CDC stage, %†			
A	21.1	33.3	28.6
B	36.8	56.7	32.1
C	42.1	10.0	39.3
Nadir CD4, per mm ³	164 (32–253)	159 (75–258)	141 (63–241)
HIV VL	1.6 (1.6–1.6)	1.6 (1.6–2.4)	1.6 (1.6–1.75)
VL <40 copies/mL	78.9	68.3	65.5

LL, NL, and HL groups correspond to patients with Ctrough-TDF <40, between 40 and 90, and >90 ng/mL, respectively.

**P* < 0.017 and †*P* < 0.001 between groups.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; VL, viral load.

Poizot-Martin I et al, J AIDS 2013;62:375-380

Impact de la concentration plasmatique de TDF

TABLE 2. Changes in Renal Parameters Between the Time of TDF Introduction (BL) and Time of TDF Concentration Determination (T1) (Univariate Analysis)

Parameters, Median (IQR)	LL Group, n = 19	NL Group, n = 60	HL Group, n =84	P
Time of exposure to TDF, mo	26.1 (3.8–51.1)	19.7 (10.8–50.4)	21.9 (5.1–46.5)	NS
Phosphoremia* at T1, mmol/L	1.03 (0.84–1.34)	1.12 (0.99–1.28)	1.04† (0.89–1.19)	0.028
CG formula				
BL-GFR, mL/min	99.92 (75.2–119.4)	106.9 (92.4–122.2)	93.7 (78.1–111.6)	0.038‡
BL-GFR <60 mL/min, %	5.9	5.7	2.6	NS
T1-GFR, mL/min	103.8 (83.4–126)	104.8 (90.9–124.8)	85.9§ (65.5–103.3)	<0.001
T1-GFR <60 mL/min, %	10.5	6.7	11.9	NS
Delta GFR, mL/min	5.2 (–4.1 to 12.4)	–2.4 (–10.3 to 8.7)	–8.5 (–17.2 to 1.1)	<0.001

LL, NL and HL groups correspond to patients with C_{trough}-TDF <40, between 40 and 90, and > 90 ng/mL, respectively.

*Determination in fasting state; normal values between 0.78 and 1.53 mmol/L.

†P = 0.008 versus group 2.

‡NS when GFR was assessed by MDRD or CKP-EPI formula.

§P < 0.001 between T1 and baseline measurements.

NS, not significant.

ARV et facteurs de risque classiques

- **Cohorte Aquitaine**
 - 4350 patients avec DFG > 60 ml/min
 - médiane de suivi de 5,8 ans
- **209 patients développent une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min confirmé à 3 mois d'intervalle)**
 - Incidence = 0,95 pour 100 patients-années
 - médiane du déclin annuel = 9 ml/min

ARV et facteurs de risque classiques

- **Facteurs associés à incidence d'IR plus élevée (analyse multivariée):**
 - âge (> 60 ans vs < 45 ans: IRR = 2,6)
 - sexe féminin (IRR = 2,2)
 - diabète (IRR = 1,9)
 - HTA (IRR = 1,6)
 - Hyperlipémie (IRR = 1,6)
 - Lymphocytes CD4 actuels < 200/mm³ (IRR = 2,6)
 - stade C (IRR = 1,5)
 - DFG à l'inclusion < 80 ml/min (60-70 ml/min: IRR = 15,8 et 70-80 m:/min: IRR = 7,1)
 - Exposition au TDF (IRR = 2)
 - TDF > 12 mois: risque d'IR avec IP de 3, vs 1,3 sans IP

Bénéfice du changement d'ARV

- Étude japonaise
 - 96 patients initient un traitement ARV (81 H, 15 F)
 - changement d'ARV: 55 chez 39 patients

Tanaka H et al, J Pharm Pharm Sci 2014;17:316-323

Bénéfice du changement d'ARV

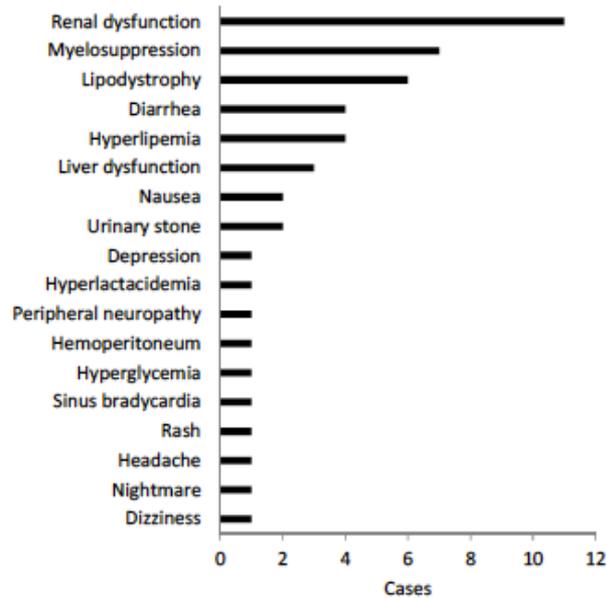


Figure 3. Adverse effects necessitating HAART regimen change.

