

# Suivi à 7 ans de la fonction rénale des patients infectés par le VIH traités par antirétroviraux, cohorte ANRS CO8 COPILOTE

C Leport<sup>1</sup>, E Lootvoet<sup>2</sup>, J Rossert<sup>3</sup>, A Sobel<sup>4</sup>, F Raffi<sup>5</sup>, G Chêne<sup>2</sup>, et le groupe d'étude APROCO-COPILOTE (ANRS CO8)

<sup>1</sup> Laboratoire de Recherche en Pathologie Infectieuse, Faculté Denis Diderot, site Bichat, Paris, France ;

<sup>2</sup> INSERM U593, Bordeaux, France; ISPED, Université de Bordeaux 2, France ;

<sup>3</sup> Service Néphrologie, HEGP, Paris, France ;

<sup>4</sup> Service d'Immunologie clinique, CHU H. Mondor, Créteil, France ;

<sup>5</sup> CISIH, Hôtel Dieu, Nantes, France;

# INTRODUCTION

---

- Infection par le VIH: **atteinte rénale non rare** (7% à 32% )  
**mortalité** jusqu'à 3 fois plus importante
- Effet des cARV (combinaisons d'antiretroviraux) ?
  - Amélioration morbi-mortalité infection VIH
    - Inhibiteurs de Protéase (IPs)**  
→ rôle néphroprotecteur/ thérapeutique atteintes type HIVAN
  - Toxicité rénale ARV au long cours
    - Anomalies métaboliques**  
→ lésions rénales secondaires (vasculaires, diabète)
    - Toxicité directe**  
→ certains ARV: indinavir, tenofovir,  
mécanisme complexe et mal connu

# OBJECTIFS

---

- Décrire l'évolution de la fonction rénale de patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux au long cours, depuis 1997-1999
- Etudier les déterminants d'une altération de la fonction rénale
- Rôle de certains ARV, potentiellement néphrotoxiques

# METHODES

---

- Cohorte ANRS CO8 APROCO-COPILOTE
- Bilan complet, clinique et biologique, réalisé à 1 mois puis tous les 4 mois
- Marqueurs de la fonction rénale utilisés :
  - créatininémie plasmatique
  - débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé à l'aide de la formule MDRD simplifiée (*Modification of Diet in Renal Disease*):

$$\text{MDRD} = \exp\left[5,228 - 1,154 \cdot \ln\left(\frac{\text{Créatininémie}}{88,4}\right) - 0,203 \cdot \ln(\text{Age}) - 0,299 \cdot 1_{\text{Femme}} + 0,192 \cdot 1_{\text{noir}}\right]$$

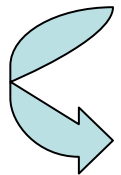
→ Plus sensible que la formule de Cockcroft et Gault

# METHODES

---

- Modélisation du MDRD : modèle linéaire mixte pour données longitudinales

- Stratégie de modélisation



Analyse univariée puis multivariée

Teste la possibilité d'un changement d'évolution du MDRD sous l'influence de certains facteurs, dont la mise sous certains ARV

- Déterminants potentiels d' une altération de la fonction rénale

sexe, âge, indice de masse corporelle (IMC)

hypertension artérielle (HTA, PAS>160 ou PAD>90mmHg au moins 2 fois dans suivi)

