

L'élévation de la créatinine sous PrEP témoigne t elle d'une diminution du DFG ou d'un autre mécanisme ?

LOPEZ ZARAGOZA J.L.^{1,2}; MOUTEREAU S.³; MATIGNON M.⁴; MELICA G.^{1,2}; LELIEVRE J.D.^{1,2}; EL KAROUÏ K.⁴; STEHLÉ T.⁴

1.- Service d'immunologie clinique & maladies infectieuses – CHU Henri Mondor
 2.- Vaccine Research Institute (VRI) & INSERM U955 (IMRB)- Équipe 16
 3.- Département de Biochimie, Toxicologie et Pharmacologie – CHU Henri Mondor
 4.- Service de Néphrologie et Transplantation Rénale – CHU Henri Mondor
 jose-luis.lopez-zaragoza@aphp.fr ; thomas.stehle@aphp.fr



Introduction :

La prophylaxie pré-exposition (PrEP) diminue le risque de contamination par le VIH dans les populations à risque. Actuellement elle est utilisée, soit en traitement continu, soit à la demande selon l'exposition aux risques. Une diminution modérée de la clairance de créatinine a été constatée dans les essais cliniques internationaux (Solomon, AIDS 2014; Ghandi, Lancet HIV 2016, Tang et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2018), incitant à surveiller attentivement la fonction rénale de ces patients (Mugwanya et al, J Acquir Immune Defic Syndr 2018).

Objectif:

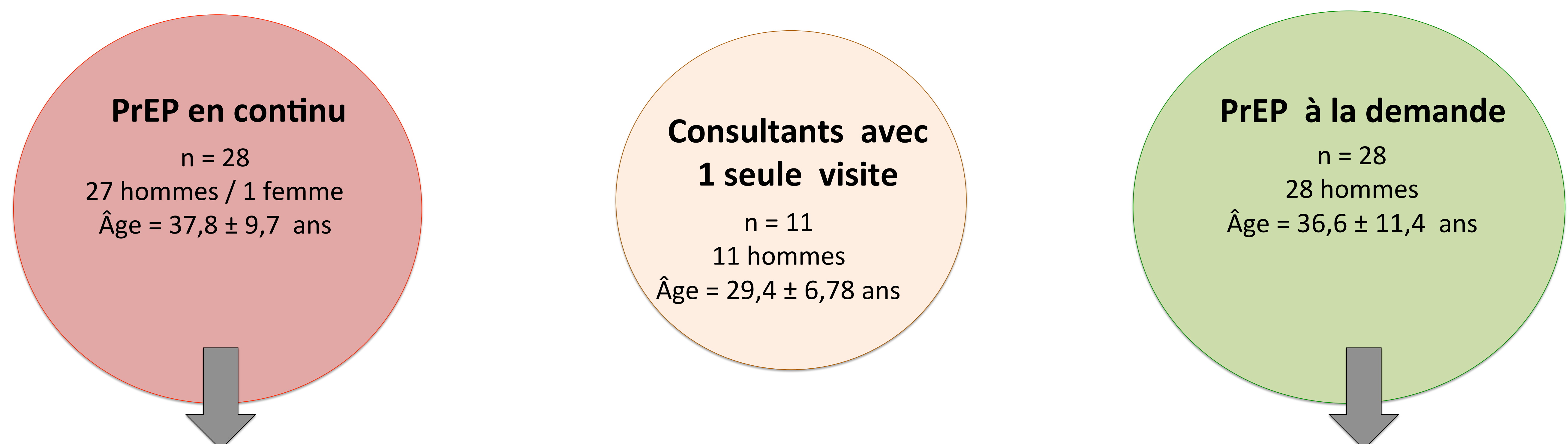
Notre objectif était de dépister les altérations du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et/ou des fonctions tubulaires proximales des patients traités dans notre centre, et de proposer le cas échéant une adaptation thérapeutique, voir un suivi néphrologique et/ou un arrêt de la PrEP.

Méthodes:

La surveillance rénale a été initiée dans notre centre à partir de juillet 2016, à une fréquence trimestrielle, chez tous les patients traités par TDF-Emtricitabine dans le cadre de la PrEP

