



**HAL**  
open science

# Patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine suivis en néphrologie : caractéristiques de la cohorte bordelaise

Simon Mucha

## ► To cite this version:

Simon Mucha. Patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine suivis en néphrologie : caractéristiques de la cohorte bordelaise. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01651147

**HAL Id: dumas-01651147**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01651147v1>**

Submitted on 28 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : Néphrologie

Présenté et soutenu publiquement

Le 16/10/2017

Par **Simon Mucha**

Né le 16 décembre 1988 à Nevers (58)

PATIENS INFECTES PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE  
HUMAINE SUIVIS EN NEPHROLOGIE : CARACTERISTIQUES DE LA  
COHORTE BORDELAISE

**Directeur de thèse** : Madame le Docteur Claire Rigothier

**Rapporteur** : Monsieur le Professeur Didier Neau

**Président du Jury** : Monsieur le Professeur Christian Combe

**Membres du Jury** :

- Monsieur le Professeur Pierre Merville
- Monsieur le Docteur Renaud De La Faille
- Monsieur le Docteur Frédéric-Antoine Dauchy

## Remerciements

Au **Professeur Christian Combe**, vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Vous m'avez accordé votre confiance et m'avez aidé à progresser depuis le début de mon internat et mes « balbutiements » néphrologiques. Ma formation vous doit beaucoup. J'aimerais également vous remercier d'avoir accepté ma venue dans le service pour les deux ans à venir afin de parfaire, à votre contact, mon apprentissage.

Au **Professeur Didier Neau**, c'est un honneur que vous ayez accepté de rapporter ce travail. Mon passage dans votre service à l'été 2014 restera un excellent souvenir de mon internat. A vos côtés, j'ai pu développer mes compétences en maladies infectieuses et me former à la prise en charge de la maladie si particulière qu'est l'infection par le VIH, objet de cette thèse.

Au **Professeur Pierre Merville**, C'est un grand honneur de vous compter dans ce jury. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la transplantation rénale dès le début de mon internat, et merci de vos enseignements. C'est dans votre service que j'ai appris à être plus rigoureux, encore jeune interne. Ça a été un plaisir de travailler avec vous sur mon projet de mémoire de DES, qui je l'espère aboutira à une publication.

Au **Docteur Claire Rigother**, merci Claire d'avoir accepté d'encadrer ma thèse, merci pour ta disponibilité, merci pour tes conseils toujours pertinents qui m'ont permis d'aller au bout de ce travail. C'est aussi grâce à toi que j'ai découvert le laboratoire et la recherche fondamentale lors de mon master 2, une année très enrichissante pour moi. C'est avec grand plaisir que je continuerai de travailler à tes côtés.

Au **Docteur Frédéric-Antoine Dauchy**, c'est un honneur de te compter dans mon jury de thèse. Merci pour tes conseils avisés et ton aide pour ce travail. Je garderai un excellent souvenir des quelques semaines que j'ai passées à tes côtés en hôpital de jour de maladies infectieuses.

Au **Docteur Renaud De La Faille**, merci Renaud d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci d'avoir essayé de nous faire comprendre et aimer la maladie tubulaire (mais on a parfois la tête un peu dure) grâce à tes formidables cours du mardi matin, sans lesquels mes compétences dans ce domaine seraient probablement plus que douteuses. C'est un plaisir de continuer à travailler avec toi au sein du service de dialyse.

Au **Docteur de Précigout**, merci Valérie de m'accueillir au sein du service de dialyse dès novembre prochain et merci pour ce formidable semestre passé au sein de l'unité au cours de l'été 2015, en compagnie de Sébastien. L'équipe sera reformée dans quelques semaines et j'en suis ravi, j'espère que la Dolce Gusto est en état.

Au **Professeur Couzi**, merci Lionel pour tes enseignements et ta bonne humeur. J'espère que nous aurons l'occasion de courir un marathon ensemble l'un de ces jours.

Aux **Docteurs Delmas, Moreau et Morel**, merci pour tout ce que vous m'avez appris, c'est un plaisir de continuer à travailler avec vous.

Aux **Docteurs Delclaux, Martin et Keller**, je garde un excellent souvenir de mon passage au CH de Libourne. Merci à Adrien de m'avoir fait prendre conscience que le rugby n'était définitivement pas fait pour moi.

Au **Docteur Gosse et au Docteur Cremer**, ainsi qu'à tous les médecins de la cardiologie Saint André pour leur accueil et leurs enseignements.

Aux **Docteurs Cazanave et Vareil**, ainsi qu'à tous les médecins du service de maladies infectieuses de l'hôpital Pellegrin. Merci pour ce semestre passé à vos côtés et pour tous ce que vous m'avez transmis.

Aux **Professeurs Gruson, Boyer et Hilbert**, pour leur encadrement au cours de mon semestre en réanimation médicale ; je n'ai jamais autant progressé dans la gestion des situations d'urgence qu'à votre contact. Merci également aux **Docteurs Clouzeau et Pillet** pour leur bonne humeur et toutes leurs anecdotes et histoires croustillantes qui ont rendu ce semestre particulièrement agréable. Merci à **Suzanne** pour sa patience et sa rigueur dans le travail. Je milite actuellement pour que tu obtiennes une place de titulaire dans le club de coinch, mais la concurrence est féroce.

Aux **Professeurs Rondeau et Hertig**, merci pour m'avoir permis de faire cet inter-Chu au sein du service d'urgences néphrologiques et transplantation rénale de l'Hôpital Tenon. Ce semestre a été très formateur pour moi tant sur le plan médical qu'humain. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et vos enseignements. Alexandre je n'oublie pas que je te dois une bière pour avoir « échangé une CIVD ».

A toute l'**équipe de l'UNTR**, au **Docteur Rafat**, pour sa connaissance encyclopédique de la bibliographie médicale, au **Docteur Mesnard**, pour sa connaissance encyclopédique des

maladies génétiques rares, voire inexistantes, au **Docteur Peltier**, pour sa connaissance encyclopédique des moyens de régler des problèmes sociaux, au **Docteur Ouali**, pour sa connaissance encyclopédique des coordonnées des néphrologues du monde entier, au **Docteur Jamme** pour sa connaissance encyclopédique des « perles » du 7<sup>ème</sup> art (le seul à pouvoir citer l'intégralité des punchlines de « point break » et « over the top ») et au **Docteur Luque**, pour sa connaissance encyclopédique des moyens de sacrifier des souris de laboratoire. Ça a été un semestre idéal pour clôturer mon internat et dont je garderais des souvenirs impérissables.

A tous mes **chefs de cliniques**, qui m'ont tant apporté au cours de mon internat, Céline, Magalie, Gabrielle, Antoine, Marc-Olivier, Suzanne, Thomas, Stanislas, Yosu et Matthieu.

A tous mes **co-internes** qui ont contribué à rendre mes 5 années bordelaises mémorables. Merci à vous, Sébastien, Laure, Charlotte, Benjamin, Catherine, Delphine, Hannah, Maxime, Maia, Duc, Cécile, Clémentine, Sandra, Philippe, Arnaud, Pierre-Antoine, Inna, Cyril, Aymeric et Romain. Merci à tous de ce que vous m'avez apporté. Je voudrais remercier tout particulièrement Mathilde, pour sa compétence et sa réactivité statisticienne, sans lesquels je serai probablement toujours bloqué sur mon tableur Excel.

À tous les **soignants** des services de dialyse, transplantation, néphrologie et d'ailleurs qui m'ont fait partager leurs expériences. A Emilie, sans qui je n'aurais jamais pu consulter les 240 dossiers qui m'ont permis de réaliser ce travail.

A l'**équipe bioTis** de l'unité Inserm U1026 et tout particulièrement à Patrick, Raphaël, Jérôme, Jérémie et Matthieu, sans lesquels ma vitesse de réaction au Buzzer ne serait pas ce qu'elle est. J'ai passé une excellente année en votre compagnie. Je repasserai vous voir, si possible un mercredi vers 11h45 dans le bureau de Raphael après la réunion de service, si les habitudes n'ont pas changé.

A la **Dream Team neversoise**, Rémi, Hector et Nicolas, à qui j'associerai maintenant Maelle, Sophie et Léa. On se connaît maintenant depuis plus de 20 ans et rien n'a changé. Toujours présents dans les moments importants, et notamment quand il s'agit d'une revanche sur MarioKart 64. On a tout connu ensemble, merci pour votre amitié indéfectible qui m'est si chère.

A **Sylvain et Pierre**, Big up de la prérentrée médecine de Clermont-Ferrand 2006, on ne s'est plus quittés depuis. On en a partagé des bons moments depuis et même dans les moins bons (nos longues soirées cas cliniques de DCEM4) ça passait toujours mieux ensemble. Pierre,

sache que malgré ton évidente erreur de destination à l'internat, il n'est pas trop tard pour venir nous rejoindre à Bordeaux avec Sophie.

A **tous les clermontois de la belle époque**, Rémi, Thomas, Bastien, Gauthier, Romain, Aurélie, Julie, Mia, Pierre-Antoine, Julia, Joséphine, Juliette, Mélanie, Clément, Emmanuelle, François-Xavier, Sophie, Marine, Maxime, Jenna, Mathieu et tant d'autres. J'ai gagné en amitiés ce que j'ai perdu en neurones et hépatocytes...Merci à Daniel et Jacques (ou l'inverse, je ne sais plus) pour avoir tant animé nos soirées, après-midi voire parfois matinées.

A tous mes **amis bordelais**, Marie-Annaïg, Thomas, Mélodie, et particulièrement à la sous-section libournaise (Felix, Ninite) ; ceux qui n'ont pas connu Garderose ne pourront pas comprendre.

Au **club de Coinch**, Sophie, Philippine (portée disparue depuis) et Doris, toujours un bon moment ces réunions, même si le réveil du lendemain était parfois un peu difficile.

A mes **parents**, qui m'ont toujours soutenu dans tous mes choix et entouré dans les moments difficiles. Merci à mon père pour m'avoir donné la vocation médicale, et à ma mère pour m'avoir appris l'empathie, la patience et l'amour du travail bien fait.

A **mes frères**, Antoine, Raphael et Clément, c'est toujours un plaisir d'arriver à se retrouver tous ensemble, même si c'est encore trop rarement à mon goût. Je suis chanceux de vous avoir. Merci également aux « nouveaux » Mucha, Théophile et Anna pour leurs conseils de rédactions avisés.

A **mes grands-parents, cousins, cousines, oncles et tantes**, et particulièrement à Christine qui m'a tant de fois accueilli quand j'étais livré à moi-même sans logement, sans nourriture, errant sans but dans les rues désertes de Clermont-Ferrand. Je ne force qu'à peine le trait. A Denise, qui a pu faire le déplacement et j'en suis très touché.

A **Emeline**, mon petit monstre, pour son soutien indéfectible tout au long de ces années. J'ai une chance extraordinaire de t'avoir à mes côtés. La vie est plus douce quand tu es là. Promis cette année, à nous les tropiques.

Merci à chacun de sa présence, et à tous ceux que j'ai oublié dans ces quelques lignes.

# Sommaire

<b>Abréviations</b> .....	<b>8</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>10</b>
1. Préambule .....	10
2. Epidémiologie de la maladie rénale chez les patients atteints du VIH .....	11
a. Incidence et prévalence .....	11
b. Facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique .....	12
c. Prédiction du risque d'insuffisance rénale chronique .....	14
d. Conséquences de l'insuffisance rénale aiguë et chronique .....	15
3. Spectre de la maladie rénale dans la population VIH .....	16
a. La néphropathie associée au VIH .....	16
b. Néphropathie à complexes immuns liée au VIH .....	19
c. Microangiopathie thrombotique (MAT) associée au VIH .....	23
d. Néphrotoxicité des antirétroviraux .....	25
e. Autres néphropathies .....	31
f. Evolution de l'épidémiologie à l'ère du TAHA .....	32
4. La maladie rénale associée au VIH dans la population française .....	34
a. Etude du GECSA (2011) .....	35
b. Etude du " New AIDS Data group " (2011) .....	36
c. Etude " HIV-associated kidney glomerular diseases " (2013) .....	36
d. Etude du GECSA (2013) .....	37
e. Etude " Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected patients " (2013) .....	37
f. Etude du COREVIH aquitaine (2017) .....	38
5. Dépistage et suivi de la maladie rénale chronique chez le patient infecté par le VIH ..	38
6. Particularités de la transplantation rénale .....	39
<b>Justification et objectifs de l'étude</b> .....	<b>41</b>
<b>Patients et méthodes</b> .....	<b>42</b>
1. Type d'étude .....	42
2. Patients .....	42
a. Critères d'inclusion .....	42
b. Critères d'exclusion .....	42

3. Méthode de recueil des données.....	42
4. Données recueillies .....	43
a. Anamnèse .....	43
b. Cliniques .....	43
c. Biologiques .....	44
d. Histologiques.....	44
e. Suivi.....	44
5. Définitions .....	45
a. Inobservance.....	45
b. Stade du VIH .....	45
c. Syndrome de Fanconi .....	47
d. Atteinte tubulaire.....	47
e. Atteinte glomérulaire.....	47
f. Mixte .....	48
g. Absence de néphropathie organique .....	48
h. Insuffisance rénale chronique .....	48
6. Critère de jugement principal .....	48
7. Analyses statistiques .....	49
<b>Résultats .....</b>	<b>50</b>
1. Description de la population à l'inclusion.....	50
a. Motifs de consultation .....	51
b. Caractéristiques épidémiologiques basales de la population .....	52
c. Caractéristiques virologiques basales de la population .....	54
d. Caractéristiques néphrologiques basales de la population.....	56
2. Evolution .....	61
a. Durée de suivi.....	61
b. Survie des patients .....	62
c. Fonction rénale.....	62
d. Traitements antirétroviraux .....	63
e. Résultats sur le critère composite.....	64
3. Recherche de facteurs pronostiques .....	66
a. Analyse univariée .....	66
b. Analyse multivariée.....	68



<b>Discussion</b> .....	<b>70</b>
1. Caractéristiques cliniques.....	70
2. Caractéristiques virologiques .....	71
3. Caractéristiques néphrologiques .....	73
<i>a. Glomérulopathies</i> .....	74
<i>b. Tubulopathies</i> .....	76
<i>c. Atteinte mixte</i> .....	76
<i>d. Absence de néphropathie organique</i> .....	77
<i>e. Cas particulier des patients biopsiés</i> .....	78
4. Devenir de la cohorte au cours du temps .....	79
<i>a. La néphropathie chez le patient atteint du VIH : une maladie grave</i> .....	79
<i>b. Facteurs pronostiques du critère composite</i> .....	80
<i>c. Intérêt d'un suivi spécialisé en néphrologie</i> .....	82
5. Limites de l'étude.....	84
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	<b>86</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>87</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>99</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>100</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>101</b>

## **Abréviations**

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ARV : Antirétroviral

ATCD : Antécédent

CD : Cluster of Differentiation

CV : Cardio-Vasculaire

DFG : Débit de Filtration glomérulaire

DILS : Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome

ET : Ecart-Type

FDR : Facteur De Risque

HELLP : Hémolysis, Elevated Liver enzyme and Low Platelet count

HIVAN : Human Immunodeficiency Virus Associated Nephropathy

HIVICD : Human Immunodeficiency Virus Associated Immun Complex kidney Disease

HSF : Hyalinose Segmentaire et Focale

HTA : HyperTension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IO : Infection Opportuniste

IP : Inhibiteur de Protéase

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

MAT : Microangiopathie Thrombotique

MATE : Muldrug And Toxic Extruder

MMP : Matrix MetalloProteinase

MRC : Maladie Rénale Chronique

MRP : Multidrug Resistant Protein

OAT : Organic Anion Transporter

## **Abréviations (suite)**

OCT : Organic Cation Transporter

PTT : Purpura Thrombotique Thrombocytopénique

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

TAF : Ténofovir AlaFenamidine

TAHA : Traitements Antirétroviraux Hautement Actifs

TDF : Ténofovir Disoproxil Fumarate

TGF $\beta$  : Transforming Growth Factor  $\beta$

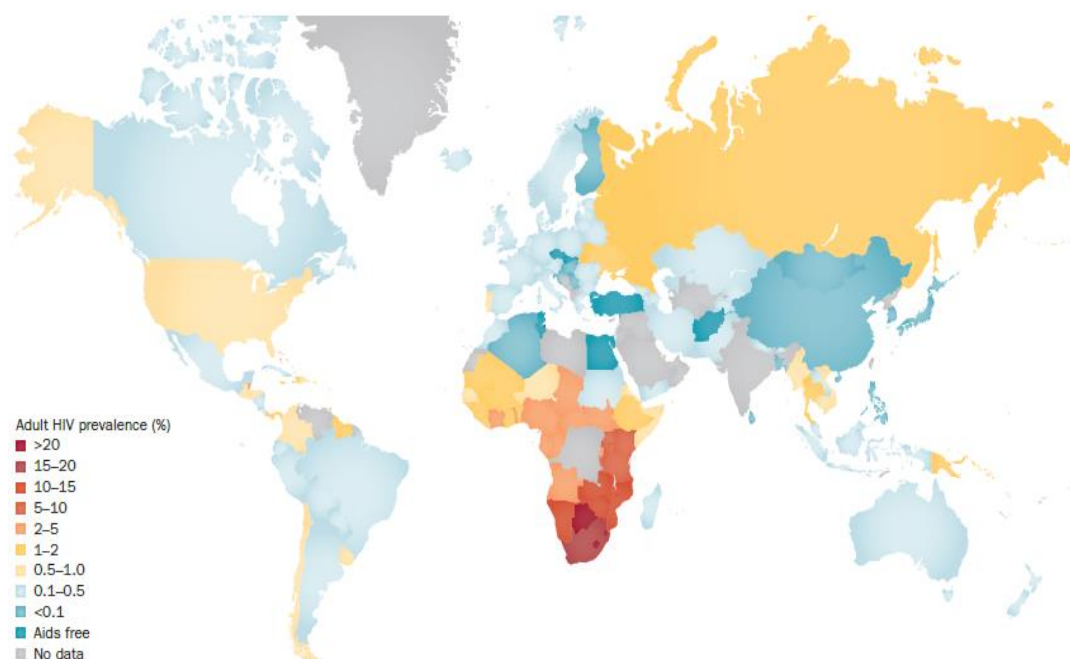
TNF : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Introduction

## 1. Préambule

En 2015, 36,7 millions de personnes vivaient avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La prévalence est très variable selon les régions, atteignant par exemple près de 20 % de la population au Botswana, contre moins de 1 % dans la plupart des pays occidentaux (Figure 1). Cette prévalence augmente en grande partie du fait d'un accès plus facile aux thérapies antirétrovirales efficaces, permettant une survie prolongée des patients atteints (18.2 millions de personnes avaient accès au traitement en juin 2016). Dans le même temps, le nombre de patients nouvellement infectés par le VIH est en baisse constante depuis le pic épidémique atteint en 2000, atteignant à ce jour 2,1 millions de patients par an. Parallèlement, la mortalité due au VIH connaît une nette diminution depuis 2004 avec actuellement 1,1 millions de décès par an imputable à la maladie, principalement en Afrique subsaharienne. En moins de quatre décennies, l'épidémie de VIH a causé la mort de 35 millions de patients (1).



**Figure 1 :** *Prévalence de l'infection par le VIH chez les adultes en 2009. La prévalence est la plus importante en Afrique subsaharienne (2).*

Dès la fin des années 1990, l'avènement des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA) ainsi que la généralisation des traitements anti-infectieux préventifs ont permis de diminuer la fréquence et la mortalité des infections opportunistes chez les patients atteints du VIH, transformant une maladie rapidement mortelle en maladie chronique. Cette évolution a considérablement modifié l'épidémiologie dans la population de patients VIH et fait émerger de nouvelles causes de morbi-mortalité, en lien avec des dysfonctions d'organes non infectieuses, secondaires au VIH ou à ses traitements, plutôt qu'à des causes infectieuses directes. Parmi celles-ci, les néphropathies occupent une place prépondérante (3).

En effet, après sa mise en évidence en 1983 par l'équipe du Dr Barré-Sinoussi (4), il est rapidement apparu que le VIH était associé à une augmentation du risque de maladie rénale. Dès 1984, Rao *et al.* mettaient en évidence une première cause de néphropathie spécifique du VIH, nommée HIVAN (Human Immunodeficiency Virus Associated Nephropathy), suivi quelques mois plus tard par la description de maladies à dépôts de complexes immuns liées au VIH (5,6). Nous nous concentrerons dans cette introduction sur l'épidémiologie globale de la maladie rénale chez les patients atteints par le VIH, puis nous détaillerons spécifiquement chaque cause de néphropathie. Ensuite, nous étudierons les travaux français récents portant sur ce sujet. Nous nous arrêterons enfin sur les particularités du suivi la maladie rénale et de la transplantation rénale dans cette population.

## **2. Epidémiologie de la maladie rénale chez les patients atteints du VIH**

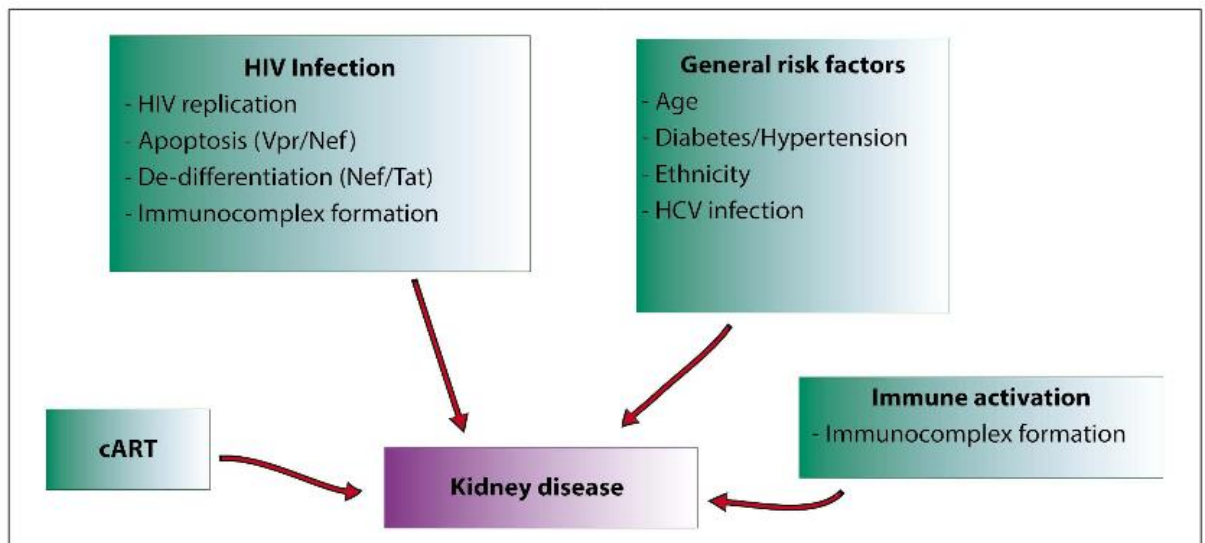
### **a. Incidence et prévalence**

Les patients infectés par le VIH sont considérés à haut risque de néphropathie. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique toute cause (définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pendant plus de 3 mois) chez les patients atteints du VIH est comprise entre 2,4 et 9,7 % selon les études (7–10). Il existe néanmoins de fortes disparités entre les pays, l'insuffisance rénale chronique semblant moins fréquente en Europe qu'en Asie ou aux Etats-Unis, en raison d'un fond génétique différent et d'un moindre accès aux thérapeutiques antirétrovirales, notamment en Asie du Sud-Est (8). Entre 7,2 et 13,7 % des patients présentent une protéinurie à la bandelette urinaire (11–17) et 8,7 à 17,8 %

développent une albuminurie, soit 2 à 5 fois plus que dans la population générale (18–21). L'incidence de la maladie rénale chronique (MRC) est comprise quant à elle entre 3,9 et 11,2 pour 1000 personnes-années (22–26). L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale, évaluée dans une cohorte européenne, est de 0,53 pour 1000 personnes-années (27), contre seulement 0.15 pour 1000 personnes-années dans la population générale française (28). Parmi les patients hospitalisés, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est 2 à 3 fois plus élevée chez les patients porteurs du VIH par rapport à des patients non infectés hospitalisés (29), représentant 2,8 à 5,9 cas pour 100 personnes-années (30,31).

### b. Facteurs de risque de progression vers l'IRC

Classiquement, les facteurs de risque de MRC sont divisés en 4 catégories : les facteurs généraux, les facteurs liés au VIH en lui-même ou à l'activation immunitaire et enfin, les facteurs liés aux traitements (Figure 2).



**Figure 2 :** Facteurs associés au développement d'une maladie rénale chronique, issue de (32).

#### *Facteurs de risque généraux*

Ces facteurs de risque généraux sont également retrouvés dans la population générale. Il s'agit du diabète, de l'hypertension artérielle, de l'origine afro-américaine, de la présence

d'une protéinurie, d'un antécédent d'insuffisance rénale aiguë, du sexe féminin et d'un âge avancé (24–26,33–38). Hormis ces deux derniers facteurs, tous ces facteurs de risque sont plus fréquents dans la population des patients infectés par le VIH que dans la population générale (26,39,40). L'étude D:A:D, s'appuyant une large cohorte prospective de patients infectés par le VIH américains, européens et australiens, retrouvait que ces facteurs de risque étaient associés aussi bien à l'IRC sévère qu'à l'IRC terminale (26,41).

Le diabète et l'hypertension artérielle, du fait de l'altération de la micro et macrovascularisation qu'ils entraînent, sont des facteurs de risque de néphropathie connus de longue date dans la population générale. L'exposition au long cours au VIH ainsi qu'aux traitements antirétroviraux rend cette population particulièrement sensible à ces facteurs de risques (39).

Par ailleurs, l'origine afro-américaine est un facteur de risque de MRC majeur. Quelle que soit la cause de la MRC, la probabilité de progression vers l'insuffisance rénale terminale reste significativement plus élevée chez les afro-américains par rapport aux caucasiens (38,42). Bien qu'une part de ce risque surajouté puisse être expliquée par des difficultés d'accès aux soins dans cette population, particulièrement aux Etats-Unis, le fond génétique par la présence de certains variants du gène de l'Apolipoprotéine L1 (ApoL1) jouent également un rôle crucial (43–45). Les variants G1 et G2 de ce gène confèrent une résistance à la maladie du sommeil par la production d'une protéine impliquée dans la lyse du trypanosome, conférant ainsi un avantage de survie dans les zones infectées. La prévalence de cet allèle dans les populations africaines est plus importante. Cependant, ces variants augmentent très significativement le risque de certaines néphropathies, notamment l'HIVAN, aussi bien dans la population adulte que dans la population pédiatrique (jusqu'à 89 fois plus de risque dans l'étude Kasembeli *et al.* réalisée en Afrique du Sud (46)).

Enfin, l'incidence augmentée de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) dans les populations VIH est un facteur additionnel contribuant au risque d'IRC. La cohorte française de Flandre *et al.* en 2011 comprenait 7378 patients, dont 349 avaient développé une IRC. Le suivi médian était de 4,4 ans. Un antécédent d'IRA était associé à un risque 2,4 fois plus grand de développer une IRC dans cette cohorte (47).

### *Facteurs de risque liés à l'infection par le VIH et à l'activation immunitaire*

Le rein est l'un des réservoirs du virus VIH-1 et pourrait être un site de réplication virale même lorsque la charge virale circulante est indétectable. Ceci entraînerait un état inflammatoire chronique local à l'origine de dommage tissulaire (48). Ainsi, une charge virale augmentée, un taux de CD4 bas ou une co-infection par le virus de l'hépatite C ont été rapportés comme associés de manière indépendante à une majoration du risque d'IRC. La toxicomanie intraveineuse a également été identifiée comme un facteur de risque (25,33,49).

### *Facteurs de risque liés au traitement antirétroviral*

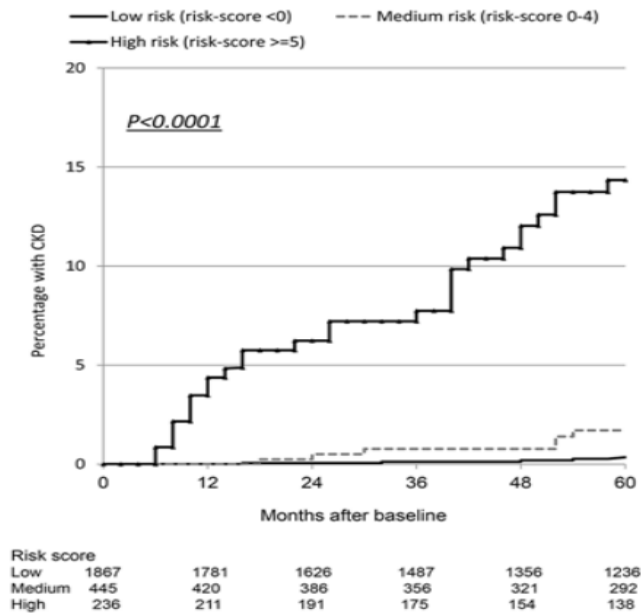
Malgré l'indéniable bénéfice en termes de morbi-mortalité du traitement antirétroviral, celui-ci est associé à de nombreux effets indésirables. L'espérance de vie des patients atteints du VIH s'allongeant, l'exposition à ces molécules est de plus en plus longue, augmentant ainsi leur effet toxique cumulatif potentiel. Parmi ces effets indésirables, la néphrotoxicité est fréquente faisant intervenir plusieurs mécanismes, variable en fonction du type d'antirétroviral, que nous détaillerons ultérieurement (32). Hormis le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), le plus étudié, les inhibiteurs de protéase (lopinavir, indinavir, atazanavir) semblent associés à un plus grand risque d'IRC, y compris terminale (25,33,47).