stade C, ARN VIH, taux de lymphocytes CD4

type d'ARV

# RESULTATS

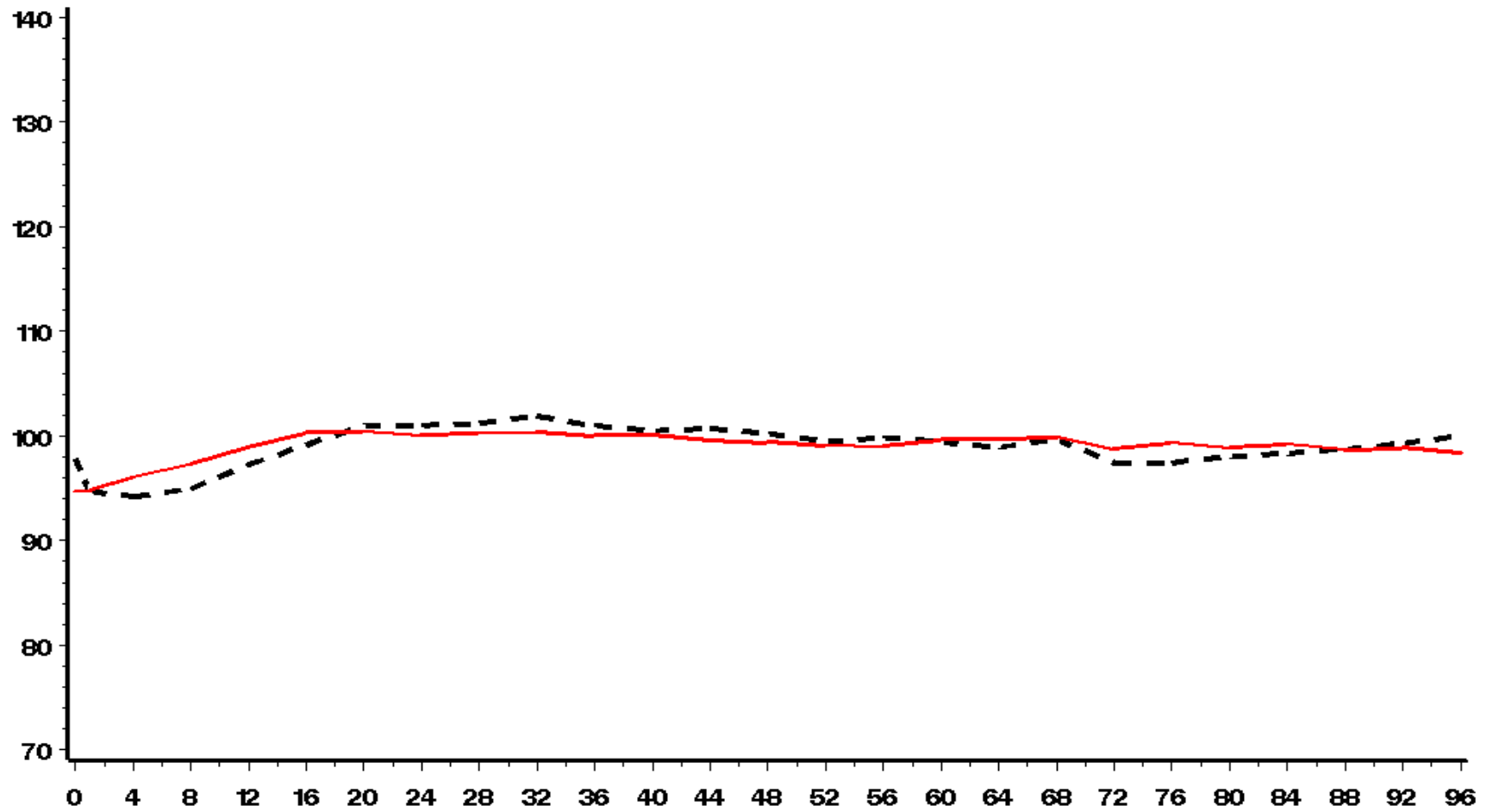
- **1121** (/1281 inclus) patients, début cARV avec IP, 1997 - 1999

Caractéristiques des patients	à l'inclusion (J0)	après 6 ans de suivi
	N=1121	N=522
<b>Hommes</b> : n (%)	865 (77)	-
<b>Age</b> (années) : médiane (Q1-Q3)	36,5 (32,1-42,9)	-
<b>Origine</b> : Afrique subsaharienne/DOM TOM n (%)	113 (11)	-
<b>HTA</b> (au cours du suivi) n (%)		198 (18)
<b>Stade C</b> : n (%)	232 (21)	125 (24)
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> ) : médiane (Q1-Q3)	22,0 (20,1-23,9)	22,5 (20,5-25,0)
<b>Taux de CD4</b> (/mm <sup>3</sup> ) : médiane (Q1-Q3)	273,0 (126,0-421,0)	515,0 (351,0-720,0)
<b>ARN VIH</b> (log <sub>10</sub> copies/ml) : médiane (Q1-Q3)	4,5 (3,7-5,2)	1,7 (1,7-2,4)
<b>Traitement antirétroviral</b>	100% HAART avec IP	40% HAART avec IP 46% HAART sans IP 10% sans ARV 4% autres combinaisons

- **Ténofovir** : 214 pts traités, après suivi médian de 5,4 ans, durée médiane 20 mois (8,4-38,3)
- **Indinavir** : 532 pts traités, dès l'inclusion, durée médiane de 21,1 mois (8,9-41,9)

Evolution du DFG estime par la formule MDRD  
Comparaison des valeurs observees et des resultats predits par le modele  
Moyennes

MDRD  
(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)



Temps (mois)