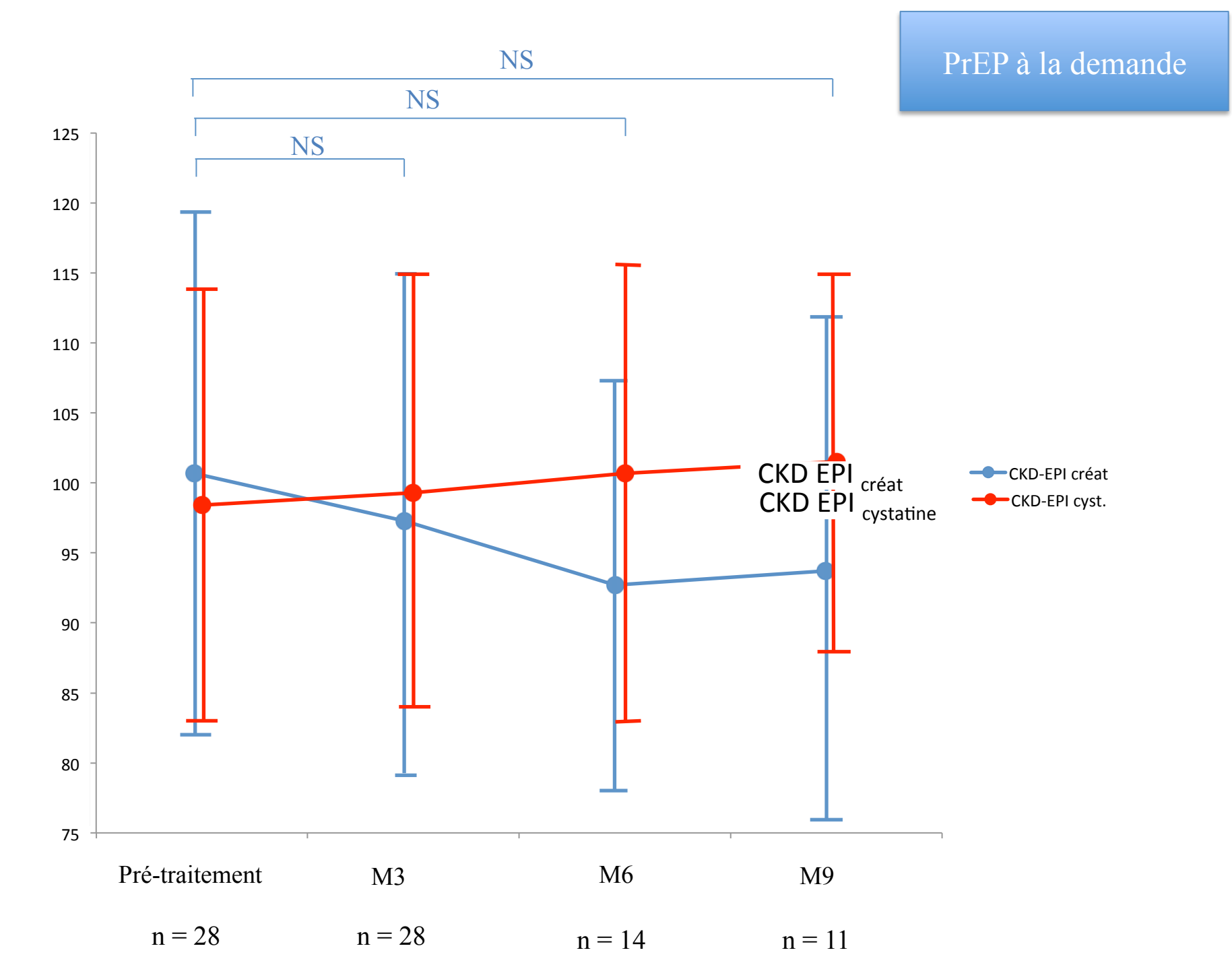
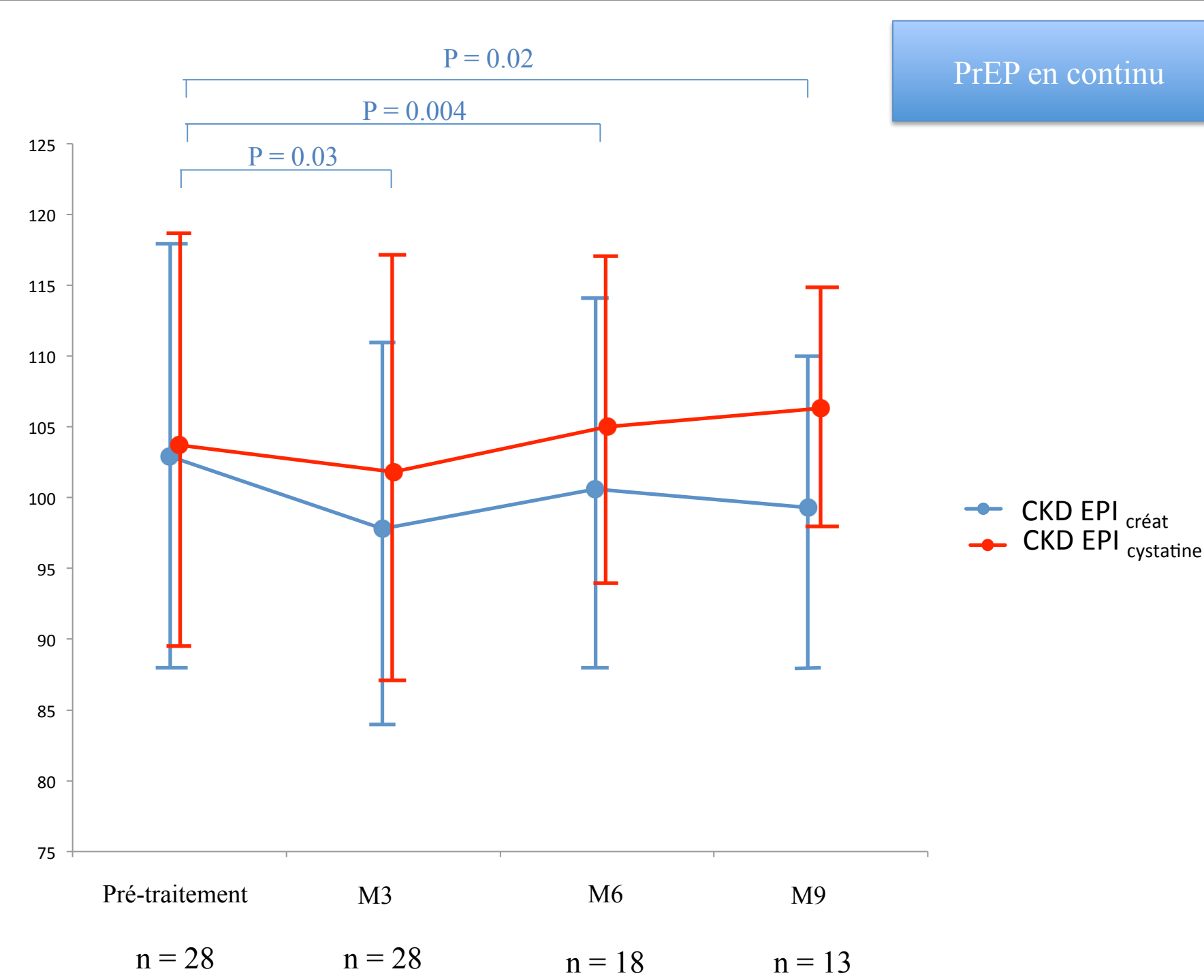
Cette surveillance comportait l'estimation du DFG à partir de la créatinine et de la cystatine C (formules CKD-EPI_{créat} et CKD-EPI_{cys}), le dépistage de signes de tubulopathie proximale (uricémie et excrétion fractionnelle d'acide urique, phosphatémie et TmPi/DFG, cystatinurie), ainsi qu'un dosage de protéinurie et de microalbuminurie.

