UNIVERSITE DE BORDEAUX

COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE – U.F.R. SCIENCES MEDICALES

Année 2015 Thèse n° 3111

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Discipline Néphrologie

Présentée et soutenue publiquement le 13 Octobre 2015

Camille VINCLAIR, née le 21 Août 1987

L'insuffisance rénale chez les patients co-infectés VIH-VHB traités par TENOFOVIR : Incidence. Facteurs de risque.

DIRECTEUR DE THESE :
DOCTEUR CHARLES CAZANAVE

JURY :

PRESIDENT : PROFESSEUR DIDIER NEAU

MEMBRES : PROFESSEUR PIERRE MERVILLE

PROFESSEUR FABRICE BONNET

DOCTEUR CLAIRE RIGOTHIER

DOCTEUR SANDRINE REIGADAS

Remerciements

Au président de jury,

Le Professeur Didier NEAU,

Merci d'avoir accepté la présidence de ce jury. Merci surtout pour tout ce que vous m'avez apporté. Travailler dans votre service m'a appris énormément, tant sur le plan des connaissances, que sur le plan de la rigueur, de la conduite diagnostique, et plus important encore, de la relation aux patients et aux autres professionnels de santé. Le stage au 4ème aile 3, a changé ma vie bien au-delà du travail. Je vous remercie d'être resté disponible tout au long de mon internat, pour m'aider jusqu'à son terme.

Aux membres du jury,

Le Professeur Pierre MERVILLE,

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour la formation dont vous m'avez permis de bénéficier au cours de ces années d'internat. J'ai appris beaucoup à votre contact, là encore, autant sur le plan relationnel que professionnel, et même si ma route s'éloigne un peu de la transplantation rénale, avoir bénéficié de votre enseignement est une chance, et un atout majeur dans ma pratique quotidienne.

Le Professeur Fabrice BONNET,

Merci pour votre aide précieuse pour monter ce projet au sein du GECSA. L'équipe a été très accueillante et, ô combien, efficace pour mener à bien cette étude et me permettre de la présenter. Je suis passée dans votre service en tant qu'externe il y a fort fort longtemps maintenant, et j'en garde un souvenir très net. Je me souviens de pathologies complexes dans des contextes de vies qui ne l'étaient pas moins, et j'ai jusqu'à ce jour en mémoire et en exemple, la grande humanité avec laquelle tout cela était pris en charge dans votre service.

Le Docteur Claire RIGOTHIER,

Merci, Claire, de participer à ce jury. Ce travail présente en quelque sorte tes patients, actuels et futurs. Merci pour ta bonne humeur perpétuelle dans le travail, qui adoucit les remous de la vie d'interne en néphrologie comme en dialyse. Merci d'avoir partagé avec moi quelques dossiers difficiles ou superbes, de patients que je n'oublierai pas.

Les Docteurs Sandrine REIGADAS et Pascale TRIMOULET,

Il était important à nos yeux que cette thèse soit jugée par le regard expert des virologues. Merci à Sandrine d'avoir accepté au pied levé d'entrer dans ce jury et de me permettre ainsi de mener à bien ce travail.

Au rapporteur,

Le Docteur Hervé DUTRONC,

Merci d'avoir accepté ce rôle. Travailler et surtout échanger avec vous, a toujours été un réel plaisir, quel que soit mon rôle au cours de mes années d'internat à Pellegrin, nous avons souvent eu l'occasion de collaborer et j'ai toujours pris grand plaisir à cela. Merci pour « l'experte », un titre que j'espère mériter un jour…c'est en forgeant…

A mon directeur de thèse,

Le Docteur Charles CAZANAVE,

Merci infiniment de m'avoir permis de travailler avec toi sur ce sujet. J'étais ravie de pouvoir illustrer ainsi mon admiration et mon amitié pour toi. Tu me connais depuis le début de mon internat, du travail à la vie. Tu as été un exemple dans le premier – par tes connaissances, ta rigueur, ton sens clinique – et un véritable *camarade* dans la seconde. Et même si nos opinions divergent parfois, c'est toujours avec le plus grand des plaisirs. Ta présence à mes côtés pour réaliser ce travail a été des plus précieuses, dans une période un peu mouvementée. Je te remercie sans mot.

A mes parents – le modèle. Pour votre soutien, votre écoute. Pour m'avoir transmis votre enthousiasme en toute chose. Pour m'avoir appris l'endurance. Pour avoir toujours été présents.

A mes frères – les exemples. Merci d'avoir été présents et proches à votre façon, des frères et bien plus. Une bise aux familles. Et une dédicace à Clémence, avec laquelle, il va falloir nager une sacrée longueur pour débriefer cette vie – je reprends l'entraînement à la rentrée!

A mes sœurs – ou presque. Avec moi dans une piscine de balles.

Natasha et Sabine, les drôles de dames. Vous m'avez révélée à moi-même. Je suis très fière d'être des vôtres. Et j'ai hâte de savoir où aura lieu le *prochain city trip* – faut que je commence à étudier la carte…

Mathilde et Emma, de l'hôpital aux quais de Garonne. J'ai adoré travailler avec vous. Je vous admire en blouse, mais je vous aime littéralement en robe et en terrasse.

Caroline, le bulldozer des sentiments. Je compte bien rester sur ton passage !

Anne, jeune fille, qui connaît la plus douce des façons d'être au calvaire.

A Marc-O., mαgicien.

A tous mes co-internes, avec qui j'ai appris, dans un imbroglio de pédagogie, de solidarité, de complicité et de débrouille.

A tous les chefs qui m'ont transmis leur connaissance et leur passion du travail. Une vraie chance d'avoir appris avec vous.

A toutes les équipes para-médicales, avec qui travailler au quotidien m'a beaucoup appris. Merci d'avoir partagé avec moi vos regards sur les patients, les familles, et sur notre travail, pour me faire grandir mieux et meilleure.

Aux membres de l'équipe du GECSA, d'avoir permis la réalisation de ce travail. En particulier, à Eileen PRENOT pour son soutien à la mise en place du projet. Merci également à Fabien Le Marec, pour son aide précieuse, à l'extraction des données et à la réalisation des statistiques.

A Madeleine Decoin, pour tout ce qui a suivi. Merci infiniment, sans toi, ce travail n'aurait pas été possible.

Table des matières

Résumé 8
Summary 9
Abréviations 10
Table des illustrations – figures et tableaux 11
Introduction 12
1. Contexte de l'étude 13
1.1 La co-infection VIH-VHB 13
A. Epidémiologie 13
B. Histoire naturelle de l'hépatite chronique B 14
C. Particularités cliniques de la co-infection 15
D. Prise en charge thérapeutique 18
1.2 Le TENOFOVIR Disoproxil Fumarate 20
A. Propriétés pharmacologiques 20
a. Mécanisme d'action 20
b. Efficacité virologique 22
c. Résistance du VHB 24
A. Indications 26
B. Posologie 26
C. Adaptations posologiques et alternatives thérapeutiques 28
a. Adaptations posologiques 28
b. Alternatives thérapeutiques 29
1.3 Atteintes rénales dans les mono-infections VIH et VHB et la co-infection VIH-VHB 31
A. Atteintes rénales liées au VIH 31
a. Epidémiologie 31
b. Néphropathies associées au VIH 33
c. Néphropathies liées aux co-morbidités 35
c. Néphropathies médicamenteuses 36
d. Déplacement du cadre nosologique de la MRC liée au VIH 37
B. Atteintes rénales liées au VHB 39
a. Epidémiologie 39
b. Néphropathies associées au VHB 40
c. Néphropathies médicamenteuses 40
C. Atteintes rénales dans la co-infection 42
a. Arguments en faveur d'un sur-risque dans la co-infection 42
b. Arguments en défaveur d'un sur-risque 43

1.4 Toxicité rénale du TENOFOVIR 46
A. Mécanismes de toxicité rénale 46
B. Facteurs associées à la toxicité rénale 48
a. Modifications pharmacocinétiques et toxicité rénale du TDF 48
b. Facteurs d'altération de l'excrétion tubulaire de TDF 48
c. Rôle de l'altération du débit de filtration glomérulaire 50
C. Arguments pour une toxicité rénale du TDF 50
a. Toxicité rénale du TDF dans l'infection par le VIH 50
b. Toxicité rénale du TDF dans l'infection par le VHB 52
c. Toxicité rénale du TDF dans les co-infections 54
2. Objectifs de l'étude 55
3. Méthodes 56
3.1 Schéma d'étude 56
3.2 Source des données 56
A. Aspect éthique 56
B. Recueil de données 56
a. Au sein de la base de données de le Cohorte Aquitaine 56
b. Analyse des dossiers médicaux 56
3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion 57
A. Critères d'inclusion 57
B. Critères d'exclusion 57
3.4 Dates et délais considérés 58
3.5 Variables d'intérêt 58
A. Variables explicatives 58
B. Critère de jugement principal 61
3.6 Objectifs 62
A. Objectif principal 62
B. Objectifs secondaires 62
3.7 Méthodes d'analyse statistique 63
A. Analyses descriptives 63
B. Analyse de survie 63
4. Résultats 65
4.1 Population incluse 65
4.2 Incidence de l'évènement d'intérêt dans la population d'étude 66
4.4 Comparaison des patients ayant présenté l'évènement ou non 67
4.5 Analyse du sous-groupe des patients présentant l'évènement. 72

A. Description des évènements 72
B. Comparaison des patients ayant présenté une IRC ou une IRA 74
C. Description des prises en charge 78
5. Discussion 79
5 .1 Validité externe de l'étude 80
5.2 Choix méthodologiques 81
A. Choix de la formule d'estimation du DFG 81
B. Choix du critère de jugement principal 82
C. Dichotomie IRA et IRC 82
5.3. Discussion des résultats de l'étude 84
A. Incidence des évènements rénaux 84
B. Facteurs associés à la survenue d'un évènement rénal 85
C. Prise en charge 88
5.4. Limites de l'étude 89
A. Etiologies des insuffisances rénales 89
B. Co-morbidités 90
C. Perdus de vue 90
5.5. Perspectives 91
Conclusion 92
Bibliographie 93
Annexes 99

Résumé

Introduction – La co-infection VHB est présente chez 7 % des personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Elle est associée à une morbidité et une mortalité propre. Le TENOFOVIR Disoproxil Fumarate (TDF) est un analogue nucléotidique de la transcriptase inverse efficace contre les deux virus. Il est recommandé en première ligne dans la stratégie thérapeutique chez le PVVIH et dans la co-infection VIH-VHB. Sa néphrotoxicité limite son utilisation chez les PVVIH. Elle est peu décrite dans le traitement de la mono-infection VHB et méconnue dans la co-infection VIH-VHB.

Objectifs – Mesurer l'incidence de l'IR chez les patients co-infectés VIH-VHB traités par TDF, sans IRC préalable et en déterminer les facteurs de risque.

Méthodes – L'incidence de l'IR définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) < 60 mL/min/1,73 m² a été mesurée chez les patients co-infectés VIH-VHB ayant reçu du TDF de la cohorte ANRS CO3. Les facteurs associés à l'IR ont été recherchés. Les évènements ont été décrits, en terme d'IRA ou d'IRC, de facteurs associés à leur survenue respective, et de prise en charge.

Résultats – A partir des 8778 patients suivis dans la cohorte, 272 patients co-infectés VIH-VHB ont été étudiés, suivis en médiane 6,6 années, soit 1816 patients-années. L'incidence de l'IR était de 26,4 pour 1000 patients-années, soit 48 patients. Il s'agissait de 16 IRA et 24 IRC. Les facteurs associés à cette dernière étaient l'âge et l'altération préalable de l'eDFG. Le TDF a été arrêté pour 54 % des patients avec une IRC. Douze patients ont reçu de la LAMIVUDINE en relais et six de l'ENTECAVIR.

Conclusion – L'IR est fréquente chez les patients co-infectés VIH-VHB. Les facteurs classiquement associés à l'IRC chez les PVVIH (âge et eDFG initial) sont également associés à l'IRC dans cette population.

Mots-clés : Co-infection – VIH – VHB – Ténofovir – Néphrotoxicité – Insuffisance rénale.

Summary

Background – HBV co-infection occurs in 7 % of people living with HIV. TENOFOVIR Disoproxil Fumarate (TDF) is recommended as a first-line treatment for HIV-HBV co-infected patients. A tubular toxicity associated with TDF has been extensively described in HIV disease. This nephrotoxicity is barely known in HBV infection and even fewer in HIV-HBV co-infection. Thus, we performed a retrospective study to assess the incidence of renal events (RE) in HIV-HBV co-infected patients, receiving TDF.

Methods – In a retrospective cohort study, we included all HIV infected patients from the Aquitaine ANRS CO3 Cohort known for a HBV co-infection, who had been prescribed TDF, at least once, from 2001 to nowadays. Patients with baseline chronic kidney disease (CKD) were excluded. A RE was defined as the first measurement of a MDRD-estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) ≤ 60 mL/min/1,73 m² during follow-up. Incidence of REs was measured for 1000 patients-years of follow-up (PYFU). Acute kidney injury (AKI) and CKD were defined with subsequent eGFR measurements. A Cox model was used to assess factors associated with REs. Factors associated with AKI and CKD.

Results – We included 272 patients, followed for 6.6 years (1816 PYFU). Incidence rate of RE was 26.4 for 1000 PYFU. REs occured in 48 patients, 16 AKI and 24 CKD. Factors associated with REs were age (RR=1.05 ; IC95 (1.02-1.08)) and a lower baseline eGFR (50 % of patients with REs had a baseline eGFR < 90 mL/min/1,73 m², RR = 3.04 ; IC95 (1.15-8.19)). Median eGFR before RE was 71 mL/min/1,73 m² for CKD and 78 mL/min/1,73 m² for AKI.

Conclusion – REs often occur in HBV-HIV co-infected patients. Age and lower baseline eGFR are the main factors associated with REs and CKD. More studies are needed to assess the best therapeutic adjustements.

Keywords : Co-infection – HIV – HBV – Nephrotoxicty - TENOFOVIR

Abréviations

Ac : Anticorps
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
Ag : Antigène
ALAT : Alanine Amino-Transférase
ADV : ADEFOVIR
ARV : Anti-Rétroviral
CG : Cockcroft et Gault
CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire
Cl_{cr} : Clairance de la créatinine
(e)DFG : Débit de Filtration Glomérulaire (estimé)
DILS : *Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome*
ET : Ecart-type
FTC : EMTRICITABINE
HBc : Antigène du core du virus de l'hépatite B
HBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B
HSH : Homme ayant des relations sexuelles avec des Hommes
HTA : Hypertension Artérielle
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
INtI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse
INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Trancriptase Inverse
hOAT : *human Organic Anion Transporter*
IC95 : Intervalle de confiance à 95 %
IIQ : Intervalle inter-quartile
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IP : Inhibiteurs de Protéase
MRC : Maladie Rénale Chronique
MRP : *Multridrug Resistance Protein*
Q1 : 1^{er} quartile – Q3 : $3^{ème}$ quartile
RR : Risque relatif
TAF : TENOFOVIR Alafenamide
TDF : TENOFOVIR Disproxil Fumarate
TFV-DP : TENOFOVIR-DiPhosphate
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
3TC : LAMIVUDINE

Table des illustrations – figures et tableaux

Figure 1- Cycle réplicatif du VHB dans les hépatocytes 14
Figure 2 - Cibles des différents traitements actifs sur la réplication du VHB 20
Figure 3- Mécanisme d'action des analogues nucléosidiques acycliques..... 21
Figure 4 - Mécanisme supposé de toxicité rénale du TDF 46
Figure 5- Diagramme de flux 65
Figure 6 - Probabilité de survie sans évènement rénal des patients en fonction de la durée d'exposition au TDF 68
Figure 7 - Probabilité de survenue d'un évènement rénal au cours du temps 73

Tableau 1 - Résumé des principales études d'efficacité du TDF dans les mono-infections et dans la co-infection VIH-VHB..... 25
Tableau 2 - Présentation disponible du TDF seul ou en association fixe 26
Tableau 3 - Synthèse des indications du TDF dans la co-infection VIH-VHB d'après les recommandations françaises depuis 2006..... 27
Tableau 4 - Adaptation posologique du TFV en fonction de l'eDFG 28
Tableau 5- Définition des stades de MRC 31
Tableau 6 - Néphropathies liées au VIH 33
Tableau 7 - Pathologies rénales associées aux anti-rétroviraux 36
Tableau 8 - Néphropathies associées au VHB 40
Tableau 9 - Comparaison des caractéristiques démographiques à l'origine 69
Tableau 10 - Comparaison de l'eDFG à l'origine. 69
Tableau 11 - Comparaison des caractéristiques de l'infection VIH. 70
Tableau 12 - Comparaison des infections par les virus des hépatites 71
Tableau 13 - Comparaison des patients IRA et IRC pour les caractéristiques démographiques et du VIH 75
Tableau 14 - Comparaison des patients IRA et IRC pour les caractéristiques du traitement 76
Tableau 15 - Comparaison des patients IRA et IRC pour la fonction rénale aux différents temps de l'étude..... 77

Annexe 1 - Formules pour l'évaluation de l'eDFG..... 99
Annexe 2 - Recommandations de prise en charge néphrologique 100
Annexe 3 - Classification CDC de l'infection VIH – d'après (12) 100

Introduction

La co-infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et le Virus de l'Hépatite B (VHB) est à l'origine d'un état pathologique spécifique dont l'évolution et la prise en charge thérapeutique sont particulières.

Le traitement de première intention dans ce cadre nosologique est le TENOFOVIR Disoproxil Fumarate (TDF), efficace à l'encontre des deux virus. Alors que des alternatives thérapeutiques existent pour traiter chaque virus, peu demeurent séduisantes dans le cadre de la co-infection VIH-VHB.

Le VIH, comme le VHB, dans le cadre de mono-infection, peuvent tous deux être à l'origine d'altération de la fonction rénale, évoluant vers des tableaux de Maladies Rénales Chroniques (MRC) spécifiques. La MRC est définie par l'existence d'une anomalie rénale (protéinurie, hématurie, anomalie morphologique rénale) sans (MRC stade I) ou avec une diminution du débit de filtration glomérulaire. On parle d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC), lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) est inférieur à 60 mL/min/1,73 m².

Une toxicité rénale propre du TDF a également été mise en évidence, soit à type de dysfonction tubulaire proximale, soit à type d'altération de la fonction glomérulaire.

Afin d'évaluer l'importance de cette problématique néphrologique dans le cadre spécifique de la co-infection VIH-VHB et du traitement par TDF, nous avons mené une étude rétrospective à partir de la cohorte ANRS Aquitaine CO3 (étude TENO-VIHB).

Pour en comprendre les enjeux, nous détaillerons dans un premier temps les points clés concernant la co-infection VIH-VHB et son traitement par TDF, et examinerons les problématiques rénales spécifiques associées aux infections virales par le VIH, le VHB et au TDF.

1. Contexte de l'étude

1.1 La co-infection VIH-VHB

A. Epidémiologie

Le VIH et le VHB partagent des voies de transmission (transmission sexuelle notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), transmission liée à l'usage de drogues par voie intra-veineuse) qui expliquent la fréquence avec laquelle les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) présentent des marqueurs sérologiques de contact avec le VHB (infection active dans le cadre de la co-infection VIH-VHB à proprement parler ou trace sérologique d'un contact ancien sans réplication virale).

Dans une étude épidémiologique transversale française en 2004 (1) portant sur 167 services et 1849 patients séropositifs pour le VIH, la co-infection par le VHB (définie comme la positivité de l'antigène HBs ou la réplication virale) était retrouvée chez 7 % (IC95 (5,9-8,1)) des patients. Les patients n'ayant aucun marqueur de contact avec le virus et les patients vaccinés (Ac HBs positifs de façon isolée) représentaient respectivement 27,1 % (IC95 (24,5-30)) et 9,4 % (IC95 (7,5-11,5)) de la population étudiée.

La co-infection VIH-VHB est plus fréquente dans les zones d'endémies VIH et VHB, à savoir en Afrique sub-saharienne, au sein du sous-continent indien et en Asie du Sud-Est. La prévalence dans ces zones est estimée autour de 30 % (2).

B. Histoire naturelle de l'hépatite chronique B

Le VHB est un *hepadnaviridae*, virus à ADN partiellement bi-caténaire. La réplication virale, passe entre autre par une étape de complétion de l'ADN par l'ADN-polymérase virale dont résulte la formation d'un ADN double-brin circulaire super-enroulé. Celui-ci est transcrit par l'appareillage cellulaire en ARN messagers et ARN pré-génomique. Ce dernier est rétro-transcrit en ADN génomique par l'ADN polymérase virale (figure 1 (3)). L'ADN polymérase virale a donc une fonction « ADN polymérase ADN-dépendante » à la phase initiale, et une fonction « transcriptase inverse », proche de la fonction de la transcriptase inverse du VIH.

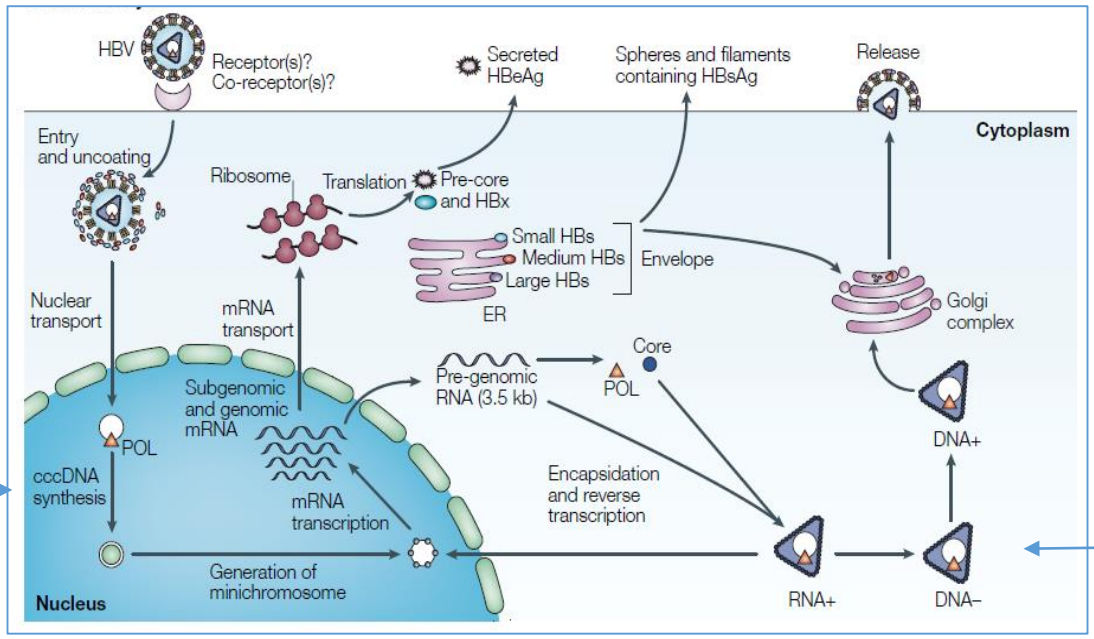


Figure 1- Cycle réplicatif du VHB dans les hépatocytes *– d'après (3)*

Le cycle de réplication du VHB nécessite l'action de la polymérase virale à deux reprises :

- ADN-polymérase ADN-dépendante permettant la synthèse d'ADN double-brin super-enroulé.
- Rétro-transcriptase nécessaire à la synthèse de l'ADN génomique à partir de l'ARN pré-génomique.