MDRD ——— predit  
----- observe

# Evolution de la fonction rénale au cours du suivi

Nombre de patients	J0	AN1	AN2	AN4	AN6	AN8
	1121	956	884	740	512	222
<b>Créatininémie (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	<b>81</b>	<b>81</b>	<b>78</b>	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>78</b>
<b>médiane (Q1-Q3)</b>	(71-91)	(71-91)	(69-90)	(69-89)	(71-91)	(69-89)
<b>MDRD (<math>\text{ml/min}/1.73\text{m}^2</math>)</b>	<b>95</b>	<b>95</b>	<b>99</b>	<b>97</b>	<b>95</b>	<b>97</b>
<b>médiane (Q1-Q3)</b>	(83-109)	(83-109)	(85-115)	(85-114)	(82-109)	(83-113)

## → Stabilité globale de la fonction rénale

(diminution naturelle pts non VIH : 0,5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/mois)

Analyse modèle linéaire mixte

Augmentation significative du DFG entre J0 et M16,  
puis stabilisation



# Facteurs associés au DFG inclusion

Analyse multivariée : (N=997)

Caractéristique	Ecart MDRD moyen à l'inclusion (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	IC 95% du MDRD moyen à l'inclusion
Hommes VS Femmes	<b>9.82</b>	<b>[ 6.82 ; 12.83]</b>
Age à la mise sous IP : [18;25[ VS [50;max]	<b>21.74</b>	<b>[14.54 ; 28.94]</b>
Age à la mise sous IP : [25;35[ VS [50;max]	<b>12.57</b>	<b>[ 8.42 ; 16.72]</b>
Age à la mise sous IP : [35;50[ VS [50;max]	<b>9.01</b>	<b>[ 5.05 ; 12.97]</b>
Origine : Afrique noire/DOM-TOM VS Autres	<b>18.94</b>	<b>[14.76 ; 23.11]</b>
Groupe de transmission : Toxicomane (IV) VS Autres	<b>5.67</b>	<b>[ 2.77 ; 8.56]</b>
Stade SIDA à la mise sous IP VS Autres	1.41	[-2.08 ; 4.90]
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) à la mise sous IP : [min;19[ VS [25;max[	<b>10.43</b>	<b>[ 5.82 ; 15.04]</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) à la mise sous IP : [19;25[ VS [25;max[	1.51	[-1.88 ; 4.91]
Hypertension artérielle VS tension normale au cours du suivi	-1.84	[-4.53 ; 0.85]
CD4 (/mm <sup>3</sup> ) à la mise sous IP : [0; 50[ VS [350;max]	-2.79	[-7.43 ; 1.85]
CD4 (/mm <sup>3</sup> ) à la mise sous IP : [50;200[ VS [350;max]	<b>-4.98</b>	<b>[-8.19 ; -1.77]</b>
CD4 (/mm <sup>3</sup> ) à la mise sous IP : [200;350[ VS [350;max]	-0.54	[-3.57 ; 2.49]
Traitement actuel par Indinavir VS pas de Indinavir	<b>-1.81</b>	<b>[-3.57 ; -0.05]</b>

# Facteurs associés à une altération de la fonction rénale à l'inclusion (analyse par modèle linéaire mixte)

---

- **DFG** analyse univariée

## **Facteurs associés à un DFG plus élevé**

- Âge : chez les plus jeunes
- Sexe: chez les hommes
- Origine : chez les patients originaires d'Afrique
- Groupe de transmission : chez les toxicomanes
- IMC :  $<19 \text{ kg/m}^2$

## **Facteurs associés à un DFG plus bas**

- taux de CD4: compris entre 50 et 200 /mm<sup>3</sup>
- HTA

- **DFG** analyse multivariée

Mêmes facteurs associés, sauf HTA (car corrélation avec l'âge)

# Facteurs associés à modifications d'évolution DFG

(différence de pente significative) analyse multivariée : (N=997)

Facteur	Différentiel moyen de pente <b>avant M16</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> /mois)	IC 95% du différentiel de pente avant M16	Différentiel moyen de pente <b>après M16</b> (ml/min/1.73m <sup>2</sup> /mois)
Tendance de référence	<b>+ 0.734</b>	<b>[ 0.38 ; 1.09]</b>	-0.0085
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) J0 : [min;19[ vs [25;max	<b>-0.6282</b>	<b>[-0.96 ; -0.29]</b>	NS
Tt par <b>indinavir</b> vs pas de indinavir	<b>-0.2865</b>	<b>[-0.45 ; -0.12]</b>	NS