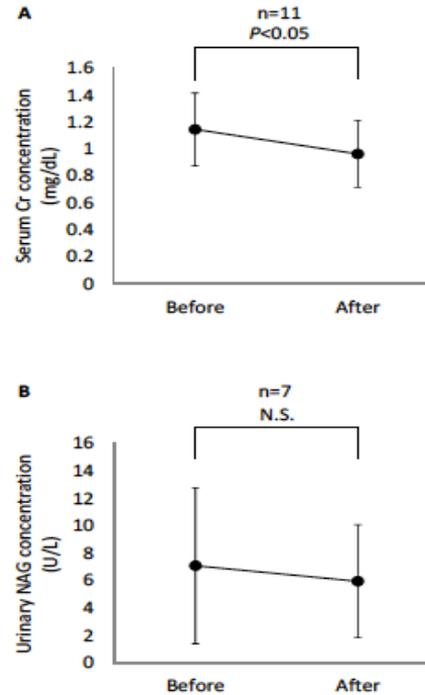
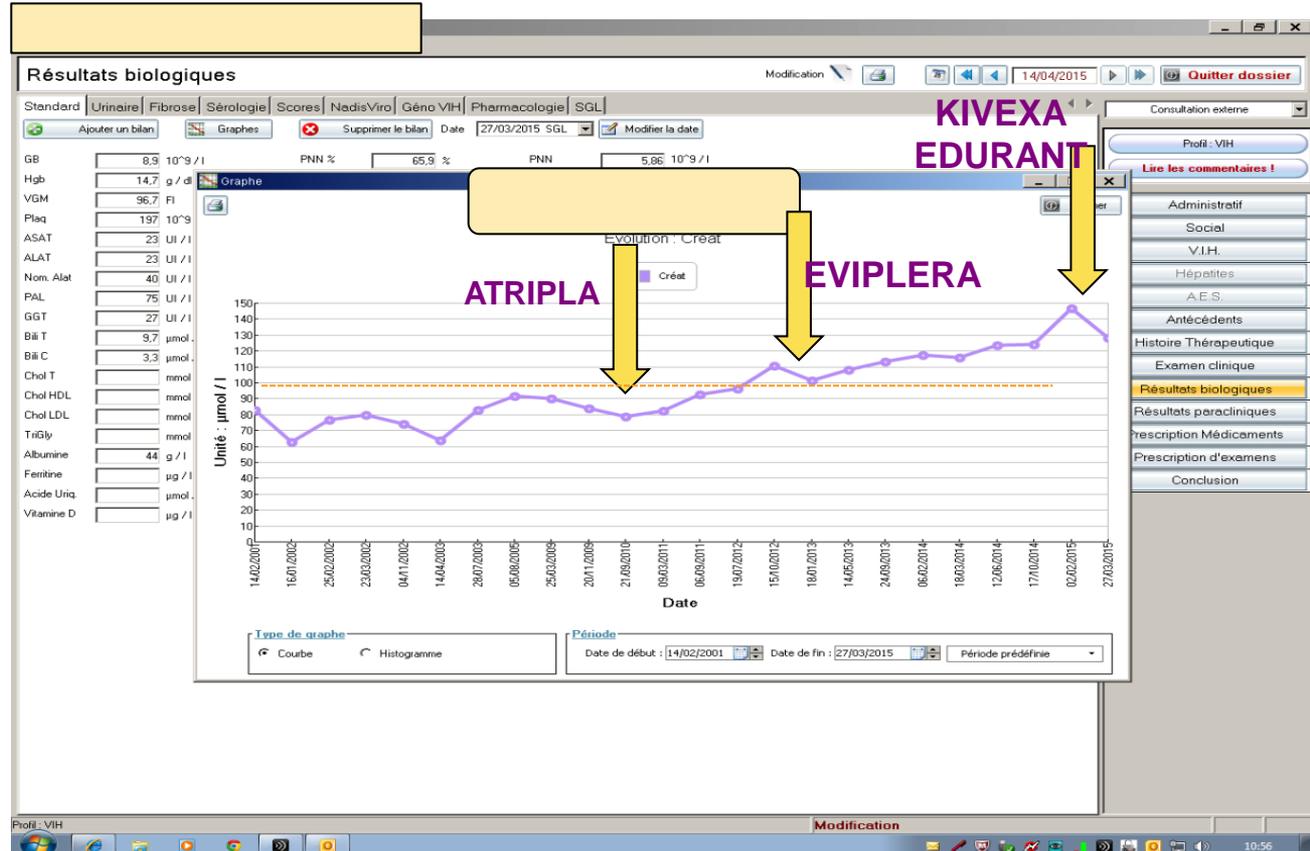


Figure 4. Comparison of serum Cr concentration (A) and urinary NAG concentration (B) before and after regimen change. mean±S.D. paired *t* test

