

Adaptation posologique du Tenofovir (TDF) à la fonction rénale et à la concentration résiduelle

VIH 08

S.Bregigeon¹, C.Solas², O.Faucher¹, V.Rouget¹, C.Tamalet³, I.Poizot-Martin^{1,4}

¹Aix Marseille Univ, APHM Sainte-Marguerite, Service d'Immuno-hématologie clinique, ²Laboratoire de Pharmacocinétique et de toxicocinétique – APHM Timone, ³IHU Méditerranée Infection, Pôle des Maladies Infectieuses et Tropicales Clinique et Biologique, Fédération de Bactériologie-Hygiène-Virologie, APHM Timone, ⁴Inserm U912 (SESSTIM), Marseille, France

Rationnel et objectif

- Le risque de survenue d'une tubulopathie proximale et d'une insuffisance rénale est corrélé à la concentration résiduelle plasmatique du TDF (Cr_{TDF}) (Ref). Selon les RCP du produit, sa posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale (un jour sur deux si DFG < 50ml/mn; interruption si DFG < 30ml/mn).
- L'objectif de cette étude est de mesurer l'impact de l'adaptation posologique du TDF (1cp/48h) sur l'évolution du DFG et de la Cr_{TDF} et de vérifier le maintien du contrôle de la charge virale plasmatique (CVp).

Méthodes

Tableau n°1

Etude rétrospective, réalisée au sein d'une unité ambulatoire qui suit une file active de près de 1000 patients. A travers notre base de données informatiques NADIS®, nous avons identifié les patients ayant une CVp < 40copies/ml pour lesquels une adaptation de posologie du TDF (1cp/48h) a été effectuée entre 2006 et 2013, en raison d'une diminution du DFGe au moins au stade 3 (tableau 1), et/ou en raison d'une Cr_{TDF} > 90ng/ml.

Variable	DFG	Cr _{TDF}
n	14	14
Age (ans)	53.0 [48.7 ; 57.9]	53.0 [48.7 ; 57.9]
Sexe (Homme)	11 (78.6%)	11 (78.6%)
Poids (kg) H/F	72.0 [53.0 ; 87.0]/50.0 [46.0 ; 64.0]	72.0 [53.0 ; 87.0]/50.0 [46.0 ; 64.0]
IMC(kg/m ²) H/F	22.7 [18.0 ; 28.1]/20.0 [18.0 ; 24.7]	22.7 [18.0 ; 28.1]/20.0 [18.0 ; 24.7]
Durée VIH+ (ans)	19.8 [13.2 ; 21.9]	19.8 [13.2 ; 21.9]
Stade C	6 (42.9%)	6 (42.9%)
Nadir CD4 (/mm ³)	156 [52 ; 268]	156 [52 ; 268]
Durée ARV (ans)	15.3 [10.2 ; 19.3]	15.3 [10.2 ; 19.3]
Durée cum TDF (mois)	66.6 [40.1 ; 77.3]	66.6 [40.1 ; 77.3]
Durée ligne en cours (mois)	36.4 [12.0 ; 57.4]	36.4 [12.0 ; 57.4]

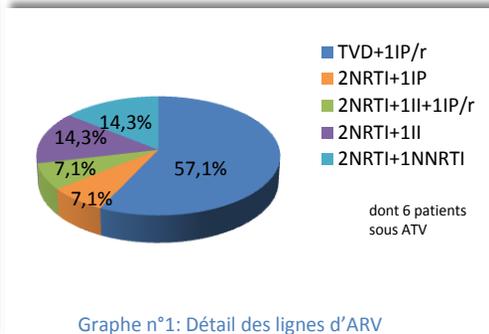
- Les caractéristiques démographiques, épidémiologiques, immunovirologiques des patients avec au moins une mesure de DFG et/ou au moins un dosage résiduel de TDF avant et après adaptation, ont été analysées. Le TDF devait avoir été maintenu au moins 3 mois après l'adaptation.
- Le DFG, calculé selon les formules de Cockcroft et de MDRD, a été recueilli à 3, 6 et 12 mois. La mesure de la Cr_{TDF} a été réalisée par CLHP avec un intervalle de concentration résiduelle attendu compris entre 40 et 90 ng/ml. Les marqueurs urinaires de tubulopathie (protéinurie et glycosurie sur bandelette (BU)) ont également été analysés lorsqu'ils étaient disponibles.

Résultats

- Sur les 34 patients avec adaptation de TDF identifiés sur la période étudiée, 14 répondaient aux critères de sélection: 9 pour une Cr_{TDF} > 90 ng/mL (médiane: 178ng/ml), dont 1 seul avait aussi un DFG < 50ml/min, et 5 pour altération du DFG (médiane: 47,8ml/min), dont 4 < 50ml/min.

	Médiane [IQ] ou n (%)
Age (ans)	53.0 [48.7 ; 57.9]
Sexe (Homme)	11 (78.6%)
Poids (kg) H/F	72.0 [53.0 ; 87.0]/50.0 [46.0 ; 64.0]
IMC(kg/m ²) H/F	22.7 [18.0 ; 28.1]/20.0 [18.0 ; 24.7]
Durée VIH+ (ans)	19.8 [13.2 ; 21.9]
Stade C	6 (42.9%)
Nadir CD4 (/mm ³)	156 [52 ; 268]
Durée ARV (ans)	15.3 [10.2 ; 19.3]
Durée cum TDF (mois)	66.6 [40.1 ; 77.3]
Durée ligne en cours (mois)	36.4 [12.0 ; 57.4]

Tableau n°2: Caractéristiques des patients (n=14)

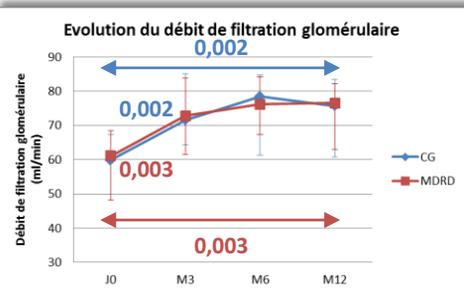


Graphique n°1: Détail des lignes d'ARV (n=14)

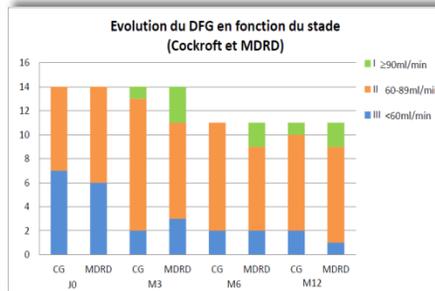
	Médiane [IQ] ou n (%)
PCR VHC +	3 (50.0%)
Ag Hbs +	1 (7.1%)
ATCD maladie rénale chronique	1 (7.1%)
diabète	2 (14.3%)
HTA	1 (7.1%)
Co-médication par Bactrim	3 (21.4%)

Tableau n°3: Facteurs impactant la fonction rénale

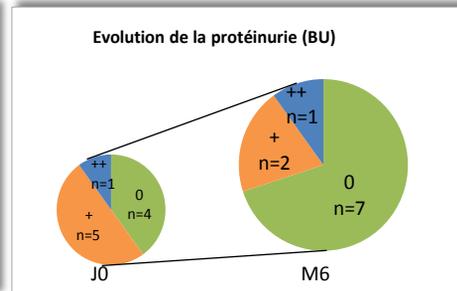
- L'adaptation de posologie du TDF a permis une amélioration significative du DFG (graphes 2 et 3), observée dès le 3^{ème} mois, chez tous les patients, associée à une baisse significative de la Cr_{TDF} (médiane Cr_{TDF} : 175ng/ml [IQ:129;256] vs 66ng/ml [IQ:47;90]; $p=0,009$). Parmi les 10 patients avec une BU renseignée, 6 avait une protéinurie avant adaptation de posologie avec une tendance à la normalisation à 6 mois (graphe 4). La glycosurie n'était positive que chez 2 patients, dont 1 était diabétique.
- La CVp est restée indétectable dans 100% des cas après adaptation de la posologie.



Graphique n°2



Graphique n°3



Graphique n°4

Conclusion

Cette étude met en évidence une Cr_{TDF} élevée dans une population pourtant majoritairement masculine et avec un IMC normal, et confirme le lien entre la Cr_{TDF} et la diminution du DFG. Réalisée sur un nombre limité de patients en raison de l'absence de recommandations lorsque le DFG est > 50ml/min, elle confirme la possibilité d'améliorer la fonction rénale en réduisant la posologie du TDF à 1 cp/48h, sans remettre en question l'efficacité du traitement. Cette adaptation nécessite cependant la prescription dissociée du TDF, interdisant le recours aux trithérapies en fix-dose (STR), mais permet de conserver une molécule souvent encore active sur les génotypes cumulés de résistance.

Ref: Rodriguez-Novoa S et al. AIDS 2010;24:1064-1065
Poizot-Martin I et al, JAIDS. 2013;62:375-380