POL : polymérase virale – cccDNA : ADN double-brin super-enroulé

La primo-infection par le VHB est à l'origine d'une hépatite aiguë, plus ou moins symptomatique, selon le terrain sur lequel elle survient. Plus l'infection initiale par le VHB est précoce, plus le risque d'évolution vers une infection chronique est important – ce qui explique la forte prévalence de la co-infection VIH-VHB dans les zones d'endémie.

L'hépatite chronique B est définie par la persistance de l'antigène viral de surface HBs pendant plus de 6 mois. Les autres marqueurs de l'hépatite chronique B, sont l'existence d'une réplication virale authentifiée par des taux élevés d'ADN VHB circulant, la présence de l'antigène HBe, l'élévation des transaminases et l'existence d'une activité prouvée à l'analyse histologique de fragment de biopsie hépatique. L'évolution naturelle de l'hépatite chronique B est marquée par l'existence de « poussées » de cytolyse, souvent asymptomatiques, mais dont la répétition peut être responsable d'une aggravation de la pathologie hépatique. Une séroconversion HBe (disparition de l'antigène HBe et apparition d'un anticorps anti-HBe) est également décrite, de façon spontanée ou sous traitement. Cette séroconversion HBe marque un tournant évolutif dans la pathologie, avec une régression des lésions histologiques, de la cytolyse hépatique et de la charge virale (2). Cette séroconversion peut plus rarement être associée à l'émergence d'un mutant dit « pré-core », qui ne produit pas l'antigène HBe. L'évolution de la pathologie est moins bien corrélée au degré de réplication virale pour ces formes.

C. Particularités cliniques de la co-infection

Les conséquences de l'infection VHB sur l'évolution de la pathologie VIH sont incertaines (4). Ainsi, dans la cohorte du groupe EuroSIDA présentée par Konopnicki *et al.* (5), l'incidence des évènements classant SIDA est identique chez les patients co-infecté VIH-VHB et chez les patients mono-infectés VIH (respectivement 3,3 pour 100 patient-années et 3,4 pour 100 patient-années - OR = 0,94 IC95 (0,74-1,19) *p = 0,61*). L'évolution vers une hépatopathie grave semble plus fréquente chez les patients ayant une lymphopénie plus profonde, mais celle-ci peut-être le résultat de l'hépatopathie elle-même.

A l'inverse, l'influence de la co-infection par le VIH sur le cours évolutif de l'hépatite B chronique est bien documentée (2) :

- moindre inflammation hépatique, avec une cytolyse moins élevée et moins d'éléments nécrotico-inflammatoire sur le plan histologique,

- passage à la chronicité de l'infection plus important,
- cirrhose hépatique plus fréquente,

Dans l'étude de Colin *et al.* – antérieure à l'utilisation du TDF – étudiant l'histologie hépatique de 132 patients infectés par le VHB dont 65 co-infectés par le VIH, 28 % des patients co-infectés présentaient une cirrhose contre 13 % des mono-infectés ($p = 0,04$), sans différence notable par ailleurs concernant l'histoire de la maladie VHB préalable (6).

- mortalité liée à la pathologie hépatique plus fréquente,

Dans l'étude de Thio *et al.* (7) s'intéressant à une cohorte de patients HSH suivie jusqu'en 2000 (213 co-infectés VIH-VHB, 139 mono-infectés VHB et 2346 mono-infectés VIH), 14,2 décès de cause hépatique pour 100 patients-années survenaient dans le groupe co-infectés, contre 1,7 dans le groupe mono-infecté VIH (OR 8,3 – IC95 (4,8-14,3) – $p < 0,001$) et 0,8 dans le groupe des patients mono-infectés VHB (OR 18,7 – IC95 (3,1-766,1) – $p < 0,001$).

La co-infection VIH-VHB est également à plus haut risque de développement de carcinome hépato-cellulaire (CHC) que l'infection chronique isolée par le VHB, y compris sans cirrhose associée.

Les mécanismes physiopathologiques qui expliquent ces changements sont méconnus.

Le traitement du VIH par un phénomène de reconstitution immune semble avoir des conséquences variables sur l'hépatopathie : aggravation des phénomènes inflammatoires et accélération de la progression de la pathologie d'une part ; séroconversion HBe et rémission d'autre part. Ces éléments semblent justifier d'une association contenant une molécule active sur les deux virus lors de l'initiation du traitement antirétroviral (ARV).

Le traitement de l'infection par le VHB dans le cadre de la co-infection semble modifier le pronostic hépatique de ces patients. Dans l'étude de Piroth *et al*., en 2015 (8), comparant la prise en charge de patient infectés par le VHB dans le cadre d'une co-infection VIH ou non, il n'était pas retrouvé de différence sur l'évolution du score de fibrose, ni sur l'incidence du CHC chez les patients co-infectés, dont 95,3 % recevaient un traitement actif sur le VHB. La mortalité de cause hépatique chez les patients co-infectés est stable depuis 2005 dans l'étude *Mortavic*, étude d'une cohorte multi-centrique française de patients VIH (9). Les co-infectés représentent 27 % des patients VIH décédés de cause hépatique en 2005 comme en 2010. En

2010, parmi les 30 patients décédés de cause hépatique, huit présentaient une infection virale B chronique, dont la moitié était co-infectée VIH-VHB-VHC. Les décès de cause hépatique étaient associés dans 67 % des cas à une infection virale C. A noter que 11 % des patients décédés d'une cause liées au VIH étaient infectés par le VHB.

D. Prise en charge thérapeutique

L'objectif du traitement pour le VHB, est d'obtenir une séroconversion HBs (négativation de l'AgHBs dans un premier temps). Le traitement doit permettre, *a minima*, de diminuer la charge virale VHB.

Les indications de traitement du VHB dans le cadre de la co-infection proposées dans les recommandations internationales les plus récentes (10, 11) sont, pour la population adulte :

- l'infection par le VIH avec un taux de lymphocyte T CD4+ < 500/mm^3,
- ou quel que soit le taux de lymphocytes T CD4+ en cas d'atteinte hépatique chronique sévère.

Dans les recommandations françaises pour la prise en charge des PVVIH (12), le traitement du VIH doit être le plus précoce possible dans le contexte de co-infection, indépendamment du taux de lymphocytes TCD4+ et de la sévérité de l'hépatopathie.

Les molécules actives sur les deux virus sont des thérapeutiques de choix :

- LAMIVUDINE (3TC) et EMTRICITABINE (FTC) – il s'agit d'analogues nucléosidiques. L'apparition de mutations de résistance du VHB est systématique sous traitement.
- ADEFOVIR (ADV) – c'est un analogue nucléotidique. Son principal inconvénient est une néphrotoxicité importante à la dose thérapeutique pour le VIH
- TENOFOVIR – il s'agit également d'un analogue nucléotidique. Les caractéristiques pharmacologiques de ce traitement seront détaillées dans la *section 1.2.* de cet exposé.
- ENTECAVIR – c'est un analogue de guanosine. Il est actif *in vitro* sur le VIH. Des mutations de résistance apparaissent sous traitement. Le risque en est plus important en cas de résistance antérieure au 3TC. Il demeure une alternative en cas d'indication à un traitement de la co-infection avec contre-indication ou intolérance au TDF.

Le recours précoce à une molécule active sur le VHB – y compris en l'absence d'argument formel de traitement sur le plan de la maladie hépatique en elle-même – a pu être discuté. La principale limitation apportée à cette stratégie était la crainte de la sélection de virus résistants au traitement, et leur émergence tôt dans l'histoire de la maladie VHB. Cependant, il existe un intérêt certain à cibler le VHB à l'initiation du traitement ARV si l'ADN

VHB est élevé, car il existe un risque de syndrome de restauration immunitaire avec aggravation de l'hépatite.

L'absence de mutation du VHB au TDF ayant une traduction clinique significative en fait le traitement de choix.

Dans les recommandations de l'Organisation Mondiale pour la Santé concernant l'infection par le VHB proposées en 2015 (11), reprenant les recommandations de 2013 pour le traitement ARV (10), le traitement de première intention des patients présentant une co-infection VIH-VHB repose sur le TDF, en association au 3TC ou au FTC et à l'EFAVIRENZ. Cette place prépondérante du TDF était également rappelée, à l'échelle nationale, dans les recommandations du groupe d'experts en 2013 (12).

Dans l'étude épidémiologique de Larsen *et al.* menée en 2004 (1), les pratiques étaient centrées sur le recours au 3TC et au TDF. Plus de 70 % des patients avec un Ag HBs positif recevaient un traitement actif sur le VHB. Vingt-huit pourcent des patients recevaient les deux molécules, 31 % ne recevaient que le 3TC et 8,4 % que le TDF.

Dans l'étude plus récente de Piroth *et al*. (8), concernant une population incluse en 2012, 95,3 % des patients co-infectés recevaient un traitement actif sur le VHB. Parmi les 285 patients concernés, près de 85 % (242 patients) recevaient du TDF (sans précision sur le type d'association au sein de laquelle la molécule était prescrite).

Ainsi, la co-infection VIH-VHB est une pathologie particulière, et non simplement la somme des deux pathologies. Le VIH influence le profil évolutif de l'infection chronique par le VHB. Les ARV actuels modifient également l'évolution la pathologie VHB. La co-infection justifie d'un traitement spécifique, actif sur les deux virus, dès sa mise en place, qui doit être précoce dans l'histoire de la maladie. Le TDF est la molécule choix dans cette indication.

1.2 Le TENOFOVIR Disoproxil Fumarate

A. Propriétés pharmacologiques

a. Mécanisme d'action

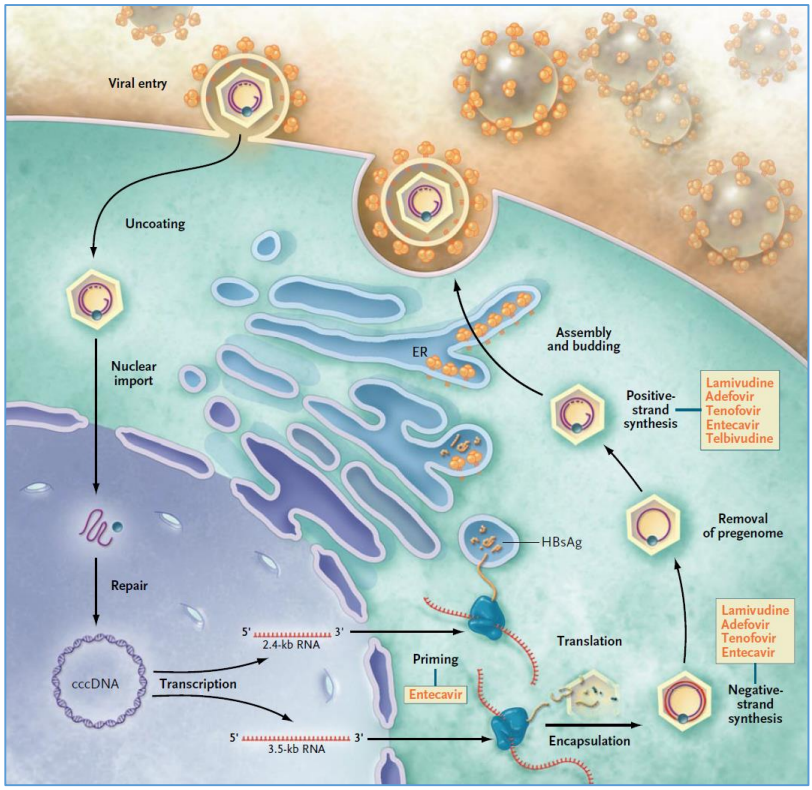


Figure 2 - Cibles des différents traitements actifs sur la réplication du VHB – *d'après (13)*

Le TENOFOVIR inhibe la synthèse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN pré-génomique dans le cytoplasme. Cette étape est réalisée par la polymérase virale ayant une activité de transcriptase inverse.

Il inhibe ensuite la synthèse du brin complémentaire positif à partir du brin négatif.

Le TDF est une forme estérifiée, prodrogue du TENOFOVIR (TFV). Ce dernier est un analogue nucléotidique de type phophonate acyclique. Cette molécule, pourvue d'un groupe monophosphate, ne nécessite pas de nucléoside-kinase cellulaire pour l'initiation de sa phosphorylation, ce qui devrait lui conférer un avantage virologique, car la première phosphorylation est habituellement une étape critique pour l'efficacité des analogues nucléotidiques. Le TDF doit être deux fois phosphorylés (aboutissant au TFV-DP) pour être prise en charge par la trancriptase inverse par analogie au deoxyadénosine-5'-triphosphate son substrat habituel. Il est alors pris en charge par la polymérase virale et utilisé à l'élongation de l'ADN viral. Son inclusion met un terme à la synthèse d'ADN (figure 3).

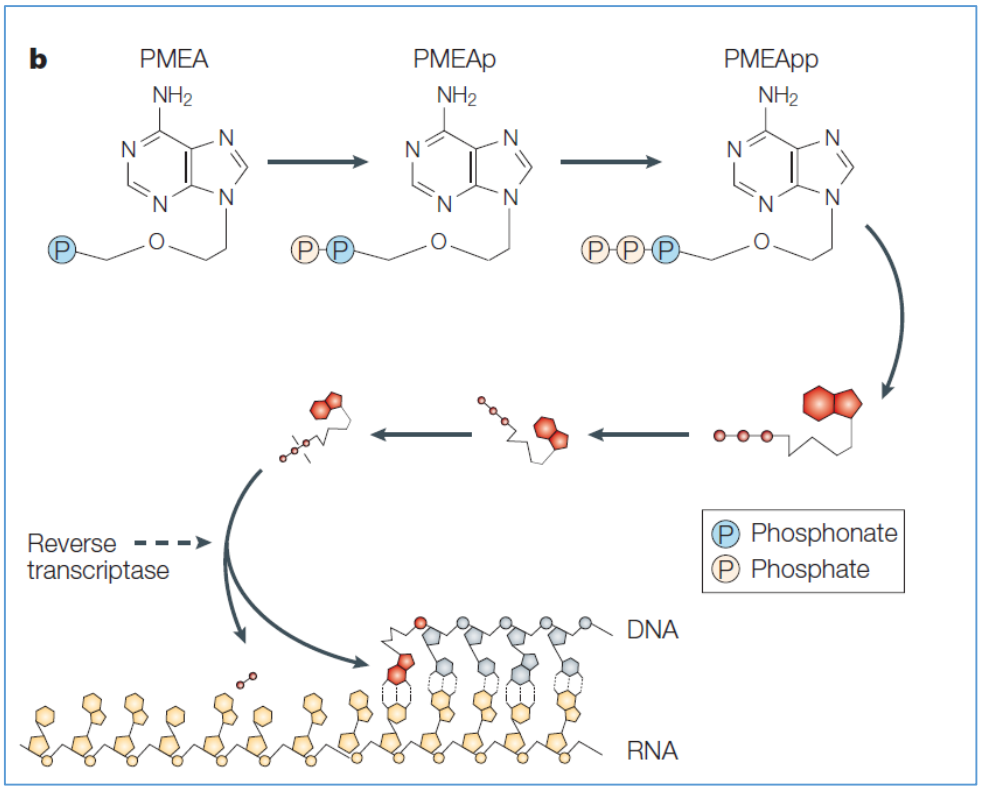


Figure 3- Mécanisme d'action des analogues nucléosidiques acycliques *- d'après (14)*

La molécule est deux fois phosphorylée puis prise en charge pour la transcriptase inverse pour être incorporé à la suite des nucléotides précédents dans l'ADN en cours de synthèse.

Cette incorporation met un terme à la synthèse de l'ADN.

NB : La molécule représentée sur cette figure est l'ADEFOVIR, dont le mécanisme d'action est similaire au TENOFOVIR

b. Efficacité virologique

Le TDF est hautement efficace contre le VHB dans le cadre de la mono-infection (13). Une méta-analyse récente l'illustre, en comparant les résultats à 1 an des différents traitements disponibles pour le VHB (14). Vingt études ont été incluses. Chez les patients AgHBe +, le TDF avait les meilleures performances pour la négativation de l'ADN VHB, la normalisation des ALAT, la séroconversion HBe, et la perte de l'antigène HBs. Chez les patients AgHBe -, le TDF était la molécule la plus associée à une négativation de la charge virale VHB, et à une amélioration histologique. L'intégralité des données concernant le TDF, dans cette méta-analyse, était issue de l'étude Marcellin *et al*. en 2008 (15), comparant TDF et ADV. A l'issue des 48 premières semaines de l'essai randomisé, les patients pouvaient entrer dans une étude ouverte où tous recevaient du TDF quel que soit le bras de randomisation initial. Les résultats à 3 ans de 359 patients Ag HBe – et 254 avec Ag HBe + confirmaient l'efficacité virologique du TDF (respectivement 87 % et 71 % de diminution de la charge virale en-dessous de 400 copies/mL) (16). Une étude à 5 ans confirmait le bénéfice, y compris sur le plan histologique, avec une régression du score nécrotico-inflammatoire, et parfois une amélioration des tableaux de cirrhose (17).

L'efficacité du TDF sur le VHB dans la co-infection VIH-VHB a récemment été explorée par une méta-analyse (18), regroupant 23 études portant sur des patients co-infectés, avec une charge virale VHB détectable à l'initiation du traitement, et recevant du TDF en monothérapie ou en association. A 3 ans, parmi les 160 patients testés, 85,6 % avaient une charge virale indétectable (IC95 (79,2 %-90,7 %)). Les études pour lesquelles le suivi était prolongé au-delà de 3 ans montraient une suppression virale toujours croissante au cours du temps. Le statut HBe n'influençait pas la suppression virale à long terme.

Le TDF présente également un excellent profil d'efficacité sur le VIH dans le cadre des associations antirétrovirales actuelles. Cette efficacité est, par exemple, illustrée par l'essai récent ECHO (19) comparant les deux régimes de traitements contenant du TDF : l'association TDF-FTC avec de l'EFAVIRENZ ou avec de la RILPIVIRINE. Ces schémas thérapeutiques sont ceux proposés en première intention pour le traitement du patient naïf dans les recommandations d'expert (12), quel que soit le statut vis-à-vis du VHB. A la 48ème semaine la réponse virologique sur le VIH était de 83 % dans les deux bras de traitement.

Ainsi, le TDF est efficace sur le VHB et sur le VIH, dans le cadre des mono- ou de la co-infection. Il est efficace quel que soit le statut HBe. Il est également efficace sur les mutants sélectionnés résistants au 3TC ou à l'ADV (Tableau 1).

c. Résistance du VHB

Des mutations du VHB sous traitement ont été décrites sur le plan moléculaire (20). Des échecs de négativation de la charge virale VHB ont également été objectivés chez les patients co-infectés recevant un traitement ARV contenant du TDF. Aucune causalité entre échecs thérapeutiques et mutations de résistance n'a pu être objectivée.

Dans l'étude de Marcellin *et al.* (17) des analyses génotypiques de la transcriptase inverse du VHB étaient réalisées annuellement chez les patients ayant une charge virale VHB> 400 copies par mL. Après 5 ans de suivi et de traitement par TDF, aucune mutation de résistance n'était mise en évidence.

Dans la méta-analyse présentée par Price et *al.* (18), étudiant le TDF dans la co-infection VIH-VHB, aucun rebond virologique VHB sous traitement n'était observé dans 16 des 23 études analysés. Dans 3 études, une augmentation de la charge virale VHB (le plus souvent minime) était notée, chez 12 patients au total (2,4 % de l'échantillon étudié).

Dans une étude de cohorte multi-centrique, Mattews *et al.* (21) retrouvaient trois profils de patients co-infectés en échec de traitement : des patients ayant une charge virale VIH persistante parallèle, des patients présentant des rebonds de virémie VHB transitoires, souvent favorisées par une inobservance thérapeutique, et des patients présentant une « poussée » de virémie VHB, transitoire, isolée. Aucun de ces profils ne semblait en rapport avec l'émergence d'une résistance vraie au TDF.

Tableau 1 - Résumé des principales études d'efficacité du TDF dans les mono-infections et dans la co-infection VIH-VHB

Etude	Schéma d'étude	Traitement étudié	Comparateur	Résultat
Mono-infection VHB				
Woo *et al.* (15) **Gastroenterology** **2010**	Méta-analyse 20 études	TDF monothérapie (étude inclus avec TDF (16))	3TC Peg-IFN ADV ENTECAVIR TELBIVUDINE 3TC-PegIFN 3TC-TELBIVUDINE	Supériorité du TDF par rapport aux autres traitements Ag HBe + Négativation ADN Normalisation ALAT Séroconversion HBe Perte Ag HBs AgHBe – Négativation ADN Amélioration histologique
Marcellin *et al.* (16) **NEJM** **2008**	Essai randomisé contrôlé Obj : CV < 400 copies/mL Et amélioration histo	TDF monothérapie (n= 176 +250)	ADV Dipivoxil (n=90 +125)	AgHBe + (n=266) 67 % à l'objectif (*vs* 12 % pour ADV) AgHBe – (n=375) 71 % à l'objectif (*vs* 49 % pour ADV)
Heathcote *et al.* (17) **Gastroenterology** **2011**	Suite du précédent (16) Suivi à 3 ans Obj : charge virale	TDF monothérapie	ø	Ag HBe + (n=214) 71 % CV < 400 copies/mL Ag HBe – (n=328) 87 % CV < 400 copies/mL
Marcellin *et al.* (18) **Lancet** **2013**	Suite du précédent (16) Suivi à 5 ans Obj : histologie	TDF monothérapie (n=348)	ø	Score histologique Knodell peu sévère (0 à 3) : 8 % à la base, 49 % à 1 an, 80 % à 5 ans Score histologique Ishak Pas ou peu de fibrose : 39 % à la base, 43 % à 1 an, 63 % à 5 ans Fibrose sévère (≥4) : 38 % à la base, 28 % à 1 an, 12 % à 5 ans Amélioration histologique à 5 ans 87 %
Mono-infection VIH				
Molina *et al.* (20) **Lancet** **2011**	Essai randomisé contrôlé CV < 50 copies/mL	TDF-FTC RILPIVIRINE	TDF-FTC EFAVIRENZ	83 % CV VIH < 50 copies/mL dans les deux bras de traitement
Co-infection				
Price *et al.* (19) **PLoS ONE** **2013**	Méta-analyse 23 études	TDF monothérapie ou association (n=160)	ø	85,6 % CV VHB indétectable à 3 ans

Peg-IFN : Interféron Pegylé – ADV : ADEFOVIR – 3TC : LAMIVUDINE – FTC : EMTRICITABINE – TDF : TENOFOVIR – Obj : Objectif principal de l'étude – CV : Charge Virale

A. Indications

L'utilisation du TDF dans l'infection par le VIH a été autorisée en octobre 2001 aux Etats-Unis et en Février 2002 par l'Agence Européenne du Médicament. Les premières utilisations du TDF dans le cadre de l'infection par le VHB ont été décrites dès 2002.

Les recommandations françaises successives pour la prise en charge de PVVIH co-infectées par le VHB au cours de la dernière décennie illustrent bien la place croissante du TDF (tableau 2). Au cours du temps, les éléments de gravité de l'infection par le VHB conditionnant l'initiation du traitement disparaissent de l'algorithme décisionnel. Dans le traitement, les paramètres liés au VIH s'élargissent jusqu'aux dernières recommandations de 2013, dans lesquelles tout patient co-infecté VIH-VHB doit être mis sous traitement, quel que soit son niveau de lymphocyte T CD4 et quel que soit le statut de la maladie VHB.