Tanaka H et al, J Pharm Pharm Sci 2014;17:316-323

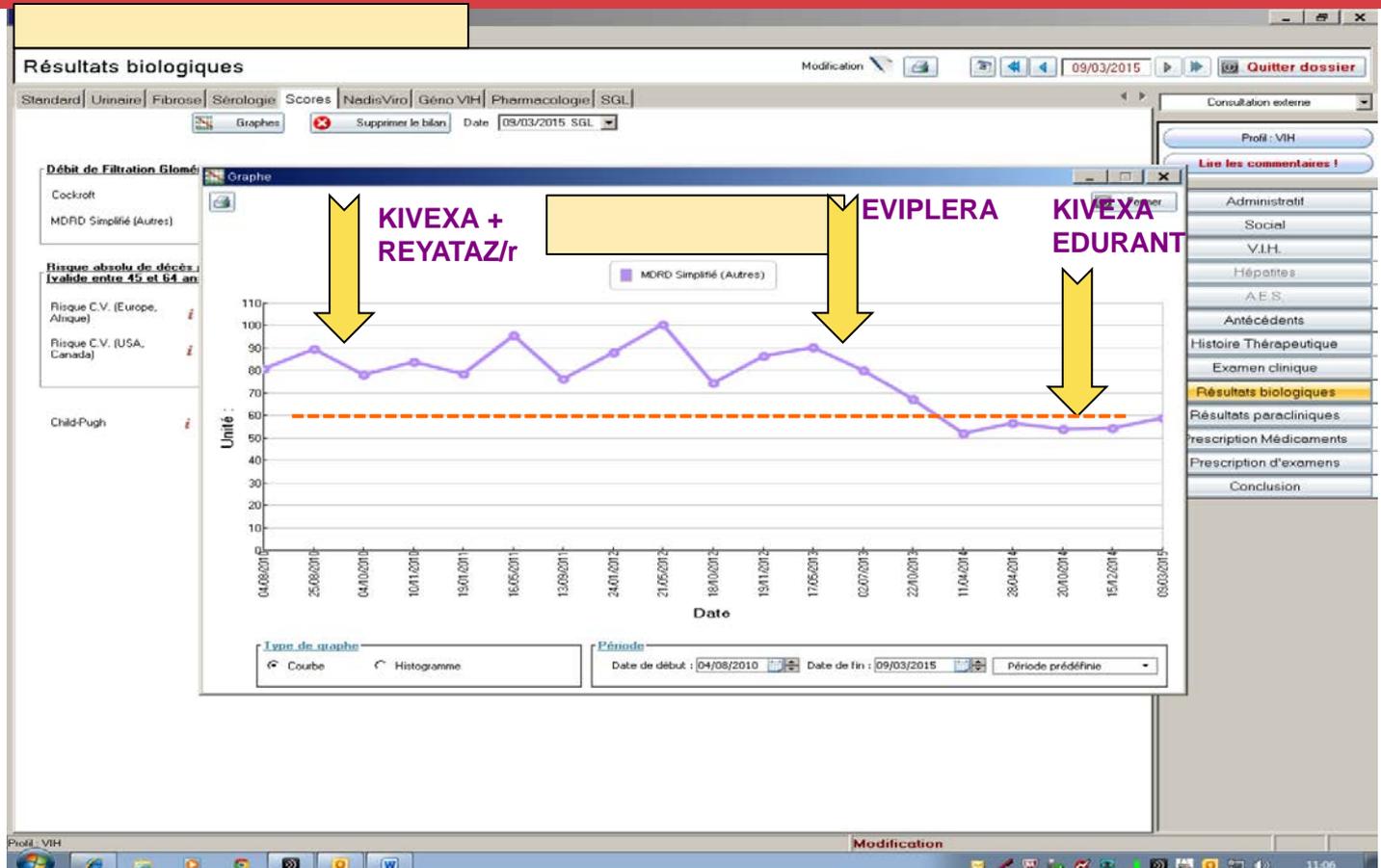
Cas clinique 1

- Homme
- 66 ans
- Pas de comorbidité



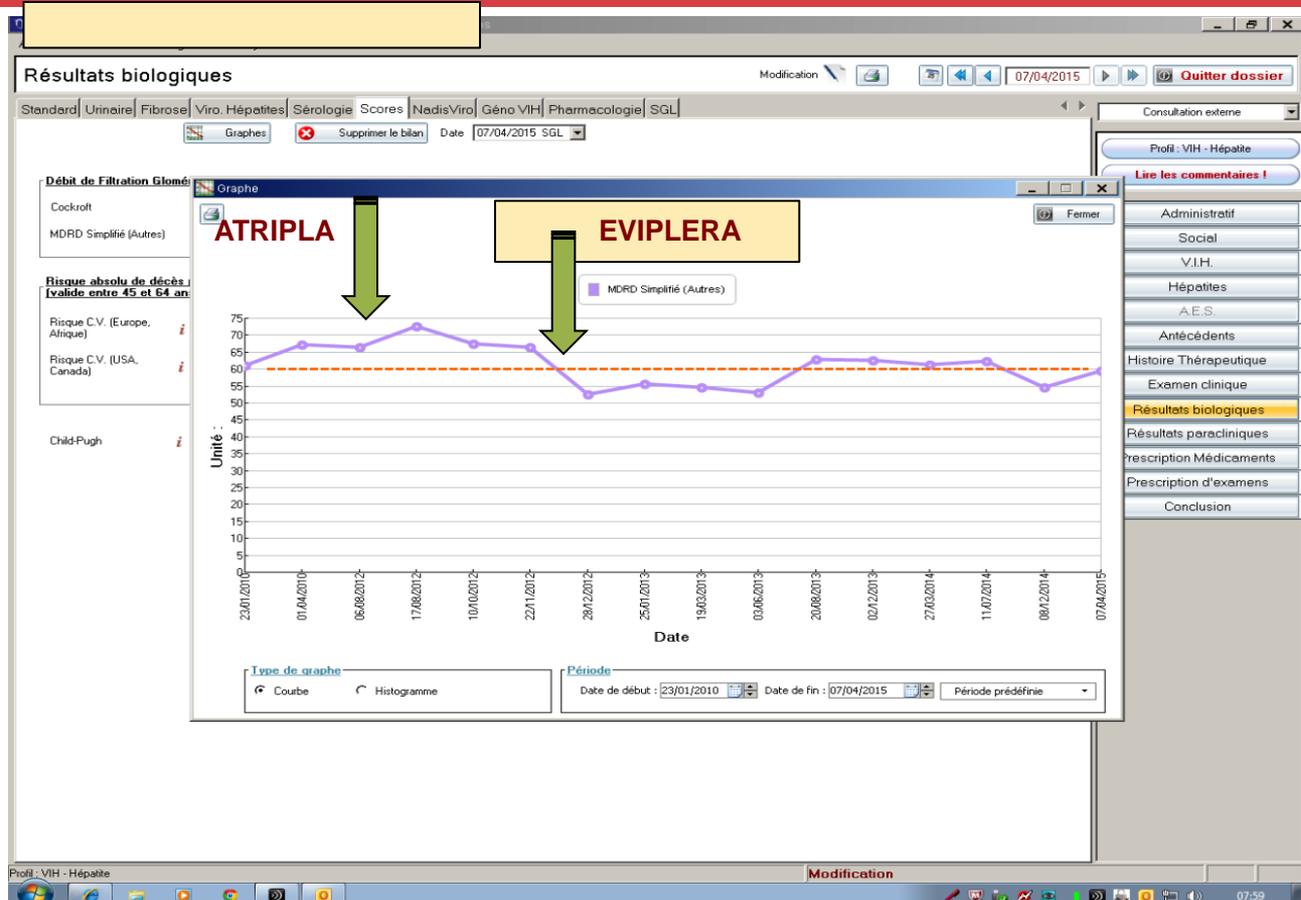
Cas clinique 2

- Homme
- 64 ans
- Pas de comorbidité



Cas clinique 3

- Homme
- 58 ans
- Co-infection VHB



Adaptation des doses des ARV éliminés par voie rénale

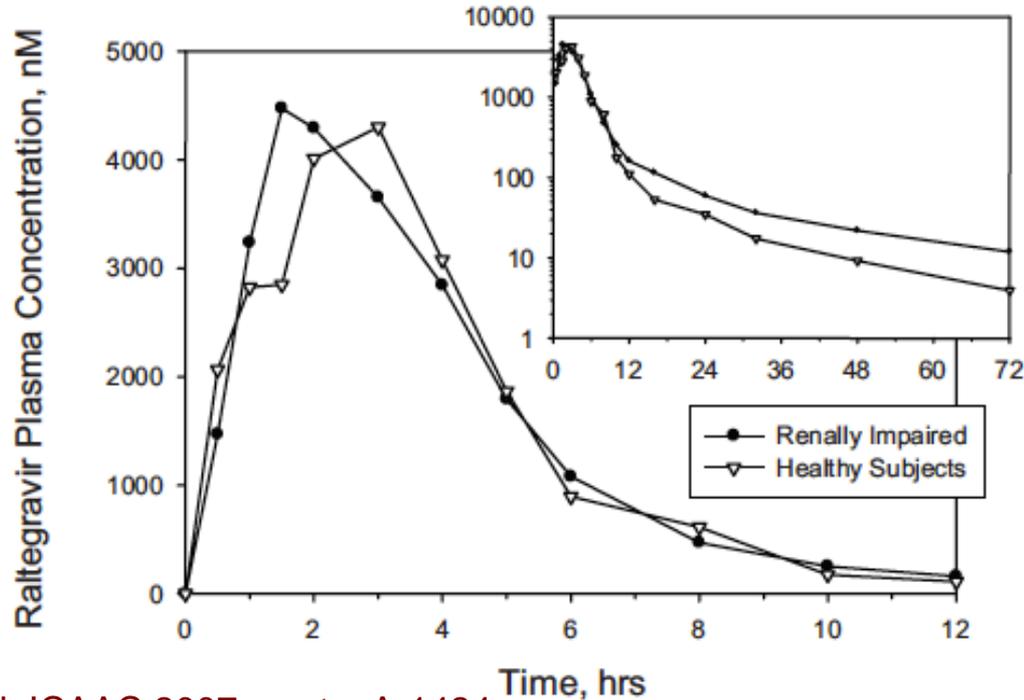
	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés
	> 50	30-49	10-29	< 10	
Didanosine ≥ 60 kg	400 mg/24 h ⁽¹⁾	200 mg/24 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h
< 60 kg	250 mg/24 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg /48 h	200 mg /72 h	200 mg /96 h	200 mg après séance de dialyse
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg puis 50 mg/24 h		50 mg/24 h après séance de dialyse
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h
TénofovirDF	300 mg/24 h	300 mg/48 h	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine	300 mg 1 fois/semaine après séance de dialyse

Coformulations

zidovudine + lamivudine, ou zidovudine + lamivudine + abacavir, ou abacavir + lamivudine	1cp/24 h	Non recommandé. Administrer zidovudine et lamivudine (et abacavir) en respectant les recommandations ci-dessus		
ténofovirDF + emtricitabine	1cp/24 h	1cp tous les 2j	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovirDF en respectant les recommandations ci-dessus	