### **c. Prédiction du risque d'insuffisance rénale chronique**

En 2015, Mocroft *et al.* ont développé un score permettant de prédire l'IRC à 5 ans chez les patients atteints par le VIH. Ce score a été construit à partir d'une cohorte de 17 954 patients infectés avec un DFG supérieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> à l'inclusion et non antérieurement exposés à des antirétroviraux néphrotoxiques. Six cent quarante et un patients ont développé une IRC (définie par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pendant plus de 3 mois) sur un suivi de 103 185 personnes-années. En fonction des facteurs de risque identifiés dans cette étude (âge, usage de drogue intraveineuse, co-infection par l'hépatite C, maladie cardiovasculaire, sexe féminin, hypertension artérielle, diabète, CD4 bas et DFG compris entre 60 et 70 mL/min/1,73m<sup>2</sup> à l'inclusion), les patients obtenaient un score permettant de les classer en risque faible, modéré ou élevé. Ce score a ensuite été validé par 2 cohortes



distinctes (Figure 3). Les auteurs proposaient d'utiliser ce score afin de mieux évaluer le bénéfice-risque avant l'introduction d'un traitement antirétroviral potentiellement néphrotoxique. Il faut noter que ce score ne prenait pas en compte la présence d'une protéinurie, ni l'origine ethnique, par manque de données (41).



**Figure 3 :** *Progression vers l'IRC en fonction du score de risque développé par Mocroft et al. Résultats sur la cohorte de validation de la Royal free hospital clinic cohort (41).*

#### d. Conséquences de l'insuffisance rénale aiguë et chronique

A l'instar de la population générale, l'existence d'une IRC, même modérée, a d'importantes implications cliniques chez les patients atteints du VIH avec une augmentation du risque de dialyse, de maladie cardiovasculaire et de mortalité. De même, la présence d'une albuminurie est un facteur prédictif indépendant de mortalité et d'insuffisance rénale terminale (50).

Pour ce qui est de l'insuffisance rénale aiguë, celle-ci est associée à une majoration de la mortalité intrahospitalière (29). Les conséquences à long terme d'un épisode d'IRA ont été étudiées dans une population de plus de 17 000 anciens combattants souffrant du VIH, et ayant survécu plus de 3 mois après leur hospitalisation initiale. La survenue d'un épisode

d'IRA était associée à une plus grande mortalité, un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et d'insuffisance rénale terminale. Ce risque était par ailleurs corrélé à l'importance de l'IRA initiale (36).

### **3. Spectre de la maladie rénale dans la population VIH**

#### **a. La néphropathie associée au VIH**

Sous le terme générique de “néphropathie associée au VIH”, se cache une entité nosologique précise, plus connue sous son acronyme anglais “HIVAN”. Il s'agit de la première cause de néphropathie reliée au VIH mise en évidence, dès 1984 (5).

#### *Epidémiologie*

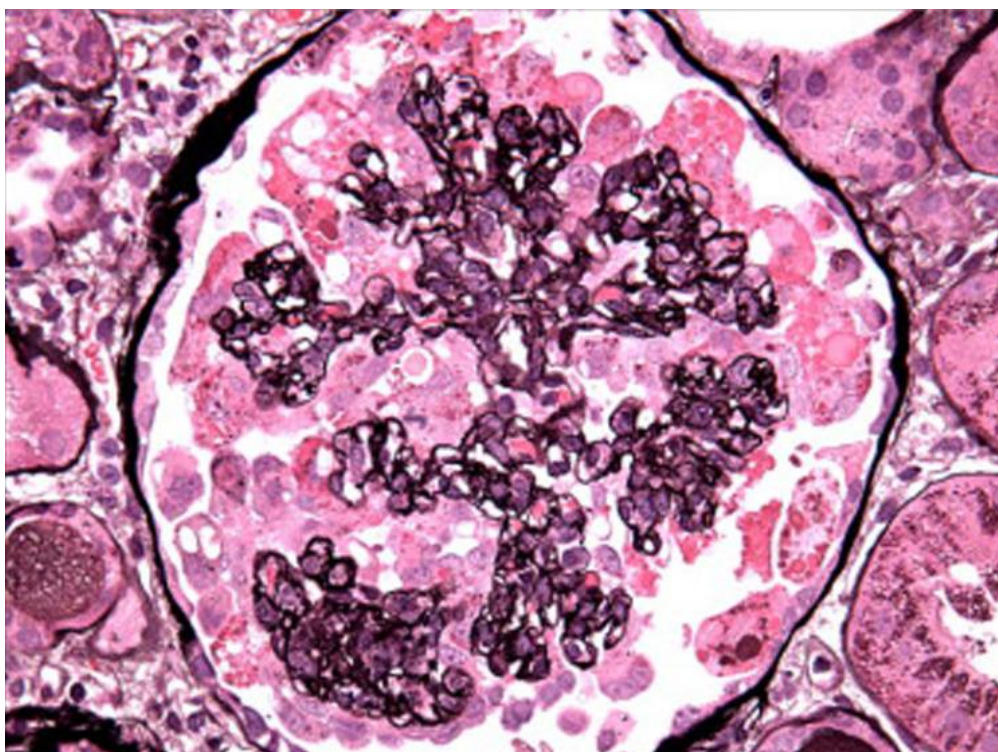
Avant l'avènement des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA), l'HIVAN représentait la première cause de néphropathie chez les patients atteints du VIH avec une prévalence de 3,5 à 10% dans les cohortes américaines. Il est particulièrement fréquent chez les patients jeunes, d'origine africaine (du fait de la fréquence des variants G1 et G2 de ApoL1 dans cette population) avec une maladie virale non contrôlée (46,51). Depuis le milieu des années 1990, l'optimisation du traitement antirétroviral a permis une diminution drastique de sa prévalence et de son incidence, représentant actuellement en France seulement 15 % des glomérulopathies dans la population VIH (52).

#### *Présentation clinique*

L'HIVAN est classiquement associée à une protéinurie glomérulaire de rang néphrotique sans hématurie avec une insuffisance rénale rapidement progressive, chez des patients virémiques et fortement immunodéprimés. Ainsi, cette entité est le plus souvent mise en évidence chez des patients inobservants aux traitements antirétroviraux ou non dépistés à un stade précoce de la maladie. En l'absence de traitement, le pronostic est sombre avec une progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale et la dialyse (2).

## *Histologie*

Cette néphropathie se caractérise par la présence d'une hyalinose segmentaire et focale avec rétraction glomérulaire (aspect de "collapsing nephropathy"), d'une dilatation microkystique des tubules et d'une inflammation interstitielle avec envahissement par les macrophages et les lymphocytes T. Une hypertrophie podocytaire est également observée. En microscopie électronique, des inclusions endothéliales tubuloréticulaires sont mises en évidence (53).



**Figure 4 :** *Biopsie rénale d'un patient atteint d'HIVAN. La lumière du capillaire glomérulaire est oblitérée par l'effondrement de la membrane basale glomérulaire. Il existe une hypertrophie et une hyperplasie des podocytes. Image obtenue en microscopie optique, coloration argentique, issue de (53).*

## *Physiopathologie*

La physiopathologie de l'HIVAN n'est encore que partiellement connue. Elle résulte de la dysrégulation de nombreuses voies de signalisation cellulaires par les virions. La première phase de la maladie correspond à l'entrée du VIH dans les cellules glomérulaires (*via* le récepteur CD209) et tubulaires rénales (*via* le récepteur CD205), transformant le rein en réservoir pour le VIH (54). En effet, le virus peut être mis en évidence dans les cellules tubulaires ou glomérulaires même en l'absence de virémie plasmatique. Une étude française

menée en 2013 chez des patients transplantés rénaux atteints du VIH, n'ayant jamais été virémiques depuis la greffe, a montré la présence du virus dans les cellules rénales sur des biopsies chez 62 % des patients (55). L'expression des transcrits protéiques du VIH dans les cellules glomérulaires pourrait avoir une toxicité directe induisant des dommages sur l'ADN de la cellule hôte, avec des défauts de réplication chromosomique à l'origine de la mort cellulaire. Ce mécanisme est prédominant dans les podocytes. Ces podocytes sont également exposés à un phénomène de dédifférenciation et de prolifération secondaire à l'expression par le VIH des protéines Tat et Nef. Par ailleurs, la protéine Tat est directement responsable d'une augmentation de la perméabilité de la barrière glomérulaire secondaire à une réduction d'expression de la néphrine (56,57).

Dans les cellules tubulaires, on assiste principalement à un phénomène d'apoptose, via la voie des caspases (58,59). Au niveau des cellules mésangiales, l'expression des transgènes du VIH induit la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF et TGF- $\beta$  (60). Il existe par ailleurs une fragilisation de la matrice extracellulaire au cours du développement du HIVAN. Cette altération de la matrice extracellulaire est consécutive à l'augmentation d'expression des métalloprotéinases (MMP-9) remodelant la matrice extracellulaire et à la diminution de production du perlécan, protéoglycane constitutif de cette matrice, expliquant la glomérulosclérose et la rétraction du glomérule (61).

### *Traitement*

Avant l'ère du TAHA, la majorité des patients atteints d'HIVAN progressait en quelques mois vers l'insuffisance rénale terminale. La prise en charge actuelle repose sur l'initiation rapide après diagnostic d'une thérapie antirétrovirale efficace, indépendamment du taux de CD4. Le contrôle de la réplication virale permet de prévenir la progression de la maladie voire d'améliorer la fonction rénale (62). L'élimination rénale de la plupart des antirétroviraux nécessite leurs adaptations posologiques à la fonction rénale afin de limiter les effets indésirables. De manière générale, les associations fixes de traitement doivent être évitées en première intention en cas de DFG inférieur à 60mL/mn.

En dehors des antirétroviraux, de nombreuses molécules ont été testées pour traiter l'HIVAN, principalement avant le début du TAHA. Certaines études ont suggéré une efficacité de la corticothérapie. Cependant, celle-ci semble modeste et expose à un risque infectieux important dans le contexte d'immunodépression (63). Ce traitement n'est donc

actuellement pas recommandé en première intention, mais peut être adjoint en l'absence d'amélioration de la fonction rénale après initiation du TAHA (prednisone 1mg/kg/j pendant 2 mois puis décroissance sur 2 à 4 mois) (64). Les données concernant la ciclosporine sont limitées (65). Enfin, les patients atteints doivent bénéficier des mesures de néphroprotection habituelles : contrôle tensionnel, réduction de la protéinurie (initiation d'inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone), contrôle des facteurs de risques cardiovasculaire et éviction des néphrotoxiques.

### **b. Néphropathie à complexes immuns liée au VIH**

Il s'agit d'une entité regroupant diverses néphropathies se caractérisant par le dépôt de complexes immuns : néphropathie à IgA, glomérulonéphrites pseudo-lupique, post infectieuse, membranoproliférative ou cryoglobulinémique. Elles sont le plus souvent évoquées par leur acronyme anglais d'HIVICD (Human Immunodeficiency Virus associated Immun Complex kidney Disease).

#### *Epidémiologie*

La prévalence de cette néphropathie varie en fonction des régions, reflétant l'impact de l'environnement et du fond génétique dans son développement. De façon similaire à l'HIVAN, son épidémiologie s'est modifiée avec l'apparition de nouveaux traitements antirétroviraux dans les années 1990. Dans les séries biopsiques américaines chez les patients atteints du VIH, bénéficiant des inhibiteurs de protéases notamment, ce diagnostic représente environ 30% des néphropathies détrônant l'HIVAN (66). En Afrique, en lien avec le moindre accès au TAHA, l'HIVICD est plus rare et l'HIVAN reste le diagnostic le plus souvent retrouvé (67). En France, une étude publiée en 2012, compilant les données histologiques de 88 patients entre 1995 et 2007, retenait ce diagnostic dans 22,7% des cas (52). La présence de variants à risque ApoL1 pourrait également être associée au développement du HIVICD (45).

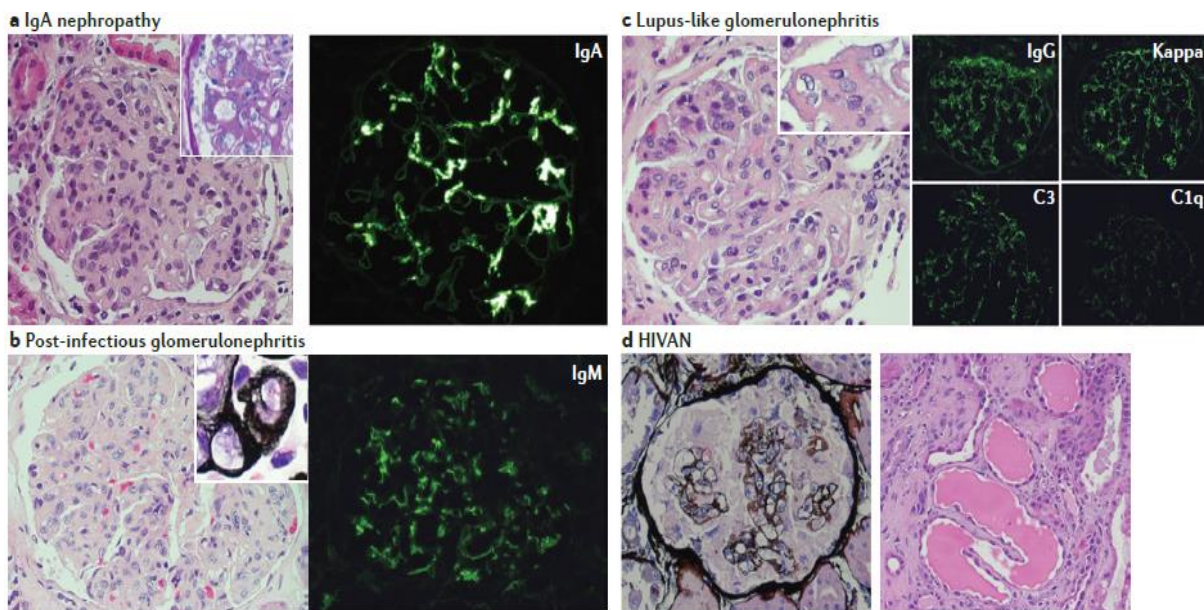
#### *Présentation clinique*

Les patients atteints de HIVICD peuvent avoir des présentations cliniques variables, incluant une diminution du DFG, une protéinurie, une hématurie, une hypertension artérielle

ou une hypocomplémentémie. Comparativement aux patients atteints d'HIVAN, les patients atteints d'HIVICD sont le plus souvent d'origine non africaine et co-infectés par le virus de l'hépatite B. Ils ont également une moindre prévalence d'hypertension artérielle et de protéinurie avec un meilleur DFG au diagnostic et un taux de CD4 supérieur (66,68).

### *Histologie*

La présentation histologique des HIVICD est variable en fonction du type de glomérulopathie (Figure 5). Les éléments en microscopie optique pouvant orienter vers le diagnostic d'HIVICD sont la présence de croissants cellulaires, une prolifération endocapillaire ou mésangiale, une nécrose fibrinoïde, un aspect de double contour, en pointes ou mité de la membrane basale glomérulaire. L'immunofluorescence est fondamentale pour le diagnostic de cette entité retrouvant des dépôts d'IgM, IgA, IgG ou de complément en fonction du type d'HIVICD. Par ailleurs, en microscopie électronique, des dépôts denses sous endothéliaux, sous épithéliaux, intramembraneux ou mésangiaux sont observés (69).



**Figure 5 :** *HIVICD et HIVAN en microscopie optique et immunofluorescence, issue de (69). (a) Néphropathie à IgA avec présence d'une hypercellularité mésangiale et de dépôts diffus d'IgA en immunofluorescence. (b) Glomérulonéphrite post-infectieuse avec membranoprolifération, lobulation diffuse et prolifération cellulaire. L'immunofluorescence retrouve un dépôt d'IgM en périphérie du mésangium et sur la paroi des capillaires. (c) Glomérulonéphrite pseudo-lupique avec dépôts sous-endothéliaux donnant un aspect d'anses de fil de fer et marquage du C1q, du C3, des IgG et des chaînes Kappa en immunofluorescence. (d) HIVAN avec aspect de rétraction du glomérule et de dilatations microkystiques des tubules proximaux.*

La glomérulonéphrite pseudo-lupique se caractérise par des lésions histologiques évocatrices de lupus érythémateux disséminé chez des patients ne présentant par ailleurs pas de signes cliniques extrarénaux de lupus ou d'anticorps spécifiques. L'immunofluorescence retrouve des dépôts d'IgA, d'IgG, d'IgM, de C3 et de C1q ainsi que des inclusions tubulo-réticulaires visibles en microscopie électronique. Elle semble associée à un pronostic défavorable (70).

La glomérulonéphrite membranoproliférative est associée à une hypercellularité mésangiale et endothéliale, un épaississement de la paroi capillaire avec des dépôts denses sous-endothéliaux et intramembraneux et un aspect en double contour de la membrane basale. L'immunofluorescence retrouve des dépôts d'IgG (71). Elle peut être associée ou non à la présence d'une cryoglobulinémie.

La néphropathie à IgA est fréquemment associée à l'infection par le VIH. En effet, certains antigènes du VIH lient les immunoglobulines A formant des complexes immuns se déposant dans le glomérule. L'altération des lymphocytes B secondaire à l'infection par le VIH pourrait favoriser le développement de cette pathologie (72).

Des cas de glomérulonéphrites extramembraneuses ont également été décrits dans plusieurs séries biopsiques de patients atteints du VIH (66,73). Néanmoins, l'association indépendante de cette pathologie avec le VIH n'a pas encore été clairement établie et pourrait être plutôt secondaire aux co-infections par l'hépatite B ou l'hépatite C. Il a notamment été décrit des cas de rémission de glomérulonéphrite extramembraneuse après guérison de l'hépatite B (74).

D'autres types de glomérulonéphrites appartenant au spectre des HIVICD, plus rares, ont été décrites dans les différentes séries biopsiques de patients atteints du VIH. Il s'agit des glomérulonéphrites à prolifération mésangiale, post-infectieuses, cryoglobulinémiques, immunotactoïdes ou fibrillaires.

### *Physiopathologie*

Le développement des HIVICD est le résultat d'une interaction complexe entre le VIH, le système immunitaire du patient et des facteurs environnementaux. La physiopathologie des HIVICD est encore largement inconnue du fait de l'absence de modèle



animal (69). Les maladies rénales à complexes immuns se caractérisent par la présence d'agents immunoréactifs circulants, ayant la capacité de se déposer au niveau du rein et de déclencher une réaction immunopathogène. L'immunopathogénie est dépendante de la conformation physicochimique de l'antigène, des anticorps et du complexe immun formé, de la capacité du complexe à générer une réponse immune cellulaire et de la clairance systémique ou tissulaire de celui-ci.

Les patients atteints par le VIH présentent régulièrement une hypergammaglobulinémie polyclonale composée d'IgA, d'IgM et d'IgG. Ces immunoglobulines peuvent interagir avec les antigènes p24, gp41 et gp120 du VIH formant des complexes immuns circulants ayant la capacité de se déposer dans le rein, en particulier au niveau du glomérule. La présence de complexes IgG-p24, IgA-p24 et IgG-gp120 circulants et intrarénaux ont été décrits chez certains patients ayant développé une glomérulonéphrite à complexes immuns (75,76).

Deux hypothèses ont été émises concernant le mécanisme de dépôts intraglomérulaires des complexes immuns. Premièrement, la formation du complexe antigène-anticorps pourrait être intravasculaire, circulant, et se déposant par la suite dans le glomérule. Deuxièmement, les complexes immuns pourraient être formés *in situ* résultant de l'interaction d'un anticorps circulant avec un antigène glomérulaire. Ce complexe entraînerait une activation locale du complément. Dans les 2 cas, la présence de complexes immuns favorise un état inflammatoire local (notamment via le recrutement de macrophages) aggravant les lésions tissulaires (69).

### *Traitement*

Du fait de la faible incidence de cette entité avec des mécanismes immunopathologiques différents, il existe peu de données sur le traitement des HIVICD. Comme pour l'HIVAN, l'axe thérapeutique majeur est la mise en place rapide d'un traitement antirétroviral efficace pour limiter la progression de la maladie. L'utilisation de thérapies immunosuppressives, telles que les corticoïdes, est peu rapportée dans la littérature et suscite de nombreuses questions dans une population de patients atteints du VIH fortement immunodéprimés. La prise en charge des comorbidités et notamment d'éventuelles co-infections est fondamentale. Enfin, comme pour tout patient insuffisant rénal chronique, les mesures de néphroprotection explicitées dans le chapitre précédent doivent être mises en œuvre.



Le pronostic de l'HIVICD semble meilleur que celui de l'HIVAN (77). Une étude américaine parue en 2013, a comparé le devenir de 83 patients atteints d'HIVICD à celui de 56 patients atteints d'HIVAN. Dans cette étude, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale était significativement moins fréquente dans le groupe HIVICD (32 % contre 70% à 2 ans,  $p < 0.001$ ). Étonnamment, dans cette étude, l'utilisation d'antirétroviraux n'était pas associée à une meilleure survie rénale (66).

### **c. Microangiopathie thrombotique (MAT) associée au VIH**

Bien que cette pathologie soit rare, et moins fréquente que l'HIVAN et l'HIVICD, l'infection à VIH est associée à une augmentation du risque d'apparition de MAT. La relation entre MAT et VIH reste difficile à établir étant donné l'existence de multiples facteurs confondants chez les patients infectés, comme le traitement antirétroviral ou la présence d'infection(s) opportuniste(s). Les deux formes principales de MAT, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ou le syndrome hémolytique et urémique (SHU), ont été observées.

#### *Epidémiologie*

De même que pour les deux entités précédemment développées, l'épidémiologie de la MAT chez les patients atteints du VIH s'est considérablement modifiée avec l'apparition du TAHA. La prévalence de la MAT avant le milieu des années 1990 sur les séries biopsiques oscillait entre 1,4 % et 34,7 %. Depuis, la prévalence semble être nulle (78–80).

#### *Présentation clinique*

La présentation clinique est similaire aux MAT en dehors du contexte d'infection par le VIH, avec l'association à des degrés variables d'une insuffisance rénale aiguë, éventuellement accompagnée d'une protéinurie (en général modérée) et d'une hématurie, d'une anémie hémolytique, d'une thrombopénie, de fièvre et de troubles neurologiques. Les formes incomplètes sont fréquentes. Classiquement, le PTT est plutôt associé à des troubles neurologiques alors que le SHU est accompagné d'une insuffisance rénale sévère, sans pour autant qu'il s'agisse de critères spécifiques. La MAT se déclare habituellement chez les

patients virémiques avec un faible nombre de CD4. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie rénale (81).

### *Histologie*

La présentation histologique ne diffère pas des MAT de la population générale. Elle se caractérise par la présence de thrombi occlusifs au niveau des capillaires glomérulaires et des artérioles associés à un détachement des cellules endothéliales glomérulaires, une mésangiolyse et un élargissement de l'espace sous endothélial. A la phase chronique, on note un dédoublement de la membrane basale avec éventuellement une glomérulosclérose segmentaire et une atrophie tubulaire avec fibrose interstitielle. Il peut également exister un aspect d'artère en "bulbe d'oignon". L'étude en immunofluorescence ne met pas en évidence de dépôts d'immunoglobuline ou de complément. Cependant le marquage du fibrinogène ou de la fibrine peut être positif en cas de présence de thrombi intravasculaires.

### *Physiopathologie*

La MAT résulte de lésions de l'endothélium microvasculaire à l'origine de l'activation et l'agrégation plaquettaire, puis de l'activation de la cascade de la coagulation, responsable de la formation de microthrombi intravasculaires, notamment au niveau rénal et cérébral. Les microthrombi sont à l'origine des manifestations cliniques. Le mécanisme par lequel le VIH entraîne ces lésions endothéliales n'est pas clairement établi à ce jour. En effet, l'étude du VIH *in vivo* est limitée du fait de la difficulté d'obtention de modèles animaux (le seul modèle existant est le macaque infecté par le virus VIH-2). Alors que le mécanisme d'infestation des podocytes et des cellules tubulaires rénales par le VIH est désormais connu, le mécanisme d'infestation pour les cellules endothéliales reste à préciser du fait de l'absence de CD4 ou des co-récepteurs CCR5 et CXCR4 sur ces cellules. Ces molécules sont indispensables à la liaison du virion à la surface cellulaire (54,82). Cependant, il a été montré *in vitro* que les virions pouvaient entraîner l'apoptose de cellules endothéliales de veine ombilicale. De plus, la glycoprotéine d'enveloppe du VIH, gp120, possède une action procoagulante via l'activation des cellules musculaires lisses. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés *in vivo* (83,84). Même si le mécanisme n'est pas encore clairement défini, l'implication du virus lui-même dans la physiopathologie de la MAT est probable du fait de la réduction significative de

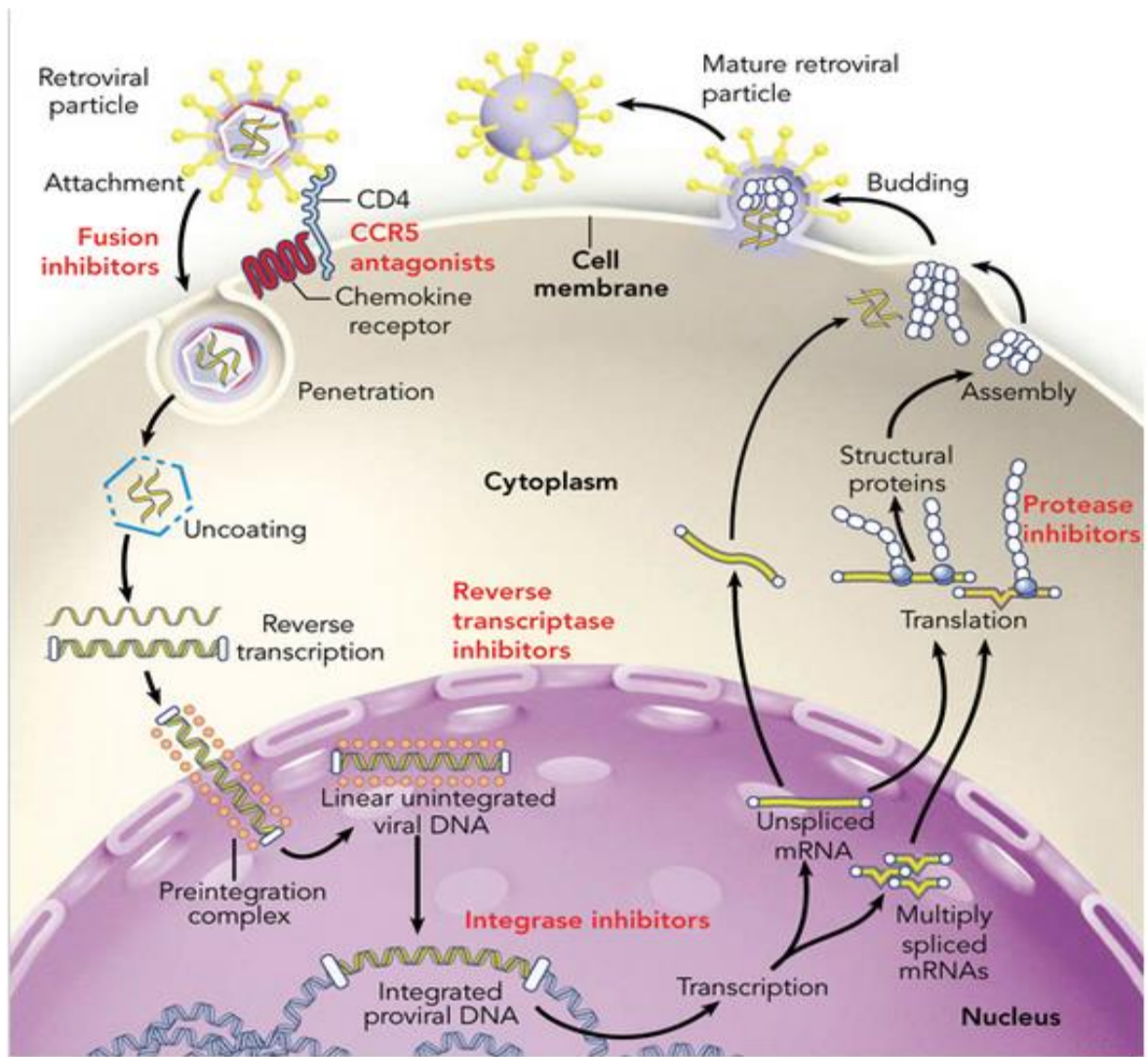
l'incidence de cette maladie depuis l'avènement du TAHA et le meilleur contrôle virémique (81).