B. Posologie

La posologie habituelle, quelle que soit l'indication et les traitements concomitants est de 245 mg de TDF (correspondant à 300 mg de TFV) en une prise. Chez l'adulte, le TDF peut être présenté sous forme d'un comprimé isolé ou en association fixe (tableau 3). Des posologies et galéniques pédiatriques ont récemment été mises sur le marché.

Tableau 2 - Présentation disponible du TDF seul ou en association fixe

Nom commercial	Molécule – dosage
Hors association	
VIREAD®	TENOFOVIR DF – Comprimés de 245 mg, 204mg, 163 mg ou 123 mg Granules de 33mg/g
Associations	
TRUVADA®	TENOFOVIR DF + FTC – 245 mg/200 mg
ATRIPLA®	TENOFOVIR DF + FTC + EFAVIRENZ – 245 mg/200 mg/600 mg
EVIPLERA®	TENOFOVIR DF + FTC + RILPIVIRINE – 245 mg/200 mg/25 mg
STRIBILD ®	TENOFOVIR DF + FTC + ELVITEGRAVIR + COBICISTAT – 245 mg/200 mg/150 mg/150 mg

Tableau 3 - Synthèse des indications du TDF dans la co-infection VIH-VHB d'après les recommandations françaises depuis 2006

Année de publication	**Indication retenue**		**Modalité**
	VIH	VHB	
2006 (22)	Infection stade C CDC 1993 **Ou** stade B récidivants **Ou** < 200/mm^3 LyTCD4 **Ou** < 350 si possible **Ou** > 350 et CV > 100 000 cp/mL	ADN élevé[1]	*Sans résistance au 3TC* : multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC *Avec résistance au 3TC* : Substituer un INTI par TDF ou ajouter TDF
2008 (23)	Déjà traité	ADN > 2000 UI/mL	*Sans résistance au 3TC* : multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC *Avec résistance au 3TC* : Substituer un INTI par TDF ou ajouter TDF
		Cirrhose	Multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC
		ADN < 2000 UI/mL	Multithérapie au choix, éventuellement incluant TDF et 3TC/FTC
	LyTCD4+ même > 350 mm^3 dans le cadre de la co-infection	Quel que soit le statut	Multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC
2010 (24)	Pas de traitement	ADN > 2000 UI/mL **ET** ALAT élevées ET METAVIR ≥ A2 et/ou F2	Multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC
	Déjà traité	ADN > 2000 UI/mL	*Sans résistance au 3TC* : multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC *Avec résistance au 3TC* : Substituer un INTI par TDF ou ajouter TDF
		Cirrhose	Multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC
		ADN < 2000 UI/mL	Multithérapie au choix, éventuellement incluant TDF et 3TC/FTC
	LyTCD4+ même > 500/mm^3 dans le cadre de la co-infection	Quel que soit le statut	Multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC
2013 (12)	Dès que possible	Quel que soit le statut	Multithérapie incluant TDF et 3TC/FTC

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase inverse – LyTCD4 +: Lymphocyte T CD4 + - CV : charge virale ARN VIH en copies/m

[1] ADN VHB > 20 000 UI/mL si Ag HBe positif et > 2 000 UI/mL si Ag HBe négatif

C. Adaptations posologiques et alternatives thérapeutiques

L'une des problématiques majeures associées à la prescription de TDF est le risque de survenue d'une néphrotoxicité, dont les mécanismes seront détaillés dans la section *1.4*. Il convient donc d'envisager les adaptations posologiques et les alternatives thérapeutiques disponibles dans le cadre de la co-infection VIH-VHB dans ce contexte.

a. Adaptations posologiques

Une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale est proposée dans les recommandations d'experts (12) (tableau 4).

Tableau 4 - Adaptation posologique du TFV en fonction de l'eDFG

eDFG (mL/min/1,73 m²)	**Adaptation posologique**
≥ 50	300 mg/j en une prise
30-49	300 mg un jour sur deux
10-29	300 mg deux fois par semaine
< 10 sans EER	300 mg une fois par semaine
Hémodialyse	300 mg une fois par semaine, après une séance de dialyse

EER : Epuration Extra-Rénale

L'association fixe de TDF et de FTC n'est pas recommandée lorsque l'eDFG est < 30 mL/min/1,73 m². La posologie peut être diminuée à 1 comprimé toutes les 48h entre 30 et 49 mL/min/1,73 m². En-dessous de 30 mL/min/1,73 m², l'association fixe devra être abandonnée, et les posologies des deux molécules adaptées.

L'association fixe de TDF, de FTC et d'EFAVIRENZ n'est pas recommandée lorsque l'eDFG est < 50 mL/min/1,73 m².

Il n'est pas émis de recommandation pour l'association fixe de TDF-FTC-RILPIVIRINE.

Dans la pratique quotidienne, le maintien du TDF à dose plus faible lorsque le DFG est altéré est variable selon les cliniciens.

b. Alternatives thérapeutiques

Les alternatives thérapeutiques proposées dans les recommandations ont été évoquées. Deux problématiques limitent le recours à ces traitements :

- d'une part, la néphrotoxicité de l'ADV à la dose thérapeutique pour le VIH, qui ne fait pas de cette molécule un choix thérapeutique à envisager en cas de MRC liée au TDF
- d'autre part l'émergence de mutation de résistance du VHB au 3TC, au FTC et à l'ENTECAVIR et du VIH à l'ENTECAVIR.

Parmi les perspectives thérapeutiques, une nouvelle prodrogue du TFV, le TAF (pour TENOFOVIR ALAFENAMIDE) est en cours d'évaluation. Il permet d'atteindre des concentrations de TFV-phosphonate intracellulaire 4 fois supérieures à celles obtenues avec le TDF, avec des taux plasmatiques de la prodrogue 90 % inférieurs, limitant ainsi les effets *off-target*, et notamment le risque d'effets rénaux et osseux associés au TDF. Dans le cadre de l'infection par le VIH, les résultats de deux essais de phase III, randomisés, contrôlés, comparant TAF et TDF, ont récemment été publiés avec des résultats encourageants (25). Dans le contexte de l'hépatite chronique virale B, il existe des arguments expérimentaux en faveur de l'utilisation du TAF dont la concentration hépatocytaire est importante (26). Dans un essai clinique randomisé incluant 51 patients mono-infectés VHB, l'efficacité virologique, évaluée sur la charge virale VHB, était comparable au 28ème jour pour le TDF ou le TAF (à 4 posologies différentes) (27). Dans le cadre de la co-infection VIH-VHB, Gallant *et al.* ont récemment présenté les premiers résultats à 48 semaines d'une combinaison de TAF avec de l'ELVITEGRAVIR, du COBICISTAT et de l'EMTRICITABINE en switch chez des patients contrôlés pour le VIH ayant une fonction rénale normale (eDFG médian 95 mL/min/1,73 m² IIQ (77-117)) à l'entrée dans l'étude. Le profil d'efficacité virologique sur le VIH comme sur le VHB semblait favorable. Les paramètres rénaux s'amélioraient dans cette population, avec une augmentation de l'eDFG médian à 99,4 mL/min/1,73 m² IIQ (85,7-121 ,1), $p = 0,01$ par rapport à l'entrée dans l'étude, et une diminution du ratio protéinurie/créatininurie de 13% à 48 semaines de traitement. Il n'existe pas de données chez les patients ayant déjà une altération du DFG, qui constitue le cœur de la problématique de l'utilisation du TDF.

Enfin, l'association de PROBENECID au TDF a été rapportée de façon anecdotique par Izzedine *et al.*, chez trois patients ayant présenté une toxicité rénale du TDF (essentiellement syndrome de Fanconi) ayant conduit à son arrêt, et présentant une réactivation virale B à

l'arrêt et sous traitement alternatif (3TC ± ENTECAVIR ± ADEFOVIR) (28). Le PROBENECID est un agent uricosurique dont l'entrée cellulaire au pôle baso-latéral de la cellule tubulaire proximale rénale est médiée par le transporteur hOAT 1 (*human Organic Anion Transporter* 1), également nécessaire à l'internalisation du TDF (voir figure 4). Un mécanisme de compétition ainsi mis en jeu limite l'accumulation tubulaire de TDF et donc sa toxicité. Cette approche dérive de celle réalisée pour le CIDOFOVIR, autre analogue nucléosidique acyclique néphrotoxique.

Ainsi, le TDF est la molécule de choix dans le traitement de la co-infection VIH-VHB. En cas de MRC, des adaptations posologiques peuvent être proposées, mais de nombreux facteurs influencent la pharmacocinétique de la molécule en dehors de la fonction rénale elle-même. La décision thérapeutique, entre modification de posologie et changement de traitement en cas de MRC, est d'autant plus difficile que, d'une part, il existe peu d'alternative thérapeutique, en regard de l'efficacité et l'importante barrière génétique du TDF et que, d'autre part, le risque de MRC est pluri-factoriel, pouvant résulter des pathologies virales elles-mêmes (justifiant le maintien du traitement) ou du TDF (incitant à son arrêt).

1.3 Atteintes rénales dans les mono-infections VIH et VHB et la co-infection VIH-VHB

La définition de la MRC et de ses différents stades a fait l'objet de recommandations d'experts en 2012 (29) (tableau 5).

Tableau 5- Définition des stades de MRC - D'après (32)

Stade		Anomalie
1	MRC	eDFG ≥ 90 mL/min/1,73 m² + protéinurie, hématurie et/ou leucocyturie aseptique
2		eDFG = 60 à 89 mL/min/1,73 m²
3	IRC	eDFG = 30 à 59 mL/min/1,73 m²
4		eDFG = 15 à 29 mL/min/1,73 m²
5		eDFG < 15 mL/min/1,73 m² ± technique de suppléance (épuration extra-rénale, transplantation rénale)

A. Atteintes rénales liées au VIH

Les atteintes rénales liées au VIH sont de deux ordres. Il s'agit d'une part de néphropathies associées à la pathologie VIH à proprement parler – dont la physiopathologie implique l'existence d'une infection virale évolutive – et d'autre part de néphropathies liées aux traitements ARV, qui sont celles qui nous intéresseront le plus dans le cadre de cet exposé. Des atteintes rénales secondaires aux co-morbidités associées à l'infection par le VIH sont également possibles.

a. Epidémiologie

Du fait la multiplicité des pathologies rénales liées au VIH, l'épidémiologie des MRC dans le cadre du VIH est difficile à appréhender. Elle varie notamment selon le niveau d'accès aux soins (pour la pathologie VIH et pour le suivi et la prise en charge néphrologique au décours du diagnostic), l'importance du recours aux traitements spécifiques (ARV) et aspécifiques (néphroprotection), et selon des facteurs génétiques (30).

La prévalence de la MRC associée au VIH varie de 6 à 45 % des PVVIH en Afrique sub-saharienne selon les études. Dans une étude en Europe, Israël et Argentine, la prévalence de l'IRC (eDFG<60 mL/min/1,73 m²) était estimée à 4,7 %. Les chiffres retenus dans les recommandations d'experts françaises (12) sont une prévalence de l'IRC de 5 à 9 %, et une prévalence de la MRC de 15 à 20 %. L'incidence de l'IRC était de 0,95/100 patients-années entre 2004 et 2012 dans la cohorte de PVVIH en Aquitaine décrite par Morlat *et al.*(31) en 2013. Cela représente un sur-risque de 5 à 10 fois plus important qu'en population générale.

Une étude menée durant 18 mois de 2004 à 2006 au sein de la cohorte VIH d'Aquitaine, estimait la prévalence de la MRC (basée sur l'eDFG par la formule MDRD) à 55,1 % (IC95 (53-57)) des 2588 patients inclus (32) contre une prévalence de 10 % en population générale (33). Quarante-neuf pourcent des patients avaient un eDFG entre 90 et 60 mL/min et 6,1 % avaient une IRC. Ces résultats semblent proches de ceux de la littérature contemporaine à l'étude, avec des prévalences estimées de 4,7 à 7,6 %.

En 2002, les PVVIH ayant recours à l'hémodialyse représentaient 0,59 % des patients hémodialysés en France (34).

En 2014, l'étude de la cohorte internationale de plus de 35 000 patients D:A:D estimait l'incidence de l'IRC de stade 4 et plus ($Cl_{Cr} \leq 30$ mL/min par la formule de Cockcroft et Gault (CG) voir annexe 1) à 0,67/1000 patients-années de suivi (35). Ce résultat était estimé 5 fois plus important que l'incidence au sein d'une population non VIH.

L'importance de la MRC chez les PVVIH est bien illustrée par la place que le dépistage, le traitement néphroprotecteur et la surveillance prennent dans les recommandations américaines (36) et françaises (12) (Annexe 2).

b. Néphropathies associées au VIH

Les néphropathies associées au VIH sont résumées ci-dessous (30,37) (Tableau 6)

Tableau 6 - Néphropathies liées au VIH – D'après (30, 37)

Néphropathies glomérulaires
HIVAN (*Collapsing Glomerylopathy)*
Glomérulosclérose segmentaire et focale
Glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns
Néphropathie à IgA
Microangiopathie thrombotique
Glomérulonéphrite membrano-prolifération
Glomérulonéphrite fibrillaire ou immuno-tactoïde
Cryoglobulinémie
Amylose
Néphropathies tubulaires
Néphrite interstitielle aiguë

La description histologique spécifique de chacune de ces atteintes dépasse le cadre de cet exposé. On retiendra simplement que l'HIVAN (*HIV-Associated Nephropathy*), directement liée à l'infection virale, est la néphropathie la mieux définie au plan histologique, avec notamment un collapsus des capillaires glomérulaires au premier plan (*collapsing glomerulopathy*) et qu'il s'agit de la glomérulopathie principale en Afrique sub-saharienne. En France, avec l'avènement des traitements ARV hautement efficaces, et du fait d'un terrain génétique différent, les études de séries biopsiques rénales retrouvent une place croissante de la glomérulosclérose segmentaire et focale au cours du temps (38). Cette dernière n'est en fait pas une entité histologique spécifique du VIH à proprement parler, mais la conséquence d'une atteinte glomérulaire polyfactorielle (co-infections virales, diabète, HTA). Ces deux types histologiques sont également notablement différents par leur évolution sous traitement ARV : l'HIVAN régresse, alors que la glomérulosclérose (peut-être de par son caractère sclérosant et son étiologie polyfactorielle) semble moins sensible au traitement.

Les atteintes tubulaires directement liées au virus sont largement minoritaires en termes de diversité physiopathologique. Elles sont plus souvent en rapport avec des facteurs surajoutés (lymphocytose infiltrative diffuse (DILS), hémopathie, mitochondriopathies associés au traitement, toxicité médicamenteuse, surinfection virale, fongique ou mycobactérienne associée). L'étude de Zaidan *et al.* portant sur les résultats histologiques de 222 biopsies rénales chez des patients infectés par le VIH illustre cette notion (39). Cette étude retrouvait 26,6 % de néphropathies tubulo-interstitielles (NTI). Dans cette série, 52,5 % des NTI étaient rapportées à une toxicité médicamenteuse. Les lésions de tubulopathie étaient plutôt retrouvées dans des tableaux d'IRA avec un recours à l'épuration extra-rénale fréquent et étaient de cause médicamenteuse dans 79,3 % des cas dont 69,5 % liés à une toxicité du TDF. Les lésions de néphrite interstitielle étaient de cause médicamenteuse dans 26,7 % des cas, soit 8 cas, dont 3 étaient liés aux ARV (2 à l'INDINAVIR et 1 à l'ABACAVIR), aucune néphrite interstitielle en rapport avec le TDF n'était rapportée. Bien qu'elle illustre la place importante de la toxicité des ARV dans la morbidité rénale des PVVIH, cette étude en sous-estime probablement l'ampleur. En effet, seuls les tableaux cliniques aigus et graves font retenir l'indication d'une biopsie rénale. Les atteintes chroniques ou plus frustes (IRC et protéinurie modérés), et les histoires cliniques dont l'anamnèse et la chronologie sont évocatrices d'un diagnostic étiologique ne font pas l'objet de ponction-biopsie rénale, et ne sont donc pas représentées ici.

La part de la pathologie VIH dans la survenue d'une MRC peut être illustrée par les résultats de l'étude de la cohorte Aquitaine (31), dans laquelle la survenue d'une IRC était associée à l'existence d'un taux de lymphocyte T CD4+ ≤ 200/mm^3 au moment de l'épisode et à une pathologie VIH au stade SIDA à l'entrée dans l'étude. Les résultats de l'étude de cohorte D:A:D (35) allaient dans le même sens, montrant l'association entre le taux de lymphocyte T CD4+ et la survenue d'une IRC de stade≥4. La charge virale VIH n'était pas associée au devenir rénal, ni dans l'une ni dans l'autre étude, ce qui contraste avec ce que l'on sait de l'HIVAN, et fait évoquer des néphropathies plus indirectement liées à l'infection virale.

c. Néphropathies liées aux co-morbidités

Quoique contrôlée par les trithérapies ARV, qui permettent une suppression de la réplication virale et une restauration immunitaire, l'infection par le VIH demeure associée à un état d'inflammation chronique et de dysrégulation métabolique. On observe, chez les PVVIH, un vieillissement accéléré, avec une place importante de co-morbidités cardio-vasculaires : diabète, athérome, hypertension artérielle (HTA) eux-mêmes à risque d'être responsables de MRC.

Ainsi, dans la cohorte D:A:D (35), les facteurs associés avec la survenue d'une IRC de stade ≥ 4 étaient l'HTA, le diabète et le tabagisme actif.

De même, dans la cohorte Aquitaine (31), l'existence d'un diabète, d'une dyslipidémie ou d'une hypertension artérielle étaient associées à l'incidence de l'IRC en analyse multivariée.

Des éléments démographiques sont associés à la survenue de l'IRC, notamment l'âge, et plus étonnamment le sexe féminin, contrairement à ce qui est décrit en population générale (40).

c. Néphropathies médicamenteuses

Des atteintes rénales associées aux traitements ARV ont été décrites pour presque toutes les classes thérapeutiques (30)(Tableau 7).

Tableau 7 - Pathologies rénales associées aux anti-rétroviraux – d'après (31)

Molécules	Type d'atteinte
	INTI
ABACAVIR	Néphrite interstitielle aiguë Syndrome de Fanconi
DIDANOSINE	Syndrome de Fanconi Insuffisance rénale aiguë Acidose lactique Diabète insipide néphrogénique
LAMIVUDINE	Acidose tubulaire Hypophosphatémie
STAVUDINE	Acidose tubulaire Hypophosphatémie
	INtI
TENOFOVIR	Dysfonction tubulaire Syndrome de Fanconi Diabète insipide néphrogénique Insuffisance rénale aiguë Insuffisance rénale chronique
	INNTI
EFAVIRENZ	Lithiases
	IP
ATAZANAVIR	Néphrite interstitielle aiguë Lithiases
INDINAVIR	Insuffisance rénale aiguë Lithiase Précipitation médicamenteuse tubulaire Nécrose papillaire HTA Atrophie rénale
NELFINAVIR	Lithiase
RITONAVIR	Insuffisance rénale aiguë
SAQUINAVIR	Insuffisance rénale aiguë (en association avec RITONAVIR)
	IF
ENFUVIRTIDE	Glomérulonéphrite membrano-proliférative

INTI : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse – INtI : Inhibiteur Nucléotidique de la Transcriptase Inverse – INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse – IP : Inhibiteur de Protéase – IF : Inhibiteur de Fusion

Bien que les types d'atteintes rénales médicamenteuses soient variés, nous ne nous intéresserons dans la suite de cet exposé qu'à la MRC iatrogène.

d. Déplacement du cadre nosologique de la MRC liée au VIH

Du fait de l'évolution des traitements vers des thérapeutiques hautement actives, les tableaux de MRC liées au VIH se sont donc radicalement transformés. D'atteintes rénales spécifiques, associées à la pathologie virale évolutive non contrôlée, le spectre étiologique a évolué vers des tableaux de complications rénales liées aux traitements ou aux co-morbidités.

Ce glissement du cadre diagnostique complique grandement l'interprétation des résultats des études s'intéressant aux facteurs de risque de MRC qui se sont multipliées au cours des dernières années.

Classiquement, l'origine africaine ou afro-américaine était retenue comme un facteur de risque de MRC et de progression plus rapide vers l'IRC stade V. Une étude hollandaise récente (patients suivis de 2007 à 2013) retrouvait une prévalence d'IRC (Cl_{cr} < 60 mL/min par l'équation de CG) plus importante chez les patients originaires d'Afrique sub-saharienne (OR=1,49 – IC95(1,04-2,13) – *p = 0,03*) et d'Asie et du Pacifique (OR=2,27 – IC95(1,46-3,55) – *p < 0,001*) par rapport aux patients caucasiens après ajustement sur les variables démographiques, les paramètres de l'infection VIH et les co-infections VHB et VHC, les co-morbidités à risque rénal et les traitements néphrotoxiques (41). Cependant, l'incidence de l'IRC au cours du suivi était évaluée à 6/100 patients-années, sans différence en fonction de l'origine des patients (OR=1,0 – IC95 (0,63-1,59) – *p = 0,98* pour les patients originaires d'Afrique sub-saharienne et OR=1,05 – IC95 (0,63-1,74) – *p = 0,85* pour les patients originaires d'Asie et du Pacifique par rapport aux caucasiens). La proportion de patients traités par TDF et ATAZANAVIR était la même pour tous les groupes. Ces résultats traduisent probablement le déplacement du cadre nosologique de la MRC associée au VIH, de l'HIVAN, pour laquelle le rôle du polymorphisme d'APO-L1 dans la population d'origine africaine a été clairement identifié comme un facteur de risque, vers une MRC polyfactorielle et notamment iatrogène, pour laquelle l'accès au soin est le point critique.

En 2004, Krawczyk *et al.* analysaient les facteurs de risque de MRC par une étude cas-contrôle nichée au sein d'une cohorte de PVVIH suivi de 1992 à 2002 (42). A cette époque, précédant et suivant de peu l'instauration de tri-thérapies ARV hautement efficaces et notamment du TDF, l'IRC était considérée comme secondaire à une HIVAN dans 60 à 67 % des cas. La toxicité médicamenteuse n'était pas évoquée. Quatre vingts patients présentant une MRC (71 % d'IRC, 29 % de néphropathies sans IRC dont une large majorité d'HIVAN) ont été

comparés à 314 témoins. Les facteurs associés à la survenue d'une MRC en analyse multivariée étaient le fait d'avoir un nadir de lymphocyte T CD4 < 200/mm^3 (OR=4,4 – IC95 (2,1-9,2) – *p < 0,001*) et le fait de présenter une hypertension artérielle traitée. Le traitement par trithérapie ARV pendant plus de 56 jours était un facteur protecteur (OR=0,5 – IC95 (0,3-1,0) – *p = 0,04*). Les molécules utilisées n'étaient pas détaillées. Ces résultats correspondent effectivement à ce que l'on connaît des MRC liées au VIH, et notamment de l'HIVAN.