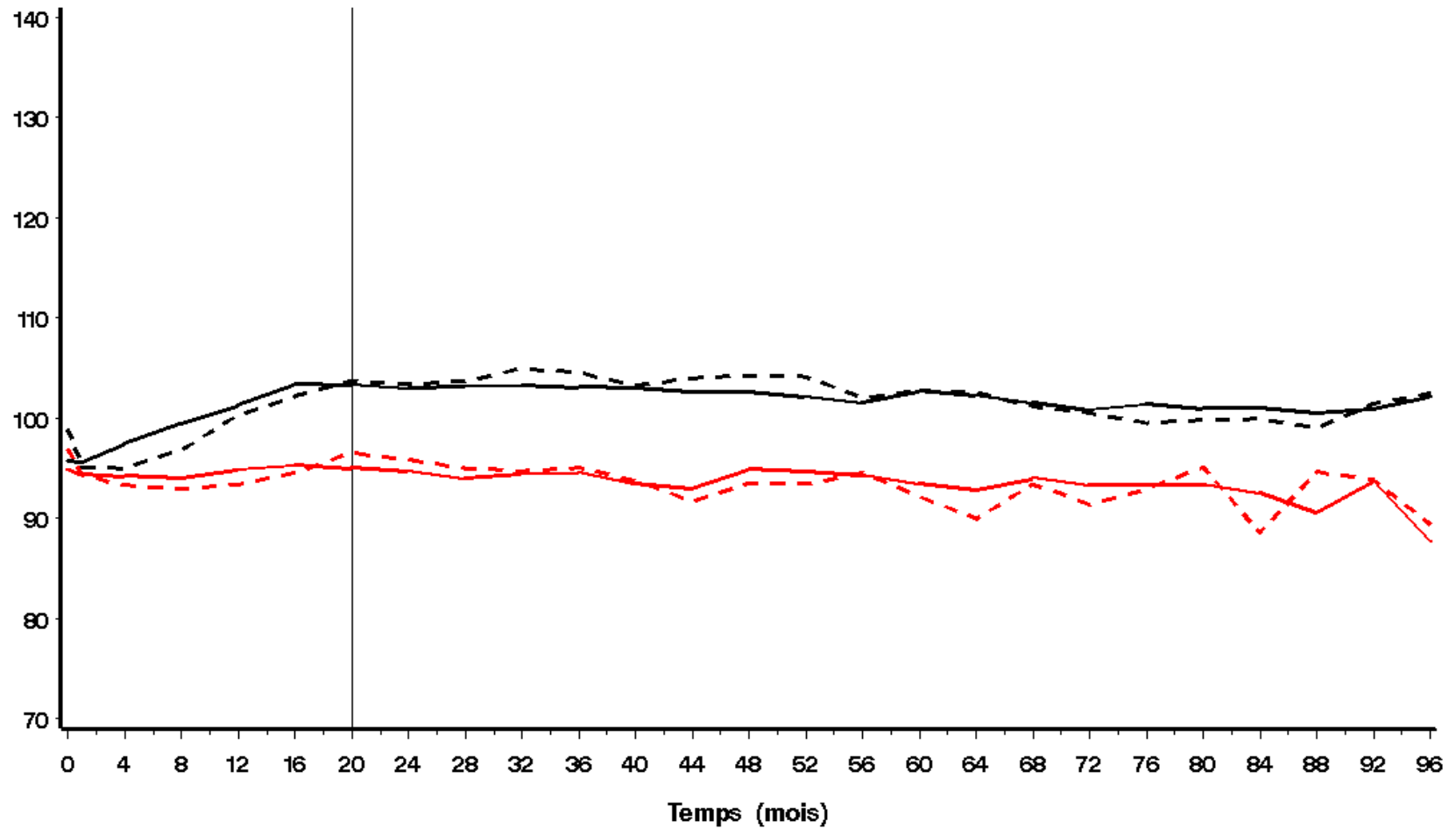
# Facteurs associés à une évolution de la fonction rénale **au cours du suivi** (analyse par modèle linéaire mixte)

---

- Décroissance de la pente de DFG avant M16 : patients avec IMC bas et sous indinavir
- Aucun facteur modifiant la pente après M16
  - ☞ pas de diminution significative du DFG après la prise de ténofovir  
delta pente =  $-0.0198 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{mois}$  (p=0.54)

Evolution du DFG estime par la formule MDRD  
Comparaison des valeurs observees et des resultats predits par le modele  
Moyennes en fonction Indinavir

MDRD  
(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)



MDRD predit — Pas de IDV au cours du suivi — Prise de IDV au cours du suivi

MDRD observe - - - Pas de IDV au cours du suivi - - - Prise de IDV au cours du suivi