### *Traitement*

Le traitement de la MAT spécifique du VIH est peu codifié du fait de l'absence d'essai randomisé contrôlé. Par mimétisme par rapport à la MAT du patient non VIH, des essais de traitement par échanges plasmatiques ont été réalisés avec des résultats variables (85). Le pronostic de cette maladie est sombre. Dans la série rétrospective de Peraldi *et al.*, parue en 1999 et menée sur 32 patients, 21 avaient reçu une transfusion simple de plasma frais congelé et 8 avaient été traités par échanges plasmatiques. Dix-huit patients avaient une évolution favorable avec amélioration de leur fonction rénale, 7 patients gardaient une insuffisance rénale sévère et 7 patients étaient décédés à 2 mois du diagnostic (78). Du fait de l'implication directe suspectée du VIH, l'instauration rapide d'un traitement antirétroviral efficace reste indispensable (81).

#### **d. Néphrotoxicité des antirétroviraux**

De nombreuses classes d'antirétroviraux ont été développées depuis le début de l'épidémie, ciblant le virus à différents niveaux (Figure 6). La néphrotoxicité des traitements antirétroviraux a été rapportée avec la quasi-totalité des classes d'antirétroviraux (Tableau 1), de mécanismes variables. La toxicité la plus fréquemment rapportée est le syndrome de Fanconi induit par le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) du fait de sa large utilisation. Les recommandations actuelles proposent une initiation précoce du TAHA chez les patients infectés par le VIH (86) sur une longue période, majorant le risque d'effet toxique cumulatif. Nous passons ici en revue les différentes classes d'antirétroviraux avec leur néphrotoxicité propre.



**Figure 6 :** Cycle de réplication viral et mode d'action des différentes classes d'antirétroviraux, issue de (87).

#### *Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)*

L'utilisation prolongée des INTI, particulièrement la zidovudine, la stavudine et la didanosine, est associée avec une toxicité mitochondriale (88). Néanmoins, la toxicité rénale de ces traitements est inhabituelle. Seul le TDF a été fortement associé à une diminution du DFG.

Le TDF est la prodrogue de l'agent actif ténofovir, un INTI largement utilisé en première ligne de traitement des patients atteints du VIH. L'élimination du ténofovir se fait par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active au niveau du tube contourné proximal. Ce dernier mécanisme implique une internalisation du ténofovir au niveau de la membrane basolatérale des cellules épithéliales du tube contourné proximal via les

transporteurs OAT1 (Organic Anion Transporter) et OAT3 puis son excrétion dans la lumière tubulaire via le transporteur MRP4 (Multidrug Resistant Protein) au niveau apical (89). L'accumulation de ténofovir dans ces cellules entraîne une dysfonction tubulaire proximale via sa toxicité mitochondriale, avec dans sa forme sévère l'apparition d'un syndrome de Fanconi et d'une dégradation de la fonction rénale. Le syndrome de Fanconi, lorsqu'il est complet, se caractérise par l'association d'une hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, d'une glycosurie (sans hyperglycémie), d'une protéinurie tubulaire avec aminoacidurie, d'une hypouricémie par fuite urinaire de l'acide urique, d'une acidose métabolique hyperchlorémique de type 2 avec éventuelle hypokaliémie. Des signes infracliniques de dysfonctions tubulaires ont été retrouvés chez 25 à 80 % des patients sous TDF. Dans une étude suisse portant sur plus de 1200 patients, l'utilisation de TDF était associée dans 12 % des cas à l'apparition d'un syndrome de Fanconi (90).

Une étude bordelaise, parue en 2011, portant sur 399 patients dont 26 développaient une dysfonction tubulaire, montrait que cette dysfonction tubulaire était significativement associée à l'âge, à l'utilisation de TDF ou d'atazanavir (91). Mocroft *et al.*, dans une étude prospective multicentrique, ont étudié une cohorte de près de 24 000 patients infectés par le VIH non insuffisants rénaux à l'inclusion, avec un suivi médian de 7,2 ans. Au cours du suivi, 285 patients présentaient une insuffisance rénale chronique avec un DFG inférieur à 60mL/mn/1.73m<sup>2</sup>. La durée d'exposition au TDF était un facteur de risque indépendant de développer une IRC démontrant un effet toxique cumulatif temps et dose dépendants (92). Ces résultats ont été confirmés en 2017 par une étude rétrospective bordelaise (93). Ces éléments ont conduit à recommander une surveillance néphrologique renforcée des patients sous TDF avec le dépistage systématique semestriel des signes précoces de syndrome de Fanconi (notamment l'hypophosphatémie). Devant l'apparition de ces signes, l'arrêt du traitement est nécessaire permettant le plus souvent la régression des désordres métaboliques (94).

Une nouvelle forme de prodrogue du ténofovir, appelée ténofovir alafénamide fumarate (TAF), actuellement en étude de phase III, semble montrer un meilleur profil de tolérance rénale avec une moindre accumulation au niveau tubulaire tout en conservant une efficacité similaire au TDF. Néanmoins, le TAF est associé à l'apparition de dyslipidémie avec augmentation du LDL-cholestérol (95,96).

### *Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)*

Ces traitements sont en général peu associés à une néphrotoxicité et représentent des molécules de choix en cas d'insuffisance rénale chronique. Quelques cas de lithiases urinaires ont été rapportés sous efavirenz (97).

### *Inhibiteurs de protéases*

Les inhibiteurs de protéase (IP) sont une classe d'antirétroviraux largement utilisés en première ligne chez les patients atteints du VIH. Les IP empêchent le clivage de certaines protéines du VIH (notamment des protéines gag et pol), limitant la maturation du virion. Ils mènent à la sécrétion de particules virales non infectieuses. De multiples agents ont été développés depuis le milieu des années 1990 partageant des structures et des voies d'action similaires et par conséquent des effets indésirables proches. Les IP sont fortement associés à l'apparition de syndrome métabolique avec insulino-résistance, dyslipidémie et lipodystrophie. Ils augmentent le risque cardiovasculaire (98). Le lopinavir ainsi que l'atazanavir boostés par le ritonavir ont été retrouvés comme facteurs indépendants d'apparition d'une insuffisance rénale chronique (défini par un DFG < 60mL/mn/1.73m<sup>2</sup>) dans l'étude de Mocroft *et al.* à la différence des autres IP (92). Ces résultats n'ont pas été confirmés sur une méta-analyse compilant 24 études randomisées comprenant plus de 1000 patients (99). L'indinavir, le lopinavir et l'atazanavir peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë par précipitation intratubulaire de cristaux et la formation de calculs (100). Enfin, des cas de néphrite interstitielle ont également été rapportés avec l'atazanavir (101).

### *Inhibiteurs de l'intégrase*

Il s'agit de la classe d'antirétroviraux la plus récente. Les principaux représentants de cette classe sont le raltégravir, le dolutégravir, et l'elvitégravir (en général boostés par le cobicistat). Cette classe a un bon profil de tolérance rénale (101). Il a été observé une augmentation de la créatinine sous ces traitements, précoce et stable dans le temps, secondaire à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine via le blocage des transporteurs MATE-1 et OCT2 (102).

### *Inhibiteurs d'entrée*

Les inhibiteurs d'entrée empêchent la fixation du virus à la cellule cible, via l'inhibition du récepteur cellulaire CCR5. Ils sont représentés par le maraviroc et l'enfuvirtide. Cette classe est peu utilisée en pratique courante et ne fait pas partie des traitements de première ligne de l'infection par le VIH. Ainsi, le profil de tolérance de ce traitement est moins documenté que pour les autres classes thérapeutiques. Il ne semble pas exister d'effets indésirables rénaux majeurs (103). Un seul cas de glomérulonéphrite membranoproliférative a été décrit sous enfuvirtide (90).

### *Prophylaxie préexposition*

Depuis quelques années, un traitement préventif de l'infection a été proposé dans les populations à très haut risque de contamination par le VIH. Il repose sur une association de TDF et d'emtricitabine. Les résultats sont encourageants (104). Néanmoins, principalement du fait de l'utilisation de TDF, certaines données montrent que ce traitement préventif est associé à une baisse significative du DFG. Les patients âgés ou ayant une clairance inférieure à 90 mL/min à l'introduction du traitement seraient les plus à risque de développer une insuffisance rénale (105).

<b>Classe d'antirétroviraux</b>	<b>Dénomination commune internationale</b>	<b>Noms commerciaux</b>	<b>Effets indésirables rénaux</b>
<b>Inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse</b>	abacavir lamivudine ténofovir emtricitabine zidovudine didanosine stavudine	Ziagen Epivir Viread Emtriva Retrovir Videx Zerit Combivir* Truvada* Kivexa* Atripla* Trizivir* Eviplera* Stribild* Triumeqc*	Syndrome de Fanconi Insuffisance rénale chronique (décrit principalement avec le TDF)
<b>Inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse</b>	efavirenz névirapine rilpivirine étravirine	Sustiva Viramune Edurant Intelence Atripla* Eviplera*	Bonne tolérance rénale globale Lithiases urinaires
<b>Inhibiteurs de protéase</b>	darunavir atazanavir indinavir fosamprenavir nelfinavir triplanavir saquinavir ritonavir** cobicistat** lopinavir	Prezista Reyataz Crixivan Telzir Viracept Aptivus Invirase Norvir Stribild* Kaletra*	Insuffisance rénale chronique Syndrome de Fanconi Néphropathie tubulo interstitielle Précipitations intratubulaires de cristaux Lithiase urinaires
<b>Inhibiteurs de l'intégrase</b>	dolutégravir raltégravir elvitégravir	Tivicay Isentress Stribild* Triumeqc*	Bonne tolérance rénale globale Inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine
<b>Inhibiteurs d'entrée</b>	maraviroc enfuvirtide	Celsentri Fuzeon	Bonne tolérance rénale globale Glomérulonéphrite membranoproliférative (exceptionnelle)

\*Combinaison de traitement ; \*\*Traitements utilisés en " booster "

**Tableau 1 : Principaux antirétroviraux et leurs effets indésirables rénaux**



### e. Autres néphropathies

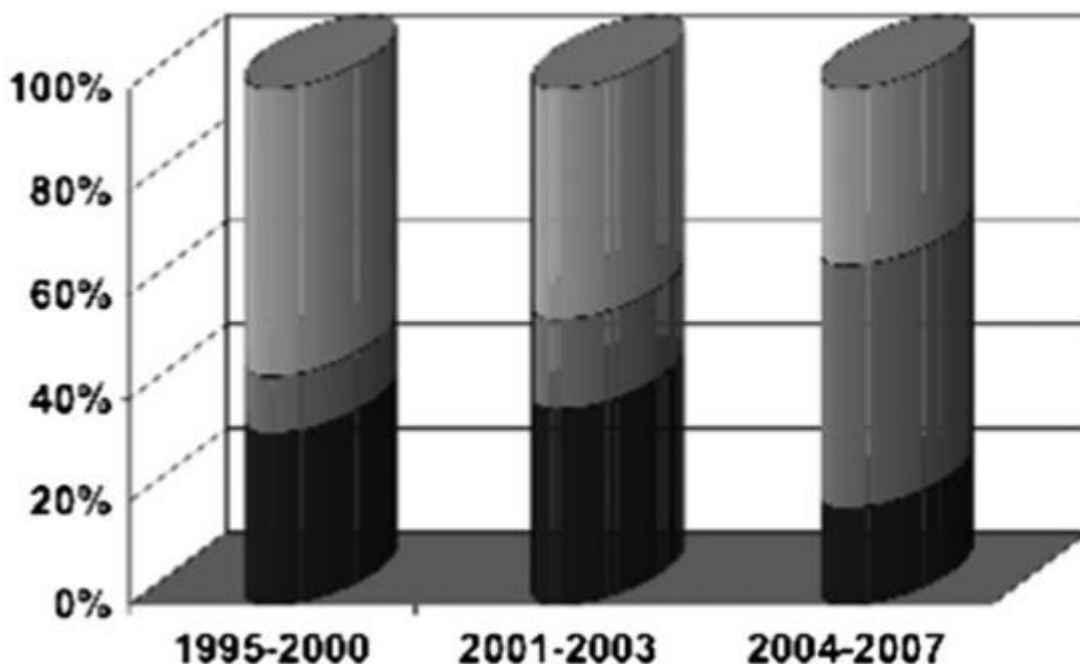
Avec l'allongement de l'espérance de vie à l'ère du TAHA, les patients atteints du VIH sont de plus en plus exposés aux facteurs de risque classiques de néphropathie, identiques à ceux de la population générale. Il s'agit du diabète ou de l'hypertension artérielle, et ce d'autant que certains traitements antirétroviraux (notamment les IP) favorisent l'apparition de ces facteurs (106). Ainsi, dans les séries biopsiques les plus récentes, la néphroangiosclérose et la néphropathie diabétique sont parmi les causes les plus fréquentes d'IRC (47,68,80,107). L'augmentation relative de la fréquence de ces pathologies peut s'expliquer d'une part par la diminution de l'incidence des HIVAN et HIVICD avec le meilleur contrôle virémique et d'autre part par l'augmentation relative du nombre de patients afro-américains infectés par rapport aux caucasiens. Les patients afro-américains présentent des facteurs de susceptibilité accrue de néphroangiosclérose et de néphropathie diabétique.

Les autres causes de néphropathies retrouvées dans les séries biopsiques sont anecdotiques. Il faut toutefois noter la prévalence croissante (jusqu'à devenir la première cause de néphropathies dans certaines séries) des hyalinoses segmentaires et focales (HSF) "classiques" sans aspect de rétraction du glomérule (correspondant à une possible évolution d'anciens HIVAN traités). Par ailleurs, des cas de pyélonéphrites chroniques et d'amyloses AA ont été décrits, le plus souvent chez les patients porteurs d'infections chroniques opportunistes responsables d'un état inflammatoire persistant (52,80,108). Les cas de néphrites interstitielles aiguës semblent également plus fréquents que dans la population générale. Une série biopsique parue en 2010 retenait ce diagnostic dans 11% des cas, le plus souvent en lien avec l'utilisation de drogues intraveineuses ou de consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. La thérapie antirétrovirale n'était impliquée que dans 10 % des cas (109). La présence d'un syndrome de restauration immunitaire sous antirétroviraux a également été associée à des cas de néphrites interstitielles aiguës (110). De même, le syndrome d'infiltration lymphocytaire CD8 diffuse (DILS en anglais) combinant à des degrés variables un syndrome sec "pseudo-Gougerot-Sjögren", une parotidomégalie, une pneumopathie interstitielle, une hépatite, une gastrite et une myosite, peut accompagner le tableau de néphrite interstitielle aiguë. Cette entité est devenue rare avec l'introduction du TAHA (111,112).

Enfin, les patients atteints du VIH sont également plus exposés aux épisodes de diarrhées avec déshydratation extracellulaire (d'origine infectieuse ou iatrogène) parfois compliquées d'insuffisance rénale aiguë et de nécrose tubulaire aiguë (107).

#### **f. Evolution de l'épidémiologie à l'ère du TAHA**

Comme nous l'avons vu, l'avènement du TAHA au milieu des années 1990 a drastiquement modifié l'épidémiologie de la pathologie rénale chez les patients atteints du VIH. Alors que l'HIVAN était la première cause de néphropathie au début de l'épidémie de VIH avec un pronostic rénal sombre, cette maladie s'est progressivement raréfiée jusqu'à représenter moins de 15% des diagnostics dans les dernières séries biopsiques (52). De plus, son pronostic s'est nettement amélioré : le risque d'insuffisance rénale terminale consécutive au HIVAN aux Etats-Unis s'est réduit de 60% après l'introduction du TAHA (2). Une étude française menée à l'hôpital Tenon de Paris s'est intéressée à une population de patients atteints du VIH ayant bénéficié d'une biopsie rénale entre 1995 et 2007. Dans cette étude, l'incidence de l'HIVAN a diminué au cours du temps alors que les HSF sans rétraction glomérulaire ont progressivement augmenté, devenant le premier diagnostic histologique retenu (47% des cas) pour la période 2004-2007 (Figure 7). Il faut noter dans cette étude que 63,1% des patients étaient d'origine africaine, ne correspondant pas à la même proportion que dans d'autres cohortes françaises de patients atteints du VIH, où les patients d'origine caucasienne étaient plus nombreux (26,52). La proportion de HIVICD est restée stable de l'ordre de 30% sur les différentes séries biopsiques alors que les MAT semblent avoir quasiment disparues dans les études les plus récentes (69,81). Cependant, il existe un biais par indication dans les séries biopsiques pour décrire l'épidémiologie de la maladie rénale chronique. En effet, seuls les patients pour lesquels un diagnostic histologique précis est nécessaire, et peut modifier la prise en charge (typiquement les syndromes glomérulaires), bénéficient d'une biopsie.



**Figure 7 :** Evolution des diagnostics histologiques retenus en fonction du temps dans la série de biopsies rénales de patients infectés par le VIH suivis à l'Hôpital Tenon de Paris. Proportion d'HIVAN (en noir), d'HSF sans effondrement glomérulaire (en gris foncé) ou de néphropathies autres (en gris clair) entre les périodes 1995-2000, 2001-2003 et 2004-2007, issue de (52).

Comme nous l'avons vu précédemment, de nombreux antirétroviraux s'accompagnent d'effets indésirables rénaux, les plus fréquents étant la dysfonction tubulaire proximale sous TDF et la cristallurie ou l'obstruction tubulaire sous IP. En lien avec l'utilisation croissante de ces molécules, ces causes de néphropathies sont de plus en plus fréquentes (32). Cependant, l'incidence et la prévalence exacte de cette néphrotoxicité est difficilement quantifiable en l'absence de diagnostic histologique dans la plupart des cas.

L'utilisation chronique des antirétroviraux a permis l'allongement de l'espérance de vie des patients infectés par le VIH et par conséquent l'apparition de nouvelles formes de maladie rénale chronique. De nombreuses maladies (cardiovasculaires, néoplasiques, rénales, hépatiques et neurologiques), habituellement liées à l'âge, sont plus fréquentes et apparaissent plus précocement chez les patients atteints du VIH même non virémiques (113). Deux études longitudinales américaines ont suggéré un effet cumulatif du diabète et du VIH dans le développement de la maladie rénale chronique (22,114). Ainsi, le contrôle tensionnel et glycémique sont d'une importance majeure dans la prise en charge du patient infecté pour la prévention des néphropathies.

De plus, un vieillissement accéléré du système immunitaire (immunosenescence) a récemment été mis en exergue chez ces patients. Le système immunitaire des patients atteints du VIH présente de nombreuses caractéristiques retrouvées chez le patient âgé : ratio de lymphocytes naïfs/mémoires bas, potentiel de prolifération lymphocytaire T bas, répertoire de lymphocyte T réduit, augmentation de l'interleukine 6 proinflammatoire, augmentation de l'activation des lymphocytes T et réduction de la réponse aux vaccins (113). Malgré le maintien à long terme chez la plupart des patients infectés d'une virémie indétectable, cette immunosenescence est responsable d'un état inflammatoire chronique et d'un état procoagulant persistant (115,116). Celui-ci est associé à une plus grande mortalité (117) et induit un vieillissement vasculaire accéléré favorisant l'apparition de lésions de néphroangiosclérose, de néphropathie diabétique voire d'HSF (118).

#### **4. La maladie rénale associée au VIH dans la population française**

Il existe d'importantes disparités dans l'épidémiologie des néphropathies liées au VIH en fonction des régions du monde (Figure 8). Celles-ci peuvent s'expliquer d'une part par l'accessibilité des populations aux traitements antirétroviraux avec une modification considérable du profil de la maladie rénale et d'autre part par les différences de fond génétique entre les populations (44–46). Ainsi, les descriptions épidémiologiques réalisées en dehors de l'Europe (de nombreuses études proviennent de cohortes américaines ou sud-africaines) ne sont pas systématiquement applicables à la France. Dans ce paragraphe, nous évoquerons la situation actuelle de la maladie rénale liée au VIH en France, à travers la description d'études nationales récentes.

Biopsy series	South Africa				USA		France
	Cape Town <sup>9</sup>	Durban <sup>8</sup>	Johannesburg <sup>7</sup>	Johannesburg <sup>123</sup>	Baltimore <sup>113</sup>	Chicago <sup>134</sup>	Paris <sup>16</sup>
<b>Study details</b>							
Year of publication	2012	2006	2006	2014	2008	2013	2012
Number of biopsies	192	7	99	364	152	47	88
<b>Renal histologic findings (%)*</b>							
Classic HIVAN	79 <sup>f</sup>	86 <sup>s</sup>	27	33	35	34	30
Focal segmental glomerulosclerosis	1	—	8	11	22	23	26
<b>HIV-immune-complex disease</b>							
Not further specified	2	—	21	15	—	4	9
Mesangial proliferative	2	—	6	—	—	—	7
Membranoproliferative glomerulonephritis	—	—	—	3	5	2	2
Lupus-like glomerulonephritis	—	—	—	—	2	—	3
IgA nephropathy	1	—	5	4	2	—	3
Membranous nephropathy	3	—	13	8	3	—	4
Exudative proliferative or crescentic	—	—	—	—	5	—	2
Immunotactoid or fibrillary glomerulonephritis	—	—	—	—	1	—	—
HIV thrombotic thrombocytopenic purpura or haemolytic uraemic syndrome	—	—	—	—	—	—	3
Minimal change nephropathy	—	—	2	3	1	—	4
Other glomerular and tubular diseases	12	14	18	23	24	37	7

**Figure 8 :** *Diagnostiques retenus dans les différentes séries biopsiques en fonction du lieu et de la date de l'étude. Il existe de grandes disparités en fonction du temps et du lieu de l'étude.*

#### **a. Etude du GECSA (2011)**

En 2011, Dauchy *et al.* ont conduit une étude transversale sur un échantillon de patients issus de la cohorte Aquitaine de patients infectés par le VIH-1. L'objectif était de déterminer la prévalence de la dysfonction tubulaire proximale. Trois cent quatre-vingt-dix-neuf patients ont été sélectionnés à partir des 3080 patients de la cohorte avec des caractéristiques démographiques similaires aux autres patients de la cohorte. Trois cent cinquante-deux patients étaient traités par antirétroviraux dont 256 par TDF. La plupart des patients étaient caucasiens (94%) et non virémiques (81%). 11,6% des patients étaient protéinuriques, 31,8% albuminuriques et 5,3% des patients avaient une IRC au moins stade 3. Vingt-six patients (6.5 %) présentaient à l'inclusion une dysfonction tubulaire proximale dont les facteurs de risque étaient l'âge (OR=1.28 par 5 ans de plus), l'exposition à l'atazanavir (OR=1.28 par année d'exposition) ou au TDF (OR=1.23 par année d'exposition) (91).

### **b. Etude du “ New AIDS Data group ” (2011)**

Cette étude multicentrique (7 centres) rétrospective, menée par Flandre *et al.* s'intéressait aux facteurs de risques de développer une IRC, définie par un DFG inférieur à 60 mL/mn/1.73m<sup>2</sup> sur 2 mesures réalisées à 3 mois d'intervalle. Entre 1993 et 2006, 7378 patients avaient été suivis pendant une médiane de 4.4 ans, dont 349 (4.7%) avaient développé une IRC. Les facteurs de risque d'IRC étaient un antécédent d'IRA (HR = 2.40) et le diabète (HR = 2.39). Les patients exposés à l'indinavir (HR = 2.03), au TDF (HR = 1.55) et à l'abacavir (HR = 1.73) étaient également à risque de développer une IRC. Un taux de CD4 supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> était par contre protecteur (HR = 0.63). Ni l'origine ethnique des patients, ni la cause de l'IRC n'étaient spécifiées. Il faut noter qu'au cours de cette étude, du fait de sa durée, certains patients ont bénéficié du TAHA alors que d'autres non, en fonction de leur date d'inclusion, rendant la comparaison entre ces patients délicate (47).

### **c. Etude “HIV-associated kidney glomerular diseases” (2013)**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, menée par Lescure *et al.* dans l'hôpital parisien de Tenon compilant les résultats anatomopathologiques de tous les patients atteints du VIH ayant bénéficié d'une biopsie rénale retrouvant une glomérulopathie entre 1995 et 2007. Quatre-vingt-huit patients ont été biopsiés durant cette période. Les patients étaient des hommes dans la majorité des cas (78,4%), d'origine africaine (63,1%, différence avec les autres cohortes françaises où les caucasiens sont majoritaires), avec un âge médian de 43ans. La plupart des patients étaient virémiques au moment de la biopsie (71,8%). Le diagnostic retenu était un HIVAN dans 26 cas, une HSF “classique” (sans rétraction glomérulaire) dans 23 cas, un HIVICD dans 20 cas et une autre glomérulopathie dans 19 cas. La part des HIVAN diminuait au cours du temps alors les HSF sans rétraction glomérulaire devenaient la première cause retrouvée sur la période la plus récente (46,9% des cas). Les patients atteints d'HIVAN étaient le plus souvent d'origine africaine avec des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, un DFG inférieur à 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Les patients avec HSF "classique" étaient quant à eux plus souvent caucasiens, âgés, non virémiques, coinfectés par l'hépatite C. Ils avaient par ailleurs plus d'antécédents cardiovasculaires, un taux de CD4 plus haut et étaient infectés depuis plus longtemps (52).

#### **d. Etude du GECSA (2013)**

Morlat *et al.* se sont intéressés aux facteurs de risque de développer une IRC dans la cohorte Aquitaine de patients atteints du VIH. Entre 2004 et 2012, 4350 patients non insuffisants rénaux à l'inclusion ont été suivis pendant une médiane de 5,8 ans. Ces patients étaient dans 74 % des cas des hommes. Plus de 90% étaient caucasiens. 75,1% avaient été traités par du TDF au cours de leur suivi. L'incidence de l'IRC était de 0,95 % par personnes-année de suivi. Les facteurs de risque de développer une IRC étaient le sexe féminin (IRR=2,2), l'âge (IRR=2,5 pour les patients âgés de plus de 60 ans par rapport à moins de 45 ans), le diabète (IRR=1,9), l'hypertension artérielle (IRR=1,5), la dyslipidémie (IRR=1,5), le stade SIDA (IRR=1,4), un nombre de CD4 inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> (IRR=2,5 par rapport à plus de 500 CD4/mm<sup>3</sup>), l'exposition au TDF et particulièrement en cas d'association à un IP (IRR=3.1), et enfin un DFG compris entre 60 et 70 par rapport à un DFG supérieur à 90 ml/mn/1.73m<sup>2</sup> à l'inclusion (IRR=15,8). Dans cette étude, la cause de l'IRC et la présence d'une protéinurie ainsi que la pente de DFG annuelle de chaque sous-groupe n'étaient pas précisées (26).

#### **e. Etude "Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected patients" (2013)**

Il s'agit d'une étude transversale menée à Montpellier en 2013, chez 1158 patients atteints du VIH, en grande majorité caucasiens (92.6%), suivis en consultation et ayant un DFG supérieur à 60ml/mn/1.73m<sup>2</sup>. Cette étude retrouvait une fréquence de protéinurie de 18,2%, dont 50,7% d'origine tubulaire et 49,3% d'origine glomérulaire (il faut noter que la distinction reposait sur l'importance de l'albuminurie, supérieure à 30 mg/g de créatininurie ou supérieure à 40 % de la protéinurie totale pour les atteintes glomérulaires, sinon la protéinurie était considérée comme tubulaire, définition qui peut être discutée). La cause exacte de la néphropathie n'était pas précisée en l'absence de données histologiques. L'âge, le diabète et l'hypertension artérielle étaient associées à une protéinurie glomérulaire (selon la définition retenue). L'âge, l'utilisation de ténofovir, la co-infection par l'hépatite C, le stade

SIDA ou des CD4 inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup> étaient associés à une protéinurie tubulaire (119).

#### **f. Etude du COREVIH aquitaine (2017)**

Cette étude, également basée sur la cohorte Aquitaine de patients atteints du VIH s'est intéressée à l'impact du traitement prolongé par TDF sur le déclin du DFG. Trois cent quatre-vingt-quinze patients ont été inclus dont 56,7 % traités par TDF. La prévalence de la protéinurie glomérulaire et tubulaire était respectivement de 7,9 et 10,8%. Chaque année supplémentaire d'exposition au TDF au moment de l'inclusion était associée à une diminution du DFG moyen de 1,27 mL/mn/1,73m<sup>2</sup> (IC95% [-2,41 ; -0,41]). A l'inverse, après inclusion et avec une prise en charge classique (incluant la possibilité d'arrêt du traitement en cas d'apparition de signes de tubulopathie), l'utilisation de TDF n'était plus associée à une baisse temporelle du DFG. Ainsi, les conséquences rénales de l'utilisation du TDF étaient limitées sous couvert d'un monitoring régulier de la fonction rénale et d'un arrêt précoce du traitement en cas de signes de toxicité (93).