Dix ans plus tard, Morlat *et al*. s'intéressaient à l'incidence de l'IRC (définie comme un eDFG < 60 mL/min/1,73 m² à deux reprises à trois mois d'intervalle) et aux facteurs associés dans une cohorte de PVVIH en Aquitaine, suivis de 2004 à 2012 (31). Outre l'étude de facteurs classiquement définis comme à risque de survenue d'IRC, une attention particulière était portée au rôle des traitements ARV, et notamment du TDF dont l'exposition est étudiée de façon qualitative (exposé ou non), et quantitative (durée et durée cumulée d'exposition en association ou non aux IP). Parmi les facteurs identifiés comme associés à la survenue d'une IRC en analyse multivariée, on retrouvait des facteurs associés au VIH (stade SIDA, lymphocytes TCD4<200/mm^3), et surtout un nombre important de caractéristiques démographiques et de co-morbidités non directement liées VIH (sexe féminin, âge > 45 ans, diabète, dyslipidémie, HTA, eDFG<80 mL/min/1,73 m² au début du suivi). L'exposition au TDF était également associée à la survenue d'une IRC (ratio d'incidence = 2 – IC95 (1,4-2,8)), en particulier en cas d'exposition concomitante à un IP, et d'exposition cumulée importante. Les diagnostics étiologiques retenus pour les 209 cas d'IRC ne sont pas décrits dans cette étude.

L'importance du terrain a été tout récemment parfaitement illustrée par la création d'un score de risque d'évolution vers la MRC, établi à partir de la cohorte D:A:D, validé sur d'autres cohortes reprenant l'ensemble de ces facteurs, dans lequel l'âge, le sexe féminin, le mode de transmission du VIH, la co-infection par le VHC, l'existence d'un diabète, d'une HTA ou de co-morbidités cardio-vasculaires (43). Le seul critère directement en rapport avec la pathologie VIH était le nadir de lymphocyte T CD4+.

B. Atteintes rénales liées au VHB

a. Epidémiologie

Les données sur l'épidémiologie des pathologies rénales chroniques dans le cadre de l'hépatite virale B sont beaucoup moins abondantes que pour le VIH.

En 2015, une étude transversale multicentrique française étudiait la prévalence de la MRC chez les patients infectés par le VHB naïfs de traitement et retrouvait une forte prévalence de MRC aux stades précoces (44). Parmi 233 patients dont la créatininémie avait été mesurée à l'entrée dans l'étude, 45,5 % avaient un eDFG < 90 mL/min/1,73 m² (par la formule MDRD). Parmi les 113 patients ayant bénéficié d'une évaluation complète de la fonction rénale (estimation de l'eDFG et analyse du sédiment urinaire par bandelette urinaire), 36,3 % avaient une MRC de stade 1, 24,8 % une MRC de stade 2, 3,5 % avaient une IRC, tous avec un eDFG ≥ 30 mL/min/1,73 m².

Les autres données sur l'épidémiologie de la MRC associée au VHB sont essentiellement issues d'études asiatiques, du fait de l'importante prévalence de l'infection virale B dans cette population. Leurs résultats en sont donc plus difficilement extrapolables à notre population.

On retiendra en 2015, une étude taïwanaise analysant les données informatisées du système de santé national identifiait 17 796 patients infectés par le VHB ne recevant pas de traitement par analogue nucléos(t)idique de la transcriptase inverse entre 1998 et 2010 (45). Des témoins, appariés sur l'âge et le sexe, issus de la même base de données ont été sélectionnés. L'incidence cumulée de MRC (code diagnostic pour des MRC de stade I à V) était significativement plus élevée chez les patients infectés par le VHB que chez les contrôles dès la première année, et jusqu'à la fin du suivi (à 13 ans, 6,20 % pour les cas contre 2,74 % pour les contrôles, $p < 0,001$). D'autres études asiatiques (japonaise, chinoise, taïwanaise) plus anciennes, ne retrouvaient pas ce résultat.

b. Néphropathies associées au VHB

Les néphropathies spécifiques liées à l'infection par le VHB ont une variété diagnostique beaucoup moins importante que les néphropathies liées au VIH. Elles peuvent être liées au VHB lui-même ou à l'évolution de l'hépatopathie associée à l'infection chronique (tableau 8) (46).

Tableau 8 - Néphropathies associées au VHB – d'après (46)

Néphropathies associées au VHB
Périartérite noueuse
Glomérulonéphrite à dépôts de complexe immuns
Glomérulonéphrite extra-membraneuse
Néphropathie liées à l'hépatopathie évoluée : néphropathie à IgA, syndrome hépato rénal

c. Néphropathies médicamenteuses

La problématique de la survenue de MRC favorisée par le traitement du VHB semble nettement moins marquée que pour le VIH. Les résultats des études portant sur la néphrotoxicité des analogues nucléos(t)idiques dans le cadre du traitement de l'hépatite chronique B sont contradictoires.

Dans une étude comparant les pentes d'évolution de l'eDFG (calculé par la formule CKD-EPI) chez des patients mono-infectés VHB suivis pendant 48 mois, non traités ou selon le type de traitement (3TC, ENTECAVIR, ADEFOVIR ou TENOFOVIR), Mauss *et al.* notaient une amélioration de la fonction rénale sous traitement, quelle que soit la molécule utilisée (47). Chez les patients non traités, l'eDFG diminuait en médiane de 2,05 mL/min/an, sous TDF, cette diminution était de 0,92 mL/min/an. La survenue d'une IRC n'était pas différente entre les groupes. Il n'existait pas d'association entre la charge virale VHB et l'eDFG. Par comparaison, 120 patients mono-infectés VIH traités par TDF dans le cadre d'une trithérapie (autres molécules non spécifiées) présentaient une diminution d'eDFG en médiane de 2,64 mL/min/an contre 0,57 à 0,63 mL/min/an chez les 109 patients non traités, en fonction de la charge virale ($p = 0,017$). L'incidence de l'IRC n'était cependant pas différente entre les groupes. On ne peut exclure qu'un manque de puissance influence ces résultats, compte-tenu de faibles effectifs dans chaque groupe de traitement pour les patients mono-infectés VHB.

En 2015, Koklu *et al.* retrouvaient des résultats très différents, mettant en évidence une importante différence d'évolution de la fonction rénale des patients infectés par le VHB, selon le type de traitement utilisé (48). Dans cette étude multi-centrique turque, 792 patients initiant un traitement antiviral pour une hépatite chronique B non décompensée et ayant des mesures de créatininémie répétées ont été inclus et suivis pendant 2 ans. L'eDFG (estimé par la formule MDRD) diminuait au cours du suivi pour les patients recevant du TDF (la diminution existait dès le premier mois de suivi et la fonction rénale était stable par la suite). Aucune modification de la fonction rénale n'était notée pour les patients traités par 3TC et ENTECAVIR. Cependant, les patients présentaient peu d'insuffisance rénale, et ce dans tous les groupes de traitement. Ainsi, dans le groupe TDF, l'eDFG à l'entrée dans l'étude était en moyenne de 100,72 ± 25,19 mL/min/1,73 m². Il était de 96,44 ± 24,27 à 1 mois de traitement. La proportion de patients présentant une élévation de la créatininémie de plus de 25 % au cours du suivi était comparable entre les groupes (8,7 % dans le groupe TDF à 1 mois de traitement, 12,2 % à 24 mois). Le switch d'un traitement (3TC ou ENTECAVIR) vers le TDF était significativement associé à une dégradation de l'eDFG.

C. Atteintes rénales dans la co-infection

Dans l'analyse des diagnostics histologiques de glomérulopathies à partir de biopsie rénale de patients infectés par le VIH, présentée par Lescure *et al.* (38), la co-infection par le VHB ne semble pas changer le spectre étiologique. Ainsi, alors que les diagnostics histologiques changent au cours de temps, il n'existait pas de différence dans la proportion de patients co-infectés. Il n'existait pas non plus de différence de la prévalence de la co-infection VHB entre le groupe des patients atteints d'HIVAN et celui des patients présentant une glomérulosclérose segmentaire et focale (respectivement 4,3 % et 4,8 %, soit un patient dans chaque groupe, $p = 0,9$). Il convient de rester prudent sur les conclusions devant d'aussi petits effectifs. L'existence d'un risque rénal spécifique dans le cadre de la co-infection VIH-VHB est difficile à conclure à partir de la littérature disponible sur le sujet.

a. Arguments en faveur d'un sur-risque dans la co-infection

En 2012, Mocroft *et al.* s'intéressaient à l'incidence de la MRC progressive (IRC stade V, mort rénale ou diminution de l'eDFG > 25 % et/ou < 60 mL/min par la formule CKD-épi) chez les patients co-infectés VIH-VHB et VIH-VHC issus du bras de traitement conventionnel d'essais cliniques antérieurs (SMART et ESPRIT) (49). La co-infection VHB, définie par la positivité de l'AgHBs, était retrouvée chez 3,3 % des 3441 patients inclus. Les patients co-infectés VIH-VHB représentaient 11 % des 127 patients présentant une MRC progressive, alors qu'ils n'étaient que 3 % des 3314 ne présentant pas d'évènement ($p < 0,001$). La co-infection VHB était associée de façon significative à la survenue d'une IRC progressive – en analyse multi-variée, OR=2,26 (IC95 (1,15-4,44)). Après ajustement, la relation n'était plus statistiquement significative (0R=1,94 – IC95 (0,46-8,18)). Une analyse du sous-groupe des 114 patients co-infectés ne permettait pas d'établir de façon significative l'association entre l'existence d'une virémie VHB et la survenue d'une MRC (OR = 2,16 pour les patients avec une virémie ≥ 357 copies/mL et 2,33 pour les virémies < 357 copies/mL par rapport à l'absence de virémie, mais IC95 respectivement à (0,84-5,55) et (0,97-5,58) soit respectivement $p = 0,58$ et $p = 0,11$). Dans cette étude, 10,5 % des patients co-infectés seulement recevaient du TDF, et 66,7 % recevaient du 3TC.

Dans l'étude de Tourret *et al.* en 2006, la prévalence de la co-infection VHB chez les PVVIH était de 17 %, soit 2,5 fois plus que la prévalence en population générale à la même époque (34). Cependant, des problématiques spécifiquement liées à l'IRC et à l'hémodialyse

pourraient expliquer une prévalence importante de l'infection par le VHB en hémodialyse y compris en dehors du contexte de l'infection par le VIH (risque de transmission croisée, immunité vaccinale médiocre chez les patients présentant une MRC à un stade avancé). Dans cette étude, l'étiologie de l'IRC ayant conduit au recours à l'hémodialyse n'était pas détaillée.

Dans l'étude récente de Schoffelen *et al*. (41), la co-infection par le VHB était significativement associée à l'incidence de l'IRC en analyse uni et multivariée (OR=1,45 – IC95 (1,00-2,11) – *p = 0,05*).

Dans une étude récente en Zambie, une cohorte de 6789 PVVIH suivi de 2011 à 2013 était étudiée (50). La prévalence de la MRC (eDFG par la formule CKD-Epi entre 90 et 50 mL/min) était de 17,6 % et celle de l'IRC (eDFG < 50 mL/min) de 2,5 %. La co-infection était significativement associée à l'IRC en analyse uni et multivariée (OR=1,96 – IC 95(1,34-2,86) – *p <0,01*).

Pour ces trois dernières études, la description précise des traitements reçus par les patients co-infectés manque pour explorer complètement la problématique d'une MRC liée à la co-infection.

b. Arguments en défaveur d'un sur-risque

En 2013, dans une étude comparant 85 patients co-infectés VIH-VHB à 50 patients mono-infectés VHB et 194 mono-infectés VIH, tous traités par TDF, Pradat *et al.,* ne mettaient pas en évidence de différence significative entre les groupes (51). Le déclin de l'eDFG (estimé par la formule MDRD) entre la fin du suivi et l'initiation du TDF était en médiane de -9 mL/min/1,73 m² – IIQ [-21 ; +7] pour les patients co-infectés VIH-VHB, -6 mL/min/1,73 m² – IIQ [-15 ; +3] pour les patients mono-infectés VHB, -2 mL/min/1,73 m² – IIQ [-14 ; +7] pour les patients mono-infectés par le VIH. Cette différence n'était pas statistiquement significative (*p = 0,066*). La survenue d'un eDFG < 60 mL/min au cours du suivi était significativement plus fréquente dans le groupe des patients co-infectés VIH-VHB (8,2 %) et mono-infectés VHB (8 %) que chez les mono-infectés VIH (1,5 %), *p = 0,05*. Cependant, dans le groupe des patients co-infectés, la durée de traitement était significativement plus longue (3,9 années IIQ [2,3 – 6,9] contre 2,4 ans dans les autres groupes*, p < 0,001*). Dans le groupe des patients mono-infectés VHB, l'eDFG était significativement plus bas à l'initiation du traitement (93 mL/min/1,73 m² IIQ [79 – 107] contre 102 mL/min/1,73 m² pour les mono-infectés VIH et 103

mL/min/1,73 m² pour le co-infectés VIH-VHB, *p = 0,009*). Dans l'analyse multivariée, les facteurs associés à la diminution de l'eDFG était l'âge, l'origine non-africaine, l'eDFG avant l'initiation du TDF, et la durée du traitement. Cette dernière n'était pas associée à la diminution de l'eDFG de plus de 20 mL/min/1,73 m². Les marqueurs de la pathologie VIH (charge virale, taux de lymphocyte T CD4 et stade de la maladie) n'étaient pas associés avec le devenir rénal dans les populations co-infectées VIH-VHB et mono-infectées VIH. La réplication VHB était associée de façon significative à la dégradation de la fonction rénale dans les groupes co-infectés VIH-VHB et mono-infectés VHB alors que le stade de fibrose et le mode de contamination ne l'étaient pas. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte-tenu d'un possible manque de puissance de l'étude, des différences entre les groupes à l'entrée dans l'étude, et de la différence de durée du traitement par TDF. Cependant, ils semblent en faveur d'un rôle du TDF dans la progression de la MRC dans toutes les populations de patients, et d'un rôle direct du virus dans les populations infectées par le VHB. Ces résultats contrastent avec la littérature sur les complications rénales de l'hépatite B et de son traitement par TDF dans le cadre de la mono-infection. La co-infection VIH-VHB ne semble pas en elle-même pourvoyeuse d'un sur-risque d'IRC.

Dans l'étude de Morlat *et al.* (31) à partir de la cohorte Aquitaine, la co-infection VIH-VHB n'était pas significativement associée à la survenue d'une IRC en analyse univariée (OR=1,15 – IC95 (0 ,9-2,6) – *p = 0,14*).

Dans la récente analyse de la cohorte D:A:D ayant permis la construction d'un score de risque d'évolution vers l'IRC (43), il n'existait aucune différence de prévalence de la co-infection VHB entre les patients évoluant et ceux n'évoluant pas vers l'IRC. La co-infection VHB, contrairement à la co-infection VHC, ne fait pas partie des éléments du score pronostique ainsi construit.

Dans l'étude de Schoffelen *et al.* (41), alors qu'il semblait établie une association entre co-infection et incidence de l'IRC, aucune association significative n'est mise en évidence entre co-infection et prévalence de l'IRC (OR=1,31 – IC95 (0,92-1,85) – *p = 0,13*), faisant suspecter que ce soit des facteurs liées à la prise en charge de la co-infection et non la co-infection elle-même qui explique la survenue d'une IRC.

Ainsi, les pathologies virales VIH et VHB sont associées à des pathologies rénales spécifiques. L'existence d'un sur-risque de complication rénale dans la population des patients co-infectés VIH-VHB demeure incertaine. Le meilleur contrôle virologique des infections VIH et VHB a conduit à une amélioration initiale du pronostic rénal, et à l'apparition secondaire d'inquiétude quant à une toxicité rénale propre des traitements et notamment du TDF.

1.4 Toxicité rénale du TENOFOVIR

La pathologie VIH, dans sa présentation et ses modalités de prise en charge actuelle est associée à de multiples facteurs concourant à la dégradation du débit de filtration glomérulaire qu'il est difficile d'individualiser. La toxicité du TDF a été largement étudiée au cours des dernières années, et de nombreuses études observationnelles ont rapporté un rôle propre de ce traitement dans la survenue d'une MRC. Nous détaillerons ci-après les caractéristiques de l'atteinte rénale du TDF, en commençant par détailler les connaissances concernant les mécanismes de toxicité.

A. Mécanismes de toxicité rénale

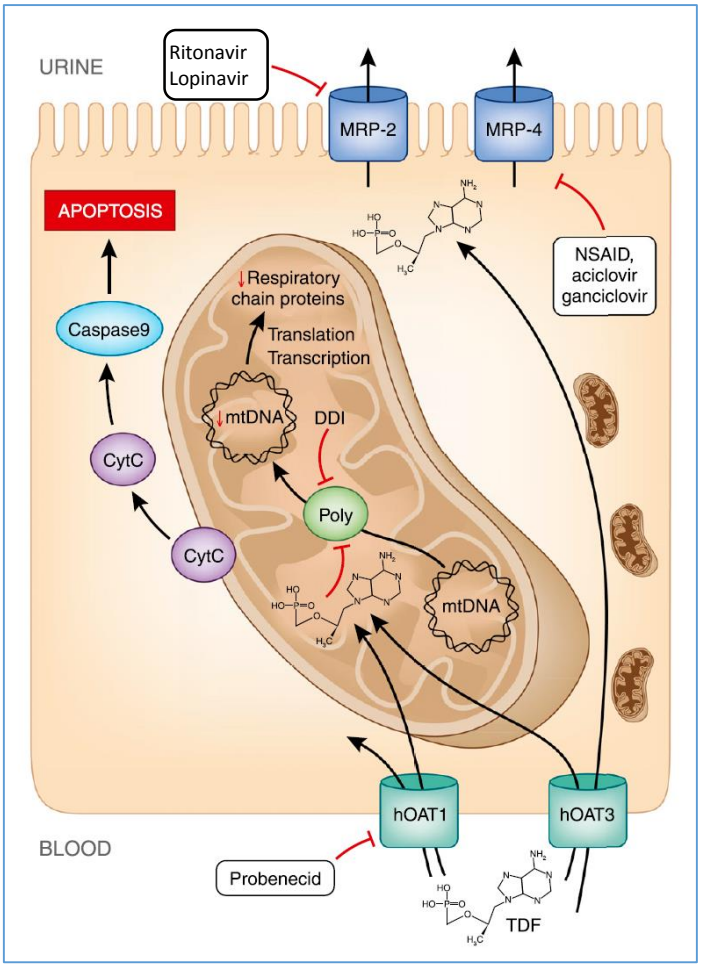


***Figure 4 - Mécanisme supposé de toxicité rénale du TDF** - d'après (52)*

Le TDF entre dans la cellule tubulaire rénale via les transporteurs hOAT 1 et 3 au pôle baso-latéral sanguin et serait sécrété au pôle apical urinaire sous forme inchangé via les protéines de transport MRP2, 3 et 4.

Par souci de simplicité et de compréhension, le TFV, sa prodrogue et ses métabolites seront tous évoqués ci-après sous le terme générique TDF.

L'hypothèse pour expliquer la toxicité rénale du TDF – par analogie avec l'ADEFOVIR et au CIDOFOVIR (autres analogues nucléosidiques acycliques, structurellement proche du TDF) – est celle d'une toxicité mitochondriale au sein de la cellule tubulaire (52). Le TDF est éliminé sous forme inchangé dans les urines, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Cette dernière nécessite l'entrée du TDF dans la cellule tubulaire proximale *via* les transporteurs hOAT 1 et 3 situés au pôle baso-latéral et son transfert au pôle apical où l'excrétion urinaire passe par le biais des protéines MRP 2 à 4.

Une élévation de la concentration plasmatique en TDF ou un défaut d'excrétion pourrait entraîner son accumulation intracellulaire qui inhiberait alors la fonction de la polymérase mitochondriale γ, diminuerait la quantité d'ADN mitochondrial et altèrerait le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. La dysfonction mitochondriale secondaire entraînerait une altération fonctionnelle de la cellule tubulaire, qui, faute de production d'ATP, ne pourrait assurer ses fonctions de réabsorption des ions et des petites molécules – conduisant à leur fuite urinaire et au syndrome de Fanconi. Les tableaux de nécroses tubulaires aiguës parfois observés pourraient être secondaires à l'activation d'une apoptose des cellules tubulaires par mise en jeu de la voie des caspases. L'altération de la fonction tubulaire de 1α-hydroxylation de la vitamine D pourrait participer à l'hypophosphatémie. Un effet inhibiteur du TDF sur les aquaporines 2 des tubes collecteurs pourrait expliquer les tableaux de diabète insipide néphrogénique parfois observés.

Aucune lésion spécifique n'a été identifiée pour les tableaux de MRC associées au TDF, notamment aucune atteinte glomérulaire spécifique (53). Plusieurs éléments peuvent l'expliquer. D'une part, nous l'avons évoqué, ces tableaux, frustes, chroniques, ou évocateurs, font rarement l'objet de biopsies rénales. D'autre part, la microscopie électronique, qui permettrait d'explorer des altérations morphologiques mitochondriales, est d'accès difficile en pratique quotidienne[2]. L'hypothèse que la dysfonction mitochondriale au niveau tubulaire soit aussi en jeu dans les tableaux de MRC est évoquée.

[2] En 2010, l'analyse anatomopathologique de 13 biopsies réalisées dans le cadre de nécrose tubulaire aiguë rapportées au TDF mettait en évidence des inclusions éosinophiles cytoplasmiques en microscopie optique chez 12 patients, correspondant aux mitochondries géantes. Cependant ce résultat semble isolé dans la littérature sur le sujet (54).

Il est à noter que l'altération mitochondriale est un élément clé dans la pathologie VIH. Il existe des arguments pour penser que la pathologie VIH en elle-même et son profil évolutif soient associés à des anomalies mitochondriales (55).

B. Facteurs associées à la toxicité rénale

La toxicité rénale directe du TDF n'est pas systématique, ce qui doit faire rechercher des facteurs associés qui potentialisent le phénomène.

a. Modifications pharmacocinétiques et toxicité rénale du TDF

La principale hypothèse est une modification de la pharmacocinétique de la molécule. Cette hypothèse est notamment illustrée par les résultats de l'étude de Rodriguez-Novoa *et al.*, qui retrouvait une association entre le taux plasmatique à H12 de TDF et l'existence d'une dysfonction tubulaire proximale (56). Pour Kearney *et al.*, les paramètres pharmacocinétiques du TDF – et plus spécifiquement l'augmentation de l'aire sous la courbe, de la concentration maximale et de la concentration résiduelle en cas d'association avec du LOPINAVIR/RITONAVIR – n'avaient pas de conséquence sur l'eDFG (CG et MDRD) à court terme (43 jours) (57). A plus long terme, il pourrait cependant exister une association entre concentration résiduelle et eDFG (58).

Une accumulation de TDF plasmatique conduirait à un excès d'entrée intracellulaire de TDF au niveau tubulaire et à son accumulation responsable de toxicité mitochondriale. Un défaut d'excrétion baso-latéral, du fait d'une modification du fonctionnement des protéines MRP à cet endroit pourrait également être évoqué.

b. Facteurs d'altération de l'excrétion tubulaire de TDF

- <u>Facteurs génétiques</u>

En 2006, Izzedine *et al.* étudiaient les *ABBC2* et *ABBC4* codant respectivement pour les protéines MRP 2 et MRP 4 impliquées dans la sécrétion tubulaire de TDF, chez des patients mono-infectés par le VIH, traité par TDF, présentant un syndrome de Fanconi et des témoins sans atteinte rénale (59). Il n'était pas mis en évidence de mutation monogénique expliquant la survenue d'une toxicité tubulaire du TDF. Parmi 6 haplotypes du gène *ABBC2* identifiés, un seul était plus fréquent dans le groupe des patients présentant une toxicité (40,9 % contre 13,7 % des contrôles (équivalente à la fréquence en population générale) $p < 0,01$). Cet haplotype était significativement associé à la toxicité rénale du TDF, y compris après

ajustement. Dans une analyse secondaire de l'étude de Kiser et al. en 2008, portant sur la pharmacocinétique du TDF, certains polymorphismes d'*ABBC2* étaient étudiés et significativement associés à des modifications de la pharmacocinétique du TDF (60).