Les paramètres biologiques ont été comparés dans chaque groupe par des tests-t paillés.



	T0 (n=28)	M3 (n=28)	M6 (n=18)	M9 (n=13)	p M3/T0	p M6/T0	p M9/T0
Créatinine (µmol/L)	81,8 ± 12,2	85,8 ± 11,7	83,9 ± 12,4	83,0 ± 11,1	0,04	0,01	0,04
Cystatine (mg/L)	0,86 ± 0,09	0,87 ± 0,10	0,85 ± 0,07	0,83 ± 0,06	0,40	0,25	0,68
CKD-EPI-créat (ml/min/1.73m ²)	102,9 ± 15,1	97,8 ± 13,6	100,6 ± 12,9	99,3 ± 11,1	0,03	0,004	0,02
CKD-EPI-cys (ml/min/1.73m ²)	103,7 ± 14,7	101,8 ± 15,2	105,0 ± 11,5	106,3 ± 8,4	0,40	0,25	0,64
Ac urique (mmol/L)	337 ± 70	335 ± 69	342 ± 72	343 ± 66	0,86	0,91	0,15
Excrétion fractionnelle- acide urique	7,3 ± 2,9 %	8,0 ± 2,7 %	7,0 ± 2,2 %	7,5 ± 2,0 %	0,26	0,71	0,39
Phosphatémie (mmol/L)	0,95 ± 0,14	0,99 ± 0,10	0,96 ± 0,16	0,87 ± 0,08	0,12	0,48	0,16
Taux de réabsorption du phosphate	88,4 ± 6,2 %	87,4 ± 6,0 %	89,9 ± 4,7 %	89,5 ± 5,3 %	0,18	0,66	0,57
Cystatinurie (mg/mmol créat)	0,0060 ± 0,0036	0,0088 ± 0,0094	0,0088 ± 0,0073	0,0086 ± 0,0051	0,13	0,12	0,07
Albuminurie (mg/mmol créat)	1,3 ± 1,7	1,1 ± 1,9	1,2 ± 2,3	1,5 ± 2,4	0,49	0,81	0,85
Protéinurie (mg/mmol créat)	8,6 ± 5,3	7,9 ± 3,5	7,7 ± 3,8	9,5 ± 4,2	0,20	0,26	0,89
25OHVit D (ng/mL) (n=19)	29,7 ± 11,7	24,4 ± 14,4			0,050		