### **5. Dépistage et suivi de la maladie rénale chronique chez le patient infecté par le VIH**

En 2014, la société américaine de maladie infectieuse a émis de nouvelles recommandations concernant le dépistage et le suivi de la maladie rénale chronique chez les patients infectés par le VIH (108). Du fait de l'augmentation du risque de maladie rénale dans cette population, il est recommandé d'évaluer la protéinurie et le DFG (si possible avec la formule CKD-EPI) avec une mesure de créatininémie au moment du diagnostic du VIH, puis à l'introduction et à chaque changement de traitement antirétroviral. Chez les patients stables, une évaluation semestrielle de la fonction rénale et annuelle de la protéinurie doit être mise en place. Des évaluations plus régulières doivent être effectuées chez les patients ayant des facteurs de risque supplémentaires de néphropathie.



En cas d'anomalies de ces bilans de dépistage, il est recommandé d'évaluer le ratio albumine/créatinine urinaire sur échantillon et l'albuminurie des 24h ; de rechercher des signes de dysfonction tubulaire proximale, particulièrement chez les patients sous TDF (hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, glycosurie sans hyperglycémie, protéinurie tubulaire avec aminoacidurie, hypouricémie par fuite urinaire de l'acide urique et acidose métabolique hyperchlorémique), de réaliser une imagerie rénale et de rechercher la prise de néphrotoxiques. Le patient doit être adressé en néphrologie en cas de baisse du DFG supérieure à 25% ou de DFG inférieur à 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, s'il existe une albuminurie supérieure à 300mg/jour et/ou en cas d'hématurie. Le TDF doit être évité en cas d'apparition d'une dysfonction tubulaire proximale ou d'un DFG inférieur à 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. L'objectif tensionnel est de moins de 140/90 mmHg chez les patients ayant une albuminurie inférieure à 30mg/jour et moins de 130/80 mmHg pour les patients ayant plus de 30 mg/jour d'albuminurie. Le traitement anti-hypertenseur de première intention doit être un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou anti-récepteur à l'angiotensine II) (108).

Concernant l'indication de la biopsie rénale, il n'existe pas de recommandation officielle. La réalisation de ce geste est laissée à l'appréciation du clinicien en fonction du rapport bénéfice/risque pour le patient. Les éléments à prendre en compte sont le caractère typique ou atypique de la présentation clinique et/ou biologique, l'existence de diagnostic(s) alternatif(s), les difficultés prévisibles de réalisation du geste (taille des reins, vascularisation) et la probabilité de changement de la thérapeutique en fonction des résultats de la biopsie.

## **6. Particularités de la transplantation rénale**

Avant l'ère du TAHA, la transplantation rénale était rarement envisagée chez les patients atteints du VIH. Le pronostic rénal était moins bon que pour les patients non infectés (120). Du fait des avancées thérapeutiques permettant le maintien d'une charge virale indétectable à long terme et aux vues du bénéfice sur la mortalité par rapport aux techniques d'épuration extrarénale dans la population générale, l'intérêt pour la transplantation rénale chez les patients atteints du VIH a augmenté depuis le début des années 2000. En 2010, une étude multicentrique, prospective, non randomisée a porté sur une cohorte de 150 patients transplantés atteints du VIH avec un suivi médian de 1,7 ans. Les patients pouvaient être

inclus s'ils avaient une charge virale indétectable, des CD4 supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> et l'absence d'infection opportuniste évolutive. La survie à 1 an et 3 ans était de 94,6 et 88,2 % respectivement. La survie de greffon était de 90,4% à 1 an et 73.7% à 3 ans, similaire aux données recueillies dans la population générale sur la même période. Néanmoins, le taux de rejet aigu était significativement plus élevé (31% dans la première année contre 12,3 % dans la population générale), en lien vraisemblablement avec l'interaction entre anticalcineurines et antirétroviraux. Parmi les 150 patients de cette cohorte, 48 patients ont eu une charge virale de nouveau détectable au moins une fois au cours du suivi, mais dans la grande majorité des cas rapidement résolutive, 5 patients ont présenté une infection opportuniste et 9 une pathologie néoplasique. Une récurrence d'HIVAN a été diagnostiquée chez 2 patients (121).

Le principal écueil chez le transplanté est la gestion du traitement antirétroviral, qui interagit fortement avec les traitements immunosuppresseurs. Les inhibiteurs de protéase augmentent de manière importante la concentration plasmatique d'anticalcineurine. Ainsi, une seule prise hebdomadaire (contre habituellement une à 2 prises par jour) est souvent suffisante pour maintenir un taux plasmatique dans les objectifs. L'utilisation d'une combinaison d'antirétroviraux sans inhibiteur de protéase est souvent privilégiée, pouvant être mise en place en pré ou post-transplantation. Il existe peu de données sur l'utilisation du TDF mais celui-ci semble bien toléré. Enfin, il faut noter la possibilité de greffe avec un rein de donneur atteint du VIH dans cette population, avec des résultats encourageants sur les quelques séries rapportées (122,123).

## **Justification et objectifs de l'étude**

Ainsi, l'épidémiologie de la maladie rénale est variable en fonction du temps, notamment depuis l'introduction du TAHA et de la zone géographique étudiée. Les études françaises récentes se sont majoritairement intéressées à identifier les facteurs de risques de développer une maladie rénale chronique, sans en spécifier l'étiologie. Par ailleurs, peu d'études ont apprécié le devenir des patients présentant une maladie rénale à moyen et long terme. Les séries biopsiques, quant à elles, sont antérieures au TAHA ou concernent une population démographiquement différente de la population de patients atteints du VIH en Aquitaine (52,73).

Il nous apparaît donc important de connaître de manière détaillée le type de néphropathies dont souffrent cette population en Aquitaine, afin de définir plus précisément l'épidémiologie des atteintes rénales chez ces patients, de dégager les facteurs pronostiques d'évolution de la maladie rénale chronique et d'entrée dans l'insuffisance rénale terminale. Il est également fondamental d'évaluer l'impact des antirétroviraux et des différents traitements néphroprotecteurs sur l'évolution de la MRC.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques et le devenir rénal de la cohorte bordelaise de patients atteints du VIH suivis en néphrologie.

Les objectifs secondaires sont :

- Identifier les facteurs pronostiques de progression de la maladie rénale chronique dans cette population
- Evaluer l'impact des mesures de néphroprotection sur la progression de la maladie rénale chronique

# **Patients et méthodes**

## **1. Type d'étude**

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive de cohorte, monocentrique.

## **2. Patients**

### **a. Critères d'inclusion**

Tous les patients majeures atteints du VIH, et ayant débuté un suivi néphrologique (au moins une consultation ou hospitalisation) entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2007 et le 31 décembre 2014 dans le service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Pellegrin de Bordeaux ont été inclus dans l'étude. Les patients pour lesquels un suivi néphrologique avait été débuté dans un autre centre et avaient été ensuite suivis dans le service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses du CHU de Bordeaux pouvaient être inclus.

### **b. Critères d'exclusion**

Les patients mineurs ont été exclus de l'étude.

## **3. Méthode de recueil des données**

Nous avons interrogé la base de données du logiciel de santé utilisé au CHU de Bordeaux (Dxcare, Medasys, 92140 Clamart, France) avec la recherche du mot clé " VIH ". Cette base compile les données de tous les patients pris en charge dans le service de

Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses (consultation, hospitalisation ou séance de dialyse) pour la période d'intérêt. A partir de cette première liste de patients, nous avons exclu tous les patients pour lesquels le diagnostic de VIH n'était finalement pas retenu.

Une fois les patients sélectionnés, le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux papiers, et informatisés.

## **4. Données recueillies**

### **a. Données d'anamnèse**

Les données d'anamnèse recueillies étaient la date de diagnostic de l'infection VIH, la présence d'une co-infection par le virus de l'hépatite B ou C, les antécédents d'infection(s) opportuniste(s) ou de maladie(s) néoplasique(s), le stade de l'infection par le VIH, les antécédents et facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, dyslipidémie et antécédents familiaux), les antécédents d'insuffisance rénale aiguë, la date de début de suivi néphrologique et de début du suivi infectiologique, la notion de prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), de toxicomanie IV, la notion d'exposition à des traitements immunosuppresseurs, la notion de prise de TDF et la durée éventuelle du traitement.

### **b. Cliniques**

Différentes données épidémiologiques cliniques ont été recueillies : l'âge, le sexe, la taille, le poids, l'origine ethnique, le motif de consultation initial, la pression artérielle systolique et diastolique à l'inclusion, les traitements antihypertenseurs, antidiabétiques ou hypolipémiants et le type de traitement antirétroviral.

### **c. Biologiques**

La créatininémie, avec calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease), la protéinurie, l'albuminurie (rapportée à la créatininurie), l'hématurie, la leucocyturie, la charge virale VIH et le taux de CD4 ont été recueillis. L'analyse du sédiment urinaire et de la protéinurie étaient considérées comme non interprétables en cas d'insuffisance rénale oligoanurique ou d'infection urinaire et n'ont donc pas été recueillis. Si le patient était dialysé au moment de l'inclusion, le DFG retenu était de 0 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Pour les patients en insuffisance rénale aiguë, le DFG à l'inclusion n'était pas calculable avec les méthodes usuelles en l'absence de stabilité de la créatininémie. Nous avons donc calculé le DFG après résolution de l'épisode aigu dans cette population.

### **d. Histologiques**

Pour les patients ayant bénéficié d'une ponction biopsie rénale, les données de microscopie optique et d'immunofluorescence ont été recueillies.

### **e. Données de suivi**

Le début du suivi (T0) correspondait au moment du premier contact néphrologique. Des données de suivi ont été recueillies de manière longitudinale à 1, 3 et 5 ans après l'inclusion. Il s'agissait du poids, de la pression artérielle systolique et diastolique, des traitements antihypertenseurs, antidiabétiques ou hypolipémiants, de la présence d'un tabagisme, du type de traitement antirétroviral, de la créatininémie avec calcul du DFG, de la protéinurie, de l'albuminurie, de l'hématurie, de la leucocyturie, de la charge virale VIH, et du taux de CD4.

De plus, au moment du dernier contact médical au CHU de Bordeaux, la créatininémie avec calcul du DFG, la durée du suivi néphrologique et infectiologique, la présence d'une insuffisance rénale terminale ou le décès ont été recueillis. Le suivi a été arrêté au 1er avril 2017.

Enfin, les patients ont été classés en 4 groupes en fonction du mécanisme de l'atteinte néphrologique retenu : absence d'atteinte néphrologique organique, atteinte tubulaire, atteinte glomérulaire et atteinte mixte.

## **5. Définitions**

### **a. Inobservance**

L'inobservance était définie par le manquement répété à des consultations programmées ou à l'absence répétée de prise des traitements antirétroviraux prescrits, documentée par l'équipe médicale.

### **b. Stade du VIH**

Le stade de l'infection à VIH a été coté selon la classification du “ Centers for Disease Control and Prevention ” (CDC) d'Atlanta en 3 catégories (124) :

#### *Catégorie A*

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères de la catégorie B ou C :

- Infection VIH asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée
- Primo-infection VIH symptomatique

#### *Catégorie B*

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Angiomatose bacillaire
- Candidose oropharyngée
- Candidose vaginale, persistante, fréquente ou résistante au traitement

- Dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome *in situ*
- Syndrome constitutionnel : fièvre (38°5 C) ou diarrhée supérieure à 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Neuropathie périphérique

### *Catégorie C*

Cette catégorie correspond à la définition de SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou extrapulmonaire
- Candidose de l'œsophage
- Cancer invasif du col
- Coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire
- Cryptococcose extrapulmonaire
- Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois
- Infection à CMV (autre que foie, rate, ganglions)
- Rétinite à CMV
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique bronchique, pulmonaire, œsophagienne ou cutanée (ulcères chroniques herpétiques supérieures à 1 mois),
- Histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire
- Isosporidiose intestinale chronique (supérieure à un mois)
- Sarcome de Kaposi
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébrale primaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quelle que soit la localisation (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire
- Pneumonie à *pneumocystis jirovecii*
- Pneumopathie bactérienne récurrente



- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Syndrome cachectique dû au VIH
- Toxoplasmose cérébrale

### **c. Syndrome de Fanconi**

Le syndrome de Fanconi complet est défini par l'association d'une hypophosphatémie avec fuite urinaire du phosphate, d'une hypouricémie, d'une glycosurie normoglycémique, d'une protéinurie tubulaire et éventuellement d'une acidose métabolique hyperchlorémique. Le syndrome de Fanconi partiel est retenu lorsqu'au moins 2 éléments parmi les précédents étaient présents et qu'il existait une anamnèse concordante (notion d'exposition au TDF notamment).

### **d. Atteinte tubulaire**

L'atteinte tubulaire est définie par la présence de signes évocateurs de tubulopathie tels que la présence d'une protéinurie tubulaire (albuminurie inférieure à 50% de la protéinurie totale), de signes de syndrome de Fanconi ou de lésions histologiques évocatrices de tubulopathie. Les nécroses tubulaires aiguës ainsi que les néphropathies tubulointerstitielles aiguës sont classées dans les atteintes tubulaires.

### **e. Atteinte glomérulaire**

L'atteinte glomérulaire est définie par la présence d'une protéinurie glomérulaire (albuminurie supérieure à 50% de la protéinurie totale), d'une hématurie avec cylindres hématiques ou de lésions histologiques évocatrices d'une glomérulopathie. La néphropathie diabétique ainsi que la néphroangiosclérose sont également classées dans les glomérulopathies.

#### **f. Mixte**

L'atteinte mixte est retenue en cas de présence conjointe d'atteintes glomérulaire et tubulaire.

#### **g. Absence de néphropathie organique**

L'absence de néphropathie organique est retenue en cas d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle rapidement et totalement réversible ; de suspicion d'insuffisance rénale chronique mais non confirmée à la réalisation d'un DFG isotopique; ou d'anomalies ioniques en lien avec une cause extrarénale ou non confirmées sur des prélèvements répétés.

#### **h. Insuffisance rénale chronique**

L'insuffisance rénale chronique est définie par un DFG inférieur à 60 mL/mn/1.73m<sup>2</sup> sur au moins 2 prélèvements à 3 mois d'intervalle. On distingue plusieurs stades :

- Stade 3A : DFG compris entre 45 et 59 mL/mn/1.73m<sup>2</sup>
- Stade 3B : DFG compris entre 30 et 44 mL/mn/1.73m<sup>2</sup>
- Stade 4 : DFG compris entre 15 et 29 mL/mn/1.73m<sup>2</sup>
- Stade 5 : DFG inférieur à 15 mL/mn/1.73m<sup>2</sup>

### **6. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal choisi pour évaluer le pronostic des patients était un critère composite. Il était défini par le premier évènement se produisant parmi le décès, l'initiation d'un traitement de suppléance (dialyse ou transplantation rénale) ou une dégradation de plus de 20% du taux de créatininémie.

## 7. Analyses statistiques

Dans un premier temps, les variables quantitatives continues ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type ou en médiane et interquartile. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre absolu et en pourcentage de la population. Pour la comparaison entre les groupes sur les caractéristiques démographiques de base, un test du chi<sup>2</sup> a été utilisé pour les variables qualitatives si les conditions du test le permettaient ; dans le cas contraire, une correction de Yates ou un test exact de Fisher était réalisé. Pour les variables quantitatives, un test de Kruskal Wallis a été utilisé.

Dans un deuxième temps, pour comparer les probabilités de survie sans dégradation de la fonction rénale ou initiation d'un traitement de suppléance dans chaque groupe de patients, nous avons utilisé la méthode de Kaplan Meier et le test du log-rank. Pour estimer l'effet ajusté du type d'atteinte néphrologique sur le critère composite, un modèle de Cox multivariable a été réalisé, ajusté sur l'âge, le sexe, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, les antécédents d'HTA, de diabète ou d'insuffisance rénale aigue et le traitement par INTI, TNF ou bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone.

Dans un dernier temps, nous avons recherché les facteurs de risque de développer le critère composite sur l'ensemble de la population en utilisant un test du chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives et un test de Student pour les variables quantitatives. Nous avons réalisé un modèle de régression logistique multivarié pour rechercher les facteurs dont l'association statistique avec le développement du critère composite persistait après ajustement sur les facteurs significatifs dans l'analyse univariée. Les hypothèses de log-linéarité ont été vérifiées pour les modèles de survie et de régression logistique ainsi que l'hypothèse de proportionnalité des risques pour le modèle de survie. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SAS software 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, USA).

# Résultats

## 1. Description de la population à l'inclusion

Des 8480 patients atteints du VIH suivis en Aquitaine répertoriés dans la cohorte GECSA, 251 ont été sélectionnés après interrogation de la base de données du logiciel informatique utilisé au CHU de Bordeaux dans le service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses. Quarante-sept patients ont ensuite été exclus : 20 car il existait un doublon, 14 car leur suivi avait débuté avant 2007, 6 car les dossiers informatique et papier étaient manquants, 6 car ils n'étaient pas porteurs du VIH, et 1 car il s'agissait d'un patient transplanté hépatique sans néphropathie, hébergé dans le service de transplantation rénale. Au total, 204 patients porteurs du VIH, suivis en néphrologie avec un premier suivi entre 2007 et 2014, ont donc été inclus. Parmi ces 204 patients, 35 ne présentaient pas de néphropathie organique, 47 une atteinte glomérulaire isolée, 102 une atteinte tubulaire isolée, et 20 une atteinte rénale mixte, tubulaire et glomérulaire (Figure 9).

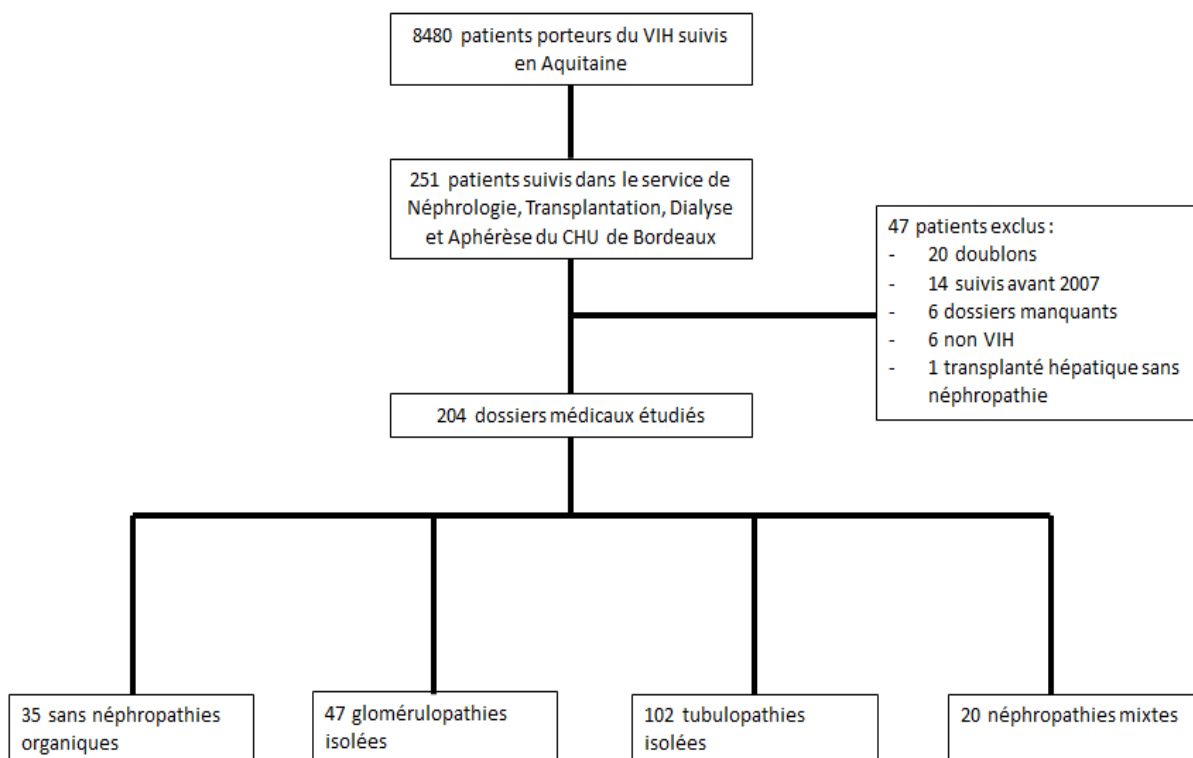
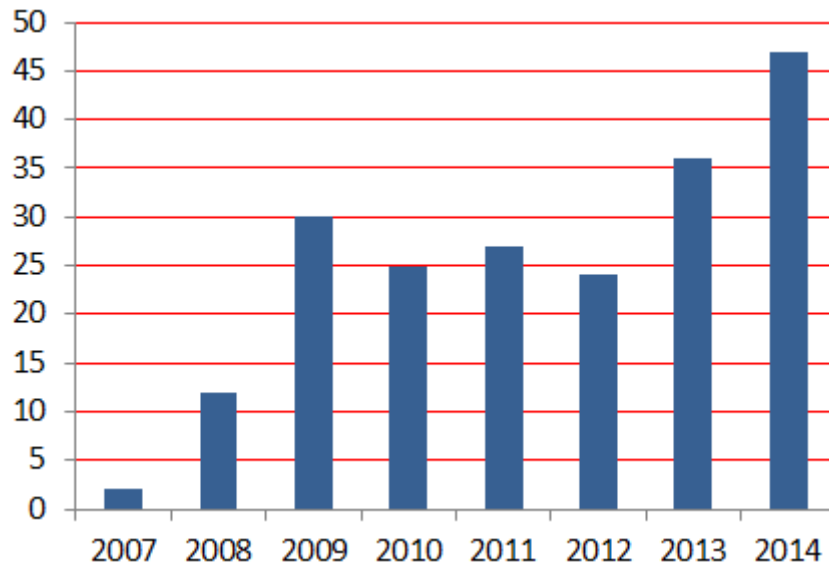


Figure 9 : Diagramme de flux.

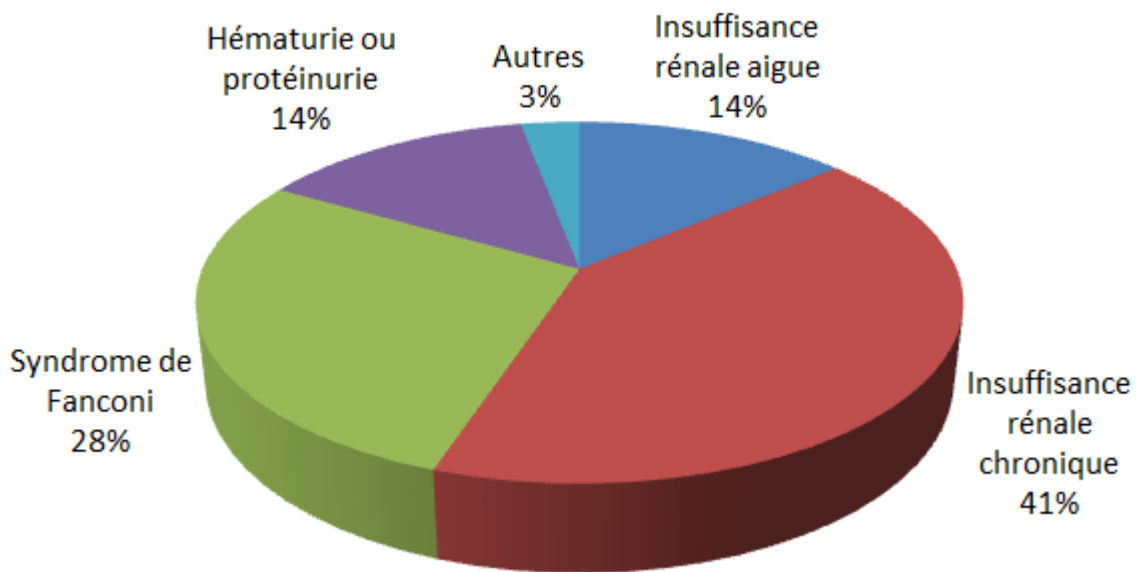
Le nombre de patients atteints du VIH ayant débuté un suivi néphrologique a varié au cours du temps (Figure 10). Globalement, ce nombre a augmenté année après année. Les années 2007 et 2008 correspondent au début de l'informatisation des dossiers, ce qui laisse à penser que certains patients ayant débuté un suivi néphrologique à cette période n'avaient que des dossiers papiers et n'ont donc pas pu être inclus.



**Figure 10 :** Répartition des patients en fonction de l'année de début de prise en charge en néphrologie.

#### **a. Motifs de consultation**

Le motif de consultation initiale en néphrologie a été recueilli (Figure 11). Le motif le plus fréquent était la suspicion d'insuffisance rénale chronique, suivie par la suspicion de syndrome de Fanconi, l'insuffisance rénale aiguë et enfin les anomalies du sédiment urinaire. La catégorie " autres " comprenait 2 patients adressés pour le bilan de dysgravidie, 2 pour coliques néphrétiques et 2 pour hypokaliémie.



**Figure 11** : Répartition des patients en fonction du motif de consultation.

#### **b. Caractéristiques épidémiologiques basales de la population**

Les caractéristiques épidémiologiques de la population globale et de chacun des 4 groupes (absence de néphropathie organique, glomérulopathie, tubulopathie et néphropathie mixte) à l'inclusion des patients, c'est-à-dire au moment du premier contact néphrologique, sont résumées dans Tableau 2. La majorité des patients était des hommes (78,9 % des patients), caucasiens (83,3 % de la population). La population d'origine africaine subsaharienne était significativement plus représentée dans le groupe " atteinte glomérulaire pure " (25.5 %) et " atteinte mixte " (15 %) que dans les 2 autres groupes. L'âge moyen était de  $53,2 \pm 10,4$  ans, sans différence entre les groupes. Le poids moyen (77,1 kg) et l'IMC moyen ( $26,1 \text{ kg/m}^2$ ) étaient supérieurs dans le groupe " glomérulopathie ", probablement en rapport avec la présence d'œdème des membres inférieurs dans cette population, plus protéinurique (Tableau 4).

Les patients des groupes " glomérulopathie " et " mixte " avaient significativement plus de facteurs de risques cardiovasculaires, notamment d'HTA et de diabète insulino-dépendant ou insulino-requérant que les patients des groupes " tubulopathie " et " absence de néphropathie organique ". Par conséquent, les patients de ces 2 premiers groupes

étaient plus souvent traités par bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone. Il faut noter que les antécédents familiaux cardiovasculaires n'ont pas été pris en compte, du fait de nombreuses données manquantes. Enfin, l'inobservance était fréquente chez les patients, touchant plus d'un tiers de la cohorte, sans différence significative entre les groupes.

Variable	Pas de néphropathie	Glomérulaire pure	Mixte	Tubulaire pure	Population totale	p
<b>Nombre</b>	35	47	20	102	204	
<b>Sexe féminin, n (%)</b>	6 (17.1)	11 (23.4)	5 (25)	21 (20.6)	43 (21.1)	0.92
<b>Age (année), médiane [IQR]</b>	51 [45-49]	53 [46-60]	57 [48-62]	53 [48-61]	53 [46-60]	0.51
<b>Poids (kg), médiane [IQR]</b>	74 [64-85]	74 [65-84]	66 [60-72]	64 [55-76]	68 [59-79]	0.0006
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), médiane [IQR]</b>	25 [23-26]	26 [23-28]	24 [21-26]	23 [20-25]	24 [21-26]	0.004
<b>Ethnie, n (%)</b>						<0.0001
Caucasienne	31 (88.6)	33 (70.2)	16 (80)	90 (88.2)	170 (83.3)	
Afrique subsaharienne	2 (5.7)	12 (25.5)	3 (15)	8 (7.8)	25 (12.3)	
Autres	2 (5.7)	2 (4.2)	1 (5)	2 (2.0)	7 (3.4)	
Inconnues	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (1.0)	
<b>Début suivi néphrologique, n (%)</b>						
En hospitalisation	3 (8.6)	4 (8.5)	3 (15)	17 (16.7)	27 (13.2)	
En consultation	32 (91.4)	43 (91.5)	17 (85)	85 (83.3)	177 (86.7)	
<b>Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)</b>						
HTA	11 (31.4)	33 (70.2)	15 (75.0)	30 (29.4)	89 (43.6)	< 0.0001
Diabète	2 (5.7)	16 (34.0)	7 (35.0)	9 (8.8)	34 (16.7)	0.18
Dont sous insuline	0 (0.0)	8 (17.0)	3 (15.0)	1 (1.0)	12 (5.9)	0.0001
Dyslipidémie	19 (54.3)	32 (68.1)	14 (70)	64 (62.7)	129 (63.2)	0.46
Tabagisme actif	16 (47.1)	12 (26.7)	6 (33.3)	46 (45.5)	80 (40.4)	0.62
Tabagisme sévère	4 (11.7)	15 (33.3)	6 (33.4)	20 (19.8)	45 (22.8)	
Nombre médian [IQR] de facteurs de risque CV	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [2-3,5]	2 [1-3]	2 [1-3]	
Antécédents CV ischémiques	2 (5.7)	8 (17.4)	5 (27.8)	11 (10.8)	26 (12.9)	0.09
<b>Traitement par bloqueurs du SRAA</b>	4 (11.4)	18 (38.3)	9 (45.0)	15 (14.7)	46 (22.5)	0.0004
<b>Traitement par diurétique</b>	2 (5.7)	5 (10.6)	2 (10.0)	6 (5.9)	15 (7.4)	0.61
<b>Inobservance, n (%)</b>	8 (25.0)	13 (36.1)	10 (58.8)	29 (34.5)	60 (35.0)	0.36
<b>Antécédent de toxicomanie, n (%)</b>	1 (4.2)	7 (15.6)	1 (5.6)	8 (9.6)	17 (10)	0.52
<b>Durée du suivi néphrologique (mois), médiane [IQR]</b>	3 [2-9]	37 [18-60]	28 [6-37]	14 [3-29]	16 [3-36]	
<b>Durée du suivi globale (mois), médiane [IQR]</b>	62 [41-78]	46 [35-71]	36 [30-56]	40 [28-70]	45 [30-72]	

**Tableau 2 :** Caractéristiques épidémiologiques de la population à l'inclusion.

### c. Caractéristiques virologiques basales de la population

Les principales caractéristiques virologiques de la population au moment de l'inclusion ont été reportées dans le Tableau 3. La majorité des patients (60.8 %) ont été contaminés avant la généralisation du TAHA en France, à la fin des années 1990, sans différence entre les groupes. Lors du premier contact néphrologique, les patients avaient déjà une maladie virale évoluant depuis plus de 10 ans dans la plupart des cas. Il faut par ailleurs noter que la date rapportée est la date de diagnostic et non la date de contamination, parfois beaucoup plus ancienne mais non systématiquement connue.