Dans l'étude de Wanga *et al*., la clairance du TDF semblait associée à un polymorphisme du gène *SLC17A1* (61). Ce gène code pour une protéine de transport du phosphate sodium-dépendante, dont le rôle dans l'interaction avec le TDF n'est pas identifiée. Il n'était pas mis en évidence d'association entre ce polymorphisme et une modification de la fonction rénale, supposant une interaction avec d'autres mécanismes en jeu dans l'élimination du TDF.

Les polymorphismes et les mécanismes par lesquels ils influencent la pharmacocinétique du TDF et sa toxicité demeurent largement inconnus.

L'hypothèse du rôle potentiel d'un polymorphisme, en fonction de l'environnement dans lequel il est mis en jeu, et notamment, le rôle des molécules d'accompagnement est évoquée.

- <u>Molécules d'accompagnement</u>

Il existe une franche divergence entre les conclusions cliniques des études s'intéressant à la néphrotoxicité du TDF dans le cadre du VIH et du VHB. L'un des éléments pouvant concourir à cela, est le fait que la prescription de TDF dans le cadre de l'infection par le VIH est faite en association à d'autres molécules ARV qui pourrait modifier les paramètres pharmacocinétiques du TDF.

Les principales molécules mises en avant comme potentialisant la toxicité rénale du TDF sont les IP, et notamment lorsqu'ils sont boostés par le RITONAVIR. Les IP ont une clairance hépatique via le cytochrome P 450 dont le TDF n'est pas un substrat. Une hypothèse serait donc que les interactions entre TDF et IP modifient l'excrétion tubulaire du TDF par un rôle inhibiteur des IP, en particulier lorsqu'ils sont boostés par le RITONAVIR, sur les protéines MRP nécessaires à l'excrétion apicale du TDF intracellulaire. Cela conduirait à une accumulation de TDF intracellulaire (53).

Plusieurs études objectivent l'interaction entre TDF et IP, modifiant la pharmacocinétique du TDF. Ainsi, dans l'étude de Calcagno *et al.,* les concentrations

plasmatiques résiduelles de TDF étaient plus élevées chez les patients traités par ATAZANAVIR ou IP boostés par le RITONAVIR (62). Dans l'étude de Kiser *et al.* (60), la pharmacocinétique du TDF était effectivement modifiée par l'association de LOPINAVIR-RITONAVIR au TDF par rapport à un régime sans IP. Ceci passait par une modification de la clairance rénale, sans modification de l'excrétion rénale de TDF. Ces résultats font donc évoquer un autre mécanisme que la compétition pour l'excrétion tubulaire au niveau des protéines MRP. L'influence du traitement par IP sur le mécanisme d'entrée via hOAT1 et 3 semble à la marge (63). L'hypothèse d'une modification de l'absorption digestive du TDF par interaction des IP avec les P-glycoprotéines a été proposée.

c. Rôle de l'altération du débit de filtration glomérulaire

L'altération du débit de filtration glomérulaire, quelle qu'en soit la cause, en entraînant une augmentation de la concentration plasmatique de TDF, aggrave la toxicité rénale du TDF.

L'existence d'une MRC est un des facteurs associés à la survenue d'une IRC souvent retrouvé dans les études observationnelles. C'était notamment le cas dans la cohorte D:A:D s'intéressant à la survenue d'une IRC de stade ≥ 4 et dans la cohorte Aquitaine (31,35).

Le risque d'une MRC associée au TDF semble d'autant plus important qu'il existe d'autres éléments à risque rénal. Ainsi, dans l'étude de Mocroft *et al.*, (43) un évènement néphrotoxique lié au TDF surviendrait dans les 5 ans pour le traitement de 739 patients à faible risque de MRC, de 88 patients à risque modéré, et seulement 9 patients à haut risque.

C. Arguments pour une toxicité rénale du TDF

Une littérature abondante existe sur le sujet de la néphrotoxicité associée au TDF. Nous limiterons notre exposé aux études s'intéressant à la MRC liée au traitement, qui constitue à notre sens l'élément le plus important pour la prise en charge des patients – parce que le diagnostic étiologique peut être difficile, et parce qu'elle implique d'importants questionnements quant à la prise en charge thérapeutique.

a. Toxicité rénale du TDF dans l'infection par le VIH

En 2010, une méta-analyse de 17 études essayait d'établir l'existence et l'amplitude de la MRC associée au TDF lors de sa prescription dans le cadre de l'infection par le VIH. Elle retenait l'existence d'une perte de fonction rénale significativement plus importante chez les patients traités par TDF. Cette différence, quoique statistiquement significative, était de faible

amplitude (3,92 mL/min d'eDFG par la formule CG IC95 (2,13-5,70) pour une durée médiane de suivi de 48 semaines).

Les essais cliniques menés pour évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par TDF n'avaient pas initialement retrouvé de risque rénal spécifique du traitement par TDF, malgré les craintes liées à la proximité de la molécule avec le CIDOFOVIR et l'ADEFOVIR. La seule exception à ces résultats rassurant est l'essai récent SWIFT randomisant 311 patients traités et contrôlés par une trithérapie contenant l'association 3TC-ABACAVIR pour un switch vers l'association fixe TDF-FTC ou non (64). Parmi les résultats secondaires de cette étude, une diminution de l'eDFG de 8,3 mL/min était observée à 48 semaines chez les patients recevant le TDF-FTC contre 4,5 mL/min pour ceux maintenus dans le groupe 3TC-ABACAVIR (*p = 0,012*).

Par contraste, de nombreuses études de cohorte ont étudié les facteurs associés à la survenue d'une IRC, et souvent évoqué le rôle du TDF. La durée du traitement pourrait jouer un rôle important pour comprendre ces résultats divergeant.

Ainsi, dans l'étude de Morlat *et al.,* l'exposition au TDF était d'autant plus associée à la survenue d'une IRC que l'exposition cumulée était longue (> 12 mois) et concomitante d'un traitement par IP (il n'était pas précisé s'il s'agissait de régimes boostés par RITONAVIR ou non) (31). En 2010, Mocroft *et al*. retrouvaient un *hazard ratio* d'évolution vers l'IRC de 1,16 par année d'exposition au TDF à partir de la cohorte EuroSIDA (65).

Dans l'étude D:A:D s'intéressant à l'IRC de stade ≥ 4, le TDF ne semblait pas responsable d'un sur-risque d'IRC (35). En effet, la prévalence de l'IRC était identique entre les patients ayant reçu dans le passé du TDF, et ceux n'en ayant jamais reçu (OR=1 – IC95 (0,66-1,51)). Les patients sous TDF au moment de l'analyse avaient un moindre risque d'évolution vers l'IRC – probablement parce que les patients les moins à risque d'IRC aux yeux du clinicien avaient plus de probabilité d'être maintenus sous traitement. En effet, dans cette cohorte, la diminution de l'eDFG était associée à un switch des traitements ARV, plus souvent avec le TDF qu'avec les autres molécules.

Dans cette même cohorte, étudiée pour la construction d'un score de risque de MRC en 2015 (43), 57,1 % des patients présentant une MRC (eDFG ≤ 60 mL/min par la formule CG) avaient reçu du TDF.

Il semble difficile au premier abord de concilier les résultats des différents essais cliniques, dans lesquels la toxicité rénale du TDF semble minime, et les résultats des études de cohorte, qui montrent quasi-systématiquement une association entre le traitement par TDF et l'altération de la fonction rénale. Plusieurs éléments concourent à cet apparent paradoxe (52). Tout d'abord il existe de profondes différences entre les patients inclus dans les essais cliniques et les patients suivis en pratique quotidienne. Les premiers sont le plus souvent naïfs de traitement, ce qui implique que toute altération de fonction rénale chez eux est le fait de l'infection virale VIH elle-même, et que la mise en place du traitement ne devrait pouvoir qu'améliorer les choses, au moins à court terme. Par ailleurs, les patients inclus dans les essais cliniques sont le plus souvent sélectionnés par des critères d'exclusion, parmi lesquels l'altération avancée de la fonction rénale à l'entrée dans l'étude. Hors, dans de nombreuses études de cohorte, l'eDFG à l'initiation du traitement est un des facteurs pronostiques majeurs de l'évolution vers une IRC (31,35). En outre, les essais cliniques les plus récents incluaient le TDF dans une tri-thérapie ARV en association avec des INTI et des INNTI, et beaucoup plus rarement des IP, dont le rôle potentialisateur de la toxicité rénale du TDF a pu être évoqué.

b. Toxicité rénale du TDF dans l'infection par le VHB

Dans la cadre de la mono-infection par le VHB, la problématique de la toxicité du TDF semble moins prégnante.

Dans les essais cliniques, pour le VHB, comme pour le VIH, aucun signal de toxicité rénale n'était relevé. Ainsi, dans l'étude de Marcellin *et al.,* en 2008 (15), aucun évènement rénal n'était noté à 48 semaines de traitement parmi les 426 patient du groupe TDF (et un seul patient parmi les 215 du groupe ADEFOVIR présentait une élévation de la créatininémie ≥ 44 µmol/L sans IRC associée). Alors qu'à l'issue des 48 semaines, les patients recevaient tous du TDF, un seul autre évènement rénal était survenu au terme de 144 semaines de traitement chez 613 patients inclus. Quatre hypophosphatémies < 0,64 mmol/L ont été notées, n'ayant pas nécessité l'arrêt du TDF (16). Après 240 semaines de suivi de 585 patients, cinq avaient présenté une élévation de créatininémie ≥44 µmol/L et il avait été noté un cas d'IRC et sept cas d'hypophosphatémie (17). Dans une étude comparant TDF seul ou associé au FTC chez des patients mono-infectés VHB en échec de traitement par ADV, 9,5 % des 105 patients suivi

durant 168 semaines avait présenté une élévation de la créatininémie ≥ 18 µmol/L et 2,9 % ≥ 27 µmol/L sans effet indésirable grave (66).

Compte-tenu des limites portées aux résultats des études de toxicité au sein des essais cliniques initiaux, il convient de s'intéresser aux données des études de cohorte.

La plupart de ces études, vont dans le sens d'une faible toxicité rénale du TDF dans le cadre du traitement de la mono-infection par le VHB.

Ainsi, en 2011, comme nous l'avons évoqué précédemment, Mauss *et al.* retrouvaient une amélioration de la fonction rénale des patients traités, quelle que soit la molécule utilisée, au cours des 48 mois de suivi (47).

En 2012, Gish *et al.* comparaient la survenue d'évènements rénaux (élévation de la créatininémie ou survenue d'une IRC) chez des patients traités par TDF ou ENTECAVIR au sein d'une cohorte de 160 patients mono-infectés par le VHB et ne trouvaient pas de risque rénal lié au TDF (67). Quinze patients traités par TDF présentaient une IRC contre six dans le groupe ENTECAVIR (*p = 0,022*), mais seulement un présentait une élévation de la créatininémie au-delà de 221 µmol/L contre six dans le groupe ENTECAVIR (*p = 0,053*). Le type de traitement n'était pas significativement associé à la survenue d'une altération de la fonction rénale. Il est à noter que dans les deux groupes près de 40 % des patients présentaient une altération de l'eDFG d'environ 20 %.

Dans une cohorte de 114 patients présentant une IRC et traités par TDF, une altération de la fonction rénale au cours des 48 semaines de suivi survenait chez 11 % des patients alors que 22 % s'amélioraient et 67 % étaient stables (68).

Une étude rétrospective taïwanaise récente trouvait une altération significative de la fonction rénale chez des patients mono-infectés VHB traités par TENOFOVIR par rapport aux patients traités par TELBIVUDINE et ENTECAVIR. Pour les patients sans altération du DFG à l'entrée dans l'étude, l'eDFG passait de 109,6 mL/min/1,73 m² à 101 mL/min/1,73 m² à deux ans de traitement (*p = 0,008*). Pour les patients avec une MRC de stade ≥ 2, l'eDFG passait de 79 mL/min/1,73 m² à 72,8 mL/min/1,73 m² à deux ans. Ces résultats étaient significativement différents de ceux des autres groupes de traitements où l'eDFG restait stable, voire s'améliorait (69).

L'absence de conclusion nette et la divergence des différents résultats ne permettent pas d'exclure une toxicité rénale du TDF, évènement rare, dans ces études dont la puissance est nettement moindre que celle des importantes cohortes multicentriques suivant et étudiant les PVVIH.

c. Toxicité rénale du TDF dans les co-infections

Du fait des mêmes altérations potentielles de pharmacocinétique liés aux autres ARV, de la proximité des patients en termes de co-morbidités susceptibles d'entraîner des altérations du DFG (diabète, HTA, …) et de la faible influence de la mono-infection VHB sur le devenir rénal, on peut s'attendre à ce que la toxicité tubulaire du TDF dans la co-infection VIH-VHB, soit proche de celle retrouvée dans la mono-infection VIH.

Peu d'étude appuient cependant cette hypothèse.

Les principaux arguments en faveur d'une toxicité rénale du TDF dans la co-infection VIH-VHB ont déjà été évoqués :

- L'étude de Schoffelen *et al.* (41), qui montrait un sur-risque d'IRC incidente mais pas prévalente en cas de co-infection VIH-VHB, faisant évoquer la possibilité d'éléments à risque rénale en cours de prise en charge,
- L'étude de Pradat *et al.* (51), qui comparait des patients mono-infectés VIH, VHB et co-infectés, et retrouvait un rôle du TDF et de la durée de traitement dans l'évolution vers l'IRC, mais aucune différence entre les différents groupes de pathologie.

Peu d'étude ont étudié l'incidence de l'IRC dans la population de patients co-infectés VIH-VHB traités par TDF. On peut citer l'étude de Tan *et al.,* en 2009, portant sur seulement 38 patients co-infectés VIH-VHB et qui s'intéressait en premier lieu à l'efficacité virologique du TDF, mais notait la survenue de six IRC au cours de 250 semaines de suivi médianes (70).

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant de mener une étude sur l'incidence de l'IRC dans la population de patients co-infectés VIH-VHB ayant reçu du TDF suivi dans la cohorte Aquitaine CO3.

2. Objectifs de l'étude

Dans cette étude, notre objectif principal était de mesurer l'incidence d'évènements rénaux définis comme la survenue d'un eDFG ≤ 60 mL/min/1,73 m² chez des patients co-infectés VIH-VHB, ayant reçu du TDF, et n'ayant pas d'IRC préalable.

Nos objectifs secondaires étaient :

- Définir les facteurs associés à la survenue d'un évènement rénal dans cette population,
- Décrire les éléments associés à la survenue d'une IRA ou d'une IRC au décours du premier évènement rénal,
- Décrire la prise en charge thérapeutique des patients ayant présenté un évènement rénal.

3. Méthodes

3.1 Schéma d'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective nichée dans la Cohorte Aquitaine ANRS CO3, cohorte ouverte prospective de patients infectés par le VIH et suivis dans un des centres aquitains participants.

La période d'inclusion a couvert l'ensemble de la période de suivi de la cohorte pour laquelle les données étaient disponibles

3.2 Source des données

A. Aspect éthique

Tous les patients inclus dans la Cohorte Aquitaine ANRS CO3 ont signé un consentement éclairé à participer à celle-ci et à ce que les données les concernant, anonymisées, puissent être utilisées à des fins de recherche épidémiologique par le Groupement d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA).

Lorsque l'analyse du dossier des patients était nécessaire, la levée de l'anonymat a été autorisée par le médecin en charge du patient, et réalisée par un technicien d'étude clinique avec remise de façon confidentielle et à un seul intervenant des informations concernant l'identité du patient.

B. Recueil de données

a. Au sein de la base de données de le Cohorte Aquitaine

Les données ont été sélectionnées au sein de la base de données par Fabien Le Marec, statisticien, en fonction des variables d'intérêt définies au préalable.

b. Analyse des dossiers médicaux

Les données complémentaires des patients ayant présenté un évènement d'intérêt ont été extraites de la base de données et du dossier médical des patients par Madeleine Decoin (Technicienne d'Etudes Cliniques) et moi-même, de façon anonyme autant que possible.

3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

A. Critères d'inclusion

Ont été inclus :

Tous les patients infectés par le VIH-1, suivis dans le cadre de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine dont les critères d'inclusion sont les suivant :

- infection confirmée par le VIH-1, quel que soit le stade clinique ;
- deux contacts au moins (en consultation ou en hospitalisation) avec les services participants, ou un premier contact à l'inclusion, suivi d'une date de décès documentée ;
- un âge supérieur ou égal à 13 ans ;
- un consentement éclairé donné par le patient.

Parmi ceux-ci, ont été sélectionnés les patients :

- présentant une co-infection par le VHB, définie comme la positivité de l'AgHBs à au moins une occasion au cours du suivi,
- auxquels a été prescrit du TDF à au moins une occasion au cours du suivi (afin que la prescription du TDF se fasse de façon éclairée par le clinicien dans l'indication de la co-infection VIH-VHB, elle devait être postérieure à la positivité de l'Ag HBs au cours du suivi),
- pour lesquels était disponible au moins une mesure de créatininémie au cours du suivi.

B. Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients présentant une insuffisance rénale antérieure à la date d'origine, définie comme une eDFG ≤ 60 mL/min/1,73 m² à l'initiation du TDF.

3.4 Dates et délais considérés

Ont été définies les dates suivantes :

- Date d'origine : date de première mise sous TDF
- Date de l'évènement rénal : date de la visite à laquelle il a été pris connaissance du bilan biologique mettant en évidence l'insuffisance rénale
- Date de dernières nouvelles : date de dernière visite pour les perdus de vue (patients vivants à la date de dernière visite, avec un délai entre la date de dernière visite et la date de point supérieur ou égal à 2 ans)
- Date de décès pour les décédés
- Date de point : 31/12/2014

Le suivi des patients n'ayant pas subi l'évènement sera censuré à la date de dernière nouvelle, au décès ou à la date de point. Le délai de suivi pour ces patients est le temps écoulé entre la date d'origine et la date de censure.

Pour les patients ayant présenté l'évènement, le délai de suivi est le temps écoulé entre la date d'origine et la date de survenue de l'insuffisance rénale.

Pour les patients ayant présenté l'évènement, le dossier médical sera repris jusqu'à la dernière mise à jour disponible au moment du recueil (été 2015).

3.5 Variables d'intérêt

A. Variables explicatives

Les variables d'intérêt extraites à partir de la base de données pour l'ensemble des patients inclus ont été définies à partir du thésaurus spécifique de la base de données.

- <u>Variables fixes mesurées à la date d'entrée</u> :
  - Age, sexe, origine du patient
  - Mode de transmission du VIH, stade de l'infection VIH, délai depuis la première sérologie positive, nadir de CD4 : nombre de CD4 le plus bas observé, antécédent d'infection opportuniste définie par les codes CIM10
  - Co-infection hépatite C (Ac anti VHC ou ARN qualitatif positifs au moins une fois au cours du suivi ou un antécédent connu d'infection par le VHC). Co-infection

hépatite D (Anti VHD (IgM) ou Anti VHD totaux (IgM+IgG) positifs au moins une fois au cours du suivi).

- Taux de 25-OH-vitamine D
- Indice de Masse Corporelle (IMC) : poids (en kg) / taille^2 (en m)
- eDFG à la date d'origine (en mL/min/1,73 m²) calculé à partir de la créatininémie, en deux classes : entre 60 et 90 ; ≥ 90
- Coronaropathie définie par les codes CIM 10 en rapport avec les évènements aigus, l'angor et/ou le traitement en rapport avec une coronaropathie. Hypertension artérielle définie par les codes CIM10 de l'HTA et de ses complications, et par la prescription de traitement antihypertenseur. Consommation de tabac (tabagisme actuel, antécédent de tabagisme, pas de tabagisme).
- Antécédent de cryoglobulinémie

- <u>Variables dépendantes du temps à changements multiples</u> :
  - Taux de CD4, indétectabilité de la charge virale VIH au seuil de 50 copies/mL
  - Charge virale ADN VHB
  - Classes de traitements antirétroviraux
    - Pas de traitement
    - TDF avec IP
    - TDF sans IP
    - Autres
  - Traitement par IP : oui/non. Traitement par TDF : oui/non
  - Durée cumulée sous IP
  - Durée cumulée sous TDF
- <u>Variable dépendante du temps à changement unique</u> :
  - Période calendaire : avant 2010 / après 2010
  - Apparition d'un trouble phospho-calcique, définit comme : calcémie < 1,8 mmol/L ou phosphatémie < 0,8 mmol/L, ou supplémentation phospho-calcique
  - Apparition d'un diabète
  - Apparition d'une HTA

Les variables d'intérêt extraites des dossiers médicaux pour les patients ayant présenté l'évènement d'intérêt étaient :

- traitement ARV au moment de l'évènement
- date de début et de fin de la prescription de TDF, prescription en cours de TDF au moment de l'évènement, durée d'exposition au TDF au moment de l'évènement, caractère continu/discontinu de la prescription de TDF
- créatininémie et eDFG,
  - à l'initiation du TDF et à 6 mois de traitement,
  - mesure immédiatement antérieure à l'évènement (avec un délai d'au moins 3 mois),
  - mesure postérieure à l'évènement (au un délai d'au moins 3 mois),
  - dernière mesure disponible,
- vérification des données concernant l'HTA, le diabète, l'existence d'un traitement par IEC ou ARAII, et d'une pathologie cardio-vasculaire (coronaropathie ou pathologie cardio-vasculaire périphérique (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sténose d'artère rénale, accident vasculaire cérébral ischémique) ou d'un autre antécédent pouvant avoir des conséquences sur la fonction rénale,
- Prise en charge néphrologique de l'évènement : consultation spécialisée et date de la consultation, ponction-biopsie rénale,
- Diagnostic retenu concernant l'évènement : insuffisance rénale aiguë ou chronique associée au TDF, autre cause d'insuffisance rénale,
- Modification thérapeutique : arrêt du TDF, modification de la posologie, initiation d'un nouveau traitement anti-VHB, changement de régime ARV,
- Evolution des pathologies virales : charges virales de contrôle VIH et VHB.

B. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'un 1er épisode d'insuffisance rénale survenant au cours de la période d'étude, défini par un débit de filtration glomérulaire (eDFG) strictement inférieur à 60 mL/min/1,73 m² - défini par la formule MDRD (voir annexe 1)

L'insuffisance rénale a été définie comme aiguë si l'eDFG de contrôle, au moins 3 mois plus tard était > 60 mL/min/1,73 m². Elle a été définie comme chronique dans le cas contraire.

3.6 Objectifs

A. Objectif principal

Déterminer les facteurs associés à la survenue d'un premier épisode d'insuffisance rénale chez les patients co-infectés VIH-VHB de la Cohorte Aquitaine ayant reçu du TDF.