Efavirenz + ténofovirDF + emtricitabine	1cp/24 h	Non recommandé		
Maraviroc + IP/r ⁽²⁾	150 mg x 2/j	150 mg x 2/j	Non évalué	
Maraviroc + autre ARV	300 mg x 2/j	300 mg x 2/j	300 mg x 2/j ⁽²⁾	300 mg x 2/j ⁽²⁾
Maraviroc + inducteur CYP3A	600 mg x 2/j	600 mg x 2/j	Non évalué	

Insuffisancerénale sévère et PK du raltégravir

Arithmetic Mean Raltegravir Plasma Concentration Profiles Following Single Oral Doses of 400-mg Raltegravir in Patients With Severe Renal Insufficiency and Matched Healthy Subjects (Inset = Semilog Scale)



Situation du transplanté rénal

Transplantation rénale et raltégravir chez les patients infectés par le VIH – Essai ANRS 153 TReVe



Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health

Pierre Louis (1787-1872), French physician. His greatest contribution to medicine was the development of the numerical method, forerunner to epidemiology and the modern clinical trial.



Unité mixte de recherche en santé n° 1136 (UMR-S 1136)
Directrice : Dominique Costagliola



- Essai multicentrique, national, prospectif, de phase III, de patients infectés par le VIH-1 en insuffisance rénale chronique terminale, de suivi clinique et immunologique après transplantation rénale
- Objectif principal:
 - Évaluation de l'incidence du rejet aigu clinique de greffe 6 mois après une transplantation rénale chez les patients infectés par le VIH recevant une trithérapie comportant du raltégravir