La plupart des patients avaient une maladie virale contrôlée, quel que soit le groupe auxquels ils appartenaient. En effet, seulement 15 patients (7.5 %) de la population totale avaient un taux de CD4 inférieur à  $200/\text{mm}^3$ , exposant à des infections opportunistes. La majorité des patients avaient un taux de CD4 supérieur à  $500/\text{mm}^3$ . Le taux moyen de CD4 était de  $565 \pm 274/\text{mm}^3$ . De plus, au moment du premier contact néphrologique, peu de patients (14,8 %) avaient une charge virale détectable. Le stade de l'infection par le VIH était similaire entre les groupes (majorité de stade A). Il existait une tendance à un plus grand nombre de patients ayant présenté des antécédents d'infection(s) opportuniste(s) ou de néoplasie dans le groupe "néphropathie mixte" (60 % contre 41,2 % dans la population globale,  $p=0,08$ ). Cette différence peut s'expliquer par un âge médian plus élevé dans ce groupe, même si non statistiquement significatif. Il n'y avait pas de différence entre les groupes sur la co-infection VHC et VHB, touchant respectivement 12,4 et 10,8 % de la population globale.

Concernant le traitement antirétroviral, la quasi-totalité des patients étaient traités au moment de l'inclusion (98 %). Le nombre de patients traités par INTI et en particulier TDF au moment de l'inclusion était significativement plus élevé dans les groupes "mixte" et "tubulopathie" ( $p=0,006$ ). Les antécédents d'exposition au TDF pour une durée supérieure à 1 an étaient retrouvés chez 82,6 % des patients pour ces 2 groupes contre 50 % en moyenne pour les 2 autres groupes. Outre les INTI, les plus utilisés, les patients étaient le plus souvent traités par IP et INNTI (respectivement 65,7 et 33,3% de la population), sans différence entre les groupes. Les inhibiteurs d'entrée étaient rarement utilisés.



Variable	Pas de néphropathie	Glomérulaire pure	Mixte	Tubulaire pure	Population totale	p
<b>Nombre</b>	35	47	20	102	204	
<b>Date diagnostic VIH, n(%)</b>						
<1990	4 (11.4)	9 (19.1)	2 (10)	20 (19.6)	35 (17.2)	
1990-1999	15 (42.9)	22 (66)	12 (60)	35 (34.3)	89 (43.6)	
2000-2009	13 (37.1)	12 (25.5)	6 (30)	40 (39.2)	65 (31.9)	
≥2010	3 (8.6)	4 (8.5)	0 (0)	7 (6.9)	14 (6.9)	
<b>Délai diagnostic VIH - 1<sup>er</sup> suivi néphrologique, n(%)</b>						0.91
≤1an	4 (11.4)	5 (10.6)	1 (5)	5 (4.9)	15 (7.4)	
2-5ans	3 (8.6)	5 (10.6)	1 (5)	8 (7.8)	17 (8.3)	
6-10ans	10 (28.6)	4 (8.5)	3 (15)	21 (20.6)	38 (18.6)	
11-20ans	13 (37.1)	18 (17.6)	11 (55)	42 (41.2)	84 (41.1)	
>20ans	5 (14.3)	15 (31.9)	4 (20)	26 (25.5)	50 (24.5)	
Délai médian (années)	13 [6-20]	17 [9-21]	13 [11-17]	14 [9-20]	14 [8-20]	
<b>Nombre CD4, n(%)</b>						0.98
< 100/mm <sup>3</sup>	0 (0)	2 (4.7)	0 (0)	2 (2)	4 (2.0)	
100-199/mm <sup>3</sup>	2 (5.7)	2 (4.7)	1 (5.3)	6 (6)	11 (5.5)	
200-499/mm <sup>3</sup>	15 (42.9)	17 (36.2)	6 (31.6)	39 (39)	77 (37.7)	
≥500/mm <sup>3</sup>	18 (51.4)	26 (55.3)	12 (63.2)	53 (53)	109 (54.2)	
CD4 médian [IQR] (nb/mm <sup>3</sup> )	513 [338-698]	597 [430-808]	600 [417-718]	505 [360-712]	536 [374-745]	
<b>Patients virémiques, n(%)</b>	5 (14.2)	7 (15.2)	5 (25)	13 (12.9)	30 (14.8)	0.55
<b>Stade VIH, n(%)</b>						0.87
A	19 (61.3)	24 (54.5)	8 (40)	48 (50.5)	99 (52.1)	
B	5 (16.1)	6 (13.6)	4 (20)	16 (16.8)	31 (16.3)	
C	7 (22.6)	14 (31.8)	8 (40)	31 (32.6)	59 (31.1)	
<b>Statut VHC, n(%)</b>						0.22
Naïf	26 (83.9)	32 (69.6)	15 (78,9)	83 (85.6)	156 (80.8)	
Positif virémique	3 (9.7)	8 (17.4)	4 (21,1)	9 (9.3)	24 (12.4)	
Guéri	2 (6.5)	6 (13.0)	0 (0.0)	5 (5.2)	13 (6.7)	
<b>Statut VHB, n(%)</b>						0.96
Naïf ou vacciné	16 (57.1)	22 (51.2)	11 (57,8)	57 (59.4)	106 (57.0)	
Positif actif	2 (7.1)	5 (11.6)	2 (10,5)	11 (11.5)	20 (10.8)	
Positif guéri	10 (35.7)	16 (37.2)	6 (31,5)	28 (29.2)	60 (32.2)	
<b>ATCD d'IO ou néoplasiques, n(%)</b>	9 (25.7)	18 (39.1)	12 (60.0)	43 (43.9)	82 (41.2)	0.08
<b>Traitements ARV, n(%)</b>	35 (100)	46 (97.8)	20 (100)	99 (97.1)	200 (98.0)	
INTI	31 (88.6)	34 (72.3)	20 (100)	93 (91.2)	178 (87.2)	0.005
Dont TDF	17 (48.6)	15 (32.6)	10 (50.0)	65 (63.7)	107 (52.4)	0.006
ATCD d'exposition au TDF	24 (72.7)	26 (60.4)	18 (90)	94 (92.2)	162 (81.8)	<0.0001
Exposition TDF > 1an	19 (57.6)	20 (44.4)	13 (76.5)	82 (83.7)	134 (69.4)	0.0003
INNTI	13 (37.1)	17 (36.2)	6 (30)	32 (31.4)	68 (33.3)	0.80
IP	23 (65.7)	31 (66.0)	13 (65)	67 (65.7)	134 (65.7)	0.99
Inhibiteur intégrase	7 (20.0)	11 (23.4)	2 (10)	18 (17.6)	38 (18.6)	0.53
Inhibiteur d'entrée	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (5)	4 (3.9)	6 (2.9)	0.69

**Tableau 3 : Caractéristiques virologiques de la population à l'inclusion.**

#### **d. Caractéristiques néphrologiques basales de la population**

Le Tableau 4 résume les principales caractéristiques néphrologiques des patients au moment du premier contact néphrologique. Au moment de ce premier contact, 55,8 % de l'ensemble des patients avaient une fonction rénale normale, 34,4 % une insuffisance rénale chronique définie par un DFG  $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  et 14,2 % une insuffisance rénale aiguë, avec des différences significatives entre les groupes. Les patients du groupe “néphropathie mixte” présentaient dans 75 % des cas une insuffisance rénale (principalement chronique) alors que les patients du groupe “absence de néphropathie organique” avaient majoritairement une fonction rénale normale à l'inclusion (88,5 % des cas). Le reste des patients de ce dernier groupe présentaient une insuffisance rénale aiguë sur déshydratation extracellulaire, rapidement et totalement réversible après réhydratation. La présence d'une insuffisance rénale aiguë, éventuellement associée à une insuffisance rénale chronique était rare dans le groupe “glomérulopathie isolée” (6,4% des cas). La notion de prise d'AINS était plus fréquente dans les groupes sans néphropathies organique (26,8 %) et “tubulopathie” (15,7 %) que dans les deux autres groupes. Les antécédents d'IRA étaient plus fréquents dans le groupe “néphropathie mixte” (36,8 %).

Quinze patients ont été dialysés dans le premier mois après inclusion, 1 dans le groupe “glomérulopathie pure”, 2 dans le groupe “mixte” et 12 dans le groupe “tubulopathie pure”. Il s'agissait exclusivement de patients présentant une insuffisance rénale aiguë, associée dans 4 cas à une insuffisance rénale chronique. Le diagnostic retenu pour cette insuffisance rénale aiguë était dans 13 cas une nécrose tubulaire aiguë (toxique, septique ou ischémique), dans 1 cas une néphropathie obstructive et dans le dernier cas une glomérulonéphrite rapidement progressive cryoglobulinémique chez une patiente co-infectée par le VHC. Onze patients ont récupéré en partie leur fonction rénale au décours et ont pu être sevrés de dialyse. Quatre sont restés en dialyse.

A l'inclusion, les groupes “tubulopathie isolée” et “mixte” avaient une créatininémie significativement supérieure (respectivement 243 et 185  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) aux 2 autres groupes ( $p=0,002$ ) du fait d'un nombre important d'insuffisance rénale aiguë dans ces 2 groupes. Le DFG à l'inclusion n'était pas calculable par les formules usuelles chez les patients en insuffisance rénale aiguë présentant une créatininémie non stable. Néanmoins, après résolution de l'épisode d'insuffisance rénale aiguë, il n'existait plus de différence entre les

patients des 3 groupes présentant une néphropathie organique sur le DFG (compris entre 60,7 et 71 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), alors que le groupe sans néphropathie organique avait un DFG significativement supérieur (89,7 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en moyenne). Sur l'ensemble de la population, 22,5 % des patients avaient une insuffisance rénale chronique au stade 3A, 7,8 % au stade 3B, 3,4 % au stade et 3,4 % au stade 5. Ces proportions étaient significativement plus importantes dans le groupe des néphropathies mixtes (respectivement 35, 25, 5 et 5 % pour chaque stade d'IRC). Comme attendu, il n'y avait pas d'insuffisance rénale chronique chez les patients du groupe "absence de néphropathie organique".

Concernant la protéinurie, celle-ci était présente chez 46,2 % des patients, dont 8,7 % avec une protéinurie supérieure à 3 g/g de créatininurie. La protéinurie moyenne était plus abondante dans les groupes "glomérulopathie" et "mixte" que dans les autres groupes (respectivement 2,14 et 1,38 g/g de créatininurie contre 0,17 et 0,72 g/g pour les groupes "absence de néphropathie" et "tubulopathie"). Onze patients (25 %) du groupe "glomérulopathie" avaient une protéinurie d'ordre néphrotique et 13 (29,5 %) n'avaient pas de protéinurie (il s'agissait pour la plupart de néphroangiosclérose sous traitement par bloqueurs du SRAA). Quatre patients du groupe "absence de néphropathie organique" présentaient une protéinurie de faible abondance (3 entre 0,5 et 1g/g de créatininurie, et un à 1,22 g/g). Il s'agissait de patient en insuffisance rénale aiguë avec une protéinurie de contrôle à distance de l'épisode aigu normalisée, inférieure à 0,5 g/g de créatininurie. De même, l'albuminurie était plus importante dans les groupes "glomérulopathie" et "mixte" que dans les autres groupes (respectivement 68,6 et 46,2 % de patients macroalbuminuriques contre 14,5 et 0 % pour les groupes "tubulopathie" et "absence de néphropathie"). Pour les patients du groupe "tubulopathie", l'albuminurie lorsqu'elle était présente, représentait moins de 50 % de la protéinurie totale. L'hématurie était significativement moins fréquente dans le groupe sans néphropathie par rapport aux autres groupes. Cependant, ces résultats sont à considérer avec précaution car la présence éventuelle d'une sonde urinaire au moment de l'analyse du sédiment urinaire n'était pas connue.

Variable	Pas de néphropathie	Glomérulaire pure	Mixte	Tubulaire pure	Population totale	p
<b>Nombre</b>	35	47	20	102	204	
<b>Notion de prise d'AINS, n (%)</b>	10 (28.6)	3 (6.4)	1 (5.0)	16 (15.7)	29 (14.3)	0.03
<b>Antécédents d'IRA, n (%)</b>	1 (2.9)	7 (15.2)	7 (36.8)	14 (14.1)	29 (14.6)	0.01
<b>Contexte d'inclusion, n (%)</b>						
IRA	4 (11.5)	1 (2.1)	2 (10)	13 (12.7)	20 (9.8)	0.23
IRA/IRC	0 (0)	2 (4.3)	2 (10)	5 (4.9)	9 (4.4)	
IRC	0 (0)	18 (38.2)	11 (55)	32 (31.3)	61 (30)	
Fonction rénale normale	31 (88.5)	26 (55.3)	5 (25)	52 (51)	114 (55.9)	
Dialyse à l'inclusion	0 (0)	1 (2.1)	2 (10)	12 (11.8)	15 (7.4)	
<b>Créatinine de base 1<sup>er</sup> contact néphrologique (µmol/L)</b>						0.002
Moyenne ± SD	130 ± 212	133 ± 78	185 ± 202	243 ± 381	192 ± 297	
Médiane [IQR]	84 [71-116]	111 [83-160]	125 [112-174]	113 [92-139]	112 [86-137]	
<b>Stade IRC*, n (%)</b>						<0.0001
3A	0 (0)	10 (21.2)	7 (35)	29 (28.4)	46 (22.5)	
3B	0 (0)	5 (10.6)	5 (25)	6 (5.8)	16 (7.8)	
4	0 (0)	2 (4.3)	1 (5)	4 (3.9)	7 (3.4)	
5	0 (0)	2 (4.3)	1 (5)	4 (3.9)	7 (3.4)	
<b>DFG médian [IQR] (mL/mn/1.73m<sup>2</sup>)*</b>	87 [74-105]	69 [48-95]	58 [37-66]	66 [51-78]	70 [54-88]	
<b>DFG isotopique, n(%)</b>	12 (34.3)	3 (6.4)	0 (0)	27 (26.5)	42 (20.6)	
<b>Protéinurie, n(%)**</b>						<0.0001
<0.5 g/g créatininurie	29 (87.9)	13 (29.5)	8 (44.4)	49 (55.7)	99 (53.8)	
0.5-0.99 g/g créatininurie	3 (9.1)	11 (25)	4 (22.2)	15 (17)	33 (17.9)	
1-2.99 g/g créatininurie	1 (3)	9 (20.4)	4 (22.2)	21 (23.9)	35 (19.0)	
≥3g/g créatininurie	0 (0)	11 (25)	2 (11.1)	3 (3.4)	16 (8.7)	
<b>Protéinurie médiane [IQR] (g/g créatininurie)</b>	0,08 [0,05-0,14]	0,9 [0,38-3]	0,53 [0,17-1,33]	0,36 [0,14-1,15]	0,35 [0,11-1,19]	
<b>Albuminurie, n(%)**</b>						<0.0001
<30 mg/g créatininurie	24 (82.7)	6 (17.1)	6 (46.2)	26 (37.7)	62 (42.5)	
30-299 mg/g créatininurie	5 (17.2)	5 (14.2)	1 (7.7)	33 (47.8)	44 (30.1)	
≥300 mg/g créatininurie	0 (0)	24 (68.6)	6 (46.2)	10 (14.5)	40 (27.4)	
<b>Albuminurie médiane [IQR] (mg/g créatininurie)</b>	0 [0-9]	690 [252-2192]	44 [18-371]	62 [0-157]	71 [0-325]	
<b>Hématurie (≥ 1+), n (%)**</b>	2 (6,6)	18 (46.1)	10 (58,8)	38 (42)	68 (38)	0.0007
<b>Leucocyturie (≥10/mm<sup>3</sup>), n (%)**</b>	8 (30,8)	13 (34.2)	8 (50)	27 (36)	56 (36.1)	0.63
<b>Biopsies, n (%)</b>	0 (0.0)	20 (42.6)	3 (15)	7 (6.9)	30 (14.7)	< 0.0001

\*Pour les patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë, il s'agit de la fonction rénale à distance de l'épisode aigu. \*\*La protéinurie, l'hématurie ou la leucocyturie des patients ayant une infection urinaire et/ou une insuffisance rénale aiguë oligoanurique n'ont pas été retenues pour ces analyses.

**Tableau 4 : Caractéristiques néphrologiques à l'inclusion.**

Soixante-huit patients, représentant 55,7 % des patients atteints de tubulopathie soit 33,3 % de la population totale, étaient adressés pour une tubulopathie proximale avec syndrome de Fanconi, dont 37 partiels et 31 complets. Parmi ces patients, 20 n'avaient pas de TDF au moment de la consultation néphrologique et seuls 3 n'avaient jamais été exposés au TDF. Il s'agissait de syndrome de Fanconi partiel dans ces 3 cas. Les stigmates d'atteintes proximales retrouvés étaient, par ordre de fréquence, une hypophosphatémie (62,6 %) une glycosurie sans hyperglycémie (56,1 %), une protéinurie supérieure à 0,5 g/g de créatininurie (53,2 %), une hypouricémie (47,8 %) et enfin plus rarement une acidose métabolique (31,3 %). Cinq patients ont été dialysés dans les jours suivant l'inclusion et 3 ont pu être sevrés de dialyse. Vingt-quatre patients présentaient une IRC préexistante et 8 étaient en IRA. Le TDF a été stoppé chez la plupart des patients, à 1 an, 10 patients sur les 68 avaient encore du TDF. Dans 4 cas, ces patients étaient co-infectés par le VHB (dont le traitement repose également sur le TDF) et tous avaient une atteinte peu sévère avec un DFG supérieur à 50 mL/mn/1,73m<sup>2</sup>. Le DFG moyen (après correction d'une éventuelle insuffisance rénale aiguë) au diagnostic des patients atteints de syndrome de Fanconi partiel et complet était respectivement de  $74,9 \pm 22,4$  mL/mn/1.73m<sup>2</sup> et de  $51,8 \pm 22,9$  mL/mn/1.73m<sup>2</sup>. A 1 an, le DFG moyen avait augmenté (respectivement  $77,5 \pm 20,7$  mL/mn/1.73m<sup>2</sup> et  $60,4 \pm 22,7$  mL/mn/1.73m<sup>2</sup>). Les patients qui avaient arrêté le TDF présentaient un DFG à 1 an en augmentation par rapport à l'inclusion (+ 4,9 mL/mn/1,73m<sup>2</sup>) alors que chez les patients ayant poursuivi le traitement, on observait une baisse de leur DFG moyen de - 1,6 mL/mn/1,73m<sup>2</sup>.

Les autres causes de tubulopathie identifiées étaient principalement des nécroses tubulaires aiguës d'origine iatrogène, ischémique ou sur rhabdomyolyse, des néphropathies tubulointerstitielles immunoallergiques aux AINS, des néphropathies obstructives avec pyélonéphrites à répétition et 2 suspicions de maladie de Cacchi et Ricci. Enfin dans certains cas, en l'absence de biopsies et/ou du fait d'une rupture de suivi, le mécanisme exact de la tubulopathie restait indéterminé.

Pour 35 patients adressés dans le service de néphrologie, nous n'avons pas retenu de néphropathie organique. Il s'agissait de 16 cas de troubles ioniques (principalement des hypophosphatémies) dépistés lors du suivi en infectiologie mais non retrouvés en néphrologie, correspondant à de probables erreurs de prélèvements; de 10 cas d'augmentation de créatinine d'origine musculaire sans dysfonction rénale; de 5 cas d'IRA sur déshydratation extracellulaire sans nécrose tubulaire aiguë, avec récupération rapide et complète après réhydratation; de 2 cas d'anomalies du sédiment urinaire ou de protéinurie non retrouvées en

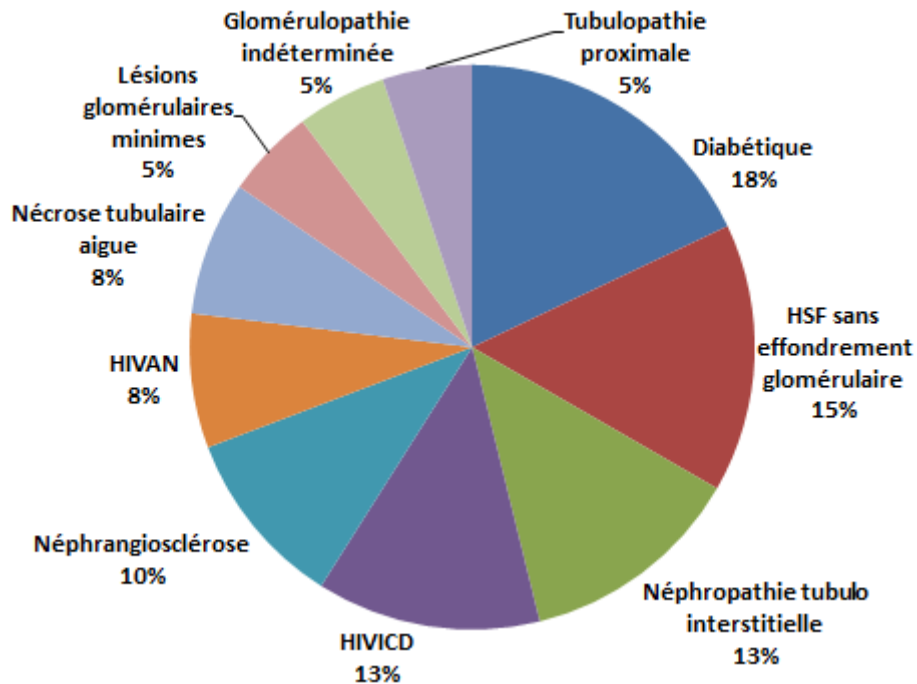
néphrologie; d'1 cas d'une authentique hypophosphatémie mais d'origine extrarénale (hyperparathyroïdie); et le dernier cas d'un HELLP syndrome sans atteinte rénale.

En l'absence de biopsie chez la majorité des patients des groupes " glomérulopathie " et " mixte ", le mécanisme exacte de l'atteinte glomérulaire n'était souvent que suspecté. Les étiologies les plus souvent retenues étaient la néphropathie vasculaire (31 cas, 46,3 % des patients) et la néphropathie diabétique (22 cas, 32,8 % des patients). La glomérulopathie restait d'origine indéterminée dans 19 cas (28,4 % des patients).

Trente patients (14,7 %) ont été biopsiés au cours du suivi, le plus souvent dans les 3 mois après le début de la prise en charge néphrologique. Vingt patients avaient une néphropathie glomérulaire isolée, 7 une néphropathie tubulaire et 3 une néphropathie mixte glomérulaire et tubulaire. Plusieurs lésions histologiques d'étiologies différentes pouvaient coexister sur une même biopsie (Figure 12).

Concernant les glomérulopathies chez les patients biopsiés, les causes retrouvées étaient le diabète (18 %), la hyalinose segmentaire et focale (15 %), l'HIVICD (13 %), la néphroangiosclérose (10 %), l'HIVAN (8 %) et la néphropathie à lésion glomérulaire minime (5 %). Dans 5 % des cas, la cause de la glomérulopathie ne pouvait pas être déterminée en raison de lésions scléreuses étendues. Pour les 5 patients atteints d'HIVICD, il s'agissait dans 2 cas d'une néphropathie membranoproliférative cryoglobulinémique (chez des patients co-infectés par le VHC), dans 2 cas de néphropathie à IgA et dans un cas d'une glomérulonéphrite pseudolupique. Des lésions histologiques spécifiques du VIH (HIVAN et HIVICD) n'étaient retrouvées que sur 21 % des biopsies (8 patients). Parmi ces 8 patients, 5 étaient virémiques pour le VIH et 2 étaient co-infectés par l'hépatite C. Un seul de ces 8 patients n'était ni virémique VIH, ni virémique VHC. Il présentait une néphropathie à IgA, possiblement en lien avec une cirrhose hépatique.

Concernant les patients atteints de tubulopathies biopsiés, il s'agissait dans 13 % des cas de néphropathie tubulointerstitielle chronique d'origine indéterminée, dans 8 % des cas de nécrose tubulaire aiguë et dans 5 % des cas de tubulopathie proximale type Fanconi.



**Figure 12 :** *Diagnosics retenus chez les patients ayant bénéficié d'une ponction biopsie rénale. Plusieurs lésions histologiques différentes pouvaient être retrouvées sur une même biopsie.*

## 2. Evolution

### a. Durée de suivi

Le suivi médian en néphrologie était de 16,7 mois (IQR 3 – 35,7 mois). A la fin de la période de recueil des données (avril 2017), 69 patients (33,8 %) étaient encore suivis en néphrologie, 57 (27,9 %) avaient été perdus de vue (déménagement ou absence répétées au rendez-vous de consultation), 71 (34,8 %) n'avaient plus d'indication à un suivi néphrologique (arrêt du suivi par décision du néphrologue) et 7 (3,4 %) étaient décédés alors qu'ils étaient encore suivis en néphrologie. Le suivi médian global (s'arrêtent soit au moment du dernier suivi en néphrologie, soit au moment du dernier suivi en infectiologie) était de 44,5 mois (IQR 30,2 - 72,3 mois). Dix-huit patients avaient été perdus de vue d'infectiologie à la date de fin de recueil de données.

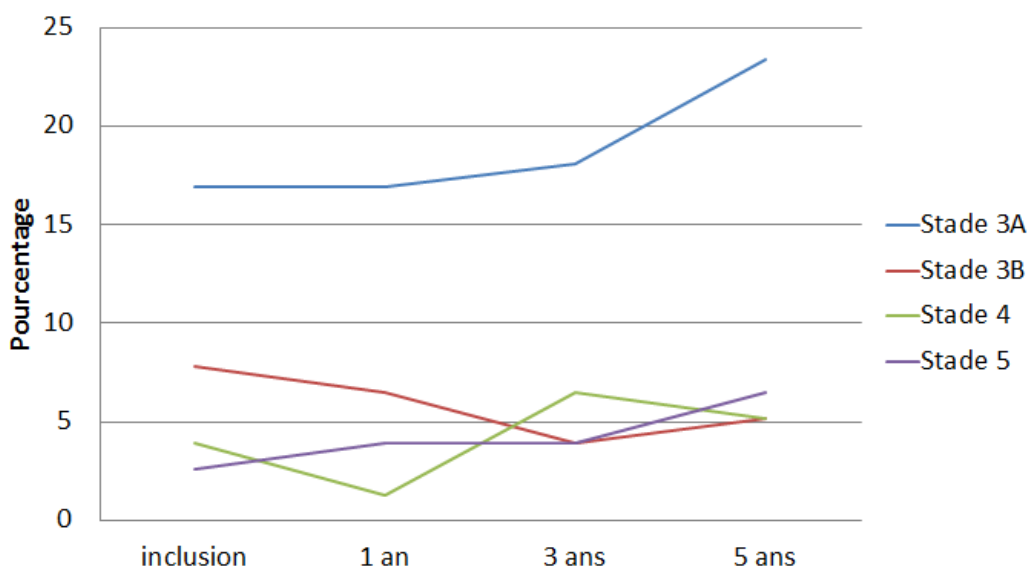
## **b. Survie des patients**

Au total, 17 patients sont décédés au cours du suivi. Cinq patients sont décédés de cause néoplasique (3 adénocarcinomes bronchiques, 1 adénocarcinome colique, 1 mélanome), 4 de sepsis, 3 d'insuffisance rénale terminale avec décision d'arrêt de dialyse, 1 d'arrêt cardiorespiratoire, 1 d'accident vasculaire cérébral hémorragique, 1 de syndrome hépatorénal et 2 de cause inconnue. Quatre patients étaient encore en dialyse chronique au moment du décès. L'âge moyen au moment du décès était de  $58 \pm 8,7$  ans.