	T0 (n=28)	M3 (n=28)	M6 (n=14)	M9 (n=11)	p M3/T0	p M6/T0	p M9/T0
Créatinine (µmol/L)	84,8 ± 14,8	87,8 ± 14,9	91,2 ± 11,0	88,9 ± 12,8	0,27	0,91	0,57
Cystatine (mg/L)	0,90 ± 0,11	0,89 ± 0,11	0,87 ± 0,13	0,86 ± 0,10	0,53	0,38	0,18
CKD-EPI-créat (ml/min/1.73m ²)	100,7 ± 18,8	97,3 ± 18,0	92,7 ± 14,8	93,6 ± 18,0	0,24	0,92	0,59
CKD-EPI-cys (ml/min/1.73m ²)	98,3 ± 15,9	99,3 ± 15,8	100,6 ± 17,6	101,4 ± 13,5	0,55	0,42	0,20
Ac urique (mmol/L)	323 ± 75	331 ± 59	352 ± 61	337 ± 64	0,42	0,89	0,62
Excrétion fractionnelle- acide urique	7,2 ± 2,6 %	6,8 ± 2,0 %	7,0 ± 1,6 %	7,5 ± 2,3 %	0,42	0,49	0,88
Phosphatémie (mmol/L)	1,01 ± 0,18	0,92 ± 0,15	1,05 ± 0,15	0,99 ± 0,10	0,01	0,97	0,15
Taux de réabsorption du phosphate	89,4 ± 5,1 %	88,9 ± 6,2 %	87,8 ± 3,9 %	87,0 ± 3,8 %	0,49	0,17	0,02
Cystatinurie (mg/mmol créat)	0,0058 ± 0,0032	0,0061 ± 0,0028	0,0082 ± 0,0084	0,0066 ± 0,0017	0,71	0,34	0,35
Albuminurie (mg/mmol créat)	0,9 ± 0,9	1,0 ± 1,6	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,67	0,14	0,80
Protéinurie (mg/mmol créat)	7,1 ± 3,5	8,0 ± 4,9	6,1 ± 1,1	7,3 ± 2,6	0,13	0,72	0,34
25OHVit D (ng/mL) (n=19)	28,2 ± 11,2	27,9 ± 7,33			0,95		



Discussion

Chez les patients traités en continu, la diminution du DFG estimé à partir de la créatinine, alors que l'estimation à partir de la cystatine C est stable, pose question. Il s'agit de 2 marqueurs endogènes du DFG. La cystatine C est produite par l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme et éliminée par filtration glomérulaire. La créatinine est un produit du catabolisme de la créatine, dont la concentration plasmatique dépend en partie de la masse musculaire. L'élimination rénale de la créatinine se fait par filtration glomérulaire, mais aussi (20% en moyenne) par sécrétion tubulaire. Chez les patients sous PrEP en continu, l'élévation de la créatinine alors que la cystatine C reste stable, suggère que le TDF/Emtricitabine soit responsable d'un blocage partiel de la sécrétion tubulaire de créatinine. Il pourrait s'agir soit du blocage d'un transporteur, soit d'un effet lésionnel direct sur la cellule tubulaire. Le suivi à long terme de ces patients est nécessaire pour déterminer si cette anomalie prédispose à la survenue d'une authentique diminution du DFG.

Chez certains patients l'élévation de créatinine, plus importante, faisait suspecter une diminution du DFG, mais la cystatine C plasmatique restait stable (Data non montrés). Pour ces patients, l'utilisation combinée de la cystatine en plus de la créatinine plasmatique comme biomarqueur endogène du DFG a donc permis le maintien du traitement ou bien d'adapter l'administration (schéma en continu → à la demande).

A ce jour le dosage de cystatine C n'est pas inscrit à la nomenclature, et est donc, hors milieu hospitalier, à la charge du patient. Nous appuyons le remboursement de ce biomarqueur du DFG, utile aussi pour le suivi fonctionnel rénal, notamment des patients traités par des molécules connues pour bloquer la sécrétion tubulaire de créatinine (dolutégravir, cobicistat ...)

Références :

- Solomon et al, Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV-pre-exposure prophylaxis. AIDS 2014 ; 28 : 851-9
- Gandhi et al, Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. Lancet HIV 2016 ; 3 : e521-e528
- Mugwanya et al, brief report: Frequency of monitoring kidney function in HIV-uninfected persons using dialy oral tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis. J Acquir Immune Defic Syndr 2018 ; 77 : 206-211
- Tang et al, Changes in kidney function associated with daily tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV preexposure prophylaxis use in the United States Demonstration Project. J Acquir Immune Defic Syndr 2018 ; 77 : 193-198