IP: Prof Ph Grimbert, Néphrologie – Transplantation, Hôp Henri Mondor

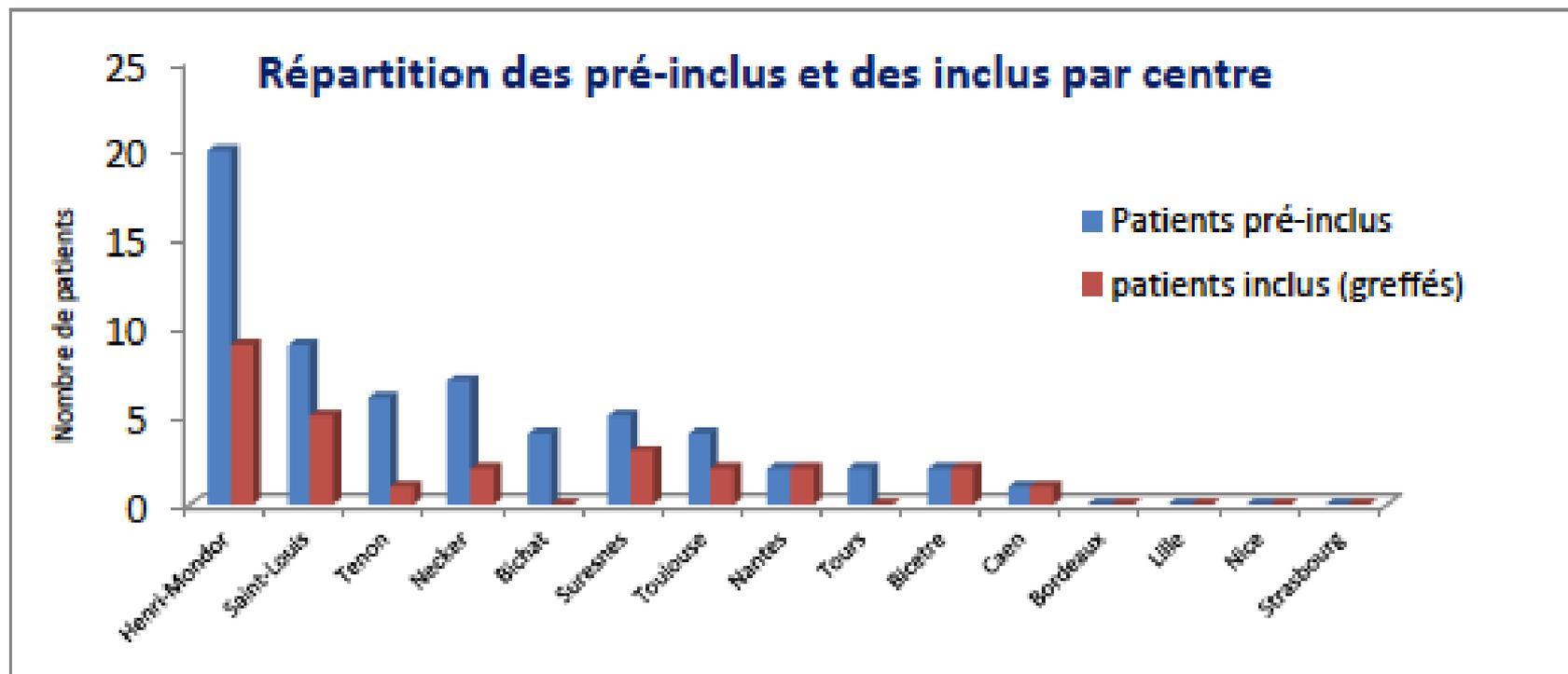
Critères d'inclusion

- Inscription sur la liste d'attente nationale d'une transplantation rénale (Agence de la Biomédecine), donneur cadavérique ou donneur vivant
- Patients infectés par le VIH-1 recevant une trithérapie antirétrovirale
- Critères immuno-virologiques au moment de la transplantation rénale :
 - charge virale indétectable (< 50 copies/mL)
 - et CD4 $> 200/\text{mm}^3$ depuis au moins 6 mois sous traitement

Schéma de l'essai

- Préinclusion au moment de l'inscription sur la liste nationale d'attente d'une transplantation rénale
- Inclusion le jour de la transplantation rénale
- Introduction d'un traitement immunosuppresseur et antirétroviral standardisés :
 - Immunosuppresseur à J0: induction par les anti-récepteurs de l'IL-2, Prograf, Cellcept et Cortancyl
 - Antirétroviral à J2: remplacement des inhibiteurs de protéase ou des INNTI par le raltégravir quand cela est possible (Annexe 9)
- Appréciation du critère principal à M6 (incidence du rejet aigu clinique défini selon les critères biologiques et histologiques)
- Suivi de 1 an

Transplantation rénale et raltégravir chez les patients infectés par le VIH – Essai ANRS 153 TReVe



27 patients inclus – 26 analysés

Transplantation rénale et raltégravir chez les patients infectés par le VIH – Essai ANRS 153 TReVe

- **EIG:**
 - 71 rapportés pour 22 patients
 - seulement 3 potentiellement liés au RAL
- **1 seul échec virologique**
- **Baisse des CD4 chez les patients sous thymoglobuline**
- **2 rejets aigus cliniques et 2 rejets aigus infra-cliniques**

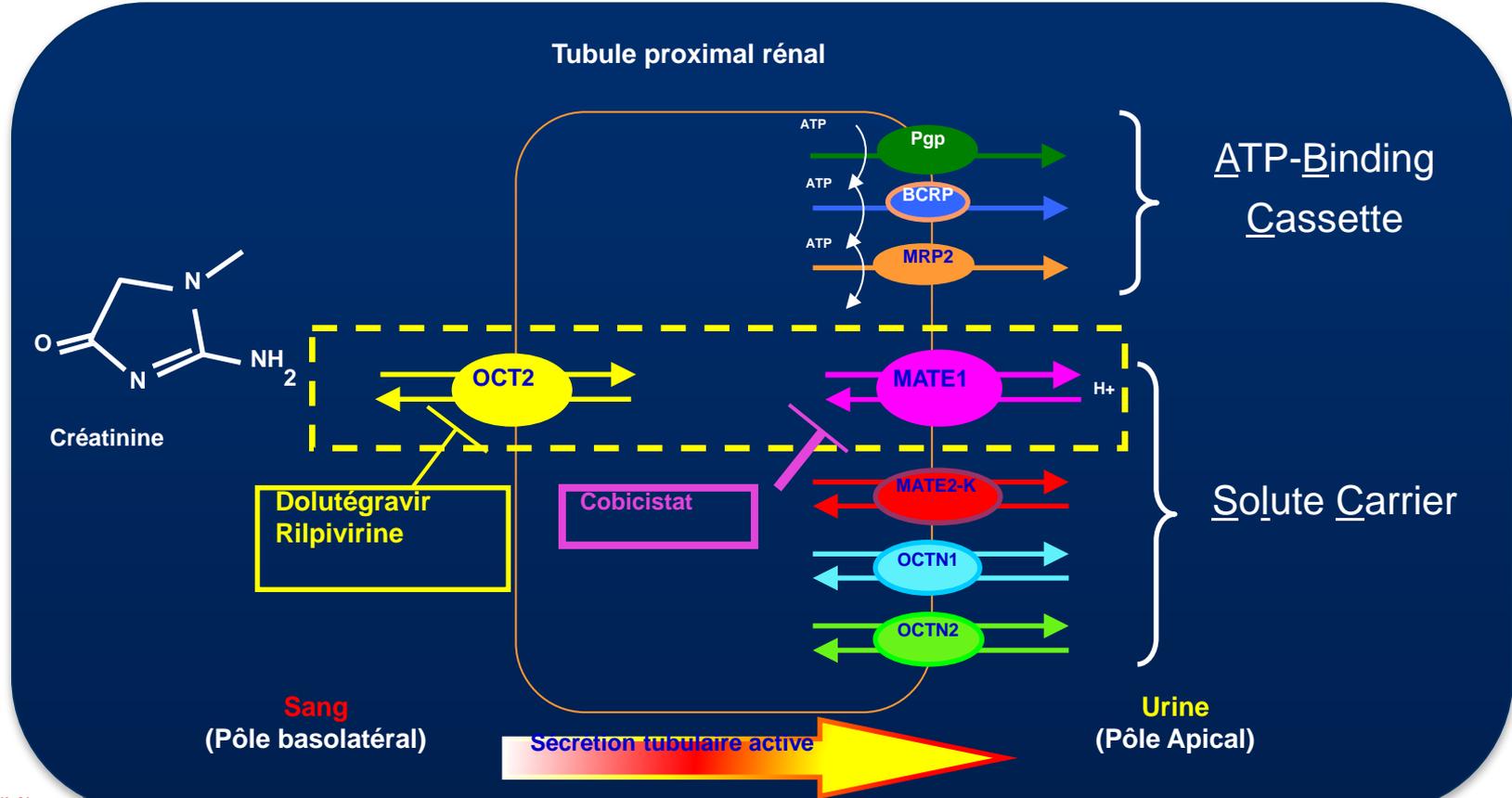
Interactions médicamenteuses

IS et voies métaboliques	Effet des antiviraux sur l'AUC des immunosuppresseurs associés et conduite à tenir				
	IP/r ou ATV associé au cobicistat	INNTI	raltégravir	téléprevir	bocéprevir
Ciclosporine CYP3A	Diminution de la dose de 4 à 5 fois, voire plus ¹ STP quotidien jusqu'à équilibre des concentrations résiduelles	Diminution modérée des concentrations avec efavirenz	Pas d'interaction	AUCx4 chez les volontaires sains ³ Expérience limitée	AUCx3 Posologie diminuée d'un facteur 2 à 3 ³ STP quotidien jusqu'à équilibre. Posologie de ciclosporine faible 25 mg 2x/j
Tacrolimus CYP3A	↗ AUC (10 à 100fois) ² STP quotidien jusqu'à équilibre. Posologie de tacrolimus très faible pouvant aller jusqu'à 0,2 ou 0,5 mg/ semaine	Association probablement possible avec etravirine mais non évaluée		AUCx70 chez les volontaires sains ³ Expérience limitée	AUCx17 chez les volontaires sains ³ Posologie diminuée d'un facteur 5 à 10 chez les patients transplantés ⁴ STP quotidien jusqu'à équilibre. Posologie de tacrolimus faible pouvant aller jusqu'à 0,5 mg/j ou 1j/2
Everolimus CYP 3A	Peu documenté STP rapproché		Pas d'interaction attendue	Pas de données	données patients limitées (↘ clairance de 52 %) et réduction des doses d'un facteur 2) ⁴ , STP quotidien de l'everolimus jusqu'à équilibre
Sirolimus CYP3A	Peu documentée STP rapproché			Pas de données	Pas de données

TRANSPORTEURS RENaux

NOUVEAUX ARV ET FONCTION RENALE

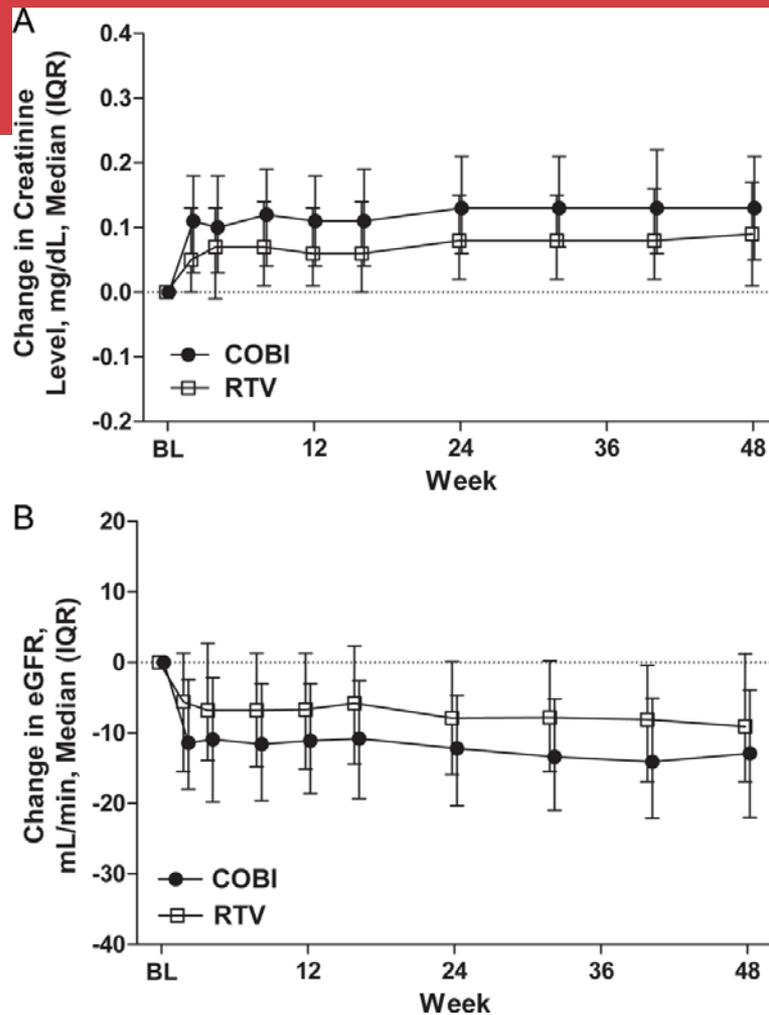
Transporteurs rénaux



Cobicistat et DFG

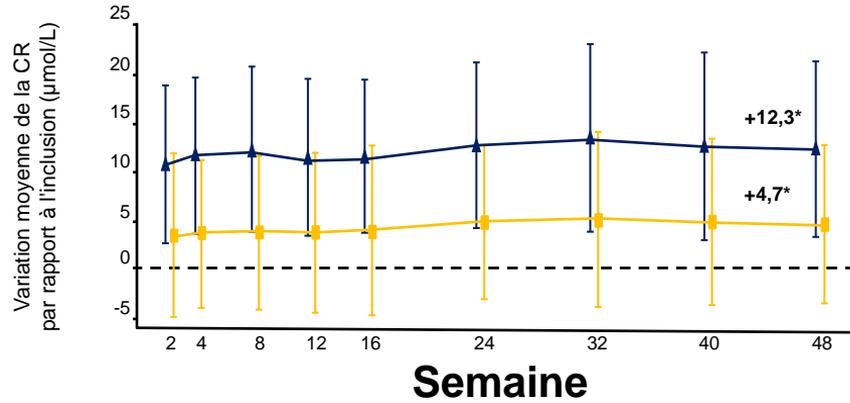
Figure 3. Change in serum creatinine level (A) and estimated glomerular filtration rate (eGFR; B) through week 48 of the study. Whiskers denote interquartile ranges (IQRs).

Gallant J et al, J Infect Dis 2013;208:32-39

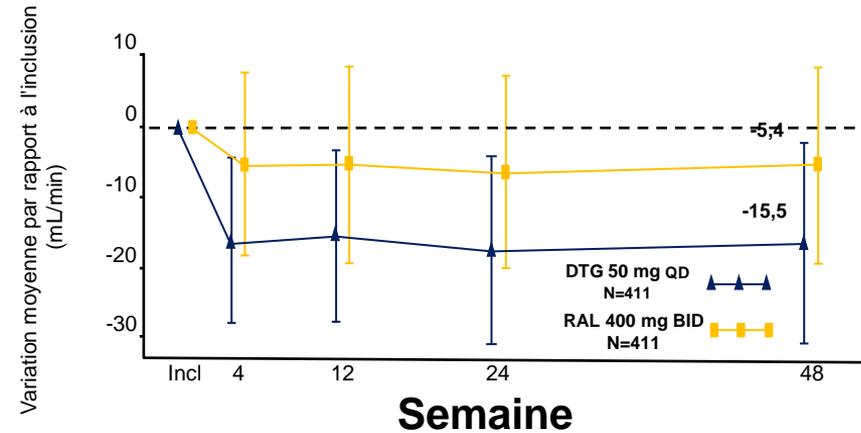


Dolutegravir et DFG

Variation de la Créat plasmatique, moyenne



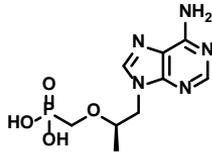
Variation de la clairance de la Créat, moyenne



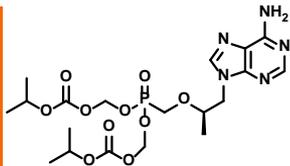
Raffi F, et al. Lancet 2013;381:735–43
Etude SPRING

Tenofovir alafenamide

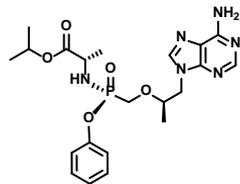
Tenofovir (TFV)



Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)