## **c. Fonction rénale**

Au moment du dernier suivi, 11 patients étaient en dialyse, 5 dans le groupe "glomérulopathie" (10,6 %), 4 dans le groupe "tubulopathie" (3,9 %), et 2 dans le groupe "mixte" (10 %) et 2 avaient été greffés (1 dans le groupe "glomérulopathie" et 1 dans le groupe "tubulopathie"). Ces 2 derniers patients ont été greffés dans les 2 ans après leur mise en dialyse et avaient toujours un greffon fonctionnel à la fin du suivi. Aucun de ces patients n'étaient virémiques et leur taux de CD4 était supérieur à  $500/\text{mm}^3$ . Le DFG moyen de la population globale en fin de suivi était de  $67,7 \pm 32,3 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$ , 15 patients (7,4 %) étaient en insuffisance rénale de stade 5, 7 (3,4 %) de stade 4, 15 (7,4 %) au stade 3B et 46 (22,5 %) au stade 3A. Plus précisément, le DFG moyen dans le groupe "tubulopathie" était de  $67,2 \pm 29,4 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  (-  $0,7 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  par rapport à l'inclusion),  $61,2 \pm 39 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  dans le groupe "glomérulopathie" (-  $9,9 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  par rapport à l'inclusion),  $56,9 \pm 37,1 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  dans le groupe "mixte" (-  $3,8 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  par rapport à l'inclusion) et  $83,9 \pm 21,5 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  dans le groupe "absence de néphropathie" (-  $5,9 \text{ mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$  par rapport à l'inclusion). La Figure 13 représente l'évolution de la prévalence de l'insuffisance rénale en fonction du temps des 77 patients ayant eu un suivi d'au moins 5 ans. La prévalence de l'insuffisance rénale stade 3A et 5 augmentent au cours du temps alors que la prévalence des stades 3B et 4 reste stable.

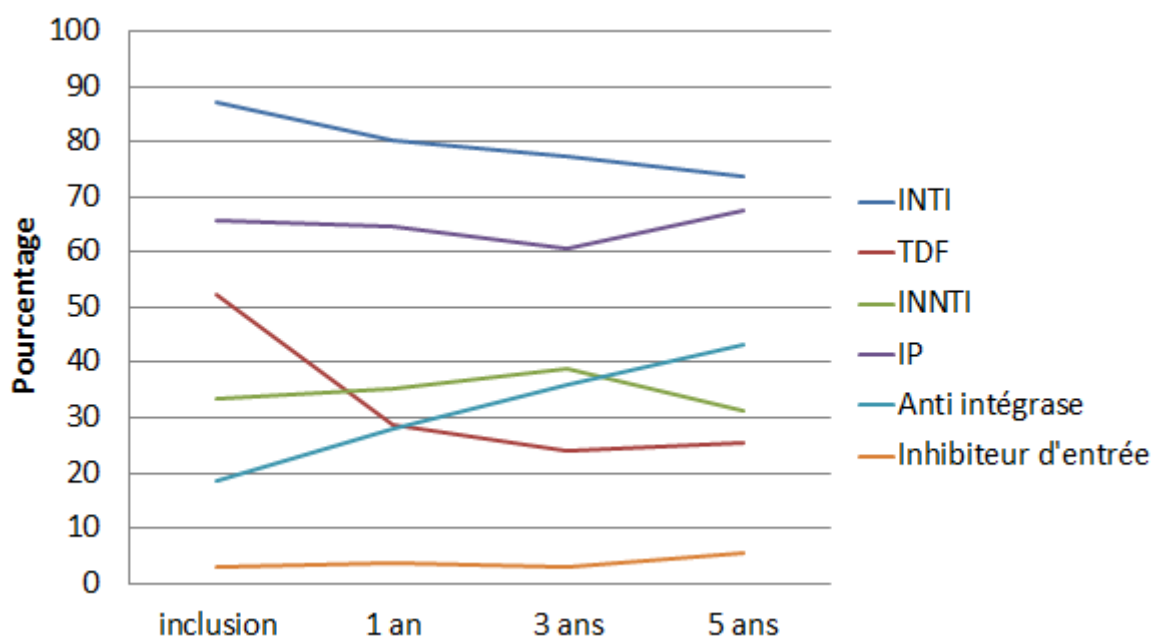




**Figure 13 :** *Pourcentage de patients dans les différents stades de l'insuffisance rénale chronique en fonction du temps. Seuls les patients ayant eu un suivi d'au moins 5 ans ont été inclus.*

#### d. Traitements antirétroviraux

Au cours du suivi, les thérapeutiques antirétrovirales ont été modifiées chez les patients (Figure 14). L'utilisation des INTI a légèrement diminué au cours du temps, principalement du fait de l'arrêt du TDF chez les patients ayant un syndrome de Fanconi. A l'inverse, les anti-intégrase ont été de plus en plus utilisés, principalement du fait de leur bon profil de tolérance rénale et de la mise sur le marché de nouvelles molécules. L'utilisation des autres catégories de traitements antirétroviraux est restée stable. La maladie virale était contrôlée chez la plupart des patients au cours du suivi, avec à 1, 3 et 5 ans respectivement 10,9 %, 6,5 % et 13,2 % de patients virémiques (cette augmentation à 5 ans peut être en partie expliquée par une amélioration de la sensibilité des techniques de détection de l'ARN viral) et 4,7 %, 7,2 % et 6,6 % de patients avec des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>.



**Figure 14 :** Evolution des types de traitements antirétroviraux au cours du temps depuis l'inclusion (premier contact néphrologique).

#### e. Résultats sur le critère composite

Cinquante-six patients (27,4 %) ont atteint le critère composite à la fin du suivi : décès, augmentation de créatinine supérieure à 20% ou insuffisance rénale terminale. On en dénombrait 22 (46,8%) dans le groupe “glomérulopathie”, 6 (30 %) dans le groupe “mixte”, 8 (22,9 %) dans le groupe “absence de néphropathie”, et 20 (19,6 %) dans le groupe “tubulopathie” (Tableau 5).

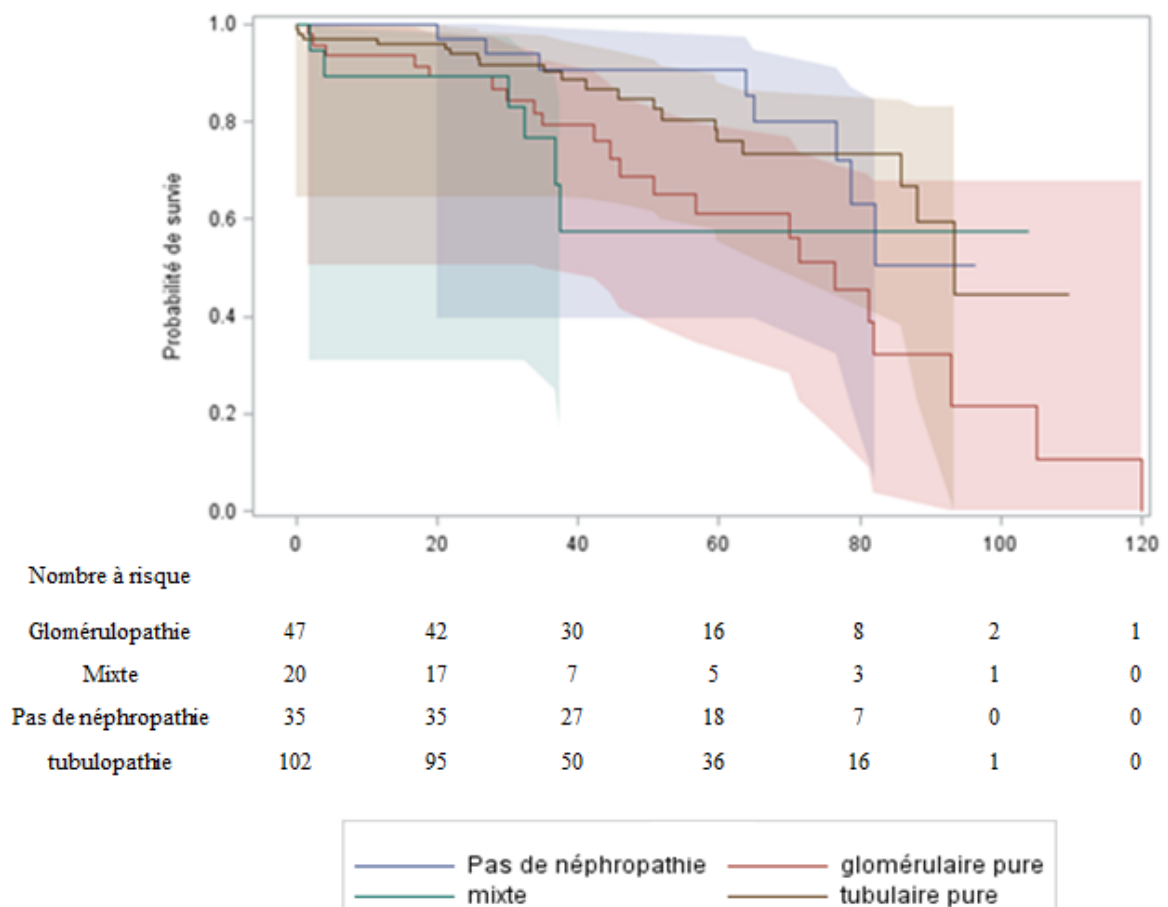
Variable	Pas de néphropathie	Glomérulaire pure	Mixte	Tubulaire pure	Population totale
Nombre de patients, n	35	47	20	102	204
Critère composite, n (%)	8 (22.9)	22 (46.8)	6 (30)	20 (19.6)	56 (27.5)
Augmentation de la créatinine supérieure à 20 %, n (%)	5 (14.3)	19 (40.4)	5 (25)	14 (13.7)	43 (21.1)
Insuffisance rénale terminale, n (%)	0 (0)	7 (14.9)	3 (15)	7 (6.9)	17 (8.3)
Décès, n (%)	3 (8.6)	4 (8.5)	3 (15)	7 (6.9)	17 (8.3)

**Tableau 5 :** Nombre de patients atteignant le critère composite à la fin du suivi en fonction du type de néphropathie et détails des éléments le composant (décès, insuffisance rénale terminale ou augmentation de créatinine supérieure à 20%).

L'analyse univariée retrouvait un risque significativement supérieur dans le groupe "glomérulopathie pure" d'atteindre le critère composite (Hazard Ratio 2,36 ; IC<sub>95</sub> 1,04-5,37 ;  $p=0,04$ ) par rapport au groupe référence "absence de néphropathie". Il n'y avait pas de différence significative avec les 2 autres groupes (Tableau 6 et Figure 15).

Groupe	n=204	HR	IC 95%	
Pas de néphropathie		1		$p=0.04$
Glomérulaire pure		2.36	1.04-5.37	
Mixte		1.95	0.67-5.69	
Tubulaire pure		1.07	0.47-2.43	

**Tableau 6 :** Risque d'atteindre le critère composite (décès, insuffisance rénale terminale ou augmentation de créatinine supérieure à 20%) à la fin du suivi en fonction du type de néphropathie. Analyse en univariée.



**Figure 15 :** Courbe de survie type Kaplan Meier pour le critère composite, en fonction du type de néphropathie.

L'analyse multivariée ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes. Les facteurs d'ajustement utilisés étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, les antécédents d'HTA, de diabète ou d'insuffisance rénale aiguë et le traitement par INTI, TNF ou bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone (Tableau 7).

Groupe	n=189	HR	IC 95%
Pas de néphropathie Glomérulaire		1	
pure		2.19	0.79-6.12
Mixte		1.17	0.28-4.93
Tubulaire pure		0.75	0.31-1.81

*p=0.12*

**Tableau 7 :** *Risque d'atteindre le critère composite (décès, insuffisance rénale terminale ou augmentation de créatinine supérieure à 20%) à la fin du suivi en fonction du type de néphropathie. Analyse en multivariée, ajustée par l'âge, le sexe, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, les antécédents d'HTA, de diabète ou d'insuffisance rénale aiguë et le traitement par INTI, TNF ou bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone.*

### 3. Recherche de facteurs pronostiques

#### a. Analyse univariée

Le Tableau 8 résume les résultats de la recherche en analyse univariée de facteurs associés à la survenue du critère composite. L'HTA, le diabète, un nombre cumulé de facteurs de risque cardiovasculaires augmenté, l'âge, une protéinurie, une albuminurie, une leucocyturie plus élevées, la présence d'une IRA à l'inclusion et un stade d'IRC plus élevé (après correction d'une éventuelle IRA) étaient associés à un plus grand risque de développer le critère composite. Les antécédents d'exposition au TDF et d'utilisation du TDF pendant plus d'un an était associé à un moindre risque de développer le critère composite.

<b>Variables</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Présence du critère composite</b>	<b>Absence du critère composite</b>	<b>p</b>
<b>Nombre total de patients</b>	204	56	148	
<b>Sexe féminin, n (%)*</b>	204	14 (25.0)	29 (19.6)	0.40
<b>Ethnie, n (%)</b>	200			0.08
Caucasienne		42 (77.8)	128 (87.7)	
Africaine subsaharienne		12 (22.2)	18 (12.3)	
<b>HTA, n (%)</b>	204	32 (57.1)	57 (38.5)	0.02
<b>Diabète, n (%)</b>	204	16 (28.6)	18 (12.2)	0.005
<b>Dyslipidémie, n (%)</b>	204	39 (69.6)	90 (60.8)	0.24
<b>Tabagisme, n (%)</b>	198			0.30
Non		21 (39.6)	52 (35.9)	
Oui		24 (45.3)	56 (38.6)	
Sevré		8 (15.1)	37 (25.5)	
<b>Antécédents cardiovasculaires, n (%)</b>	201	10 (18.5)	16 (10.9)	0.15
<b>Nombre moyen de FDR CV (<math>\pm</math> ET)**</b>	198	2.6 ( $\pm$ 1.2)	2.0 ( $\pm$ 1.2)	0.002
<b>Antécédents d'IO, n (%)</b>	199	22 (40.0)	60 (41.8)	0.83
<b>Antécédents d'IRA, n (%)</b>	199	10 (18.9)	19 (13.0)	0.30
<b>Consommation d'AINS, n (%)</b>	204	5 (8.9)	25 (16.9)	0.15
<b>Inobservance, n (%)</b>	171	15 (41.7)	45 (33.3)	0.35
<b>Stade du VIH, n (%)</b>	189			0.93
A		29 (53.7)	70 (51.9)	
B		8 (14.8)	23 (17.0)	
C		17 (31.5)	42 (31.1)	
<b>Age moyen (<math>\pm</math> ET), années</b>	204	55.8 ( $\pm$ 11.1)	52.2 ( $\pm$ 9.9)	0.03
<b>IMC moyen (<math>\pm</math> ET), kg/m<sup>2</sup></b>	195	24.0 ( $\pm$ 3.9)	24.1 ( $\pm$ 5.0)	0.90
<b>Protéinurie moyenne (<math>\pm</math> ET), g/g de créatininurie</b>	182	1.7 ( $\pm$ 2.6)	0.7 ( $\pm$ 1.2)	0.02
<b>Albuminurie moyenne (<math>\pm</math> ET), mg/g de créatininurie</b>	146	963 ( $\pm$ 1620)	317 ( $\pm$ 980)	0.03
<b>Hématurie &gt; 10/mm<sup>3</sup>, n (%)</b>	179	23 (47.9)	46 (66.7)	0.12
<b>Leucocyturie &gt; 10/mm<sup>3</sup>, n (%)</b>	155	22 (48.9)	34 (30.9)	0.03
<b>Bloqueurs du SRAA, n (%)</b>	204	14 (25)	32 (21.6)	0.61
<b>Virémie à l'inclusion, n (%)</b>	203	9 (16.1)	21 (14.3)	0.75

Variables	Nombre de patients	Présence du critère composite	Absence du critère composite	p
<b>Nombre CD4, n (%)</b>	201			0.15
< 100/mm <sup>3</sup>		2 (3.7)	2 (1.4)	
100-199/mm <sup>3</sup>		3 (5.6)	8 (5.4)	
200-499/mm <sup>3</sup>		26 (48.1)	51 (34.7)	
≥500/mm <sup>3</sup>		23 (42.6)	86 (58.5)	
<b>Date diagnostic VIH, n (%)</b>	204			0.36
<1990		11 (19.6)	24 (16.2)	
1990-1999		21 (37.5)	68 (46.0)	
2000-2009		20 (35.7)	46 (31.1)	
≥2010		4 (7.1)	10 (6.8)	
<b>Exposition au TDF, n (%)</b>	198			0.02
Non		15 (28.8)	21 (14.4)	
Oui		37 (71.2)	125 (85.6)	
<b>Durée de TDF &gt; 1 an, n (%)</b>	193	31 (60.8)	114 (80.3)	0.006
<b>Patients sous IP à l'inclusion, n (%)</b>	204	43 (76.8)	91 (61.5)	0.04
<b>IRA à l'inclusion, n (%)</b>	204	17 (30.4)	12 (8.1)	< 0.0001
<b>DFG moyen (± ET), mL/mn/1,73m<sup>2</sup></b>	204	66.4 (± 45.9)	73.7 (± 25.0)	0.15
<b>Stade de l'IRC à l'inclusion, n (%)</b>	204			< 0.0001
1		13 (23.1)	34 (23.0)	
2		20 (35.7)	61 (41.2)	
3A		6 (10.7)	40 (27.0)	
3B		5 (8.9)	11 (7.4)	
4		5 (8.9)	2 (1.4)	
5		7 (100.0)	0 (0.0)	

\*Le chiffre entre parenthèse correspond au pourcentage de patients présentant la variable (par exemple " sexe féminin ") dans le groupe des patients qui vont développer le critère composite au cours du suivi et dans le groupe des patients qui ne vont pas le développer pour les valeurs qualitatives. \*\*Pour les variables quantitatives, il s'agit du nombre moyen dans chaque groupe.

**Tableau 8 :** Facteurs de risque de développer le critère composite (décès, insuffisance rénale terminale ou augmentation de créatinine supérieure à 20%) sur l'ensemble de la cohorte. Analyse en univariée.

### b. Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse en multivariée sont consignés dans le Tableau 9. Les variables d'ajustement utilisées étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, la présence d'une HTA ou d'un diabète, l'exposition au TDF, la présence d'une protéinurie, d'une IRA initiale et le DFG à l'inclusion (après correction d'une éventuelle IRA). Les facteurs associés à un plus grand risque de développer le critère composite étaient l'âge (HR : 1,06 par année supplémentaire ;

IC<sub>95</sub> 1.01 – 1.11 ;  $p=0.009$ ), la présence d'une protéinurie (HR : 1.41 par gramme de protéinurie supplémentaire ; IC<sub>95</sub> : 1.08 – 1.85 ;  $p=0.01$ ). Il existait une tendance à un moins bon pronostic en cas d'IRA initiale (HR : 3.28 ; IC<sub>95</sub> 0.96 – 11.24 ;  $p=0.06$ ) et à un meilleur pronostic en cas de traitement par TDF (HR : 0.41 ; IC<sub>95</sub> 0.16 – 1.06 ;  $p=0.07$ ). Il faut noter que l'analyse ne pouvait être effectuée que sur les patients pour lesquels toutes les données étaient présentes, soit 174 patients.

<b>Variables</b>	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>Age (années)</b>	1.06	1.01 – 1.11	<b>0.009</b>
<b>Sexe</b>			<b>0.57</b>
Féminin	1		
Masculin	1.39	0.45 – 4.34	
<b>HTA</b>			<b>0.33</b>
Absente	1		
Présente	1.54	0.65 – 3.65	
<b>Diabète</b>			<b>0.29</b>
Absent	1		
Présent	1.74	0.62 – 4.84	
<b>DFG post IRA (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>	1.006	0.99 – 1.02	<b>0.46</b>
<b>Protéinurie (g/g)</b>	1.41	1.08 – 1.85	<b>0.01</b>
<b>Exposition TDF</b>			<b>0.07</b>
Non	1		
oui	0.41	0.16 – 1.06	
<b>Ethnie</b>			<b>0.23</b>
Caucasien	1		
Peau noire	2.08	0.64 -6.81	
<b>IRA au diagnostic</b>			<b>0.06</b>
Non	1		
Oui	3.28	0.96 – 11.24	

**Tableau 9** : Facteurs de risque de développer le critère composite (décès, insuffisance rénale terminale ou augmentation de créatinine supérieure à 20%) sur l'ensemble de la cohorte. Analyse en multivariée.

## Discussion

Dans ce travail, nous avons décrit la cohorte Aquitaine de patients infectés par le VIH, suivis en néphrologie au centre hospitalo-universitaire Pellegrin à Bordeaux à partir de 2007. Il s'agit de la première cohorte française ultérieure à l'introduction du TAHA décrivant spécifiquement et précisément l'atteinte rénale chez des patients prévalents en néphrologie et porteurs du VIH. En effet, les études françaises existantes se sont intéressées soit aux facteurs de risque de développer une IRC dans la population générale des patients infectés, sans en préciser la cause (26,47,91,93,119) soit uniquement aux patients biopsiés (52), ne représentant qu'une partie de l'ensemble des patients atteints du VIH et de néphropathies (constituant ainsi un biais de sélection car la plupart des patients ne sont pas biopsiés).

### 1. Caractéristiques cliniques

Notre population était composée principalement d'hommes (78,9 %) ce qui est habituellement retrouvé dans les cohortes européennes et américaines (37,41,47,52). A l'inverse, la proportion de patients caucasiens (83,3 %) était beaucoup plus importante que dans les études américaines (37) ou dans la série biopsique menée à l'Hôpital Tenon à Paris qui comprenait 63,1 % de patients d'origine africaine (52). Cette différence peut être expliquée par le recrutement local de patients. En effet, la proportion de patients d'origine africaine dans le bassin parisien est plus importante qu'en province et particulièrement dans le 20<sup>ème</sup> arrondissement de Paris où se situe l'hôpital Tenon. De plus, la méthodologie de cette étude s'intéressait uniquement aux patients biopsiés dans le cadre d'une glomérulopathie. Or, les atteintes glomérulaires, notamment l'HIVAN, sont plus fréquentes chez les patients d'origine africaine (46,51). Notre étude retrouvait un nombre plus important de patients d'origine africaine dans le groupe "glomérulopathie" et "mixte" (respectivement 25,5 et 15 %) que dans les autres groupes. Par contre, la proportion de patients caucasiens était similaire à l'étude de Reynes *et al.* (119) également réalisée en province (Montpellier).

L'âge moyen des patients (53,2 ans) était plus élevé que dans les autres cohortes de patients VIH (37,47,119). Cependant, dans ces cohortes s'intéressant à tous les patients infectés par le VIH, les patients atteints de néphropathies étaient plus âgés que la population globale, tendance observée également chez les patients non infectés. En effet, avec l'âge, les



comorbidités et les facteurs de risque de néphropathie (comme l'HTA, le diabète) augmentent, rendant ces patients particulièrement sensibles aux maladies rénales. De plus, l'augmentation continue de l'espérance de vie des patients infectés entraîne un âge moyen plus avancé dans les cohortes les plus récentes.

Dans notre cohorte, le nombre médian de facteurs de risque cardiovasculaire était de 2 [IQR 1-3]. L'HTA ainsi que la protéinurie étaient, comme attendu, plus fréquentes chez les patients présentant une néphropathie glomérulaire ou mixte. Ainsi, la prescription de bloqueurs du SRAA (IEC ou ARA2) était plus importante dans ces 2 groupes que dans le reste de la cohorte et ce, dès l'inclusion (respectivement 38,3 et 45 % pour ces 2 groupes contre 11,4 et 14,7 % pour les 2 autres groupes,  $p=0.0004$ ). Après le premier contact néphrologique, cette tendance se confirmait puisqu'à 1 an, 70,5 % des patients du groupe "glomérulopathie" et 81,3 % des patients du groupe "mixte" étaient sous bloqueurs du SRAA, contre environ 20 % pour les 2 autres groupes. La présence d'un diabète insulino-dépendant ou insulino-requérant était également plus importante dans ces 2 groupes.

## **2. Caractéristiques virologiques**

La plupart des patients de la cohorte avait une maladie virale évoluant depuis plus de 5 ans avant la première consultation de néphrologie (délai moyen de 14,6 ans sans différence entre les groupes) avec pour certains (24,5 %) une contamination depuis plus de 20 ans, remontant avant l'ère du TAHA voire des premiers traitements antirétroviraux. Dans la totalité des cas, la contamination par le VIH était antérieure au suivi néphrologique. En effet, aucun patient ne s'est contaminé au cours du suivi pour une néphropathie indépendante du VIH. Pour 3 patients, la contamination par le VIH a été découverte au moment du premier contact néphrologique, avec une ancienneté inconnue.

De ce fait, la quasi-totalité des patients (98 %) étaient déjà sous antirétroviraux au moment de l'inclusion, parfois depuis plusieurs dizaines d'années, et avaient une maladie virale contrôlée. Il n'y avait que 30 patients virémiques dont 8 avec une virémie supérieure à 1000 copies/mL. La moyenne des CD4 était supérieure à 500/mm<sup>3</sup> et seulement 15 patients avaient un taux inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, exposant particulièrement aux infections opportunistes. Cette donnée est inférieure à celle des cohortes parisiennes, américaines et africaines

(37,52,67). Moins d'un tiers des patients de la cohorte avait atteint le stade SIDA. Cependant, la durée de l'infection virale, même contrôlée, expose particulièrement notre cohorte au phénomène d'immunosénescence (vieillesse accélérée du système immunitaire). L'immunosénescence se caractérise entre autres par un ratio de lymphocytes naïfs/mémoires bas, un potentiel de prolifération lymphocytaire T bas, un répertoire de lymphocyte T réduit, une augmentation de l'interleukine 6 pro-inflammatoire, une augmentation de l'activation des lymphocytes T et une réduction de la réponse aux vaccins (113). L'immunosénescence est responsable d'un état procoagulant et inflammatoire (115,116) induisant un vieillissement vasculaire accéléré. Ce vieillissement favoriserait le développement d'atteinte rénale comme la néphroangiosclérose, la néphropathie diabétique ou la hyalinose segmentaire et focale (118,125). L'immunosénescence ne semble pas être le seul mécanisme en cause dans le processus de vieillissement accéléré observé chez les patients atteints du VIH, même si les processus physiopathologiques précis sont encore largement inconnus (126).

Dans notre cohorte, peu de patients avaient une co-infection active par le VHB ou le VHC (respectivement 10,8 et 12,4 %). Cette prévalence est similaire à celle retrouvée dans les autres séries françaises pour le virus de l'hépatite B. Par contre, la prévalence de la co-infection VHC est de l'ordre de 20 % dans ces cohortes (47,52,119). Cette différence peut s'expliquer par la mise sur le marché récente de nouveaux traitements curatifs contre le VHC, notamment les inhibiteurs de la polymérase NS5B. Ces traitements induisent la guérison dans plus de 90 % des cas permettant d'envisager le contrôle définitif de l'épidémie (127).

Les principaux antirétroviraux utilisés à l'inclusion étaient les INTI, et particulièrement le TDF, suivi par les IP, les INNTI et les anti-intégrases. Plus de 80 % des patients de l'ensemble de la cohorte avait été exposés au TDF. Ce taux était de 90 % pour les groupes " tubulopathie " et " mixte ". Le TDF est responsable d'un risque augmenté d'insuffisance rénale chronique (en particulier s'il est associé aux IP) et de tubulopathie proximale à type de syndrome de Fanconi pouvant expliquer ces résultats (92). Après le début du suivi néphrologique, le TDF a été stoppé chez la plupart des patients présentant des signes de tubulopathie ou une IRC et remplacé soit par un autre INTI moins néphrotoxique (par exemple l'association abacavir et lamivudine) soit par une autre classe thérapeutique comme les anti-intégrases. La prescription de cette classe thérapeutique a augmenté au cours du temps (18,6 % des patients à l'inclusion, 43,4 % à 5 ans). Les anti-intégrases semblent en effet particulièrement intéressants dans la population de patients présentant une néphropathie car associées à peu d'effets indésirables rénaux (101) avec uniquement quelques cas de maladie

lithiasique décrits (100). La prescription des autres classes de traitements antirétroviraux (IP, INNTI, inhibiteur de fusion) est restée globalement stable au cours du temps.

Enfin, il faut noter que l'inobservance thérapeutique reste un problème majeur dans la population de patients infectés par le VIH (128,129). Elle touchait 35 % des patients de notre cohorte. Les barrières à l'adhérence aux traitements sont multiples. Il s'agit dans la plupart des cas d'un simple oubli de prise mais des causes plus complexes peuvent être retrouvées, comme le déni de la maladie, la peur des effets indésirables des traitements, du regard des autres ou la complexité du traitement (130). L'inobservance, particulièrement dans le cadre du VIH, est un problème de santé publique car elle favorise l'émergence de résistances aux antirétroviraux. Elle augmente par ailleurs le risque de transmission du VIH à de nouveaux patients du fait du non-contrôle virémique chez les patients traités et inobservants. De plus, dans le cadre de la maladie rénale, l'inobservance a été associée à une augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale et de la progression de l'insuffisance rénale (131). Les différentes interventions proposées pour améliorer l'observance (contrat thérapeutique, éducation thérapeutique) semblent avoir un effet modéré (128,129).

### **3. Caractéristiques néphrologiques**

Les maladies rénales associées à l'infection par le VIH étant multiples, nous avons choisi dans cette étude de catégoriser les patients en fonction du type d'atteinte rénale. Cette classification a abouti à la création de 4 grands groupes (atteinte glomérulaire isolée, atteinte tubulaire isolée, atteinte mixte glomérulaire et tubulaire et absence de néphropathie) afin d'effectuer une analyse comparative et d'identifier les facteurs pronostiques de ces atteintes. Ce choix présente des inconvénients car il existe une certaine hétérogénéité à l'intérieur de chaque groupe, notamment sur le type précis de néphropathie. Ainsi, le groupe "tubulopathie" comprend des patients atteints de syndrome de Fanconi ou de nécrose tubulaire aiguë, le groupe "glomérulopathie" mélange des patients atteints de néphroangiosclérose et d'autres atteints de HIVAN. Cette méthodologie nous a permis d'augmenter la puissance de chaque groupe.

Nous nous sommes ainsi basés sur l'histoire de la maladie rénale, l'analyse de la protéinurie, de l'albuminurie, du sédiment urinaire et éventuellement sur les données histologiques (selon la disponibilité) pour classer les patients. L'évaluation de la protéinurie

a reposé sur l'utilisation du ratio protéinurie/créatininurie car pour la plupart des patients, la protéinurie des 24h était non disponible ou non fiable. Cette mesure a prouvé sa fiabilité dans différents types de néphropathie et en dépistage dans la population générale (132–134). Certains patients ont été difficiles à catégoriser étant donné l'absence de certitude diagnostique et la fréquence des ruptures de suivi néphrologique, avant la fin des explorations complémentaires à visée étiologique. Dans ce contexte, les dossiers ont été relus par plusieurs néphrologues afin de porter un diagnostic probable.

### **a. Glomérulopathies**

Soixante-sept patients présentaient une atteinte glomérulaire (32,8 % de la cohorte), dont 20 patients avec une atteinte tubulaire associée. Une étiologie spécifique du VIH n'a été retenue de manière certaine que chez 8 patients (3 HIVAN, 5 HIVICD) représentant ainsi 3,9 % de l'ensemble de la cohorte et 26,7 % des diagnostics chez les patients biopsiés. Ces résultats confirment la tendance observée sur les études récentes d'une diminution importante des causes de néphropathie spécifiques au profit de causes retrouvées chez les patients non infectés (notamment secondaire au diabète et à l'HTA). Cette tendance est en lien avec la généralisation du TAHA et le meilleur contrôle de la maladie virale (2,51,52,69,118). Néanmoins, la plupart des patients du groupe "glomérulopathie" et "mixte" n'ont pas été biopsiés. La cause de la glomérulopathie est restée indéterminée chez 19 patients. On peut légitimement penser que certains de ces patients présentaient un HIVAN ou un HIVICD.

La comparaison de la prévalence des causes spécifiques du VIH dans notre population avec les autres cohortes françaises est délicate. En effet, les critères d'inclusion étaient différents. Les patients de la plupart de ces cohortes françaises étaient inclus en infectiologie. Ils représentaient donc une population de patients infectés par le VIH prévalents et non uniquement néphrologique. Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à la population de patients atteints du VIH et adressés en néphrologie pour une suspicion de néphropathie. La prévalence de la maladie rénale était donc beaucoup plus importante dans notre population que dans la population globale des patients infectés. Un diagnostic de néphropathie a été retenu chez 82,8 % de nos patients. 34,3 % des patients avaient une IRC à l'inclusion alors que la prévalence de l'IRC est seulement de 4,7 à 6 % en France (26,47). Par contre, nous pouvons mettre en parallèle le sous-groupe des patients biopsiés de notre cohorte avec

d'autres séries biopsiques. L'HIVAN et l'HIVICD représentaient respectivement 10 et 16,7 % des diagnostics histologiques retenus dans notre série. Dans les cohortes françaises, nord-américaines, brésiliennes et africaines les plus récentes, une néphropathie de type HIVAN était retrouvée dans 28,5 à 35 % des cas et une néphropathie de type HIVICD dans 18,4 à 30 % des cas (2,135). Cette différence peut s'expliquer principalement par 2 facteurs : premièrement, l'accès aux antirétroviraux moindre en Afrique, en Amérique du sud et aux Etats-Unis avec des maladies virales moins bien contrôlées dans ces séries biopsiques, facteur de risque d'atteintes spécifiques (2,69) et d'autre part par une démographie différente. La majorité des patients inclus dans ces études était d'origine africaine ou afro-américaine alors que notre population était composée à plus de 80 % de patients caucasiens (65,5 % pour les patients biopsiés). Les sujets caucasiens sont rarement porteurs des variants à risque ApoL1 et par conséquent sont moins susceptibles de développer une néphropathie de type HIVAN ou HIVICD (45,46).

Les autres types de glomérulopathies retrouvées étaient dans 20 % des cas des lésions de hyalinoses segmentaires et focales (HSF) sans rétraction glomérulaire, dans des proportions similaires aux séries américaines et parisiennes et supérieures aux séries africaines (2). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que ces lésions d'HSF pourraient être des séquelles d'HIVAN après traitement par le TAHA (52,80). Il faut noter que nous n'avons mis en évidence aucun cas de microangiopathie thrombotique dans notre cohorte. Cette observation confirme les données d'autres séries biopsiques montrant la quasi disparition de cette entité chez les patients atteints du VIH avec l'introduction des nouveaux antirétroviraux (79,80).

Enfin, chez 28 % des patients biopsiés et chez la majorité des patients des groupes "glomérulopathies isolée" et "mixte" (61,1 %), le diagnostic retenu était la néphropathie diabétique ou la néphroangiosclérose. Ces résultats sont concordants à ceux de la littérature et confirment les évolutions récentes de l'épidémiologie de la maladie rénale chez les patients infectés par le VIH (118). L'allongement de leur espérance de vie et l'exposition cumulée de plus en plus longues aux antirétroviraux (notamment les IP), pourvoyeurs d'HTA et de diabète (136,137) peuvent expliquer ces données.

## **b. Tubulopathies**

Pour la majorité des patients de notre cohorte, un diagnostic de tubulopathie était retenu : 102 patients dans le groupe “ tubulopathie isolée ” et 20 patients dans le groupe “ mixte ”. La principale cause de tubulopathie était le syndrome de Fanconi (68 patients), très souvent associé à la prise de TDF (seuls 3 de ces 68 patients n’avaient jamais reçu de TDF). Cette association est bien décrite dans la littérature (94). Le TDF a été stoppé chez la plupart des patients après prise en charge néphrologique, permettant la réversibilité de la tubulopathie et parfois la régression de l’insuffisance rénale initialement présente. Le DFG moyen des patients atteints de syndrome de Fanconi a augmenté au cours du temps, passant de 64,4 à 68,3 mL/mn/1,73m<sup>2</sup> pour un suivi médian de 38,1 mois. Plus précisément, les patients présentant des signes de syndrome de Fanconi qui avaient arrêté le TDF ont vu leur DFG augmenter au cours du suivi alors que ceux l’ayant poursuivi ont vu leur fonction rénale se dégrader. La majorité des patients (62,5 %) avait amélioré leur DFG à 1 an et pour certains patients, on observait une récupération de fonction rénale jusqu’à 3 ans après l’arrêt du TDF. Ces résultats illustrent l’intérêt d’adresser précocement le patient en néphrologie pour confirmer le diagnostic et discuter l’arrêt du TDF.

Les patients du groupe “ tubulopathie ” avaient une créatininémie à l’inclusion significativement plus élevée que les autres groupes. Ceci peut s’expliquer par la présence de nombreuses insuffisances rénales aiguës sévères avec notamment plus de patients dialysés dans ce groupe (11,8 %). Or, dans la plupart des cas, l’atteinte était au moins en partie réversible et la dialyse a pu être sevrée. Au décours de l’épisode aiguë, le DFG moyen était similaire au groupe “ glomérulopathie ”.

## **c. Atteinte mixte**

Vingt patients présentaient une atteinte rénale mixte tubulaire et glomérulaire (9,8 % de la cohorte). Ce groupe avait l’atteinte rénale la plus sévère avec une proportion d’IRA (20 %) et de dialyse à l’inclusion (10 %) importante. Une fois correction de l’atteinte rénale aiguë, le DFG médian était plus bas (57,5 mL/mn/1,73m<sup>2</sup>) que dans les autres groupes et 70 % des patients gardaient une insuffisance rénale chronique (définie par un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73m<sup>2</sup>). Dans 10 % des cas, cette insuffisance rénale était sévère ou terminale. Le

cumul des facteurs de toxicité tubulaires et glomérulaires observés dans cette population (diabète, HTA, iatrogène avec le TDF ou l'indinavir notamment) peut expliquer ces résultats et doivent inciter à un suivi rigoureux des paramètres néphrologiques chez ces patients. De plus, certaines études suggèrent qu'une agression tubulaire pourraient être à l'origine de la libération de cytokines pro-inflammatoires, responsable du développement et de la progression de glomérulopathie, favorisant les atteintes " mixte " (138).

#### **d. Absence de néphropathie organique**

Un nombre important de patients (35 soit 17,2 % de la cohorte) ont été adressés en néphrologie pour suspicion de néphropathie mais aucun diagnostic de maladie rénale n'a été retenu à l'issue du suivi chez ces patients. Les patients atteints du VIH ont dans la grande majorité des cas un suivi infectiologique rigoureux avec des consultations pluriannuelles. Les infectiologues sont de plus en plus sensibilisés au risque de néphropathie dans cette population permettant un dépistage précoce de ces maladies et la mise en place d'un suivi spécialisé rapide. La plupart des patients ont été adressés en néphrologie avant le stade d'insuffisance rénale dans notre cohorte. Cependant, la limite de cette stratégie est d'adresser à tort des patients avec des suspicions de néphropathie non confirmées. Pour les patients de ce groupe, le suivi néphrologique a été rapidement arrêté après l'inclusion (suivi médian de 3 mois).

Chez ces patients, les motifs de consultation les plus fréquents étaient la mise en évidence de troubles ioniques (principalement une hypophosphatémie) mais non retrouvés lors des explorations néphrologiques, correspondant à de probables erreurs de prélèvements; ou une augmentation isolée de la créatinine mais sans insuffisance rénale. Pour ces derniers patients, une consultation néphrologique semble indispensable car l'examen de choix pour éliminer une authentique insuffisance rénale est la mesure du DFG isotopique par EDTA Chrome 51, examen difficilement accessible en dehors de la néphrologie. Les causes d'augmentation de la créatininémie sans insuffisance rénale dans la population de patients infectés par le VIH sont d'une part l'utilisation de traitements bloqueurs de la sécrétion tubulaire de créatinine (102) avec les anti-intégrases ou le sulfaméthoxazole triméthoprime et d'autre part l'existence d'une masse musculaire importante.

Nous avons également choisi de classer les patients présentant une insuffisance rénale aiguë sur déshydratation extracellulaire dans ce groupe, à condition que cette IRA soit totalement réversible en 72 heures, permettant d'exclure raisonnablement une nécrose tubulaire aiguë. Ce choix peut être discutable. Il a été bien montré, notamment chez les patients de réanimation, mais également chez les patients atteints du VIH qu'un épisode d'IRA, même après récupération complète et totale était un facteur de risque de développer une insuffisance rénale chronique à terme. Cette constatation peut être expliquée soit par une prédisposition génétique, soit par l'existence de lésions rénales infracliniques et infrabiologiques persistantes au décours de l'épisode aigu (47,139–141). Par définition, après correction de l'IRA, aucun patient de ce groupe ne présentait d'IRC. Quatre patients avaient une protéinurie supérieure à 0,5 g/g de créatininurie à l'inclusion et 3 une hématurie supérieure ou égale à 1 croix à la bandelette urinaire. Ces anomalies se sont corrigées à distance de l'épisode aigu. De plus, certains patients disposaient probablement d'une sonde urinaire à ce moment (données non disponibles) rendant l'interprétation difficile de cette protéinurie et hématurie initiale.

#### **e. Cas particulier des patients biopsiés**

L'indication de biopsie rénale a été retenue chez 30 patients (14,7 % de la cohorte). L'indication principale de biopsie était la présence d'un syndrome glomérulaire, éventuellement associé à une insuffisance rénale d'étiologie incertaine, potentiellement accessible à un traitement spécifique. Tous les patients biopsiés avaient une albuminurie supérieure à 30 mg/g de créatininurie. Plus de 80 % avaient une macroalbuminurie. La moyenne de l'albuminurie chez ces patients biopsiés était de 1821 mg/g de créatininurie contre 230 mg/g chez les non biopsiés. Il en résulte une surreprésentation des maladies glomérulaires chez les patients biopsiés : 23 patients (76,6 %) avaient une atteinte glomérulaire ou mixte et seulement 7 (23,4 %) une atteinte tubulaire alors que ce dernier groupe compte pour 50 % de la cohorte totale. On peut ainsi en déduire que les séries biopsiques ne sont pas représentatives de l'épidémiologie globale de la maladie rénale chez les patients porteurs du VIH. Dans la majorité des cas, le rapport bénéfice/risque est en défaveur de la réalisation d'une biopsie rénale chez les patients suspects de tubulopathie. En effet, la biopsie n'entraîne souvent pas de modification de la prise en charge thérapeutique. L'évolution est de meilleur pronostic que les glomérulopathies.



## 4. Devenir de la cohorte au cours du temps

Dans la majorité des cas, les patients ont été adressés précocement en néphrologie dans l'histoire de leur maladie rénale. En effet, si l'on exclut les patients en IRA, 62 % des patients de la cohorte n'avaient pas d'insuffisance rénale chronique à l'inclusion (DFG supérieure à 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Parmi les patients en IRC, la plupart était au stade 3A (65,7 %) et un seul était au stade terminal. Le suivi médian après inclusion était de 44,5 mois.

### a. La néphropathie chez le patient atteint du VIH : une maladie grave

Plusieurs études récentes ont montré l'impact délétère de la maladie rénale dans la population des patients infectés par le VIH, au même titre que dans la population générale. Tout d'abord, l'insuffisance rénale aiguë a été associée à une augmentation de la mortalité intrahospitalière et à long terme (29,142). De plus celle-ci augmente le risque à long terme d'insuffisance rénale chronique, y compris au stade terminal, et d'événements cardiovasculaires (36). Ensuite, la présence d'une IRC, dès le stade 3A a été associée à une augmentation du risque de dialyse, d'événements cardiovasculaires et de mortalité. De même l'albuminurie, augmente le risque rénal, cardiovasculaire et vital (50).

Dans notre étude, nous confirmons ces résultats, les patients présentant une IRA initiale décédaient dans 27,6 % des cas au cours du suivi contre 5,1 % s'ils n'en avaient pas. 8,3 % des patients ayant une protéinurie supérieure à 0,5 g/g de créatininurie étaient décédées à la fin du suivi contre 4 % si la protéinurie était inférieure. Enfin, en cas d'IRC avec DFG inférieur à 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, le décès survenait dans 11,8 % des cas en fin de suivi contre 6,3 % en l'absence de dysfonction rénale initiale. L'âge médian de décès était inférieur à 60 ans. La prévalence de l'insuffisance rénale terminale à la fin du suivi était importante, notamment dans les groupes "glomérulopathie isolée" (12,8 % de patients en dialyse pour un suivi moyen de 53 mois) et "mixte" (10 % de patients en dialyse pour un suivi moyen de 44 mois). La maladie rénale était mal contrôlée chez ces patients, ils avaient tous gardé une protéinurie supérieure à 0.5g/g de créatininurie au cours du suivi, malgré un traitement par bloqueurs du SRAA. Ces résultats soulignent la nécessité de prévenir l'apparition de la

maladie rénale et de mettre en place un dépistage précoce de celle-ci afin d'en limiter l'évolution.

### **b. Facteurs pronostiques du critère composite**

Nous avons choisi comme critère de jugement le critère composite associant décès, augmentation de créatinine supérieure à 20% ou insuffisance rénale terminale en fin de suivi. En cas d'IRA initiale, nous avons pris comme référence la créatinine après correction de l'épisode aigu, une fois la fonction rénale stabilisée. L'usage d'un critère composite peut être discuté car il associe des événements de gravité variable avec un impact clinique différent (par exemple mortalité ou simple augmentation de créatinine de 20 %). Néanmoins, l'utilisation de ce critère nous a permis d'obtenir un nombre d'événements conséquent puisque 56 patients (27,5 % de la cohorte) ont atteint le critère à la fin du suivi. Un critère plus strict combinant par exemple la mortalité et l'entrée en insuffisance rénale terminale aurait généré un nombre d'événements insuffisants étant donné la durée médiane de suivi (44,5 mois) et la faible incidence de ces 2 événements.

L'analyse univariée, en prenant comme référence le groupe "absence de néphropathie", montrait un risque significativement plus élevé d'atteindre le critère composite dans le groupe "glomérulopathie" (HR = 2,36) et une tendance à un moins bon pronostic du groupe "mixte" (HR = 1,95). Le groupe "glomérulopathie isolée" avait la baisse de DFG moyen la plus importante au cours du suivi (- 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Ce résultat peut s'expliquer par une prévalence importante de facteurs associés à un risque augmenté d'IRC et de mortalité dans ces groupes (diabète et HTA), à une protéinurie (notamment une albuminurie) plus importante, à un DFG (après correction d'un éventuel épisode d'IRA) plus bas à l'inclusion et à un suivi légèrement plus long que dans les deux autres groupes.

Le groupe "tubulopathie pure" avait quant à lui un devenir similaire au groupe "absence de néphropathie" (HR = 1,07). Il avait également un DFG quasiment stable au cours de l'étude (-0,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) s'expliquant par le fait que la plupart des néphropathies composant ce groupe était réversible après correction du facteur de toxicité (par exemple, syndrome de Fanconi et nécroses tubulaires aiguës). Le pronostic rénal du groupe "absence de néphropathie" était comme attendu excellent. Seuls 3 patients de ce groupe

avaient une insuffisance rénale chronique à la fin du suivi, de stade 3A avec un DFG supérieur à 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

L'analyse multivariée, ajustée par l'âge, le sexe, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, les antécédents d'HTA, de diabète, d'IRA et le traitement par INTI, TNF ou bloqueurs du SRAA ne mettait pas en évidence de différence significative entre les groupes mais une tendance à un moins bon pronostic dans le groupe "glomérulopathie isolée" (HR = 2.19). Il est probable qu'un manque de puissance de l'étude secondaire à un nombre de patients ou d'événements trop faibles et une durée de suivi trop courte au vu de l'évolution naturelle de la maladie rénale (la plupart des cohortes de patients infectés par le VIH ont un suivi supérieur à 5 ans) puisse expliquer cette absence de différence significative. L'autre explication possible est que certains facteurs d'ajustement utilisés comme le diabète et l'HTA aient atténués les différences entre les groupes. En effet, il s'agit de facteurs identifiés dans le développement des glomérulopathies avec un impact également néfaste sur le pronostic rénal et vital.

Une analyse des facteurs de risque de développer le critère composite sur l'ensemble de la population a ensuite été réalisée. En analyse multivariée, les facteurs associés à un pronostic défavorable étaient l'âge (HR : 1,06 par année supplémentaire) et la présence d'une protéinurie (HR : 1,41 par gramme de protéinurie supplémentaire), confirmant les résultats de la littérature (24–26,33–37). Ces facteurs de risque sont similaires à ceux retrouvés dans la population générale où l'âge et l'absence de contrôle de protéinurie sont des facteurs majeurs de mortalité et d'IRC (143,144). Il existait une tendance à un moins bon pronostic en cas d'IRA initiale, ce qui avait également déjà été décrit en population générale et chez les patients infectés par le VIH (142).

Les antécédents de prise de TDF au moment de l'inclusion étaient associés à une tendance à un meilleur pronostic, ce qui peut paraître surprenant à première vue par rapport aux données de la littérature (92). Dans notre cohorte, de nombreux patients arrêtaient le TDF après la première consultation de néphrologie (la proportion de patients sous TDF passait de 52,3 % à l'inclusion à 28,6 % à 1 an) en particulier en cas de syndrome de Fanconi. Or, nous avons vu que les patients qui arrêtaient ce traitement voyaient leur DFG augmenter au fil du temps, la néphrotoxicité du TDF étant réversible (94). Il n'est donc pas étonnant que peu de patients de ce groupe dégradent leur fonction rénale au cours du suivi.

Le diabète et l'HTA, facteurs de risque habituels d'insuffisance rénale et de décès, apparaissaient comme facteurs de mauvais pronostic dans notre série en analyse univariée mais pas dans l'analyse multivariée, possiblement du fait d'un manque de puissance.

### **c. Intérêt d'un suivi spécialisé en néphrologie**

Dans cette étude, nous avons vu que les patients atteints du VIH, du fait de leur suivi infectiologique rigoureux, étaient adressés précocement en néphrologie et ce dès qu'il existait une suspicion de néphropathie. Cette démarche est à encourager pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'intérêt est diagnostique. On l'a vu, les causes de néphropathies peuvent être multiples, et parfois associées chez les patients infectés par le VIH. L'identification de l'étiologie de la néphropathie nécessite des investigations approfondies. Certains tableaux cliniques, notamment glomérulaires, imposent la réalisation d'une biopsie rénale, d'accès difficile en dehors du service de néphrologie. Cette dernière est d'un intérêt diagnostique et pronostique majeur et peut modifier la prise en charge spécifique. De plus, la consultation néphrologique permet d'éliminer dans certains cas une néphropathie organique, notamment une insuffisance rénale chronique. Nous avons en effet vu que certains patients présentaient un taux de créatinine élevée, mais sans insuffisance rénale, mettant en défaut les formules usuelles de calculs de la fonction rénale. Considérer à tort qu'un patient est porteur d'une insuffisance rénale chronique peut être délétère, notamment au niveau thérapeutique (risque de sous dosage posologique des antirétroviraux et/ou de non-utilisation de thérapeutiques contre-indiquées chez l'insuffisant rénal).

Ensuite, le suivi néphrologique permet la mise en place de thérapeutiques spécifiques visant à traiter ou à ralentir l'évolution de la maladie rénale. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (notamment de l'HTA, du diabète et des dyslipidémies) est un élément capital de la prise en charge du patient porteur d'une néphropathie. Pour les patients albuminuriques, un traitement précoce par bloqueur du SRAA est également recommandé. Dans notre série, les patients atteints de glomérulopathie étaient traités dans 40,3 % par un IEC ou un ARA2 à l'inclusion et ce chiffre passait à 69,8 % à 1 an de suivi. Dans le même temps, l'albuminurie moyenne pour ces patients passaient de 1242 à 45 mg/g de créatininurie. Par ailleurs, dans les cas de syndrome de Fanconi, le suivi néphrologique permettait de

confirmer le diagnostic et entraînait l'arrêt du TDF avec amélioration de la fonction rénale chez la majorité des patients.

Enfin, dans les cas où l'atteinte rénale est évolutive et non réversible, un suivi néphrologique précoce permet un accompagnement optimal vers les techniques de suppléance de la fonction rénale (hémodialyse, dialyse péritonéale ou greffe rénale) avec le cas échéant la mise en place d'un abord de dialyse pérenne et l'inscription préemptive sur liste de greffe. L'accès à la greffe des patients atteints du VIH reste encore trop restreint du fait de l'absence de recul de cette technique dans cette population malgré des premiers résultats encourageants. Ainsi, les patients infectés inscrits sur liste d'attente de transplantation rénale ont une probabilité de décéder sans avoir été greffés plus importante que les patients non infectés (121,123,145). Dans notre cohorte, seuls 2 patients ont été greffés sur les 15 en insuffisance rénale terminale. En cas d'insuffisance rénale terminale, une prise en charge néphrologique précoce a été démontrée comme associée à une meilleure survie des patients (146).

En pratique, un suivi néphrologique doit être mis en place chez les patients infectés par VIH en cas d'IRC (définie par un DFG inférieur à 60 mL/mn/1,73m<sup>2</sup> contrôlé à 2 reprises à 3 mois d'intervalle), d'anomalies du sédiment urinaire, de protéinurie persistante ou de troubles métaboliques évocateurs de syndrome de Fanconi (hypophosphatémie avec hyperphosphaturie, glycosurie sans hyperglycémie, protéinurie tubulaire avec aminoacidurie, hypouricémie ou acidose métabolique hyperchlorémique).

La fréquence des perdus de vue était importante dans notre cohorte : sur les 135 patients n'ayant plus de suivi néphrologique à la fin du recueil, 57 (42,2 %) étaient perdus de vue en néphrologie (les autres patients étaient soit décédés soit n'avait plus de suivi sur décision du néphrologue) alors que la majorité (91,2 %) avait toujours un suivi infectiologique. Des résultats équivalents sont retrouvés dans la littérature (147). La population des patients atteints du VIH est particulièrement touchée par l'inobservance (130) et d'autre part, la maladie rénale reste pendant longtemps asymptomatique, parfois jusqu'au stade terminal. Ces deux éléments peuvent expliquer la fréquence des ruptures de suivi néphrologique. Les conséquences sont multiples avec un retard à la prise en charge diagnostic et thérapeutique, une évolution plus rapide de la maladie et un risque accru d'insuffisance rénale terminale. L'éducation thérapeutique avec information du patient sur les conséquences potentielles de l'inobservance doit être encouragée pour limiter ces ruptures de suivi.

## 5. Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Certaines données cliniques et/ou biologiques n'ont pas pu être recueillies *a posteriori* car les dossiers étaient manquants ou incomplets entraînant un potentiel biais d'information. De plus, il s'agit d'une étude monocentrique dont les résultats et conclusions peuvent difficilement être extrapolés à d'autres centres.

La comparaison avec d'autres séries est également limitée en raison des critères d'inclusion des patients et de leur mode de recrutement. Comme nous l'avons vu, notre population est démographiquement différente des populations américaines et africaines limitant les comparaisons en termes d'épidémiologie et de devenir rénal. De plus, les séries existantes s'intéressent soit à la population globale des patients infectés par le VIH, soit uniquement aux patients biopsiés, dont nous avons vu qu'ils n'étaient pas représentatifs de l'épidémiologie de la maladie rénale en raison d'un biais de sélection. A notre connaissance, il n'existe pas d'autres cohortes européennes récentes (ultérieures à la mise en place du TAHA) s'intéressant à une population de patients atteints du VIH et suivi en néphrologie. Par son caractère innovant, le design de cette étude peut néanmoins être considéré comme un point fort.

Dans notre étude, il existe probablement un manque d'exhaustivité. En effet, tous les patients de Bordeaux infectés par le VIH et atteints de néphropathie, n'ont pas forcément été adressés en néphrologie, soit parce que l'atteinte rénale a pu être corrigée sans avis spécialisé (notamment pour les cas de syndrome de Fanconi induit par le TDF, où l'infectiologue a pu arrêter le traitement sans contacter le néphrologue) soit parce que le patient ne s'est pas présenté à la consultation néphrologique. On peut légitimement penser que les formes les plus modérées de néphropathie n'ont pas été toutes suivies en néphrologie, induisant un potentiel biais de sélection. A l'inverse, pour les formes les plus graves, notamment les insuffisances rénales terminales, la probabilité qu'il n'y ait eu aucun suivi néphrologique est faible.

En l'absence de biopsies dans la majorité des cas et du fait d'un nombre important de rupture de suivi, le diagnostic néphrologique précis, et plus rarement le type général d'atteinte néphrologique (tubulopathie ou glomérulopathie) n'ont pas toujours pu être retrouvés et n'ont été que suspectés chez certains patients. Ceci peut induire un biais de classement faussant la comparaison entre les groupes.

Nous avons choisi d'utiliser un critère composite dans cette étude afin d'augmenter le nombre d'événements. Comme nous l'avons vu, ce critère mélange des événements de gravité différente (par exemple mortalité et augmentation de créatinine de 20 %) pouvant gêner l'interprétation des résultats. Malgré l'utilisation de ce critère composite, le nombre d'événements est resté relativement faible, probablement du fait d'une durée de suivi insuffisante (médiane de 45 mois sachant que la maladie rénale évolue souvent sur plusieurs années voire dizaines d'années), limitant la puissance de cette étude. Enfin il faut souligner le risque de biais d'attrition du fait du nombre important de perdus de vue.

## Conclusion et perspectives

Nous avons analysé dans ce travail la cohorte Bordelaise de patients infectés par le VIH et suivi en néphrologie, que nous avons classé en 4 groupes (absence de néphropathie, atteinte glomérulaire, tubulaire et mixte). Il s'agit de la première cohorte européenne ultérieure à la mise en place du TAHA s'intéressant spécifiquement aux patients incidents en néphrologie. Ainsi, cette étude offre une photographie de tous les types d'atteintes rénales rencontrés chez les patients atteints du VIH.

Nous avons montré que la grande majorité de nos patients avaient une maladie virale bien contrôlée et traitée au moment de première consultation en néphrologie. Concernant les glomérulopathies, les causes spécifiques du VIH (HIVAN et HIVICD) sont devenues rares avec les nouveaux traitements antirétroviraux au profit des causes dégénératives (néphroangiosclérose et néphropathie diabétique), également retrouvés dans la population générale mais particulièrement fréquentes chez les patients infectés. L'épidémiologie de la maladie glomérulaire dans notre population est donc proche de celle de la population générale. Concernant les tubulopathies, les causes iatrogènes, et plus particulièrement le syndrome de Fanconi induit par le TDF, arrivent au premier plan. Nous confirmons dans ce travail que cette atteinte est le plus souvent réversible à l'arrêt du TDF. Enfin, pour un nombre significatif de patients adressés en néphrologie, aucune néphropathie organique n'était retenue.