B. Objectifs secondaires

- Déterminer l'incidence de l'insuffisance rénale chronique chez les patients co-infectés VIH-VHB de la Cohorte Aquitaine ayant reçu du TDF.
- Déterminer les facteurs associés à la survenue d'une insuffisance rénale chronique ou aiguë.
- Décrire les patients ayant présenté un premier épisode d'insuffisance rénale.

3.7 Méthodes d'analyse statistique

A. Analyses descriptives

- Diagramme de flux

Un diagramme de flux permettra de décrire les différents critères d'inclusion, menant à l'échantillon final d'étude pour l'analyse de survie.

- Comparaison des patients ayant reçu au moins une fois du TDF et ceux n'en recevant jamais après le diagnostic de co-infection VIH-VHB
- Description de l'évènement d'intérêt
- Description des variables explicatives au sein de la population de l'étude et du sous-groupe des patients présentant l'évènement IRA ou IRC

Les caractéristiques démographiques, liées à l'infection par le VIH et les co-morbidités seront décrites à la date d'origine.

Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives seront décrites en termes de moyenne (écart-type), de médiane (intervalle inter-quartile) et d'étendue.

Les variables explicatives seront comparées selon l'insuffisance rénale. Les comparaisons de variables qualitatives se feront par des tests du $\chi 2$ ou de Fisher exact, selon les valeurs des effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance. Les comparaisons de variables quantitatives se feront par des tests de Student (test paramétrique de comparaisons de moyennes) ou de Mann-Whitney-Wilcoxon (test non paramétrique de comparaison de rangs) selon la distribution de la variable d'intérêt.

Une analyse du sous-groupe de patients ayant présenté l'évènement sera réalisée en fonction de la survenue d'une IRA ou d'une IRC, définie selon l'existence d'un eDFG de contrôle (réalisé plus de trois mois après l'évènement) > 60 mL/min/1,73 m² pour le premier groupe et ≤ pour le second > 60 mL/min/1,73 m².

B. Analyse de survie

L'impact des différentes covariables sur le risque de survenue d'un 1er évènement rénal sera étudié à l'aide d'un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps. Les covariables quantitatives seront mises en quartiles ou traitées en continu après vérification de la log-

linéarité (risque relatif (RR) constant pour une augmentation d'une unité quelle que soit la valeur de la variable). Un modèle de Cox univarié sera construit pour chacune des covariables (sur effectifs disponibles).

4. Résultats

4.1 Population incluse

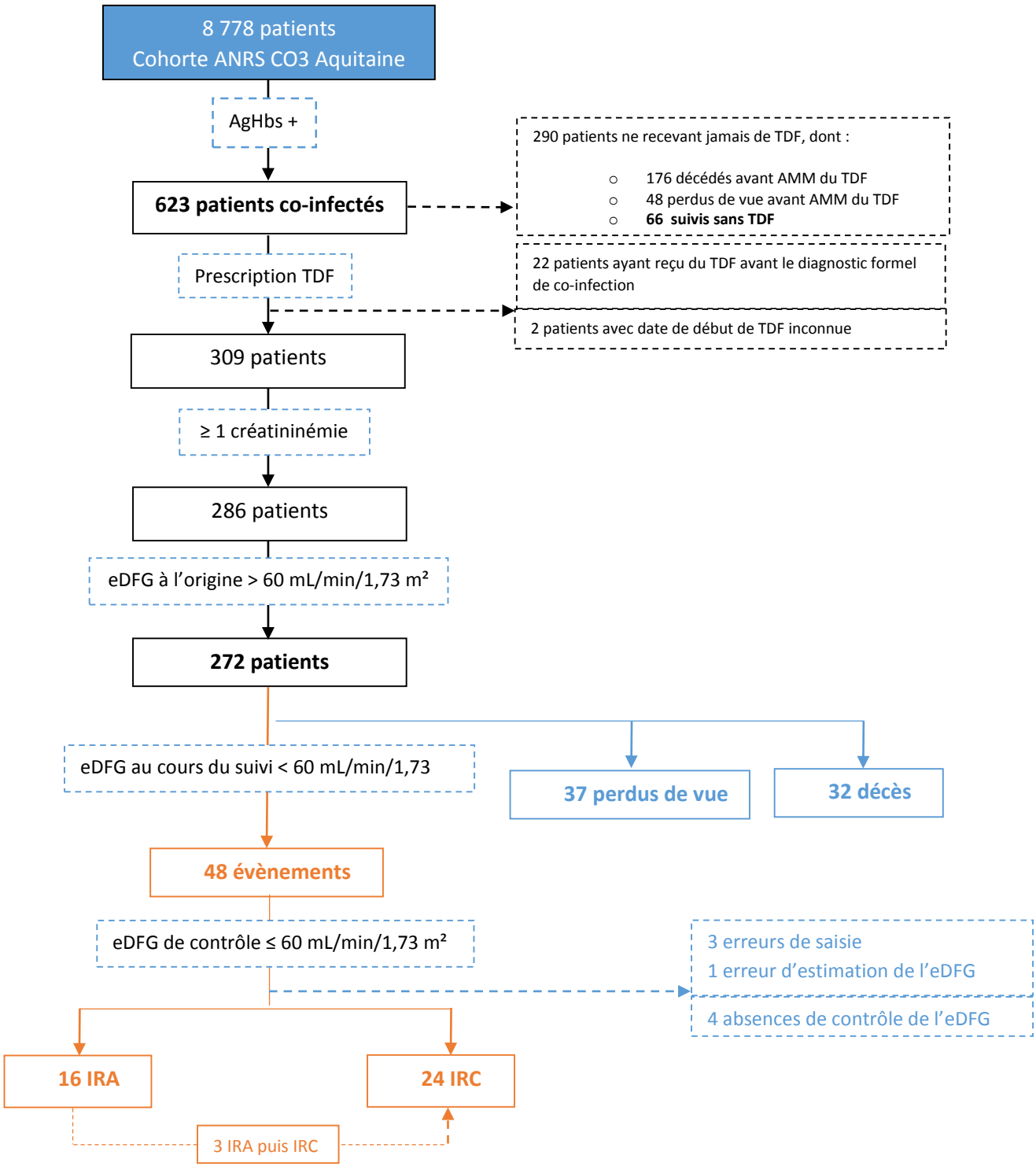


Figure 5- Diagramme de flux

De 1987 à 2015, 8778 patients infectés par le VIH-1 ont été inclus dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Parmi ceux-ci 623 ont été diagnostiqués co-infectés VIH-VHB par une mesure positive de l'AgHBs. Notre population d'intérêt, à savoir les patients co-infectés ayant reçu au moins une fois du TDF, et ne présentant pas d'IRC était composée de 272 patients (Figure 5).

Trente-sept patients ont été perdus de vue, sans évènement rénal au dernier suivi.

Trente-deux patients sont décédés, sans évènement rénal avant le décès.

Quarante-huit patients ont présenté un évènement rénal défini comme la diminution de l'eDFG à moins de 60 mL/min/1,73 m².

Le délai médian entre la date de première sérologie positive du patient et la date de censure ou la date de point était de 17,8 années - IIQ [11,5-23,9].

La durée médiane de suivi (délai entre date d'origine et la date de censure ou la date de point) était de 6,6 années – IIQ [4,1-9,4].

La durée totale de suivi en nombre de personnes-années était de 1816.

4.2 Incidence de l'évènement d'intérêt dans la population d'étude

L'incidence de la survenue d'un évènement au cours du suivi était de 26,4 cas pour 1000 patients-années – IC95 [19,0- 33,9].

4.4 Comparaison des patients ayant présenté l'évènement ou non

L'âge et la fonction rénale initiale étaient les deux facteurs significativement associés à la survenue d'un évènement rénal.

Les patients ayant présenté un évènement rénal étaient plus âgés avec un moyenne de 47 ans (contre 42 ans chez les patients n'ayant pas présenté l'évènement – $p < 10^{-3}$).

La moitié des patients ayant présenté l'évènement avait une MRC de stade 2 préalable, avec un eDFG entre 60 et 89 mL/min/1,73 m². Seuls 17,4 % des patients n'ayant pas présenté l'évènement avaient une MRC de stade 2 à la date d'origine ($p < 10^{-3}$).

Les autres caractéristiques démographiques et en particulier l'origine africaine ou non n'étaient pas significativement différentes (tableau 11).

Les caractéristiques de l'infection par le VIH n'étaient pas significativement différentes entre les patients présentant l'évènement et les autres (tableau 13), qu'il s'agisse du mode de transmission, du délai entre le diagnostic et l'initiation du TDF, du stade OMS de l'infection (annexe 3) et de l'antécédent d'infection opportuniste, de la charge virale VIH, ou du taux de lymphocytes CD4+ à la date d'origine comme au nadir. Il n'existait pas de différence concernant les co-infections VHC et VHD (tableau 14). Dans les deux groupes, environ 53 % des patients avaient une charge virale VHB indétectable.

Il n'existait pas de différence entre les régimes de traitements au moment de l'initiation du TDF, 56 % des patients le recevait en association à des IP, sans différence entre les patients présentant un évènement rénal et les autres.

L'analyse univariée par le modèle de Cox confirmait les résultats précédents. Concernant l'âge le risque relatif d'évènement rénal était de 1,05 par années (soit 5 % de risque supplémentaire à chaque année supplémentaire) – IC95 (1,02-1,08), $p < 10^{-3}$. Un eDFG < 90 mL/min/1,73 m² était associé à un sur-risque d'évènement rénal par rapport à une fonction rénale de base normale (eDFG ≥ 90 mL/min/1,73 m²) : RR = 3,04 – IC95 (1,15-8,19), $p = 0,0253$ de présenter un évènement rénal.

Dans le modèle de Cox, la durée de traitement par TDF et IP était également associée à l'incidence d'un évènement rénal : lorsque le traitement par TDF était ≥ 5 ans, RR = 0,14 – IC95 (0,08-0,16) – *p < 0,0001* par rapport à une durée moindre et lorsque le traitement par IP durait plus de cinq ans, RR = 0,25 – IC95 (0,10-0,63) – *p < 0,0001* par rapport à une durée moindre ou l'absence de traitement par IP (figure 5).

Cent trente-sept patients recevaient du TDF durant moins de 5 ans, parmi lesquels 36 (26,3 %) ont présenté un évènement rénal. La durée moyenne de suivi entre l'instauration du TDF et la date de point ou de censure dans ce groupe était de 4,16 ans. Cent trente-cinq patients recevaient du TDF pendant 5 ans au moins et étaient suivi en médiane 9 années. Douze évènements rénaux étaient notés dans ce groupe.

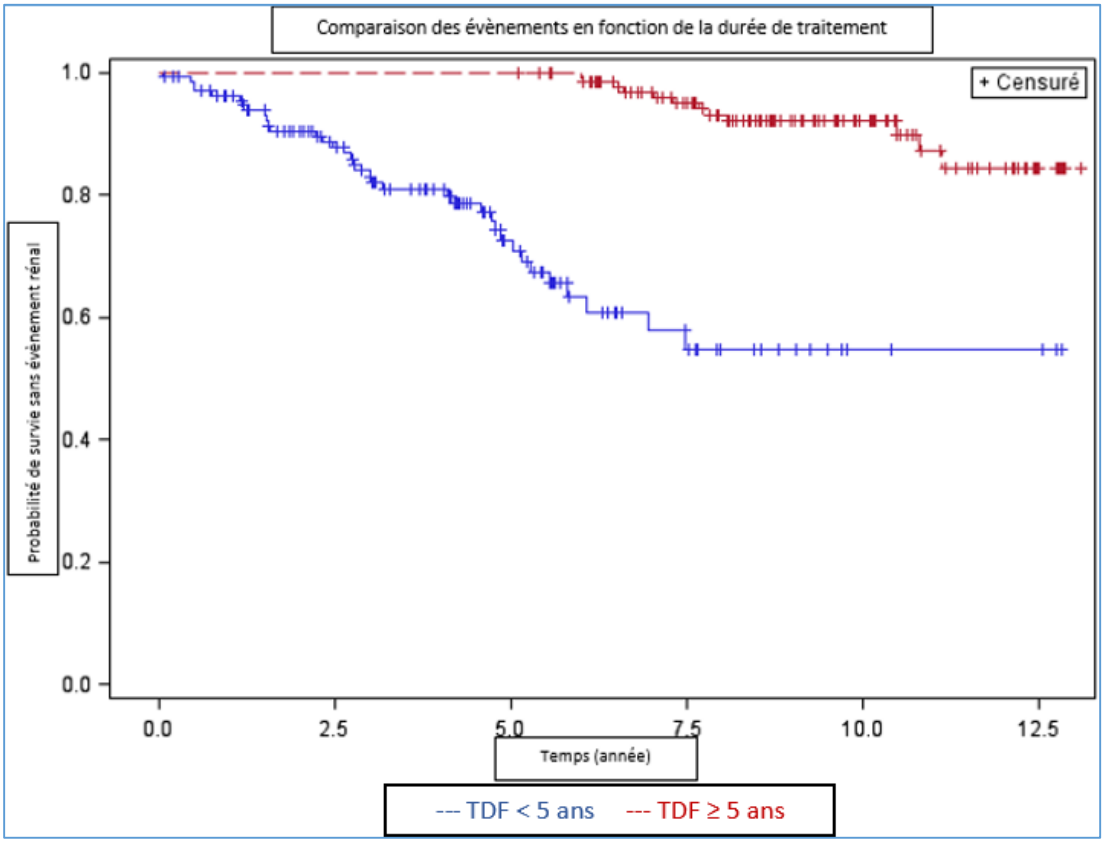


Figure 6 - Probabilité de survie sans évènement rénal des patients en fonction de la durée d'exposition au TDF

Tableau 9 - Comparaison des caractéristiques démographiques à l'origine

Caractéristiques	eDFG≥60 N=224		eDFG<60 N=48		p*	Total N=272	
Age (années), n		224		48	**0,0021**		272
Médiane (Q1;Q3)	42	(36;47)	45	(40;52)		42	(37;48)
Sexe, n (%)					0,7081		
Homme	187	(83,5)	39	(81,3)		226	(83,1)
Femme	37	(16,5)	9	(18,8)		46	(16,9)
Origine africaine, n (%)					0,0510		
Non	184	(82,5)	45	(93,8)		229	(84,5)
Oui	39	(17,5)	3	(6,3)		42	(15,5)
Données manquantes	1		0			1	
Consommation de tabac, n (%)					0,1097		
Non	54	(30,5)	18	(43,9)		72	(33,0)
Antécédent	45	(25,4)	12	(29,3)		57	(26,1)
Actuelle	78	(44,1)	11	(26,8)		89	(40,8)
Données manquantes	47		7			54	
IMC (en kg/m²), n		158		35	0.8417		193
Médiane (Q1;Q3)	22,2	(20,3;24,5)	21,7	(20,0;23,9)		22.2	(20,2;24,4)

Tableau 10 - Comparaison de l'eDFG à l'origine.

Caractéristiques	eDFG≥60 N=224		eDFG<60 N=48		p*	Total N=272	
eDFG à la date d'origine, n (%)					**0.0058‡**		
≥90	114	(82,6)	8	(50,0)		122	(79,2)
entre 60 et 89	24	(17,4)	8	(50,0)		32	(20,8)
Données manquantes	86		32			118	

Tableau 11 - Comparaison des caractéristiques de l'infection VIH.

Caractéristiques	eDFG≥60 N=224		eDFG<60 N=48		p*	Total N=272	
Classification CDC, n (%)					0,6970		
A	125	(55,8)	23	(50,0)		148	(54,8)
B	48	(21,4)	10	(21,7)		58	(21,5)
C	51	(22,8)	13	(28,3)		64	(23,7)
Données manquantes	0		2			2	
Mode de transmission, n (%)					0,9043		
HSH	107	(47,8)	25	(52,1)		132	(48,5)
Hétérosexualité	54	(24,1)	12	(25,0)		66	(24,3)
Toxicomanie	45	(20,1)	8	(16,7)		53	(19,5)
Autres	18	(8,0)	3	(6,3)		21	(7,7)
Durée depuis 1ère sérologie + (années), n		224		48	0,7686†		272
Médiane (Q1;Q3)	11,4	(5,0;16,9)	12,1	(7,7;13,8)		11,5	(5,5;16,2)
Charge virale VIH>50 cp/mL, n (%)					0,9251		
Non	101	(45,1)	22	(45,8)		123	(45,2)
Oui	123	(54,9)	26	(54,2)		149	(54,8)
CD4 origine (cellules/mm3), n		224		48	0,6854		272
Médiane (Q1;Q3)	404	(230;595)	404	(223;599)		404	(228;597)
Nadir CD4 (cellules/mm3), n		194		43			237
Médiane (Q1;Q3)	199	(126;317)	211	(130;332)	0,6264†	201	(129;317)
ATCD d'infection opportuniste, n (%)					0,6790		
Non	176	(78,6)	39	(81,3)		215	(79,0)
Oui	48	(21,4)	9	(18,8)		57	(21,0)
Classe d'ARV, n (%)					0,9288		
TDF avec IP	125	(55,8)	26	(56,5)		151	(55,9)
TDF sans IP	99	(44,2)	20	(43,5)		119	(44,1)
Données manquantes	0		2			2	

Tableau 12 - Comparaison des infections par les virus des hépatites

Caractéristiques	eDFG≥60 N=224		eDFG<60 N=48		p*	Total N=272	
Charge virale VHB +, n (%)					0,9369		
Non	80	(53,7)	18	(52,9)		98	(53,6)
Oui	69	(46,3)	16	(47,1)		85	(46,4)
Données manquantes	75		14			89	
Co-infection hépatite C, n (%)					0,2895		
Non	152	(69,4)	37	(77,1)		189	(70,8)
Oui	67	(30,6)	11	(22,9)		78	(29,2)
Données manquantes	5		0			5	
Co-infection hépatite D, n (%)					0,3961‡		
Non	34	(77,3)	5	(62,5)		39	(75,0)
Oui	10	(22,7)	3	(37,5)		13	(25,0)
Données manquantes	180		40			220	

Ainsi, en analyse univariée, les facteurs de risque de survenue d'un évènement rénal chez les patients co-infectés VIH-VHB ayant reçu du TDF était l'âge avancé et l'altération de la fonction rénale de base. Une durée prolongée de traitement par IP et TDF était associée à un moindre risque rénal.

4.5 Analyse du sous-groupe des patients présentant l'évènement.

A. Description des évènements

Parmi les 48 patients retenus dans l'analyse initiale, huit ont été exclus. Trois patients ont été exclus du fait d'erreur de saisie dans la base – il ne s'agissait en fait pas de cas à proprement parler. Quatre patients ont été exclus car il n'existait pas de créatininémie de contrôle disponible dans leur dossier pour classer l'évènement rénal comme aigu ou chronique. Un patient a été exclu, parce qu'il était d'origine guadeloupéenne et la prise en compte de cet élément dans le calcul de l'eDFG par MDRD n'objectivait pas d'évènement rénale chez ce patient (ceci avait été confirmé par la réalisation d'une clairance EDTA-Chrome).

Nous avons défini comme IRA les patients pour lesquels l'eDFG de contrôle à trois mois était supérieur à 60 mL/min/1,73 m². Dix-neuf patients ont présenté une IRA. Parmi ceux-ci trois ont présenté une IRC ensuite (3, 6 et 7 ans plus tard). Ces derniers ont été inclus dans l'analyse pour le second épisode, comme des IRC, sans prise en compte de l'épisode d'IRA préalable. Deux patients avec une IRA présentaient un nouvel évènement rénal au dernier suivi, pour lequel l'absence de dosage postérieur empêche de définir s'il s'agit d'IRA ou d'IRC. Ils ont donc été inclus dans l'analyse comme des IRA à la date du premier évènement.

Vingt-quatre patients ont présenté une IRC confirmée par une deuxième mesure de créatininémie retrouvant un eDFG ≤ 60 µmol/L.

Pour l'ensemble de la population ayant présenté l'évènement, l'eDFG était en moyenne de 51,2 mL/min/1,73 m² à l'évènement et en médiane à 55 mL/min/1,73 m². L'eDFG était en moyenne de 76,7 mL/min/1,73 m² à la mesure antérieure à l'évènement et en médiane à 73 mL/min/1,73 m².

La moitié des évènements est survenue dans les 10 premières années de suivi, l'autre moitié est survenue entre 10 et 14 ans après le début du suivi (figure 5). Il n'existait pas de différence entre IRA et IRC sur la chronologie des évènements.

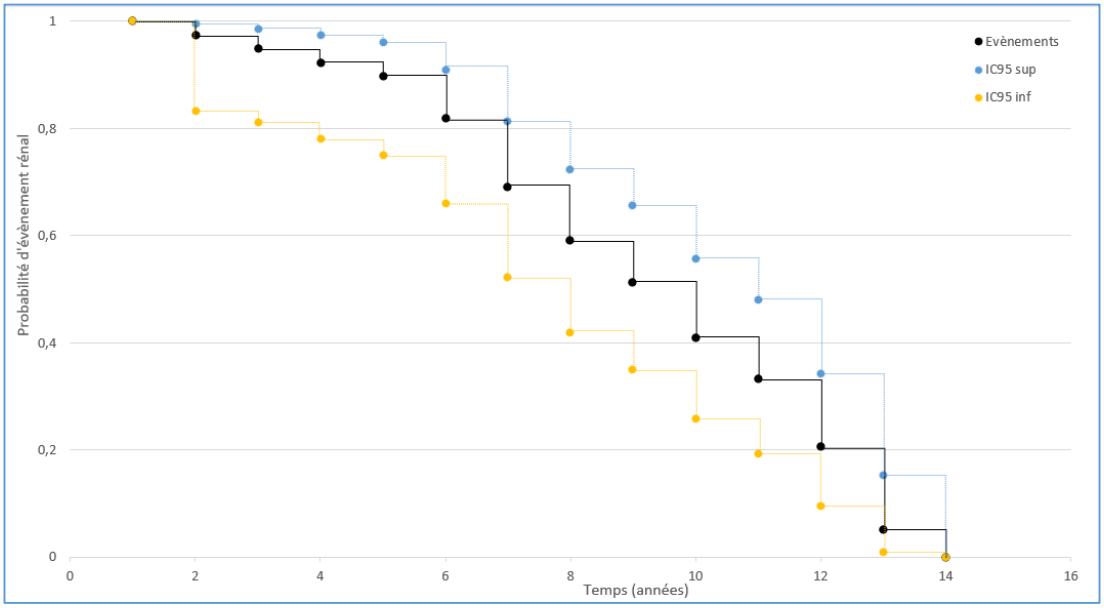
Trente-six patients soit 90 % des patients étaient sous TDF au moment de l'évènement.

Trente patients soit 75 % des patients recevaient des IP au moment de l'évènement, dont 25 (soit 83 % des patients sous IP) avec un booster et 25 (83 %) en même temps que du TDF.

Pour tous les évènements survenus sous TDF, la posologie était la posologie habituelle d'un comprimé de 245 mg par jour au moment de l'évènement.

Une seule patiente a présenté une IRC, actuellement au stade 5, préparée à l'épuration extra-rénale. Elle était en rapport avec une pathologie urinaire obstructive chronique compliquant une néoplasie pelvienne.

L'existence de troubles du métabolisme phosphocalcique et d'une protéinurie n'a pas pu être recherchée systématiquement dans les dossiers médicaux nominatifs. On peut cependant retenir, que lorsque cela a été réalisé, il n'existait pas systématiquement d'hypophosphatémie.