# DISCUSSION - **Limites** de cette analyse

---

## Estimation de la fonction rénale

- **Formule MDRD non validée dans le cadre de l'infection par le VIH mais marqueur sensible et précis dans d'autres populations de patients**
- **Calcul du MDRD nécessité de donnée « race » non disponible. Information déduite du « pays d'origine », mis-classification de certains patients.**

## Déterminants potentiels de l'évolution de la fonction rénale

- **Pas de données concernant le *diabète* (primitif ou induit).**
- **HTA définie sans prendre en compte la prise éventuelle d'antihypertenseurs**

# DISCUSSION / PERSPECTIVES

---

- **STABILITE** de la fonction rénale patients traités par cARV au long cours (suivi médian de 7 ans)



**toxicité rénale minime**

- Facteurs classiques associés à une altération de la fonction rénale :  
IMC, HTA

➤ **Avec cette modélisation :**

- ténofovir : pas d'association avec évolution DFG
- indinavir : association avec diminution de pente du DFG, confirmée

↪ Après **amélioration initiale**, fonction rénale globalement stable sous cARV

↪ Altération modérée après prescription, même ancienne, d'**indinavir**

**→ surveillance accentuée** fonction rénale.

# REMERCIEMENTS

**Groupe d'étude APROCO-COPILOTE:** Comité de Pilotage : *Investigateurs principaux*: C. Leport, F. Raffi; *Methodologistes*: G. Chêne, R. Salamon; *Sciences Sociales*: J-P. Moatti, J. Pierret, B. Spire; *Virologues*: F. Brun-Vézinet, H. Fleury, B. Masquelier, *Pharmacologues*: G. Peytavin, R. Garraffo; Autres membres: D. Costagliola, P. Dellamonica, C. Katlama, L. Meyer, M. Morin, D. Salmon, A. Sobel ; Comité de validation des Evénements: L. Cuzin, M. Dupon, X. Duval, V. Le Moing, B. Marchou, T. May, P. Morlat, C. Rabaud, A. Waldner-Combernoux; Coordination de projet: F. Collin, Observateurs: JF. Delfraissy, J. Dormont, M. Garré; Coordinateurs du Groupe de Recherche Clinique : V. Le Moing, C. Lewden.

## **Monitoring et analyse:**

C. Alfaro, S. Boucherit, AD Bouhnik, C. Brunet-François, M.P. Carrieri, M. Courcoul, F. Couturier, J.L. Ecobichon, M. François, V. Guiyedi, L. Iordache. P. Kurkdji, JP Legrand, S. Martiren, E. Pereira, M. Préau, C. Protopopescu, C. Roy, J. Surzyn, A. Taieb, V. Villes, H. Zouari.

**Promotion:** Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS, Action Coordonnée n°7).

**Soutien:** Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT ex APPIT), Sidaction Ensemble contre le Sida, et laboratoires : Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, Roche.

**Centres Investigateurs:** Amiens (Pr JL. Schmit), Angers (Dr JM. Chenebault), Belfort (Dr JP. Faller), Besançon (Pr JL. Dupond, Dr JM. Estavoyer, Pr P. Humbert), Bobigny (Pr O. Bouchaud), Bordeaux (Pr M. Dupon, Pr Longy-Boursier, Pr P. Morlat, Pr JM. Ragnaud), Bourg-en-Bresse (Dr P. Granier), Brest (Pr M. Garré), Caen (Pr R. Verdon), Compiègne (Dr D. Merrien), Corbeil Essonnes (Dr A. Devidas), Créteil (Pr A. Sobel), Dijon (Pr H. Portier), Garches (Pr C. Perronne), Lagny (Dr P. Lagarde), Libourne (Dr J. Ceccaldi), Lyon (Pr D. Peyramond), Meaux (Dr C. Allard), Montpellier (Pr J. Reynes), Nancy (Pr T. May), Nantes (Pr F. Raffi), Nice (Pr JP. Pr JG Fuzibet, Pr P. Dellamonica), Orléans (Dr P. Arzac), Paris (Pr E. Bouvet, Pr F. Bricaire, Pr P. Bergmann, Pr J. Cabane, Dr J. Monsonogo, Pr P.M. Girard, Pr L. Guillevin, Pr S. Herson, Pr C. Leport, Pr MC. Meyohas, Pr J.M. Molina, Pr G. Pialoux, Pr D. Salmon), Poitiers (Pr B. Becq-Giraudon), Reims (Pr R. Jaussaud), Rennes (Pr C. Michelet), Saint-Etienne (Pr F. Lucht), Saint-Mandé (Pr T. Debord), Strasbourg (Pr JM Lang), Toulon (Dr JP. De Jaureguiberry), Toulouse (Pr B. Marchou), Tours (Pr JM. Besnier).