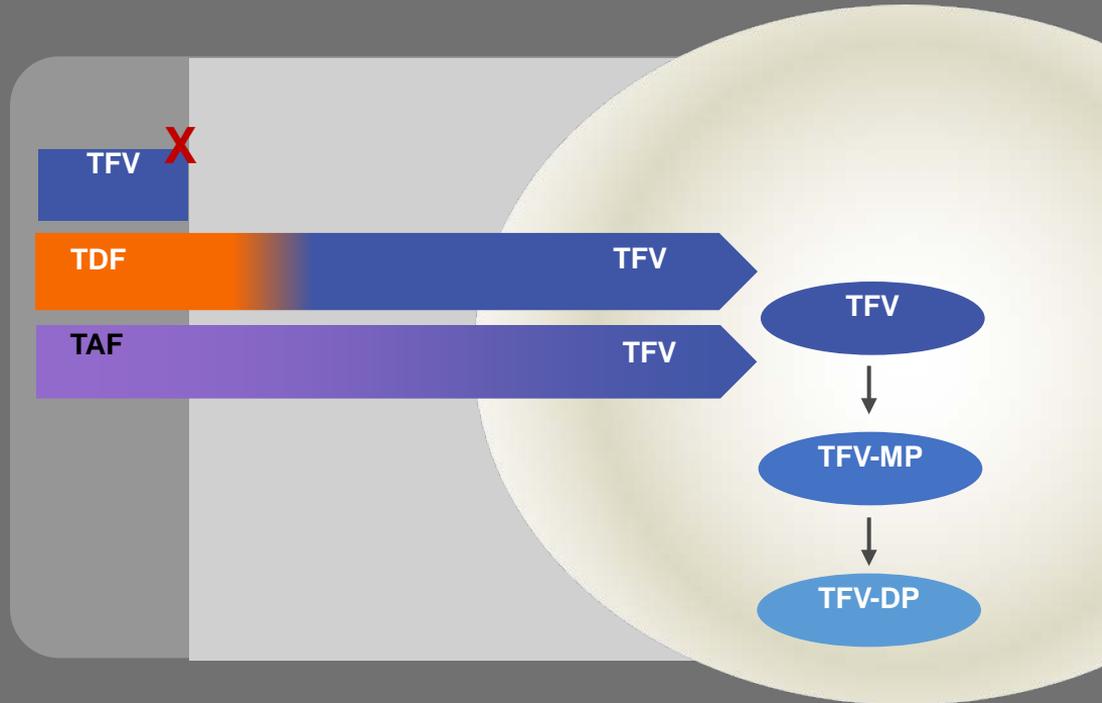
Tenofovir alafenamide (TAF)



Tube digestif

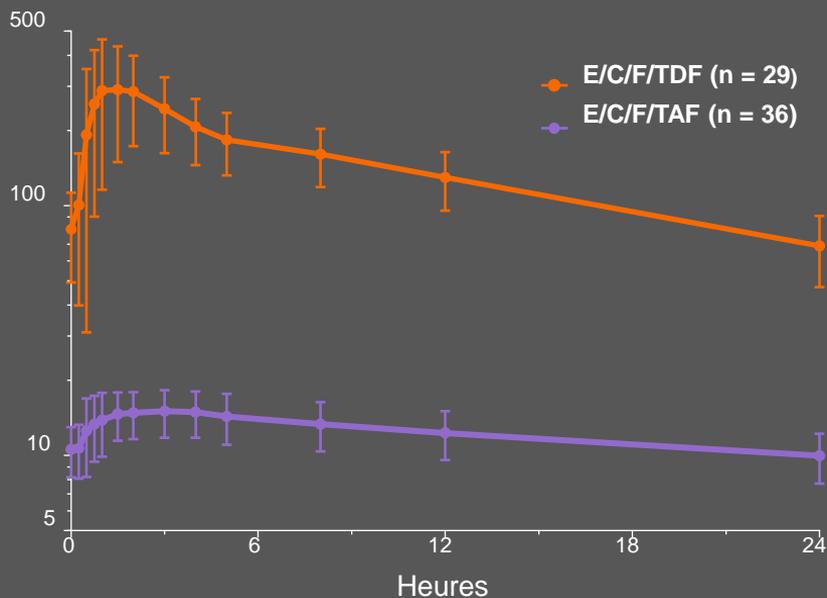
Plasma

Lymphocyte

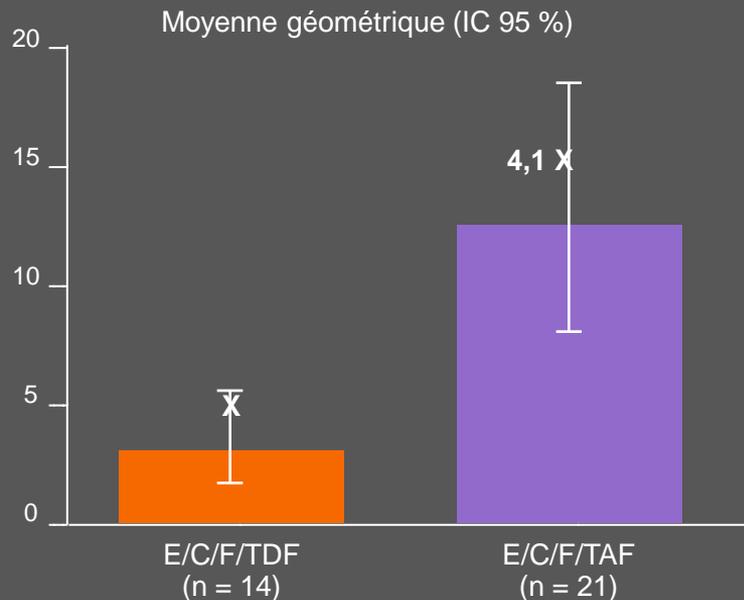


Tenofovir alafenamide

TFV dans le plasma (ng/ml), moyenne (SD)



TFV-DP intracellulaire, ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)



- Après administration de TAF 25 mg, les concentrations plasmatiques de ténofovir sont de 90 % inférieures à celles observées après administration de TDF 300 mg, avec conservation de l'activité antivirale

Recommandations

- **Surveillance fonction rénale après toute introduction d'ARV**
- **Permet de différencier**
 - Augmentation créatininémie par diminution de sécrétion tubulaire (nouveaux ARV)
 - Et dégradation fonction rénale (ARV, comorbidité, autre cause ...)
- **Explorer toute anomalie rénale chez une personne infectée par le VIH**
- **Adapter si nécessaire le traitement ARV**
 - Adaptation posologique
 - Arrêt TDF ...
 - Intérêt du TAF
- **Évoquer toxicité rénale des IP (exposition prolongée LPV/r, ATV/r)**
- **Adapter la prescription des ARV potentiellement néphrotoxiques aux autres facteurs de risque de maladie rénale**