Temps (années)	0	2	4	6	8	10	12	14
Effectif (n)	40	38	36	32	23	16	8	0

Figure 7 - Probabilité de survenue d'un évènement rénal au cours du temps

B. Comparaison des patients ayant présenté une IRC ou une IRA

Les patients ayant présenté une IRC ont été comparés à ceux ayant présenté une IRA. Du fait d'un manque de puissance, peu de résultats statistiquement significatifs ont pu être obtenus. Quelques différences méritent d'être soulignées:

- Les patients présentant une IRC étaient légèrement plus âgés que ceux ayant présenté une IRA, à la mise sous TDF comme au moment de l'évènement, sans que la différence ne soit significative. Le nadir de lymphocytes TCD4+ était plus faible pour les IRC (tableau 15).
- Les patients ayant présenté une IRA rapportaient plus souvent une toxicomanie intra-veineuse (tableau 15).
- Il n'y avait aucune différence entre les groupes concernant les traitements (ni sur la durée de TENOFOVIR, ni sur le fait qu'il soit en cours ou non au moment de l'évènement, ni sur le fait de recevoir des IP qu'ils soient boostés ou non) (tableau 16).
- Concernant les paramètres d'insuffisance rénale (tableau 17) :
  - Le degré d'insuffisance rénale à l'évènement était identique entre les groupes (eDFG = 54 mL/min/1,73 m² en médiane pour les IRC contre 57 pour les IRA). Cependant, des altérations d'eDFG plus sévère survenant dans le groupe IRC (avec un quartile inférieur à 49 mL/min/1,73 m² et une valeur minimale à 17 mL/min/1,73 m², contre respectivement 57 et 33 dans le groupe des IRA).
  - Les patients présentant une IRC avaient plus souvent une défaillance rénale préalable (eDFG = 71 mL/min/1,73 m² en médiane pour les IRC contre 78 pour les IRA, *p = 0,0206*).
  - Les patients ayant présenté une IRA récupéraient *ad integrum* au décours (eDFG de contrôle en médiane à 79 mL/min/1,73 m² contre 78 avant l'évènement), et maintenaient leur fonction rénale jusqu'au dernier suivi (eDFG à 73 mL/min/1,73 m²).
  - Les patients présentant une IRC étaient stabilisés au dernier suivi avec un eDFG en médiane à 59 mL/min/1,73 m².

Tableau 13 - Comparaison des patients IRA et IRC pour les caractéristiques démographiques et du VIH

Caractéristiques	IRC N=24		IRA N=16		p*
Age (en années), n					0,1000
Médiane (Q1;Q3)	46,5	(42;51,5)	40,5	(37,5;47,5)	
Sexe, n (%)					0,6905
Homme	20	(83,3)	12	(75)	
Femme	4	(16,7)	4	(25)	
Origine africaine, n (%)					0,4000
Non	24	(100)	15	(93,75)	
Oui	0	(0)	1	(6,25)	
IMC (en kg/m²), n		16		13	0,6181
Médiane (Q1;Q3)	22,1	(20,1;25)	21,4	(20,3;23,1)	
Classification CDC, n (%)					0,8370
A	12	(50)	8	(50)	
B	4	(16,7)	4	(25)	
C	8	(33,3)	4	(25)	
Mode de transmission, n (%)					0,4710
HSH	14	(58,3)	8	(50)	
Hétérosexualité	5	(20,8)	3	(18,7)	
Toxicomanie	3	(12,5)	5	(31,3)	
Autres	2	(8,3)	0	(0)	
Nadir de CD4 (cellules/mm3), n		23		16	0,0750
Médiane (Q1;Q3)	182	(85;286)	273	(206;378)	
Co-infection VHC, n (%)					
Non	19	(79,2)	12	(75)	1,0000
Oui	5	(20,8)	4	(25)	

Tableau 14 - Comparaison des patients IRA et IRC pour les caractéristiques du traitement

Caractéristiques	IRC N=24		IRA N=16		p*
Traitement par IP, n (%)					0,4824
Non	5	(20,8)	5	(31,3)	
Oui	19	(79,2)	11	(68,7)	
Traitement avec *booster*, n (%)					1,0000
Non	9	(37,5)	6	(37,5)	
Oui	15	(62,5)	10	(62,5)	
Durée TDF avant évènement (années), n		23		15	0,9489
Médiane (Q1;Q3)	6	(3;7)	6	(3;7)	
IP au moment de l'évènement, n (%)					1,0000
Non	4	(16,7)	2	(12,5)	
Oui	20	(83,3)	14	(87,5)	

** Test de Npar1Way pour les variables quantitatives*
Test du χ^2 (ou Fisher si effectif théorique < 5) pour les variables quantitatives
ET : Ecart-type
Q1 : 1er quartile – Q3 : 3ème quartile

Tableau 15 - Comparaison des patients IRA et IRC pour la fonction rénale aux différents temps de l'étude

Caractéristiques	IRC N=24		IRA N=16		p*
Age à l'évènement (années), n		224		48	0,1077
Médiane (Q1;Q3)	52	(45;56)	48	(42;52)	
eDFG avant évènement, mL/min/1,73 m²		21		14	**0,0206**
Médiane (Q1;Q3)	71	(64;77)	78	(73;93)	
eDFG à l'évènement, mL/min/1,73 m²					0,3217
Médiane (Q1;Q3)	54	(49;57,5)	57	(55;59)	
eDFG de contrôle, mL/min/1,73 m²					**<0,001**
Médiane (Q1;Q3)	54	(49;59)	79	(70;92)	
eDFG au dernier suivi, mL/min/1,73 m²		23		16	**0,0069**
Médiane (Q1;Q3)	59	(55;68)	73	(64;82,7)	

C. Description des prises en charge

Parmi les 16 patients ayant présenté une IRA, cet épisode a été suivi de l'arrêt du TDF pour trois d'entre eux.

Parmi les 24 patients ayant présenté une IRC, le TDF a été arrêté chez 13 patients (soit 54 %), pour six patients immédiatement au décours de l'évènement, pour sept plus tard dans le suivi.

Deux patients ont bénéficié d'un changement de posologie du TDF, pour une posologie moitié moindre (un comprimé un jour sur deux). Un seul patient a été maintenu sous ce régime à ce jour. Son eDFG au dernier suivi était à 57 mL/min/1,73 m². Par ailleurs, les stigmates de tubulopathie associés au tableau initial se sont améliorés. L'autre patient a par la suite changé de traitement pour un schéma sans TDF. Son eDFG au dernier suivi était à 62 mL/min/1,73 m².

Parmi les patients chez lesquels le TDF a été arrêté, 12 patients (75 %) (10 IRC et 2 IRA) ont reçu du 3TC dans la tri-thérapie de relais. Six patients ont reçu de l'ENTECAVIR en plus des traitements ARV (4 IRC et 2 IRA). Un patient a reçu un traitement par ADV.

Concernant l'évolution du VHB à l'arrêt du TDF :

- Sept patients n'ont pas eu de contrôle de charge virale VHB au décours.
- Trois patients ont présenté une ré-activation virale VHB. Un seul patient n'a pas pu être contrôlé par le traitement. Une mutation de résistance au 3TC a été objectivée chez ce patient. Cependant, ce patient ayant une contre-indication formelle à la reprise du TDF quelle qu'en soit la posologie du fait d'une insuffisance rénale aiguë grave avec recours transitoire à l'EER, le traitement par 3TC et ENTECAVIR est maintenu jusqu'à ce jour.
- Huit patients ont eu une charge virale VHB indétectable au dernier suivi.

Le principal facteur associé à la survenue d'une IRC est l'existence d'une altération préalable de la fonction rénale. Les modalités de traitement ne semblent pas associées au type d'évènement rénal observé. L'arrêt du TDF était le plus souvent suivi d'un relais par 3TC dans le cadre du traitement ARV.

5. Discussion

Ainsi, notre étude a permis d'évaluer l'incidence des évènements rénaux, définis comme la diminution de l'eDFG en-dessous de 60 mL/min/1,73 m² (par la formule MDRD) à 24,6 pour 1000 patients-années au sein d'une population de patients co-infectés VIH-VHB ayant reçu du TDF sans insuffisance rénale préalable.

Cette étude propose une approche originale de l'insuffisance rénale dans le cadre de la co-infection VIH-VHB traitée par TDF. La principale qualité de ce travail, réside dans la qualité de la population initiale, et la durée de son suivi (272 patients suivis avec une médiane de 6,6 années).

Afin d'en discuter la qualité et la portée, la validité externe de l'étude sera d'abord questionnée, puis, les choix méthodologiques seront justifiés, avant d'envisager la mise en perspectives des résultats eux-mêmes, et la description des principales limites de l'étude.

5 .1 Validité externe de l'étude

Evaluer la validité externe de notre étude est malaisé du fait du peu de littérature existante sur le sujet.

Au sein de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, parmi les 8778 PVVIH suivis, 623 ont eu un diagnostic de co-infection par le VHB porté par la positivité de l'AgHB. Cela représente 7 % de la population totale, ce qui est cohérent avec les résultats épidémiologiques rapportés précédemment (1). Ces résultats datent de 2004, mais correspondent également aux résultats connus pour la cohorte Aquitaine sur l'ensemble des patients suivis. Dans la file active en 2014, les co-infectés représentent 5,8 % des PVVIH de la cohorte (220 patients co-infectés VIH-VHB parmi 3783 patients suivis – *données internes non publiées*).

Du fait des critères d'inclusion (co-infection VIH-VHB, traitement par TDF notamment) et d'exclusion (eDFG initial ≥ 60 mL/min/1,73 m²), notre population diffère quelque de celle présentée dans la récente étude menée sur l'ensemble des PVVIH de la cohorte Aquitaine (31) et de celle de la cohorte D:A:D (35). Nous nous appuieront principalement sur ces deux études, car il s'agit, pour la première d'une population issue de la même cohorte que la nôtre, pour la seconde d'une cohorte de très grande ampleur, multi-centrique et internationale.

Du fait des modes de transmissions du VHB, nos patients sont plus souvent HSH (48,5 % contre 38 % dans la cohorte historique) et de ce fait plus souvent des hommes (83,1 % dans notre étude contre 74,4 % pour Morlat *et al*. et 73,9 % dans l'étude D:A:D).

Du fait des critères d'inclusion choisis, tous nos patients avaient été traités. Dans l'étude de Morlat *et al*., à partir de la cohorte Aquitaine 4,2 % des patients étaient naïfs de traitement en fin d'étude, 31,1 % l'étaient dans la cohorte D:A:D. Nos patients avaient une charge virale VIH moins souvent indétectable (54,8 % des cas) qu'en fin de suivi dans l'étude de Morlat *et al.* dans laquelle le traitement n'était pas un critère d'inclusion (81,6 %).

Les taux de lymphocytes TCD4+ médian à l'entrée dans l'étude et au nadir étaient proches de ce qui était rapporté dans la Cohorte D:A:D (436 cellules/mm^3 à l'entrée et 210 cellules/mm^3 au nadir contre 404 cellules/mm^3 et 201 cellules/mm^3 respectivement dans notre étude).

La validité externe de notre étude, bien que difficile à établir du fait d'une littérature pauvre dans le cadre de la co-infection, semble correcte pour répondre à la question posée.

5.2 Choix méthodologiques

A. Choix de la formule d'estimation du DFG

Concernant l'insuffisance rénale chronique, la littérature que nous avons eue l'occasion de présenter repose sur des évaluations de la fonction rénale utilisant la créatininémie et basées sur deux formules : MDRD et CG (voir annexe 1). Nous avons choisi de calculer l'eDFG par la formule MDRD.

Il existe des limites à l'utilisation de la formule MDRD. D'une part la formule MDRD a de mauvaises performances pour les eDFG > 90 voire 60 mL/min/1,73m², car elle surestime l'eDFG aux valeurs basses de créatininémie (71). Cela a pu limiter le nombre de cas mis en évidence, cependant, les évènements rénaux reconnus sont ainsi vraiment significatifs. D'autre part, quoique n'étant pas retenue pour estimer la fonction rénale, la formule CG demeure la référence pour les adaptations posologiques (72). Du fait de l'altération fréquente de la masse musculaire chez les PVVIH, le choix d'une formule reposant sur la créatininémie est discutable. En témoignent les résultats de l'étude de Choi *et al*. en 2010, ne retrouvant pas d'association entre fonction rénale et mortalité chez les PVVIH lorsque l'eDFG est estimé par la formule MDRD, alors que l'association existe en utilisant un eDFG basé sur la cystatine (73). En effet, d'une créatininémie basse découle l'estimation d'un eDFG élevé, alors qu'elle peut révéler plutôt une dénutrition, associée, elle, à un sur-risque de mortalité.

Dans les recommandations KDIGO, la formule de choix à utiliser est la formule CKD-Epi (29). Cette formule nécessite un dosage immuno-enzymatique de la créatininémie qui n'était pas disponible en pratique courante pour l'ensemble de la population de l'étude (cohorte historique, dosage hospitaliers). La formule CG n'est pas retenue dans les recommandations françaises et internationales en population générale (71). Pour ce qui concerne plus spécifiquement l'évaluation de la fonction rénale chez les PVVIH, les recommandations américaines excluent l'utilisation de la formule MDRD, mais la formule CG reste utilisable (36). Les recommandations françaises, retiennent l'utilisation des formules MDRD ou CKD-Epi (12).

Ainsi, parce que le dosage immuno-enzymatique de créatininémie nécessaire à l'utilisation de la formule CKD-Epi n'était pas toujours disponible, et du fait de l'utilisation de la formule MDRD par les cliniciens en pratique courante, nous avons choisi d'utiliser cette dernière formule.

B. Choix du critère de jugement principal

Nous avons choisi de définir un évènement rénal comme la survenue d'une diminution de l'eDFG en-dessous de 60 mL/min/1,73 m².

Ce critère nous a semblé pertinent car il peut signer l'entrée dans l'insuffisance rénale chronique, et justifie d'anticiper les adaptations thérapeutiques (recommandées, notamment pour le TDF, en-dessous de 50 mL/min/1,73 m²).

Un premier évènement rénal est un signal d'alerte pour le clinicien, qui doit rester vigilant quant à l'évolution vers une chronicisation des anomalies. De ce point de vue, comparer les patients chez lesquels survenaient une IRA et une IRC nous semblait pertinent pour essayer de dégager des éléments pouvant différencier ces patients et orienter le clinicien dans sa prise en charge.

Nous avons choisi de n'étudier que le critère faisant entrer le patient au stade d'IRC, sans prendre en compte la protéinurie et la tubulopathie proximale. Ce choix a été fait pour des raisons pratiques, de disponibilité de ces éléments spécifiques pour la Cohorte Aquitaine, d'une part. Il nous a d'autre part semblé pertinent de nous attacher à un groupe homogène de pathologie, afin de dégager au mieux les facteurs de risque dans la population concernée.

C. Dichotomie IRA et IRC

Nous avons choisi de présenter les évènements rénaux à partir de la première altération de l'eDFG, et de n'étudier que dans un second temps le caractère aigu ou chronique de cette altération. La terminologie d'IRC correspond à la définition consensuelle (persistance d'une altération de la fonction rénale contrôlée à trois mois). La définition de l'IRA est ici plus discutable. Nous l'avons définie par opposition à l'IRC, comme un retour à un eDFG > 60 mL/min/1,73 m² au contrôle au-delà de trois mois. Il ne s'agit pas d'une définition physiopathologiquement pertinente. En effet, ceci implique que des patients ont pu présenter des altérations aiguës de la fonction rénale, qui n'ont pas ou seulement partiellement régressé, et ont donc été classées comme des IRC, même s'il ne s'agit pas à proprement parler du diagnostic à envisager à la première consultation. Ce profil évolutif, d'IRA ne récupérant pas, et laissant des séquelles d'IRC est très différent de celui des patients ayant présenté une IRA avec une récupération rénale puis une nouvelle dégradation, cette fois non régressive, les

faisant entrer dans l'IRC. Tous ces patients sont confondus sous le terme IRC dans notre étude. Il s'agit probablement d'éléments anamnestiques à prendre en compte à l'échelle individuelle.

Il nous a cependant semblé intéressant de différencier les évènements rénaux en fonction de leur caractère régressif ou non, car c'est ce qui aura le plus d'implications en pratique pour le clinicien en charge du patient.

Nos choix méthodologiques, notamment en termes de définition et d'évaluation du critère de jugement principal sont discutables. L'abondante littérature concernant l'insuffisance rénale chez les PVVIH n'a pas permis à ce jour d'apporter de réponse définitive sur ce point. Nos décisions se sont basées sur des choix pragmatiques, pour une plus grande pertinence clinique.

5.3. Discussion des résultats de l'étude

A. Incidence des évènements rénaux

Dans notre étude, l'incidence d'un évènement rénal chez les patients co-infectés VIH-VHB traités par TENOFOVIR était de 24,6 pour 1000 patients-années. Cette incidence semble très élevée par rapport à ce qui est présenté dans la littérature.

Dans l'étude de Morlat *et al.* au sein de la cohorte aquitaine, l'incidence de l'IRC était de 0,95 % patients-années (31). Cependant, dans notre étude, l'évènement rénal d'intérêt recouvre à la fois des IRC (60 %) et des IRA, contrairement à l'étude de Morlat qui ne s'intéressait qu'à l'IRC confirmée par un deuxième dosage de créatininémie.

Dans l'étude D:A:D, l'incidence des IRC de stade ≥ 4 était mesurée à 0,67 pour 1000 patients-années (35). L'incidence de ce type d'évènement est difficile à établir dans notre étude, compte-tenu de la taille de notre échantillon. Seuls deux patients présentaient un eDFG < 30 mL/min/1,73 m² à l'évènement et lors du contrôle, mais les deux amélioraient partiellement leur fonction rénale pour n'être plus qu'au stade 3 au dernier suivi. Un seul patient, au stade 3 à l'évènement aggravait sa fonction rénale jusqu'au stade 4 au dernier suivi.

Il existe, comme nous l'avons souligné précédemment, peu de littérature permettant de comparer nos résultats dans la population spécifique des patients co-infectés VIH-VHB. La plupart des études analysent les facteurs associés à l'IRC dans un groupe de patients sélectionnés, et nous n'avons retrouvé aucune étude mesurant l'incidence des évènements rénaux au sein d'une cohorte dans cette population.

L'incidence élevée des évènements rénaux dans notre étude renforce l'hypothèse que la population co-infectée VIH-VHB présente des facteurs de risque de toxicité rénale commun avec les PVVIH. Ceci appuie l'hypothèse d'un rôle des co-morbidités et des autres traitements ARV dans la survenue d'évènements rénaux dans cette population. Cependant, l'incidence élevée des évènements rénaux fait également envisager un sur-risque rénal propre de la co-infection par rapport à la mono-infection VIH.

B. Facteurs associés à la survenue d'un évènement rénal

Dans notre étude, les facteurs significativement associés à la survenue d'un évènement rénal étaient des facteurs de risques classiques : l'âge et l'existence d'une altération de la fonction rénale (MRC stade 2) antérieure. Ces résultats sont en adéquation avec la littérature sur le sujet (31, 35, 43).

Dans ces études, un autre élément associé au développement d'une IRC est le sexe féminin, contrairement à la population générale. Les hypothèses pour le sur-risque d'IRC chez les femmes mono-infectés VIH, sont d'une part une inadéquation de la formule MDRD à cette population, et notamment de l'importance du facteur correctif dans une population morphologiquement plus homogène que la population générale (31) ; d'autre part des modifications de la pharmacocinétique du TDF chez les femmes (58). Dans notre étude, nous ne retrouvons pas d'association entre le sexe et la survenue d'un évènement rénal, ni dans l'analyse de la cohorte dans son ensemble, ni dans l'analyse du sous-groupe des patients en fonction du type d'évènement rénal. Ceci pourrait être le fait de la faible prévalence de la population féminine dans notre échantillon, probablement liée aux voies de transmission du VHB.

Dans notre étude, une durée de traitement plus longue (supérieure ou égale à cinq ans) par TDF ou par IP était associée à une moindre incidence des évènements rénaux. Ce résultat est inattendu compte-tenu de ce qui a été développé précédemment sur la néphrotoxicité du TDF.

A l'inverse, en 2012, Fafin *et al.* étudiant 70 patients mono-infectés VIH présentant une IRC, trouvaient une association significative entre le pourcentage de temps passé sous TDF et la vitesse de dégradation de la fonction rénale (75). Le temps cumulé sous traitement dans le groupe le plus à risque était de 22 mois en médiane. Déti *et al.* retrouvaient également une association entre la durée cumulée sous TDF et la survenue d'une MRC, mais dans une population n'ayant reçu en médiane que 3,8 mois de TDF (32).

Ces résultats interrogent sur la cinétique de la toxicité rénale chronique du TDF. Dans une étude explorant les modifications de l'eDFG à l'initiation, durant, et à l'arrêt d'un traitement par TDF au sein d'une cohorte de patients masculins infectés par le VIH (76), José *et al*. ont montré que l'altération de l'eDFG était plus rapide au cours des trois premiers mois

de traitement (en moyenne -15,7 mL/min/1,73 m²/an) qu'au-delà (-3,1 mL/min/1,73 m²/an). Les récupérations rénales survenaient en médiane 1,3 ans après l'arrêt du TDF, et pouvaient survenir tardivement. L'évolution de l'eDFG à distance de l'introduction du TDF sans arrêt de celui-ci n'était pas étudiée.

Tous ces éléments vont dans le sens d'une néphrotoxicité du TDF, surtout à l'initiation du traitement.

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour réconcilier entre notre résultat et ceux de Déti *et al*. et Fafin *et al.* (32, 75).

Tout d'abord, notre résultat pourrait témoigner de la perception d'un risque rénal important lié au TDF chez les cliniciens. De ce fait, un patient à risque rénal (présentant une altération de la fonction rénale, des co-morbidités cardio-vasculaires, etc…) devrait recevoir moins de TDF qu'un patient sans risque. Pour un patient à risque, la molécule ne serait pas utilisée en première intention (les patients ne seraient donc pas représentés dans la population de notre étude), ou serait interrompue dès les premiers signes de toxicité rénale (élévation modérée de la créatininémie, cinétique de l'eDFG, protéinurie : trop précoces et trop frustes pour être illustrés dans cette étude). Dans ce cas, les patients les moins à risque reçoivent du TDF plus longtemps que les autres, résultant en une apparente « protection » de la molécule vis-à-vis du risque rénal.

Une autre explication à la préservation de la fonction rénale chez les patients recevant un traitement plus long pourrait être un rôle de la pathologie elle-même dans le développement de l'évènement d'intérêt. Dans ce cas, les patients traités plus tôt et de façon plus prolongée auraient moins d'évènements. Cependant, dans l'analyse univariée, le fait d'avoir initié un traitement par TDF après 2010 était un facteur protecteur (RR = 0,04 – IC95 (0,02-0,09) – $p < 10^{-3}$). De nombreuses modifications des pratiques limitent l'interprétation de ce résultat.

Une cinétique particulière de la toxicité du TDF au cours du temps, évoquée par l'étude de José *et al.* pourrait également intervenir. Nous n'avons pas pu l'explorer dans cette étude, car les créatininémies n'ont fait l'objet d'un recueil systématique dans la base qu'après 2004.