La présence d'une néphropathie reste un critère de mauvais pronostic en termes de survie globale et rénale. Dans notre travail, les patients atteints de glomérulopathie avaient un moins bon devenir sur la mortalité et la morbidité rénale en analyse univariée, évalué par un critère composite associant la mortalité, l'insuffisance rénale chronique terminale et l'augmentation de créatinine de 20 % en fin de suivi. Toutefois, ces résultats n'ont pas été confirmés en analyse multivariée du fait d'un manque de puissance probable. Sur l'ensemble de la population, les facteurs de risque d'atteindre le critère composite étaient la présence d'une protéinurie et d'un âge élevé à l'inclusion.

Il apparaît intéressant de poursuivre ce travail par la création d'un registre avec recueil des données prospectives qui nous permettra de limiter les manques de données et le nombre de perdu de vues, tout en allongeant la durée de suivi et donc le nombre d'évènements et la puissance de l'étude.



## Bibliographie

1. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida | ONUSIDA [Internet]. [cited 2017 Apr 15]. Available from: <http://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
2. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Mar;11(3):150–60.
3. Selik RM, Byers RH, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2002 Apr 1;29(4):378–87.
4. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868–71.
5. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984 Mar 15;310(11):669–73.
6. Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984 Oct;101(4):429–34.
7. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci*. 2008 Feb;335(2):89–94.
8. Ando M, Yanagisawa N. Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World J Nephrol*. 2015 Jul 6;4(3):388–95.
9. Sorlí ML, Guelar A, Montero M, González A, Rodríguez E, Knobel H. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008 Aug 1;48(4):506–8.
10. Campbell L, Ibrahim F, Fisher M, Holt S, Hendry B, Post F. Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2009 juillet;10(6):329–36.
11. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CCJ, Rompalo AM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2003 Feb 1;32(2):203–9.
12. Cheung CY, Wong KM, Lee MP, Liu YL, Kwok H, Chung R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2007 Nov;22(11):3186–90.

13. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS Lond Engl*. 2007 Oct 1;21(15):2101–3.
14. Fulop T, Olivier J, Meador RS, Hall J, Islam N, Mena L, et al. Screening for chronic kidney disease in the ambulatory HIV population. *Clin Nephrol*. 2010 Mar;73(3):190–6.
15. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dubé MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol*. 2004 Jan;61(1):1–6.
16. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int*. 2002 Jan;61(1):195–202.
17. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Goozé L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Oct 15;39(8):1199–206.
18. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2007 May 11;21(8):1003–9.
19. Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008 Oct;23(10):3130–7.
20. Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, et al. Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2010 Sep;55(1):73–7.
21. Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*. 2010 Feb 9;121(5):651–8.
22. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial Differences in End-Stage Renal Disease Rates in HIV Infection versus Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan 11;18(11):2968–74.
23. Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, et al. End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS Lond Engl*. 2007 Nov 30;21(18):2435–43.
24. Lucas GM, Lau B, Atta MG, Fine DM, Keruly J, Moore RD. Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. *J Infect Dis*. 2008 Jun 1;197(11):1548–57.
25. 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 Lond Engl*. 2010 Jul 17;24(11):1667–78.

26. 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. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 Jun 12 [cited 2015 Dec 16];8(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680439/>
27. Ryom L, Kirk O, Lundgren JD, Reiss P, Pedersen C, De Wit S, et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Med.* 2013 Sep;14(8):503–8.
28. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cited 2017 Sep 29]. Available from: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/37-38/2014\\_37-38\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2014/37-38/2014_37-38_1.html)
29. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS Lond Engl.* 2006 Feb 28;20(4):561–5.
30. Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E, Roe J, Campbell LJ, Bansi L, et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS Lond Engl.* 2010 Sep 10;24(14):2239–44.
31. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1526–31.
32. Bertoldi A, De Crignis E, Miserocchi A, Bon I, Musumeci G, Longo S, et al. HIV and kidney: a dangerous liaison. *New Microbiol.* 2017 Jan;40(1):1–10.
33. Gupta SK, Smurzynski M, Franceschini N, Bosch RJ, Szczech LA, Kalayjian RC, et al. The effects of HIV type-1 viral suppression and non-viral factors on quantitative proteinuria in the highly active antiretroviral therapy era. *Antivir Ther.* 2009;14(4):543–9.
34. Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med.* 2006 Nov;7(8):549–57.
35. Tordato F, Cozzi Lepri A, Cicconi P, De Luca A, Antinori A, Colangeli V, et al. Evaluation of glomerular filtration rate in HIV-1-infected patients before and after combined antiretroviral therapy exposure. *HIV Med.* 2011 Jan;12(1):4–13.
36. Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int.* 2010 Sep;78(5):478–85.
37. 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 Lond Engl.* 2014 Jan 14;28(2):187–99.
38. Banerjee T, Scherzer R, Powe NR, Steffick D, Shahinian V, Saran R, et al. Race and other risk factors for incident proteinuria in a national cohort of HIV-infected veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2014 Oct 1;67(2):145–52.

39. Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard J-P, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, et al. Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS Lond Engl*. 2012 Jan 28;26(3):303–14.
40. Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, Potthoff A, Hower M, Mostardt S, et al. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Apr;19(2):267–74.
41. 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* [Internet]. 2015 Mar 31 [cited 2016 Jun 19];12(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380415/>
42. Achhra AC, Nugent M, Mocroft A, Ryom L, Wyatt CM. Chronic Kidney Disease and Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals: Recent Developments. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016 Jun;13(3):149–57.
43. Wong C, Gange SJ, Buchacz K, Moore RD, Justice AC, Horberg MA, et al. First occurrence of diabetes, chronic kidney disease, and hypertension among North American HIV-infected adults, 2000-2013. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 Dec 10;
44. Wasser WG, Tzur S, Wolday D, Adu D, Baumstein D, Rosset S, et al. Population genetics of chronic kidney disease: the evolving story of APOL1. *J Nephrol*. 2012 Oct;25(5):603–18.
45. Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, Atta MG, Kuperman M, Shemer R, et al. APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012 Feb;23(2):343–50.
46. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2015 Nov;26(11):2882–90.
47. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, Bagnis CI, Tack I, Cabié A, et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1700–1707.
48. Gupta SK, Komarow L, Gulick RM, Pollard RB, Robbins GK, Franceschini N, et al. Proteinuria, creatinine clearance, and immune activation in antiretroviral-naive HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2009 Aug 15;200(4):614–8.
49. Kalayjian RC, Franceschini N, Gupta SK, Szczech LA, Mupere E, Bosch RJ, et al. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS Lond Engl*. 2008 Feb 19;22(4):481–7.
50. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1331–40.

51. Mallipattu SK, Wyatt CM, He JC. The New Epidemiology of HIV-Related Kidney Disease. *J AIDS Clin Res.* 2012;Suppl 4:001.
52. 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 Jan 6;27(6):2349–55.
53. Wyatt CM, Klotman PE, D’Agati VD. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy. *Semin Nephrol.* 2008 Nov;28(6):513–22.
54. Hatsukari I, Singh P, Hitosugi N, Messmer D, Valderrama E, Teichberg S, et al. DEC-205-mediated internalization of HIV-1 results in the establishment of silent infection in renal tubular cells. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2007 Mar;18(3):780–7.
55. Canaud G, Dejuq-Rainsford N, Avettand-Fenoel V, Viard J-P, Anglicheau D, Bienaime F, et al. The Kidney as a Reservoir for HIV-1 after Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Feb 1;25(2):407–19.
56. He JC, Husain M, Sunamoto M, D’Agati VD, Klotman ME, Iyengar R, et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest.* 2004 Sep 1;114(5):643–51.
57. Doublier S, Zennaro C, Spatola T, Lupia E, Bottelli A, Deregibus MC, et al. HIV-1 Tat reduces nephrin in human podocytes: a potential mechanism for enhanced glomerular permeability in HIV-associated nephropathy. *AIDS Lond Engl.* 2007 Feb 19;21(4):423–32.
58. Conaldi PG, Biancone L, Bottelli A, Wade-Evans A, Racusen LC, Boccellino M, et al. HIV-1 kills renal tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and Fas upregulation. *J Clin Invest.* 1998 Dec 15;102(12):2041–9.
59. Liapis H, Romagnani P, Anders H-J. New insights into the pathology of podocyte loss: mitotic catastrophe. *Am J Pathol.* 2013 Nov;183(5):1364–74.
60. Ahuja TS, Gopalani A, Davies P, Ahuja H. Matrix metalloproteinase-9 expression in renal biopsies of patients with HIV-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2003;95(3):c100-104.
61. Singhal PC, Sharma P, Reddy K, Sanwal V, Rawal J, Gibbons N, et al. HIV-1 gp160 envelope protein modulates proliferation and apoptosis in mesangial cells. *Nephron.* 1997;76(3):284–95.
62. Stöhr W, Reid A, Walker AS, Ssali F, Munderi P, Mambule I, et al. Glomerular dysfunction and associated risk factors over 4-5 years following antiretroviral therapy initiation in Africa. *Antivir Ther.* 2011;16(7):1011–20.
63. Eustace JA, Nueremberger E, Choi M, Scheel PJ, Moore R, Briggs WA. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int.* 2000 Sep;58(3):1253–60.

64. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Jun 1;40(11):1559–85.
65. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastrì A, Chen CK, Pomrantz A. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr*. 1991 Nov;119(5):710–6.
66. Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, Tahir F, Fine DM, Moore RD, et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2013 Sep;8(9):1524–32.
67. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int*. 2006 Jun;69(12):2243–50.
68. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1145–52.
69. Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016 Jan 19 [cited 2016 Feb 12]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrneph.2015.216>
70. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with “lupus-like” features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int*. 2005 Apr;67(4):1381–90.
71. Kimmel PL, Abraham AA, Phillips TM. Membranoproliferative glomerulonephritis in a patient treated with interferon-alpha for human immunodeficiency virus infection. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1994 Nov;24(5):858–63.
72. Shen X, Tomaras GD. Alterations of the B-cell response by HIV-1 replication. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011 Mar;8(1):23–30.
73. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, Pruna A, Guettier C, Weiss L, et al. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1993;8(1):11–9.
74. Schectman JM, Kimmel PL. Remission of hepatitis B-associated membranous glomerulonephritis in human immunodeficiency virus infection. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1991 Jun;17(6):716–8.
75. Cohen SD, Kimmel PL. Immune complex renal disease and human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol*. 2008 Nov;28(6):535–44.
76. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1992 Sep 3;327(10):702–6.

77. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2016 Dec;31(12):2099–107.
78. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougenot B, Rondeau E, Sraer JD. Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1999 Jun;14(6):1578–85.
79. Gervasoni C, Ridolfo AL, Vaccarezza M, Parravicini C, Vago L, Adorni F, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002 Dec 15;35(12):1534–40.
80. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, Rahman MH, Racusen LC, Scheel PJ, et al. Observations on a Cohort of HIV-Infected Patients Undergoing Native Renal Biopsy. *Am J Nephrol.* 2008;28(3):478–86.
81. Fine DM, Fogo AB, Alpers CE. Thrombotic microangiopathy and other glomerular disorders in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol.* 2008 Nov;28(6):545–55.
82. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson J, Ross L, D'Agati VD, et al. Nephropathy and Establishment of a Renal Reservoir of HIV Type 1 during Primary Infection. *N Engl J Med.* 2001 Jun 28;344(26):1979–84.
83. Park IW, Ullrich CK, Schoenberger E, Ganju RK, Groopman JE. HIV-1 Tat induces microvascular endothelial apoptosis through caspase activation. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2001 Sep 1;167(5):2766–71.
84. Schecter AD, Berman AB, Yi L, Mosoian A, McManus CM, Berman JW, et al. HIV envelope gp120 activates human arterial smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Aug 28;98(18):10142–7.
85. de Man AM, Smulders YM, Roozendaal KJ, Frissen PH. HIV-related thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 2 cases and a review of the literature. *Neth J Med.* 1997 Sep;51(3):103–9.
86. Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH Initiation d'un premier traitement antirétroviral. 2016 Nov 1;
87. Chen LF, Hoy J, Lewin SR. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. *Med J Aust [Internet].* 2007 [cited 2017 May 27];186(3). Available from: <https://www.mja.com.au/journal/2007/186/3/ten-years-highly-active-antiretroviral-therapy-hiv-infection>
88. Kohler JJ, Lewis W. A brief overview of mechanisms of mitochondrial toxicity from NRTIs. *Environ Mol Mutagen.* 2007 May;48(3–4):166–72.
89. Kohler JJ, Hosseini SH, Green E, Abuin A, Ludaway T, Russ R, et al. Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 2011 Jun;91(6):852–8.

90. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Oct;5(10):563–73.
91. Dauchy F-A, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, Bonnet F, Rigothier C, Mehsen N, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int.* 2011 Aug;80(3):302–9.
92. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV.* 2016 Jan;3(1):e23–32.
93. Boucquemont J, Lawson-Ayayi S, Rigothier C, Bonnet F, Proust-Lima C, Neau D, et al. Absence of Decline of Kidney Function in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Under Routine Clinical Management. *Nephron.* 2017 Apr 26;136(3).
94. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2014 Apr;107(4):261–9.
95. 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. *Lancet Lond Engl.* 2015 Jun 27;385(9987):2606–15.
96. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2014 Sep 1;67(1):52–8.
97. Izzedine H, Lescure FX, Bonnet F. HIV medication-based urolithiasis. *Clin Kidney J.* 2014 Apr;7(2):121–6.
98. Barbaro G, Iacobellis G. Metabolic syndrome associated with HIV and highly active antiretroviral therapy. *Curr Diab Rep.* 2009 Feb;9(1):37–42.
99. Bagnis CI, Stellbrink H-J. Protease Inhibitors and Renal Function in Patients with HIV Infection: a Systematic Review. *Infect Dis Ther.* 2015 Mar;4(1):15–50.
100. Lin K-Y, Liao S-H, Liu W-C, Cheng A, Lin S-W, Chang S-Y, et al. Cholelithiasis and Nephrolithiasis in HIV-Positive Patients in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137660.
101. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Apr 15;gfw064.
102. Maggi P, Montinaro V, Mussini C, Di Biagio A, Bellagamba R, Bonfanti P, et al. Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients. *AIDS Rev.* 2014 Sep;16(3):144–51.



103. Arribas López JR. [Secondary effects of treatment with maraviroc and other CCR5 antagonists. Potential impact of the CCR5 blocker]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008 Oct;26 Suppl 11:23–7.
104. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, Anderson PL, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Preexposure Prophylaxis for HIV Infection Integrated With Municipal- and Community-Based Sexual Health Services. *JAMA Intern Med*. 2016 Jan;176(1):75–84.
105. Gandhi M, Glidden DV, Mayer K, Schechter M, Buchbinder S, Grinsztejn B, et al. Association of age, baseline kidney function, and medication exposure with declines in creatinine clearance on pre-exposure prophylaxis: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2016 Nov;3(11):e521–8.
106. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 2005 Apr;118 Suppl 2:23S–28S.
107. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, Wei C, Klotman ME, Klotman PE, et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int*. 2009 Feb;75(4):428–34.
108. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. 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 Nov 1;59(9):e96–138.
109. Parkhie SM, Fine DM, Lucas GM, Atta MG. Characteristics of Patients with HIV and Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 May;5(5):798–804.
110. Daugas E, Plaisier E, Boffa J-J, Guiard-Schmid J-B, Pacanowski J, Mougenot B, et al. Acute renal failure associated with immune restoration inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Oct;2(10):594–598; quiz 599.
111. Yoo J, Baumstein D, Kuppachi S, Singh A, Chander PN. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome presenting as reversible acute kidney injury associated with Gram-negative bacterial infection in patients with newly diagnosed HIV infection. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2011 May;57(5):752–5.
112. Zafrani L, Coppo P, Dettwiler S, Molinier-Frenkel V, Agbalika F, Guiard-Schmid J-B, et al. Nephropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Kidney Int*. 2007 Jul;72(2):219–24.
113. Deeks SG. HIV Infection, Inflammation, Immunosenescence, and Aging. *Annu Rev Med*. 2011 Feb 18;62(1):141–55.
114. Medapalli RK, Parikh CR, Gordon K, Brown ST, Butt AA, Gibert CL, et al. Comorbid diabetes and the risk of progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: data from the Veterans Aging Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2012 Aug 1;60(4):393–9.

115. Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis.* 2010 Jun 15;201(12):1788–95.
116. Plaeger SF, Collins BS, Musib R, Deeks SG, Read S, Embry A. Immune activation in the pathogenesis of treated chronic HIV disease: a workshop summary. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012 May;28(5):469–77.
117. Raffetti E, Donato F, Casari S, Castelnuovo F, Sighinolfi L, Bandera A, et al. Systemic inflammation-based scores and mortality for all causes in HIV-infected patients: a MASTER cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017 Mar 7;17(1):193.
118. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):259–65.
119. Reynes J, Cournil A, Peyriere H, Psomas C, Guiller E, Chatron M, et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $\geq 60$  ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>. *AIDS Lond Engl.* 2013 May 15;27(8):1295–302.
120. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* 2002 Sep;4(3):144–7.
121. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med.* 2010 Nov 18;363(21):2004–14.
122. Muller E. Transplantation in resource-limited setting: using HIV-positive donors for HIV-positive patients. *Clin Nephrol.* 2015;83(7 Suppl 1):39–41.
123. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation--results at 3 to 5 years. *N Engl J Med.* 2015 Feb 12;372(7):613–20.
124. Kenneth Castro, John Ward, Ruth Berkelman. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. [cited 2017 Jul 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
125. Nixon DE, Landay AL. Biomarkers of immune dysfunction in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Nov;5(6):498–503.
126. Tavenier J, Langkilde A, Haupt TH, Henriksen JH, Jensen FK, Petersen J, et al. Immunosenescence of the CD8(+) T cell compartment is associated with HIV-infection, but only weakly reflects age-related processes of adipose tissue, metabolism, and muscle in antiretroviral therapy-treated HIV-infected patients and controls. *BMC Immunol.* 2015 Nov 26;16:72.

127. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):1993–2001.
128. Monroe AK, Pena JS, Moore RD, Rieker KA, Eakin MN, Kripalani S, et al. Randomized controlled trial of a pictorial aid intervention for medication adherence among HIV-positive patients with comorbid diabetes or hypertension. *AIDS Care*. 2017;1–8.
129. Mûnene E, Ekman B. Association between patient engagement in HIV care and antiretroviral therapy medication adherence: cross-sectional evidence from a regional HIV care center in Kenya. *AIDS Care*. 2015;27(3):378–386.
130. Saberi P, Neilands TB, Vittinghoff E, Johnson MO, Chesney M, Cohn SE. Barriers to Antiretroviral Therapy Adherence and Plasma HIV RNA Suppression Among AIDS Clinical Trials Group Study Participants. *AIDS Patient Care STDs*. 2015 Mar 1;29(3):111–6.
131. Gosmanova EO, Molnar MZ, Alrifai A, Lu JL, Streja E, Cushman WC, et al. Impact of Non-Adherence on Renal and Cardiovascular Outcomes in US Veterans. *Am J Nephrol*. 2015;42(2):151–7.
132. Biradar SB, Kallaganad GS, Rangappa M, Kashinakunti SV, Retnakaran R. Correlation of spot urine protein-creatinine ratio with 24-hour urinary protein in type 2 diabetes mellitus patients: A cross sectional study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2011 May;16(5):634–9.
133. Methven S, MacGregor MS. Empiricism or rationalism: how should we measure proteinuria? *Ann Clin Biochem*. 2013 Jul;50(Pt 4):296–300.
134. Viswanathan G, Upadhyay A. Assessment of proteinuria. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 Jul;18(4):243–8.
135. da Silva DR, Gluz IC, Kurz J, Thomé GG, Zancan R, Bringhenti RN, et al. Multiple facets of HIV-associated renal disease. *Braz J Med Biol Res [Internet]*. 2016 Mar 18 [cited 2017 Aug 20];49(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4819412/>
136. Yan Q, Hruz PW. Direct comparison of the acute in vivo effects of HIV protease inhibitors on peripheral glucose disposal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2005 Dec 1;40(4):398–403.
137. Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS Lond Engl*. 2005 Sep 2;19(13):1375–83.
138. Kaufman L, Collins SE, Klotman PE. The pathogenesis of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jan;17(1):36–43.

139. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009 Sep 16;302(11):1179–85.
140. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):58–66.
141. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(8):893–9.
142. Lopes JA, Melo MJ, Raimundo M, Fragoso A, Antunes F. Long-term risk of mortality for acute kidney injury in HIV-infected patients: a cohort analysis. *BMC Nephrol*. 2013 Feb 11;14:32.
143. Hsu C, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):342–50.
144. Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens*. 2016 Mar;34(3):506–512; discussion 512.
145. Haidar G, Singh N. The Times, They are a-Changing: HOPE for HIV-to-HIV Organ Transplantation. *Transplantation*. 2017 Sep;101(9):1987–95.
146. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F, et al. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2001 Dec;16(12):2357–64.
147. Matłosz B, Firląg-Burkacka E, Horban A, Kowalska JD. Nephrology consultations incorporated into HIV care - non-compliance is an important issue. *AIDS Care*. 2017 Feb;29(2):226–30.

## Résumé

**Introduction :** L'épidémiologie de la maladie rénale chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a largement été modifiée par l'arrivée au milieu des années 1990 des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA). Elle est par ailleurs très influencée par l'origine ethnique. L'objectif de notre étude est de décrire l'épidémiologie de la maladie rénale puis de dégager les facteurs pronostiques de mauvaise évolution dans la population bordelaise de patients infectés par le VIH.

**Patients et méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique descriptive de cohorte. Tous les patients porteurs du VIH et ayant débuté un suivi dans le service de néphrologie, dialyse, transplantation et aphérèses au centre hospitalo-universitaire de Bordeaux entre 2007 et 2014 ont été inclus dans l'étude. Les patients mineurs ont été exclus. Les patients ont ensuite été classés en 4 groupes en fonction de leur atteinte rénale.

**Résultats :** 204 patients ont été inclus dans cette étude, 47 dans le groupe "glomérulopathie isolée", 102 dans le groupe "tubulopathie isolée", 20 dans le groupe "atteinte mixte" et 35 dans le groupe "absence de néphropathie organique". La majorité des patients avaient une maladie virale contrôlée. Les atteintes glomérulaires les plus fréquentes étaient une néphropathie diabétique ou une néphroangiosclérose (61,1 %). La néphropathie associée au VIH (HIVAN) et la néphropathie à complexe immun (HIVICD) ne représentaient que 11,9 % des diagnostics. Les atteintes tubulaires étaient principalement représentées par le syndrome de Fanconi associé à la prise de ténofovir disoproxil fumarate (55,7 %). En analyse univariée, les patients atteints de glomérulopathie avaient un moins bon pronostic rénal et vital par rapport au groupe "absence de néphropathie" (HR = 2,36 ; IC<sub>95</sub> = 1,04-5,37) au terme d'un suivi médian de 45 mois. Cette différence n'était plus significative en analyse multivariée. Sur l'ensemble de la population, les facteurs de mauvais pronostic étaient l'âge (HR : 1,06 par année supplémentaire ; IC<sub>95</sub> 1.01 – 1.11 ;  $p=0.009$ ) et la protéinurie (HR : 1.41 par gramme de protéinurie supplémentaire ; IC<sub>95</sub> : 1.08 – 1.85 ;  $p=0.01$ ).

**Conclusion :** Nous avons décrit l'épidémiologie de la maladie rénale dans une cohorte de patients infectés par le VIH et suivis en néphrologie. Hormis les atteintes tubulaires iatrogènes, l'épidémiologie de la maladie rénale est proche de celle de la population générale.

**Mots-clés :** Virus de l'immunodéficience humaine, néphropathie, insuffisance rénale chronique, glomérulopathie, tubulopathie, Syndrome de Fanconi.

## Abstract

**Introduction:** The epidemiology of kidney disease in patients with human immunodeficiency virus (HIV) has been drastically changed by highly active antiretroviral therapy (HAART) in the mid-1990s. It is also influenced by ethnicity. The aim of our study is to analyze the epidemiology of kidney disease and the prognostic factors of kidney disease progression in the population of HIV patients in Bordeaux.

**Methods:** We assessed a retrospective single center cohort study. All patients with HIV starting a follow-up in nephrology, dialysis, transplantation and apheresis department of the teaching hospital of Bordeaux, between 2007 and 2014 were included in our study. Patients less than 18 years old were excluded. Patients were then classified in 4 groups according to kidney disease type.

**Results:** 204 patients were included in this study: 47 in the group “glomerulopathy”, 102 in the group “tubulopathy”, 20 in the group “mixed nephropathy” and 35 in the group “no kidney disease”. Majority of patients had a controlled viral disease. The most frequent glomerulopathies were hypertensive kidney disease and diabetic glomerulopathy (61,1 %). HIV associated nephropathy (HIVAN) and HIV immune complex kidney disease (HIVICD) represented only 11.9 % of diagnosis. Tubulopathies were mainly represented by the Fanconi syndrome induced by tenofovir disoproxil fumarate (55.7 %). In univariate analysis, patients with glomerulopathy had a worse vital and renal outcome compared to the group without nephropathy (HR = 2.36; CI<sub>95</sub> = 1.04-5.37) after a median follow-up of 45 months. There was no difference in multivariate analysis. In the whole population, factors associated with a bad outcome were age (HR: 1.06 per additional year; CI<sub>95</sub>: 1.01 – 1.11;  $p=0.009$ ) and proteinuria (HR: 1.41 per additional gram; CI<sub>95</sub>: 1.08 – 1.85;  $p=0.01$ ).

**Conclusion:** We described epidemiology of kidney disease in a French cohort of patients with HIV followed in nephrology department. Except the iatrogenic tubulopathy, the epidemiology of kidney disease is close to general population.

**Key words:** human immunodeficiency virus, nephropathy, chronic kidney disease, glomerulopathy, tubulopathy, Fanconi syndrome

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## **PATIENTS INFECTES PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE SUIVIS EN NEPHROLOGIE : CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE BORDELAISE**

**Introduction :** L'épidémiologie de la maladie rénale chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a largement été modifiée par l'arrivée au milieu des années 1990 des traitements antirétroviraux hautement actifs (TAHA). Elle est par ailleurs très influencée par l'origine ethnique. L'objectif de notre étude est de décrire l'épidémiologie de la maladie rénale puis de dégager les facteurs pronostiques de mauvaise évolution dans la population bordelaise de patients infectés par le VIH.

**Patients et méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique descriptive de cohorte. Tous les patients porteurs du VIH et ayant débuté un suivi dans le service de néphrologie, dialyse, transplantation et aphérèses au centre hospitalo-universitaire de Bordeaux entre 2007 et 2014 ont été inclus dans l'étude. Les patients mineurs ont été exclus. Les patients ont ensuite été classés en 4 groupes en fonction de leur atteinte rénale.

**Résultats :** 204 patients ont été inclus dans cette étude, 47 dans le groupe "glomérulopathie isolée", 102 dans le groupe "tubulopathie isolée", 20 dans le groupe "atteinte mixte" et 35 dans le groupe "absence de néphropathie organique". La majorité des patients avaient une maladie virale contrôlée. Les atteintes glomérulaires les plus fréquentes étaient une néphropathie diabétique ou une néphroangiosclérose (61,1 %). La néphropathie associée au VIH (HIVAN) et la néphropathie à complexe immun (HIVICD) ne représentaient que 11,9 % des diagnostics. Les atteintes tubulaires étaient principalement représentées par le syndrome de Fanconi associé à la prise de ténofovir disoproxil fumarate (55,7 %). En analyse univariée, les patients atteints de glomérulopathie avaient un moins bon pronostic rénal et vital par rapport au groupe "absence de néphropathie" (HR = 2,36 ; IC<sub>95</sub> = 1,04-5,37) au terme d'un suivi médian de 45 mois. Cette différence n'était plus significative en analyse multivariée. Sur l'ensemble de la population, les facteurs de mauvais pronostic étaient l'âge (HR : 1,06 par année supplémentaire ; IC<sub>95</sub> 1.01 – 1.11 ;  $p=0.009$ ) et la protéinurie (HR : 1.41 par gramme de protéinurie supplémentaire ; IC<sub>95</sub> : 1.08 – 1.85 ;  $p=0.01$ ).

**Conclusion :** Nous avons décrit l'épidémiologie de la maladie rénale dans une cohorte de patients infectés par le VIH et suivis en néphrologie. Hormis les atteintes tubulaires iatrogènes, l'épidémiologie de la maladie rénale est proche de celle de la population générale.

**Titre en anglais :** Patients with human immunodeficiency virus followed in nephrology : characteristics of the cohort of Bordeaux

**Discipline :** néphrologie

**Mots-clés :** Virus de l'immunodéficience humaine, néphropathie, insuffisance rénale chronique, glomérulopathie, tubulopathie, Syndrome de Fanconi

UFR des sciences médicales