Enfin, du fait d'une durée de suivi importante dans notre étude, d'autres facteurs de progression rénale ont pu être contrôlés, notamment lors de la prise en charge spécialisée par le néphrologue, permettant de limiter la survenue d'évènements au cours du temps.

C. Prise en charge

Conformément aux recommandations, la grande majorité des patients co-infectés VIH-VHB de la Cohorte Aquitaine reçoivent un traitement actif sur les deux virus par TDF – seuls 10 % des patients co-infectés VIH-VHB de la cohorte n'ont pas reçu de TDF, alors qu'ils étaient co-infectés et que la molécule avait reçu l'AMM. Nous n'avons, à ce jour, pas eu accès aux dossiers des patients n'ayant jamais reçu de TDF, pour en comprendre la cause et les conséquences. Il est à noter qu'il n'existe pas de différence sur la fréquence des évènements rénaux dans ce groupe (20 %), par rapport au groupe des patients ayant reçu du TDF (17,6 %). Cependant, il aurait été intéressant de connaître la fonction rénale des patients ne recevant pas de TDF à la date d'origine (une altération de la fonction rénale préalable ayant pu conduire à la non-prescription), et d'établir les causes des évènements rénaux dans ce groupe (iatrogénie d'autres molécules ? IRC d'autres causes ?).

Une IRA motivait rarement l'arrêt du TDF, sauf en cas de suspicion de toxicité aiguë du TDF ou de syndrome de Fanconi associé. Dans ce dernier cas l'eDFG peut être normal, mais la MRC, définie sur des paramètres urinaires notamment, peut motiver l'arrêt du traitement.

L'IRC motivait l'arrêt du TDF dans la moitié des cas.

Seuls deux patients ont bénéficié d'une diminution de la posologie après un évènement rénal, dont un seul a été maintenu sous ce régime jusqu'à ce jour.

Lorsque le TDF a été arrêté, un relais par une molécule active sur le VHB a été prescrit dans 75 % des cas sous la forme de 3TC dans le cadre du traitement ARV (dix cas d'IRC (77 %) et deux cas d'IRA (67 %)). Une molécule supplémentaire active spécifiquement sur le VHB a été ajoutée dans la moitié des cas.

Les contrôles de charge virale étaient probablement insuffisamment systématiques au décours des changements de traitement pour évaluer les conséquences de ces modifications thérapeutiques.

L'incidence des évènements rénaux est très élevée dans notre étude. Les facteurs de risque d'insuffisance rénale semblent proches de ceux décrits chez les PVVIH, cohérent sur le plan physiopathologique. L'évaluation du rôle des traitements et notamment de l'exposition au TDF est difficile. Les prises en charge sont le plus souvent conformes aux recommandations.

5.4. Limites de l'étude

Les principales limites de ce travail découlent du caractère rétrospectif de l'analyse. Des éléments intéressants n'ayant pas été recueillis ou insuffisamment renseignés dans la base de données n'ont pu être exploités. L'analyse de sous-groupes a permis de partiellement combler ces lacunes. Un retour systématique aux dossiers après levée de l'anonymat est en cours pour affiner encore notre travail.

A. Etiologies des insuffisances rénales

Dans le cadre de cette étude, nous n'avons pas pu établir de façon formelle les diagnostics étiologiques des évènements rénaux observés.

De nombreux épisodes d'IRA ou d'IRC ont motivé l'arrêt du TDF, sans que ces évènements rénaux ne soient formellement rattachés de façon univoque à la néphrotoxicité de la molécule.

Comme nous l'avons évoqué, les IRC chez les PVVIH sont souvent polyfactorielles, et le diagnostic étiologique en est difficile. Les informations à notre disposition dans cette étude – et, le plus souvent, les informations disponibles pour le clinicien en charge du patient en consultation au moment du premier évènement rénal – ne suffisent pas à différencier la toxicité du TDF de la glomérulosclérose sous TDF. Une analyse plus systématique du sédiment urinaire et des anomalies du métabolisme phospho-calcique pourrait permettre de progresser sur ce point.

Certaines étiologies spécifiques ont pu être évoquées, pour des patients donnés, dans un contexte anamnestique et clinique évocateur (sténose de l'artère rénale, uropathie obstructive chronique). Une seule PBR a été réalisée, chez un patient présentant un syndrome de Goujerot-Sjögren, qui a retrouvé une atteinte tubulo-interstitielle aspécifique, qui a motivé une corticothérapie.

Il faut noter qu'aucun diagnostic d'HIVAN n'a été porté chez les patients inclus dans notre étude. Ceci peut être expliqué, d'une part par la faible prévalence des sujets originaires d'Afrique sub-saharienne dans notre étude (15,5 %) et l'excellent contrôle virologique au sein de la Cohorte Aquitaine, et d'autre part par un biais de sélection initial. En effet, les patients atteints d'HIVAN sont plus à risque d'avoir une IRC inaugurale, ou de ce fait sont moins susceptibles de se voir prescrire du TDF.

B. Co-morbidités

A ce jour, il ne nous a pas été possible de réaliser le recueil exhaustif et précis des co-morbidités cardiovasculaires, de l'HTA et du diabète par un retour au dossier systématique pour chaque patient. Nous avons donc choisi, dans ce contexte, de ne pas présenter les données partielles en notre possession sur le sujet, compte-tenu du faible échantillon concerné.

C. Perdus de vue

Parmi les 272 patients présentant les critères d'inclusion, 37, soit 13,6 % ont été perdus de vue, ce qui est proche des 15,7 % de perdus de vue de l'étude de Morlat *et al.* Ceci représente une perte d'information substantielle, au regard de la fréquence de l'évènement d'intérêt.

Le manque d'information, du fait de patients perdus de vue, et d'un défaut d'information sur les étiologies des évènements rénaux limitent la portée de nos résultats.

5.5. Perspectives

Notre étude n'a pas permis de dégager une conduite à tenir claire pour les cliniciens lorsqu'ils sont confrontés à la survenue d'un évènement rénal chez un patient co-infectés VIH-VHB. L'adaptation de la posologie de TDF est une option peu mise en œuvre. Le *switch* vers un traitement comportant du 3TC est plus souvent réalisé, mais avec un risque importante de réactivation VHB.

Une nouvelle option thérapeutique serait le recours au TAF pour lequel une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) peut être réalisée dans le cas d'insuffisance rénale liée au TDF chez des patients nécessitant un traitement par TFV. Une douzaine d'ATU de ce type sont actuellement en cours en France, dont une dizaine chez des patients co-infectés (données GILEAD®).

Conclusion

Dans notre étude, la survenue d'un évènement rénal chez les patients co-infectés VIH-VHB ayant reçu du TDF est un évènement fréquent. L'âge et l'altération préalable de l'eDFG sont associés à la survenue d'évènements rénaux, comme dans la population de patients mono-infectés VIH. Ces éléments ainsi que le nadir de lymphocyte T CD4 sont plus associés à la survenue d'une IRC que d'une IRA. Le risque d'évènement rénal semble plus important dans la population co-infecté VIH-VHB qu'en population générale. La survenue d'une IRC dans cette population nécessite des ajustements thérapeutiques plus complexes du fait de l'efficacité virologique et de la haute barrière génétique du TDF vis-à-vis du VHB. Le choix le plus commun est celui d'un relais par 3TC associé ou non à l'ENTECAVIR, au prix, parfois, d'un moindre contrôle virologique.

La surveillance biologique régulière, la collaboration entre infectiologue et néphrologue d'une part et infectiologue et virologue d'autre part, doivent permettre d'optimiser le choix de la stratégie thérapeutique chez ces patients, semble-t-il à haut risque d'évènement rénal.

Une étude comparative de l'incidence des évènements rénaux et des facteurs associés chez ces patients co-infectés VIH-VHB, et des patients mono-infectés VIH et mono-infectés VHB pourrait permettre de dégager les éléments explicatifs de la survenue importante d'évènements rénaux dans notre population.

Bibliographie

1. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, *et al*. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Eurosurveillance*. **2008**;13(4-6)

2. McGovern. The epidemiology, natural history and prevention of hepatitis B : implications of HOV co-infection. *Antivir Ther*. **2007**;12(Suppl 3):H3–13.

3. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol.* **2005**;5(3):215–29.

4. Phung B-C. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. *World J Gastroenterol.* **2014**;20(46):17360.

5. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, *et al*. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. **2005**;19(6):593–601.

6. Colin J-F, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, *et al*. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. **1999**;29(4):1306–10.

7. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, *et al*. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *The Lancet*. **2002**;360(9349):1921–6.

8. Piroth L, Pol S, Miailhes P, Lacombe K, Lopes A, Fillion A, *et al.* Therapeutic management and evolution of chronic hepatitis B: does HIV still have an impact? The EPIB 2012 study. *Liver Int*. **2015**

9. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, *et al*. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey: Liver-related causes of death in HIV-infected patients in France, 1995-2010. *HIV Med.* **2015**;16(4):230–9.

10. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. *World Health Organization.* **2013**

11. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *World Health Organization*. **2015.**

12. Morlat P, Conseil National du Sida, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales, Ministère des Affaires sociales et de la santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : rapport 2013: recommandations du groupe d'experts. *La documentation française*. **2013.**

13. Dienstag J. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med.* **2008**;359:1486–500.

14. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DKH, *et al.* Tenofovir and Entecavir Are the Most Effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Bayesian Meta-analyses. *Gastroenterology*. **2010**;139(4):1218–29.e5.

15. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. **2008**;359(23):2442–55.

16. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-Year Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate Treatment for Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. **2011**;140(1):132–43.

17. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, *et al*. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *The Lancet.* **2013**;381(9865):468–75.

18. Price H, Dunn D, Pillay D, Bani-Sadr F, de Vries-Sluijs T, Jain MK, *et al.* Suppression of HBV by Tenofovir in HBV/HIV Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. **2013**;8(7):e68152.

19. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *The Lancet.* **2011**;378(9787):238–46.

20. Sheldon J, Camino N, Rodés B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, *et al.* Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther.* **2005**;10(6):727.

21. Matthews GV, Seaberg EC, Avihingsanon A, Bowden S, Dore GJ, Lewin SR, *et al.* Patterns and Causes of Suboptimal Response to Tenofovir-Based Therapy in Individuals Coinfected With HIV and Hepatitis B Virus. *Clin Infect Dis*. **2013**;56(9):e87–94.

22. Yéni P, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales, Direction Générale de la Santé, Ministère de la Santé et des solidarités. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : rapport 2006 : recommandations du groupe d'experts. *Flammarion médecine-sciences*. **2006.**

23. Yéni P, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales, Direction Générale de la Santé, Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative (2008-2009), Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : rapport 2008 : recommandations du groupe d'experts. *Flammarion médecine-sciences.* **2008.**

24. Yéni P, Conseil National du Sida, Direction Générale de la Santé, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales, Ministère de la santé et des sports. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH : rapport 2010 : recommandations du groupe d'experts. *La Documentation Française.* **2010.**

25. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, *et al*. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. **2015**

26. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist E-I, Babusis D, *et al.* Implications of Efficient Hepatic Delivery by Tenofovir Alafenamide (GS-7340) for Hepatitis B virus Therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* **2015**;59(6):3563–9.

27. Agarwal K, Fung S, Nguyen T, Cheng W, Sicard E, Ryder S, *et al*. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of Tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol.* **2015**;62:533–40.

28. Izzedine H, Thibault V, Valantin MA, Peytavin G, Schneider L, Benhamou Y. Tenofovir/probenecid combination in HIV/HBV-coinfected patients : how to escape Fanconi syndrome recurrence. *AIDS.* **2010;**24(7):1078–9.

29. KDIGO Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* **2012**;3:1.

30. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* **2015**;11(3):150–60.

31. Morlat P, Vivot A, Vandenhende M-A, Dauchy F-A, Asselineau J, Déti E, *et al*. Role of Traditional Risk Factors and Antiretroviral Drugs in the Incidence of Chronic Kidney Disease, ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France, 2004–2012. Speck RF, editor. *PLoS ONE*. **2013**;8(6):e66223.

32. Déti E, Thiébaut R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, *et al.* Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med.* **2010**;11(5):308–17.

33. Agence de la de Biomédecine. La maladie rénale chronique. Disponible sur http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/rein/ABM-MRC.pdf. **2015.**

34. Tourret J, Tostivint I, Montcel ST du, Bragg-Gresham J, Karie S, Vigneau C, *et al.* Outcome and Prognosis Factors in HIV-Infected Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2006**;1(6):1241–7.

35. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, Fux CA, *et al.* Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS.* **2014**;28(2):187–99.

36. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, *et al.* Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* **2014**;59(9):1203–7.

37. KDIGO Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis - Chapter 9: Infection-related glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* **2012**;2(2):200–8.

38. Lescure F-X, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard P-M, *et al.* HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant.* **2012**;27(6):2349–55.

39. Zaidan M, Lescure F-X, Brocheriou I, Dettwiler S, Guiard-Schmid J-B, Pacanowski J, *et al.* Tubulointerstitial Nephropathies in HIV-Infected Patients over the Past 15 Years: A Clinico-Pathological Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* **2013**;8(6):930–8.

40. Stengel B, Billon S, Van Dijck PCW, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, *et al.* Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant.* **2003**;18(9):1824–33.

41. Schoffelen AF, Smit C, van Lelyveld SFL, Vogt L, Bauer MP, Reiss P, *et al*. Diminished Impact of Ethnicity as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease in the Current HIV Treatment Era. *J Infect Dis.* **2015**;212(2):264–74.

42. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC, Gardner LI, Gerald McGwin J, Group HOS, *et al*. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS*. **2004**;18(16):2171–8.

43. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, *et al.* Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study. *PLOS Med*. **2015**;12(3):e1001809.

44. Amet S, Bronowicki J-P, Thabut D, Zoulim F, Bourliere M, Mathurin P, *et al.* Prevalence of renal abnormalities in chronic HBV infection: The HARPE study. *Liver Int*. **2015**;35(1):148–55.

45. Chen Y-C, Su Y-C, Li C-Y, Hung S-K. 13-year nationwide cohort study of chronic kidney disease risk among treatment-naïve patients with chronic hepatitis B in Taiwan. *BMC Nephrol*. **2015**;16(1).

46. Pipili CL, Papatheodoridis GV, Cholongitas EC. Treatment of hepatitis B in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. **2013**;84(5):880–5.

47. Mauss S, Berger F, Filmann N, Hueppe D, Henke J, Hegener P, *et al.* Effect of HBV polymerase inhibitors on renal function in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. **2011**;55(6):1235–40.

48. Koklu S, Gulsen MT, Tuna Y, Koklu H, Yuksel O, Demir M, *et al.* Differences in nephrotoxicity risk and renal effects among anti-viral therapies against hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. **2015**;41(3):310–9.

49. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, *et al*. Hepatitis B and C Co-Infection Are Independent Predictors of Progressive Kidney Disease in HIV-Positive, Antiretroviral-Treated Adults. *PLoS ONE.* **2012**;7(7):e40245.

50. Mweemba A, Zanolini A, Mulenga L, Emge D, Chi BH, Wandeler G, *et al*. Chronic Hepatitis B Virus Coinfection Is Associated With Renal Impairment Among Zambian HIV-Infected Adults. *Clin Infect Dis*. **2014**;59(12):1757–60.

51. Pradat P, Le Pogam M-A, Okon J-B, Trolliet P, Miailhes P, Brochier C, *et al*. Evolution of glomerular filtration rate in HIV-infected, HIV-HBV-coinfected and HBV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate. *J Viral Hepat*. **2013**;20(9):650–7.

52. Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir Effect on the Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword? *J Am Soc Nephrol.* **2013**;24(10):1519–27.

53. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, *et al.* Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Res Treat*. **2011**;2011:1–11.

54. Herlitz LC, Mohan S, Stokes M, Radhakrishnan J, D'Agati V, Markowitz G. Tenofovir nephrotoxicity : acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int*. **2010**;78:1171–7.

55. Morén C, Bañó M, González-Casacuberta I, Catalán-Garcia M, Guitart-Mampel M, Tobías E, *et al.* Mitochondrial and apoptotic in vitro modelling of differential HIV-1 progression and antiretroviral toxicity. *J Antimicrob Chemother.* **2015**;70(8):2330–6.

56. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalate M, Vispo E, *et al.* Impairment in kidney tubular function in patients receiving Tenofovir is associated with higher Tenofovir plasma concentration. *AIDS.* **2010**;24(7):1064–6.

57. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *JAIDS*. **2006**;43(3):278–83.

58. Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, Obry-Roguet V, Pradel V, Bregigeon S, *et al.* Renal impairment in patients receiving a tenofovir-cART regimen: Impact of tenofovir trough concentration. *JAIDS*. **2013**;62(4):375–80.

59. Izzedine H, Hulot J-S, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, *et al.* Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis.* **2006**;194(11):1481–91.

60. Kiser J, Carten M, Aquilante C, Anderson P, Wolfe P, King T, *et al.* The Effect of Lopinavir/Ritonavir on the Renal Clearance of Tenofovir in HIV-infected Patients. *Clin Pharmacol Ther.* **2008**;83(2):265–72.

61. Wanga V, Venuto C, Morse GD, Acosta EP, Daar ES, Haas DW, et al. Genomewide association study of tenofovir pharmacokinetics and creatinine clearance in AIDS Clinical Trials Group protocol A5202. *Pharmacogenet Genomics.* **2015**;1.

62. Calcagno A, Gonzalez de Requena D, Simiele M, D'Avolio A, Tettoni MC, Salassa B, *et al*. Tenofovir Plasma Concentrations According to Companion Drugs: a Cross-Sectional Study of HIV-Positive Patients with Normal Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother*. **2013**;57(4):1840–3.

63. Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, *et al.* Molecular assessment for the potential of renal drug interactions between tenofovir and HIV portease inhibitors. *Antivir Ther.* **2007**;12:267–72.

64. Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, *et al.* SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir From Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen. *Clin Infect Dis*. **2013**;56(11):1637–45.

65. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, *et al.* Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS.* **2010;**24(11):1667–78.

66. Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, *et al.* Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* **2014**;60(4):715–22.

67. Gish RG, Clark MD, Kane SD, Shaw RE, Mangahas MF, Baqai S. Similar Risk of Renal Events Among Patients Treated With Tenofovir or Entecavir for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* **2012**;10(8):941–6.

68. Marcellin P, ii F, Causse X, i C, Larrey D, Pageaux G, *et al.* 531 Tenofovir DF i i i and i i in Chronic Hepatitis B (CHB) patients with baseline decreased glomerular filtration rate. *J Hepatol.* **2012**;56:S210.

69. Tsai M-C, Chen C-H, Tseng P-L, Hung C-H, Chiu K-W, Wang J-H, et al. Comparison of renal safety and efficacy of telbivudine, entecavir and tenofovir treatment in chronic hepatitis B patient: real world experience. *Clin Microbiol Infect*. **2015**

70. Tan LKK, Gilleece Y, Mandalia S, Murungi A, Grover D, Fisher M, *et al.* Reduced glomerular filtration rate but sustained virologic response in HIV/hepatitis B co-infected individuals on long-term tenofovir. *J Viral Hepat*. **2009**;16(7):471–8.

71. Vidal-Petiot E, Flamant M. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgiale.* **2014.**

72. Haute Autorité de la Santé. Diagnostic de l'Insuffisance rénale chronique. Disponible sur http://www.has-sante.fr. **2012.**

73. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, *et al.* Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis.* **2010**;56(5):872–82.

74. Haute Autorité de la Santé. Maladie Rénale Chronique de l'adulte - Guide du parcours de soin. Disponible sur http://www.has-sante.fr. **2012**

75. Fafin C, Pugliese P, Durant J, Mondain V, Rahelinirina V, De Salvador F, *et al.* Increased Time Exposure to Tenofovir Is Associated with a Greater Decrease in Estimated Glomerular Filtration Rate in HIV Patients with Kidney Function of Less than 60 ml/min/1.73 m ^{2}. *Nephron Clin Pract*. **2012**;120(4):c205–14.

76. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, Hill T, Fisher M, Leen C, *et al.* Incomplete Reversibility of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline Following Tenofovir Disoproxil Fumarate Exposure. *J Infect Dis*. **2014**;210(3):363–73.

Annexes

Annexe 1 - Formules pour l'évaluation de l'eDFG

Formule de Cockroft et Gault :

$$Cl_{Cr} = \frac{140 - \hat{A}ge}{[Cr]} \times Poids \times k$$

Où Cr est la créatininémie plasmatique et *k* un coefficient de correction de 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme.

âge en années, poids en kg, créatininémie en µmol/L

Formule MDRD :

$$eDFG = 186 \times (Cr \times 0{,}0113)^{-1{,}154} \times âge^{-0{,}203}$$

$$\times\ 1{,}21 \text{ pour les sujets d'origine africaine}$$

$$\times\ 0.742 \text{ pour les femmes}$$

Où Cr est la créatininémie plasmatique

âge en années, créatininémie en µmol/L

Avantages et inconvénients des différentes formules (71):

	Avantages	Inconvénients
Cockcroft	IMC < 18	Formule non évolutive (figée créat Jaffe) Performances les moins bonnes : – en population globale – en sous-population (TR, IMC élevé, > 65 ans) Non directement normalisé à la SC
MDRD	Résultat d'emblée normalisé à la SC Poids et taille non requis Rendu automatisé aisé par les laboratoires Bonnes performances dans la population MRC Adaptée à : > 65 ans, IMC élevé, TR	Inadapté : – IMC < 18 – DFG normal ou élevé (hyperfiltration) Facteur ethnique applicable à la population afro-européenne ?
CKD-EPI	Résultat d'emblée normalisé à la SC Poids et taille non requis Rendu automatisé aisé par les laboratoires Créatinine enzymatique Adapté à : – > 65 ans, IMC élevé, TR – DFG élevés Meilleures performances globales sur l'ensemble du spectre de DFG	Coût du dosage enzymatique Inadapté : IMC < 18 Facteur ethnique applicable à la population afro-européenne ?

DFG : débit de filtration glomérulaire ; MDRD : *modification of diet in renal disease* ; CKD-EPI : *chronic kidney disease epidemiology* ; IMC : indice de masse corporelle ; SC : surface corporelle ; TR : transplanté rénal.

Annexe 2 - Recommandations de prise en charge néphrologique

Prise en charge néphrologique des PVVIH			
Recommandations américaines **(36)**		Recommandations Françaises (12)	
Surveillance			
eDFG (CG ou CKD épi)	semestriel	eDFG (MDRD ou CKD épi)	Semestriel
		phosphate sanguin	
Albuminurie/protéinurie	annuel	Glycosurie, protéinurie	Semestriel
Recours au néphrologue			
eDFG < 60ml/min		EN URGENCE	DIFFERE
↘ eDFG >25 %		IRA	HTA
		IRRP	↘ eDFG > 3-5 mL/min/an
		Protéinurie > 3 g/24h	↘ eDFG > 10 mL/min/2 ans
			Troubles métaboliques
			Protéinurie < 3g/24h

CG : Cockcroft et Gault – IRA : Insuffisance Rénale Aiguë – IRRP : Insuffisance Rénale Rapidement Progressive.

Annexe 3 - Classification CDC de l'infection VIH – d'après (12)

Stade	**Symptômes**	**Anomalie**
N	Asymptomatique	
A	Mineurs	Lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infection ORL et/ou bronchiques récidivantes
B	Modérés	Infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récidivant, néphropathie, cardiopathie, léiomyosarcome
C	Sévères	Infections opportunistes, infections bactériennes sévères ou répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie