

Pathologies rénales au cours de l'infection par le VIH

Renal disease during HIV infection

H. Izzedine*

L'avènement de combinaisons de traitements (gigathérapie) très efficaces contre l'infection par le VIH a révolutionné la survie des patients infectés. Les évolutions encourageantes, telles la baisse de l'incidence des infections opportunistes et la réduction de la mortalité, placent le patient VIH dans le cadre nosologique des maladies chroniques comme la maladie rénale, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, le diabète sucré et le syndrome métabolique, maladies qui sont toutes considérées comme des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires.

L'atteinte rénale est fréquente au cours de l'infection par le VIH. Elle constitue un facteur de morbi-mortalité et nécessite des précautions particulières mal connues des praticiens prenant en charge ces patients. Nous clarifierons, dans cet article, les formes cliniques des différentes atteintes rénales rencontrées au cours de l'infection VIH et nous donnerons quelques clés "néphrologiques" qui puissent servir aux infectiologues : quand incriminer le ténofovir comme cause de toxicité rénale, comment gérer le traitement antirétroviral en cas d'insuffisance rénale avancée, comment traiter l'hypertension artérielle et la dyslipidémie chez de tels patients, etc. ?

Contexte

Prévalence de la maladie rénale chez les patients VIH

◆ Protéinurie

Les estimations de la prévalence de la maladie rénale chez les patients infectés par le VIH vont de la présence de protéinurie (1, 2), dont la prévalence est estimée entre 14 et 32 %, au diagnostic histologique de lésions telles que la *HIV Associated Nephropathy* (HIVAN) [3], dont l'estimation de la prévalence dans

la population afro-américaine est de 6,9 %. Dans une étude prospective portant sur 2 057 femmes VIH, suivies pendant 5 ans (1995 à 2000), la prévalence de la protéinurie à l'inclusion était de 34,1 %. Dans le sous-groupe des patientes protéinuriques et ayant un taux de CD4 inférieur à 200/mm³, 11 % ont vu leur créatinine doubler en 30 mois et 16 %, en 54 mois (4). Dans l'étude HERS (1993-2000, 885 patientes VIH positives versus 425 patientes VIH négatives), la prévalence des anomalies rénales chez les patientes VIH était de 7,2 % à l'inclusion et de 21 % à 21 mois, et ce malgré un taux de CD4 supérieur à 200 cellules/mm³ chez 8 patientes sur 10 (5, 6).

◆ Insuffisance rénale

Le VIH est une cause d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et d'insuffisance rénale chronique (IRC). Les patientes VIH hospitalisées ou suivies en ambulatoire sont à fort risque d'IRA, d'un facteur 4,6 avant la gigathérapie (1996, n = 52 580) et 2,82 depuis la gigathérapie (2003, n = 250 114), leurs facteurs de risque étant l'âge, le diabète, l'existence d'une insuffisance rénale préexistante, une hépatopathie aiguë et/ou chronique. Chez les patients VIH suivis en ambulatoire, le risque de développer une IRA est de 5 à 7 %. Les facteurs de risque sont le stade sida, un taux de CD4 bas, une charge virale élevée et la co-infection par l'hépatite C. Les causes d'IRA chez ces patients sont l'IR fonctionnelle, la nécrose tubulaire aiguë, l'IR obstructive, le purpura thrombotique thrombocytopenique, la cirrhose, les infections, la néphrotoxicité médicamenteuse, les néphropathies liées au virus de l'hépatite C, de l'hépatite B ou la rhabdomyolyse sous antirétroviraux et statine (7, 8). Quant à la maladie rénale chronique chez le patient VIH, sa prévalence est de 3 à 15 % selon les études, une nette prédominance étant constatée chez les sujets de race noire (85 %), puisqu'elle représente la troisième cause d'IRC chez les Afro-Américains.

* Service de néphrologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Résumé

Le patient infecté par le VIH est à fort risque néphrologique, en raison de l'infection virale elle-même et de son traitement. Trente pour cent et 10 à 15 % des patients infectés par le VIH ont, respectivement, une anomalie rénale et une insuffisance rénale chronique; celles-ci constituent un facteur de morbidité et nécessitent des précautions particulières. Le diagnostic histologique chez le patient VIH est important puisqu'il a un impact sur le traitement; il en va de même de la compréhension du spectre des différentes atteintes rénales. Il est malheureusement encore fréquent de constater l'arrêt d'un traitement antirétroviral du fait d'une altération de la fonction rénale. Or, en dehors d'un lien de causalité entre l'insuffisance rénale et le traitement antirétroviral, celui-ci devrait plutôt être recommandé chez de tels patients, sous réserve d'une adaptation posologique. Le but de cette revue est de clarifier les formes cliniques des différentes atteintes rénales rencontrées au cours de l'infection VIH et de donner quelques clés et recommandations "néphrologiques" qui puissent améliorer le quotidien des infectiologues.

Mots-clés

VIH
HIVAN
Maladie rénale
Insuffisance rénale
Protéinurie
Hypertension
Néphrotoxicité
des antirétroviraux
Ténofovir
Adaptation
posologique
médicamenteuse

La HIVAN est de loin l'étiologie la plus fréquente. Cependant, d'autres causes sont également décrites, à savoir : les glomérulonéphrites à complexes immuns, la glomérulonéphrite extramembraneuse, glomérulonéphrite membranoproliférative et les néphropathies pseudolupiques. Les co-infections par les virus des hépatites B et C, la syphilis, les infections opportunistes, la néphrotoxicité médicamenteuse, l'hypertension artérielle et le diabète sont des facteurs de risque potentiels (1, 5, 6).

Les analyses récentes des données provenant du registre USRDS notent un déclin de l'incidence de l'IRC chez le patient infecté par le VIH par rapport à la population générale insuffisante rénale. Malgré une augmentation continue du nombre de patients infectés par le VIH mis en dialyse, le registre USRDS suggère que l'augmentation est minime et stable comparée à l'épidémie des maladies rénales rencontrées dans la population générale américaine (9). Cependant, compte tenu de la survie prolongée de ces patients, les projections futures suggèrent qu'un nombre croissant de patients infectés par le VIH vont être dialysés durant les décennies à venir du fait de l'accroissement des facteurs de risque cumulés (5, 6). Deux études de cohorte observationnelle chez le patient infecté par le VIH ont démontré le lien entre la présence d'une protéinurie et/ou l'élévation de la créatinine et les risques d'hospitalisation (5) et de décès (2, 10). En effet, la présence d'une protéinurie

et/ou d'une insuffisance rénale dans l'étude HERS multipliait d'un facteur 2,5 le risque de décès et d'un facteur 1,5 le risque d'hospitalisation (5, 6). Ainsi, la maladie rénale est un facteur de morbidité aggravant le pronostic de ces patients qui nécessitent de ce fait un dépistage précoce pour une prise en charge adéquate et optimale.

Dépistage de la maladie rénale chez le patient VIH

Le patient infecté par le VIH étant à fort risque néphrologique, à cause de l'infection virale elle-même, de son traitement, ou de ses complications métaboliques, il est logique d'établir des recommandations "néphrologiques" à l'adresse des médecins en charge de tels patients.

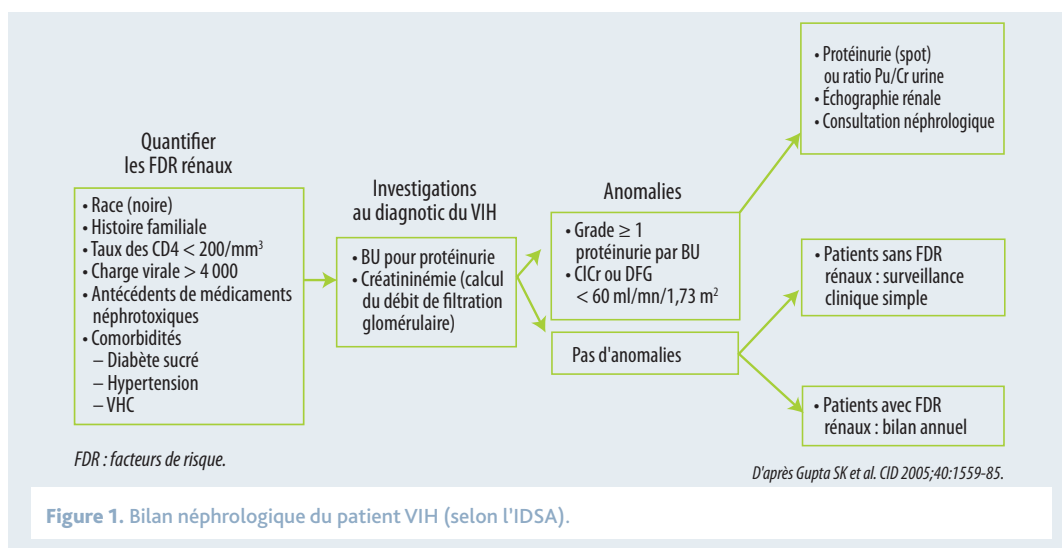
La National Kidney Fondation (NKF) suggère un dépistage des patients à fort risque de développer une maladie rénale chronique, à partir de l'histoire clinique et des facteurs sociodémographiques (1). La Société américaine de maladies infectieuses (IDSA) recommande la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie et le dosage d'une créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine par la méthode de Cockcroft et/ou de MDRD au moment du diagnostic de l'infection VIH. L'existence d'anomalies néphro-

Highlights

HIV-infected patients are a high-risk population for renal anomalies. This may be due to the virus itself or to the antiviral treatment. Thirty per cent and ten to fifteen percent of these patients have at least one renal anomaly or chronic renal insufficiency, respectively. The presence of kidney disease portends a worse prognosis in HIV-infected patients with respect to both morbidity and mortality, thus necessitating special precautions often unknown to the practitioners managing these cases. An understanding of the spectrum of renal diseases, the impact of histology on treatment and hence the eventual necessity of a kidney biopsy to establish a clear diagnosis should indeed be a common knowledge. Unfortunately, it is not uncommon to stop an antiretroviral treatment for aggravation of the kidney function without a further investigation of the cause. If a causal link cannot be established between a certain therapeutic molecule and the renal dysfunction, the treatment should be continued, given, of course, that dosage adaptation to renal creatinine clearance has been done. The goal of this review is to clarify the different forms of renal anomalies encountered in this population and to give some recommendations from the nephrological standpoint hoping to improve their daily management.

Keywords

HIV infection
HIVAN
Kidney diseases
Renal failure
Proteinuria
Hypertension
Antiretroviral nephrotoxicity
Tenofovir
Drug dosage adjustment



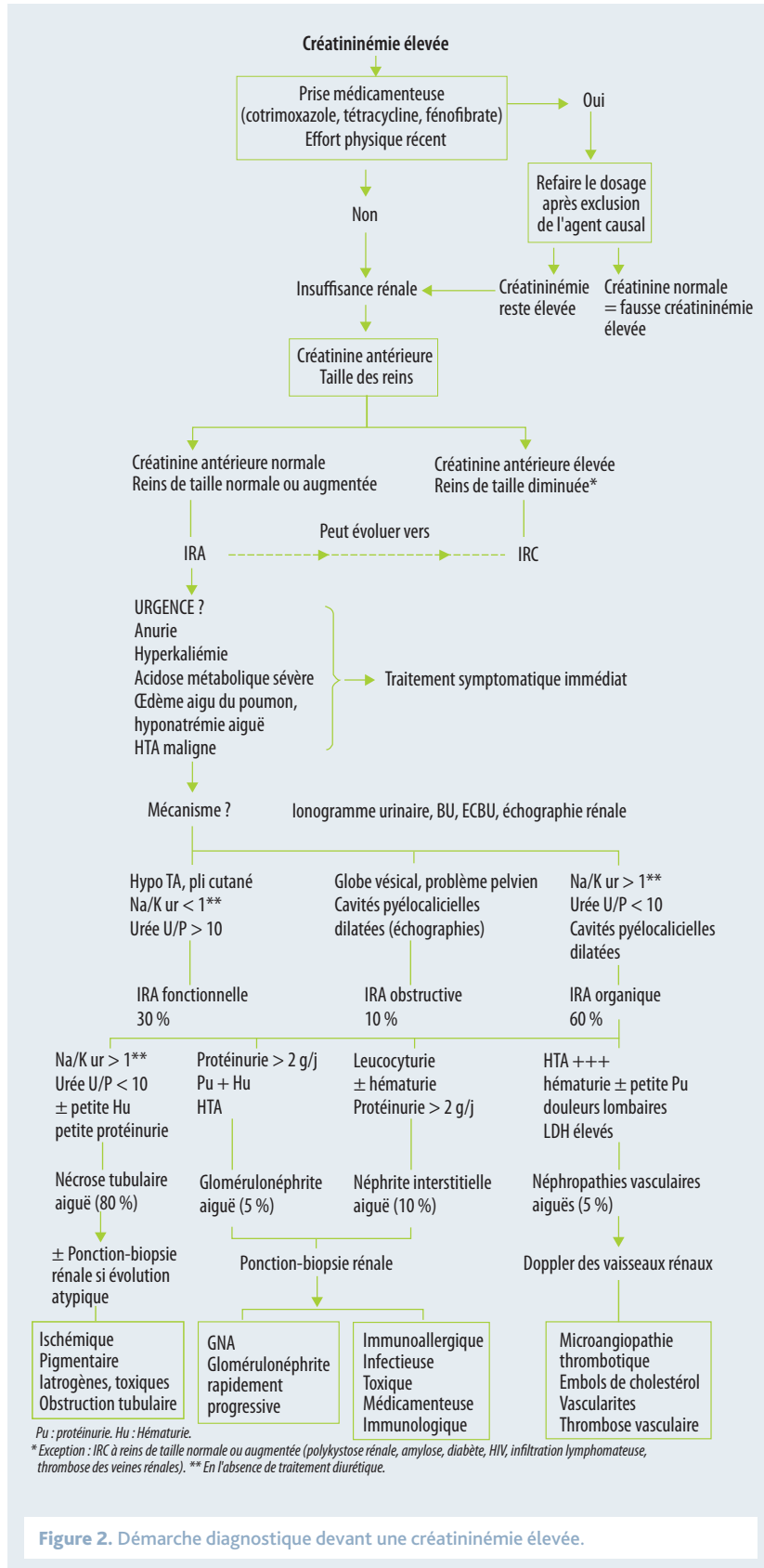


Figure 2. Démarche diagnostique devant une créatininémie élevée.

logiques (protéinurie supérieure ou égale à un grade I, clairance de la créatinine inférieure ou égale à 60 ml/mn/1,73 m²) doit conduire au dosage de la protéinurie des 24 heures, à une échographie abdominale et à une consultation néphrologique. Dans le cas contraire, ce bilan néphrologique doit être répété une fois par an chez les patients aux facteurs de risques rénaux (sujet de race noire, histoire familiale néphrologique, taux de CD4 inférieur à 200/mm³, charge virale supérieure à 4 000 copies/ml, antécédents de néphrotoxicité médicamenteuse, comorbidités telles que le diabète, l'hypertension artérielle, la co-infection par l'hépatite C). Le patient VIH, sans anomalie rénale initiale et sans facteur de risque ne nécessite qu'une surveillance clinique simple (figures 1 et 2) [11].

Diagnostic et traitement des atteintes rénales

Différentes atteintes rénales peuvent être rencontrées chez le patient infecté par le VIH. Les IRA dites "fonctionnelles" ou "obstructives" dont le diagnostic, respectivement clinique et échographique, semble évident (figure 2) ne nécessitent pas de développement particulier. Il en est de même des atteintes rénales organiques (atteinte glomérulaire, tubulaire, interstitielle ou vasculaire) qui peuvent s'accompagner ou non d'IRA et/ou d'IRC et dont le diagnostic définitif passe le plus souvent par l'histologie rénale.

L'impact de l'histologie rénale sur les choix thérapeutiques conduit à souligner l'importance du diagnostic histologique chez le patient VIH avec maladie rénale. Même si la HIVAN correspond à plus de 60 % des maladies rénales chez l'Afro-Américain, les cas de glomérulonéphrite à complexes immuns, de glomérulonéphrite extramembraneuse et de néphropathie à IgA ne sont pas rares (12, 13).

Glomérulopathies

◆ HIVAN

Décrite pour la première fois en 1984 par T.K.S. Rao, la HIVAN reste l'atteinte glomérulaire la plus classique. Avant la gigathérapie, elle représentait plus de 60 à 80 % des atteintes rénales glomérulaires. Depuis son avènement, et même si elle reste l'une des pathologies glomérulaires les plus fréquentes, la prévalence de la HIVAN n'est plus que de l'ordre de 30 à 40 %. Elle est la troisième cause d'IRC chez

le patient VIH afro-américain après le diabète et l'hypertension artérielle (14). En France, les études dont on dispose sont celles effectuées chez les patients dialysés : 0,38 % puis 0,6 % des patients dialysés en France étaient infectés par le VIH, respectivement, en 1997 (15) et en 2002 (16).

La HIVAN touche presque exclusivement les sujets de race noire (17, 18). Le tableau clinique est caractérisé par des situations cliniques "contradictoires" telles que l'absence d'œdème des membres inférieurs malgré la sévérité du syndrome néphrotique ; l'absence d'hypertension artérielle malgré la sévérité de l'insuffisance rénale ; la présence de reins de taille normale voire augmentée à l'échographie rénale malgré la sévérité et le stade avancé de l'insuffisance rénale. Par ailleurs, il s'agit le plus souvent d'une insuffisance rénale progressant rapidement avec des reins spontanément hyperdenses. Plus rarement, il peut s'agir d'une protéinurie non néphrotique, d'une HTA associée, notamment depuis l'avènement de la gigathérapie. Il est classiquement admis qu'il n'existe pas de HIVAN chez les patients traités par gigathérapie et chez les patients VIH sans sida. En effet, dans une étude longitudinale sur 12 ans, le risque d'HIVAN s'avère très bas chez les patients sans sida (19).

Classiquement la HIVAN constitue une complication tardive de l'infection survenant chez un patient VIH mal contrôlé dont le taux de CD4 est bas, la charge virale élevée et qui a des antécédents d'infections opportunistes (12). Il existe cependant des formes précoces (20), voire diagnostiquées avant la positivité de la sérologie VIH (21) ou survenant chez le patient VIH avant le stade sida et virologiquement bien contrôlé (22). Le diagnostic de la HIVAN est histologique et se définit par l'association d'une forme particulière de hyalinose segmentaire et focale très sévère avec rétraction ou collapsus du flocculus, d'une podocytose avec parfois des pseudo-croissants cellulaires, d'une dilatation microkystique des tubules et d'un œdème et d'une fibrose interstitiels associés à un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T CD8. L'étude en immunofluorescence est sans spécificité.

On incrimine un rôle direct de la réplication du virus au niveau des cellules épithéliales tubulaires et glomérulaires (podocytes) dans la pathogénie de la HIVAN (23).

Aucun essai contrôlé randomisé n'a été conduit pour le traitement de la HIVAN. Trois types de thérapeutiques sont ou ont été utilisés : les corticoïdes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et plus naturellement la gigathérapie anti-VIH.

La corticothérapie semble avoir des effets limités, non formellement démontrés et contradictoires. Certains auteurs concluent à un effet bénéfique, prolongé et sans risque (24). Lorsqu'elle est utilisée (à 1 mg/kg/j pendant 1 mois suivi d'une décroissance sur 3 à 6 mois), la corticothérapie permet la régression du syndrome néphrotique et la stabilisation de la fonction rénale. D'autres rapportent une augmentation des infections opportunistes, des effets indésirables et une rechute immédiate à l'arrêt de la corticothérapie (25, 26). En l'état actuel des connaissances, la corticothérapie n'est pas le traitement de première intention de l'HIVAN. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion semblent avoir un effet bénéfique démontré sur la progression de l'insuffisance rénale chronique et sur la survie des patients. Quarante-quatre patients présentant une HIVAN histologiquement prouvée et ayant une créatinine inférieure à 2 mg/dl ont été répartis en 2 groupes (groupe fosinopril 10 mg/j : 28 patients, et groupe contrôle : 16 patients) et suivis pendant 5 ans (étude non randomisée). Au terme du suivi, seul 1 des 28 patients du groupe fosinopril est arrivé en stade d'insuffisance rénale terminale contre tous les patients dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$), 90 % des patients du groupe fosinopril étaient en vie contre seulement 20 % des patients dans le groupe contrôle ($p < 0,001$) [27].

La gigathérapie anti-VIH devrait a priori avoir un effet bénéfique, mais cela ne pourra éthiquement être démontré. Une étude non randomisée a comparé la survie rénale chez les patients traités ($n = 26$) à celle chez les patients non traités ($n = 10$) [28]. Dans ce dernier groupe, 50 % des patients non traités ont perdu leur fonction rénale à 100 jours contre 400 jours pour les patients traités, ce qui laisse supposer un effet bénéfique de la gigathérapie sur l'évolutivité de la fonction rénale.

À l'heure actuelle, même en l'absence d'étude randomisée, il est recommandé de traiter les patients atteints de HIVAN par la gigathérapie quel que soit le degré d'insuffisance rénale (en adaptant la posologie pour les molécules à élimination rénale) couplée à un IEC ou à un sartan. En effet, la tension doit être maîtrisée avec un objectif tensionnel à 125/75, et le traitement antihypertenseur fera appel de préférence aux IEC ou aux sartans.

◆ *Autres glomérulopathies*

La HIVICK : HIV immune complex kidney disease

Dans une étude comparant des biopsies rénales provenant de 99 patients VIH positifs et de 48 patients VIH négatifs entre 2003 et 2004, des auteurs sud-africains retrouvent une inci-

dence de 27 % pour la HIVAN et de 21 % pour la HIVICK. Cette dernière est marquée par un tableau de néphropathie glomérulaire ressemblant à la HIVAN à quelques différences cliniques près : l'insuffisance rénale est moins marquée (créatininémie à 493 μmol versus 770 μmol pour la HIVAN), l'hypo-albuminémie est moins marquée (29 g versus 21 g pour la HIVAN) de même que la protéinurie (4,3 g/24 h versus 11,8 g/24 h pour la HIVAN). L'évolution de cette pathologie glomérulaire a causé 50 % de décès chez les patients sud-africains en 14 semaines (29).

Glomérulopathies à dépôts de complexes immuns

Il s'agit d'un groupe hétérogène comprenant : la glomérulonéphrite membranoproliférative, à dépôts mésangiaux d'IgA, postinfectieuse, extramembraneuse, mésangioproliférative, extracapillaire et pseudolupique (17, 30). Ces différentes atteintes représentent 25 à 35 % des patients VIH de race blanche, insuffisants rénaux chroniques (17, 31). L'évolution des glomérulonéphrites prolifératives liées au VIH est moins sévère, avec notamment une progression moins fréquente vers l'IRC terminale et un pronostic sous traitement meilleur que celui de la HIVAN. Comme au cours de la HIVAN, aucune étude randomisée à visée thérapeutique n'a été effectuée. Cependant, la gigathérapie joue un rôle majeur dans la prise en charge de ces néphropathies (32). L'efficacité de la corticothérapie dans ces formes semble inconstante.

Néphropathie pseudo-lupique

Il s'agit d'une atteinte glomérulaire survenant plusieurs mois ou années après le diagnostic du VIH caractérisée par un syndrome néphrotique impur et associée à une hypocomplémentémie fréquente sans anticorps anti-ADN. La ponction biopsie rénale retrouve une glomérulonéphrite proliférative endocapillaire diffuse avec parfois une prolifération extracapillaire associée à des dépôts d'IgA, IgG, IgM, de C3 et de C1q. Cette atteinte glomérulaire correspond à une forme sévère répondant inconstamment aux stéroïdes et à la gigathérapie avec une évolution parfois rapide (moins de 1 an) vers l'insuffisance rénale terminale, ainsi que l'a rapporté M. Haas (33) de 10 de ses 14 patients. Au moment du diagnostic, les facteurs de risque de la mauvaise évolution rénale étaient le taux de créatinine et de la protéinurie. De plus, 50 % de ces patients étaient co-infectés hépatite C. Au cours de cette étude, les patients co-infectés VIH/VHC avaient une néphropathie lupique de classe IV alors

que les patients VIH seul développaient plutôt une néphropathie lupique de classe III.

Autres glomérulopathies

Elles incluent les lésions glomérulaires minimales, l'atteinte amyloïde, les glomérulonéphrites fibrillaires ou immunotactoides et les glomérulopathies relatives aux co-infections par les virus de l'hépatite B, C ou par *Treponema pallidum*.

Néphropathies interstitielles aiguës

Avant la gigathérapie, les néphropathies interstitielles aiguës avaient pour principales causes les infections opportunistes et les néphropathies immuno-allergiques. Depuis l'instauration de la gigathérapie, le spectre étiologique de l'atteinte interstitielle a changé au profit de la iatrogénie, d'atteintes lymphomateuses et d'infiltrats inflammatoires en rapport avec les deux principales entités que sont le syndrome de restauration immunitaire (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* [IRIS]) et le syndrome d'infiltration lymphocytaire diffus (*Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome* [DILS]).

◆ IRIS

Il peut être d'expression immunologique telle que la sarcoïdose, ou infectieuse. L'IRIS "infectieux" est défini chez le patient VIH par la détérioration paradoxale d'une infection opportuniste préexistante, due à la restauration immunitaire marquée par une augmentation significative des lymphocytes CD4, associée à un contrôle virologique. L'atteinte rénale est une néphropathie interstitielle aiguë se traduisant par une IRA associée à une protéinurie nulle ou faible de type tubulaire et une leucocyturie aseptique. L'histologie rénale retrouve un infiltrat interstitiel granulomateux. Cette affection est traitée par les anti-infectieux associés à une corticothérapie (34, 35).

◆ DILS

C'est une prolifération des lymphocytes T CD8+ en réponse à certains antigènes du VIH infiltrant différents organes. Il s'agit le plus souvent de patients infectés par le VIH, traités au long cours par gigathérapie avec un contrôle virologique insatisfaisant et une atteinte systémique diffuse réalisant une atteinte rénale chronique et/ou aiguë, correspondant à une néphropathie interstitielle de

type Sjögren-like lymphoplasmocytaire CD8. Le DILS est plus fréquent chez les patients noirs et les patients porteurs des antigènes HLA DR-1, 5, 13 et DRw6 (36). Le traitement de cette affection nécessite le renforcement du traitement antirétroviral associé à une corticothérapie (36, 37).

◆ **Autres néphropathies interstitielles**

D'autres néphropathies interstitielles aiguës peuvent être rapportées (sarcoïdose, lymphome ou néphropathie interstitielle aiguë induite par les antirétroviraux). Le **tableau I** en résume les différentes caractéristiques cytologiques.

Néphropathies vasculaires

Avant la gigathérapie, la microangiopathie thrombotique (MAT) [syndrome hémolytique urémique, purpura thrombotique, thrombocytopenie] occupait le devant de la scène étiologique des atteintes vasculaires. Le diagnostic est biologique devant l'association d'une thrombopénie et d'une anémie hémolytique (haptoglobine effondrée, taux de LDH élevé, bilirubine non conjuguée élevée et réticulocytose) et mécanique (présence de schizocytes). Différentes étiologies étaient évoquées : virale (VIH, CMV), toxique (cocaïne, valaciclovir, interféron) [38-40].

Depuis la gigathérapie, l'incidence des MAT chez des patients infectés par le VIH a nettement diminué, laissant la place aux lésions macrovasculaires d'athérome, comme dans la population générale. En outre, l'intoxication tabagique est plus importante que dans la population générale, ce qui expose les patients infectés par le VIH à un risque cardiovasculaire accru (41, 42). Il est donc prévisible que de tels patients puissent développer une sténose athéromateuse de l'artère rénale à un âge plus jeune (43). Ainsi, la survenue d'une hypertension artérielle, notamment mal contrôlée, chez un patient VIH sous une trithérapie antihypertensive doit faire rechercher une sténose de l'artère rénale par la réalisation d'un doppler des artères rénales.

Néphrotoxicité médicamenteuse

Le **tableau II** (non exhaustif) résume les causes de néphrotoxicité médicamenteuse chez le patient VIH (44). La néphrotoxicité spécifique des antiré-

troviraux est résumée dans le **tableau III**. Trois points sur cette néphrotoxicité méritent une attention particulière :

- **IRA sous ritonavir.** Les rares cas d'IRA antérieurement décrits sous ritonavir administré à la dose de 400 mg x 2/j présentaient un profil d'IRA hémodynamique d'installation et de récupération rapide en l'espace d'une semaine. De nos jours, depuis que le ritonavir est utilisé comme booster, il n'a pas été rapporté de cas d'IRA.
- **Cristallurie, néphrolithiase et antirétroviraux.** L'indinavir est l'antirétroviral généralement responsable de cristallurie et de néphrolithiase. C'était le cas lorsque l'indinavir était utilisé à la dose de 800 mg x 3/j. Il était responsable de 20 % des cristalluries, de 4 à

Tableau I. Néphropathies interstitielles aiguës.

	IRIS	Sarcoïdose	DILS	Lymphome	NIA-ARV
Lymphoanormaux	-	-	-	+++	-
Infiltrat éosinophile	-	-	-	-	+++
Granulome	+	++	+	±	+
Infiltration CD4	+++	+++	-	±	+++
Infiltration CD8	-	-	+++	±	-

Daugas E, Plaisier E, Boffa JJ et al. Acute renal associated with immune restoration inflammatory syndrome. *Nature Clinical Practice. Nephrology* 2006;2(10):594-8.

Izzedine H, Brocheriou I, Martinez V et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome acute granulomatous interstitial nephritis. *AIDS* 2007;21:534-5.

Zafrany L, Coppo P, Dettwiller S et al. Nephropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Kidney International* 2007;72:219-24.

Izzedine H, Brocheriou I, Valantin MA et al. A case of acute renal failure associated with diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(2):110-4.

Tableau II. Néphrotoxicité médicamenteuse chez le patient VIH.

Prérénale	Dysfonction tubulaire	NTIA	MAT	Obstructive
IEC	Adéfovir	Aciclovir	Cocaïne	Aciclovir
Amphotéricine B	Aminoglycosides	Abacavir	Cyclosporine	Indinavir
Inhibiteurs COX-2	Amphotéricine B	Atazanavir	Interféron	Foscarnet
Cyclosporine	Cidofovir	Céphalosporines	Valaciclovir	Sulfadiazine
Diurétiques	Cocaïne	Cimétidine		Sulfonamides
Interféron	Foscarnet	Ciprofloxacine		
AINS	Pentamidine	Cocaïne		
	Ténofovir	Indinavir		
		AINS		
		Pénicilline		
		Rifampicine		
		Ritonavir		
		Sulfonamides		
		TMP-SMX		

Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug induced Nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med* 2002;69:289-312.

Tableau III. Néphrotoxicité des antirétroviraux.

Médicament	Anomalies rénales
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Abacavir	Néphropathie interstitielle aiguë (avec IRA) par réaction d'hypersensibilité, syndrome de Fanconi
Didanosine	Syndrome de Fanconi, IRA, acidose lactique, diabète insipide néphrogénique
Lamivudine	Acidose tubulaire et hypophosphorémie
Stavudine	Acidose tubulaire et hypophosphorémie
Zalcitabine	Non rapportée
Zidovudine	Non rapportée
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	
Névirapine	Non rapportée
Delavirdine	Non rapportée
Efavirenz	Cristallurie, lithiase rénale
Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse	
Ténofovir	IRA, syndrome de Fanconi, diabète insipide néphrogénique, dégradation chronique de la fonction rénale
Antiprotéases	
Amprénavir	Non rapportée
Atazanavir	Néphropathie interstitielle aiguë (avec IRA), cristallurie, lithiase rénale
Indinavir	IRA, IRC, cristallurie, lithiase rénale, nécrose papillaire, hypertension artérielle, atrophie rénale
Lopinavir	Hypertension artérielle
Nelfinavir	Lithiase rénale
Ritonavir	IRA, syndrome pancréatorénal
Saquinavir	IRA, syndrome pancréatorénal (en association avec le ritonavir)
Inhibiteur de fusion	
Enfuvirtide	Glomérulonéphrite membranoproliférative chez un patient diabétique

13 % des néphrolithiases et des rares cas d'insuffisance rénale chronique avec atrophie rénale (45, 46). Depuis son utilisation à une dose moindre, on assiste à une réduction importante du risque rénal.

➤ Avec un degré et une incidence nettement moindres, l'atazanavir est actuellement l'antirétroviral le plus souvent responsable des lithiases et des cristalluries (47-51). Les principaux facteurs de risque sont un pH urinaire supérieur ou égal à 5, une concentration plasmatique de l'atazanavir élevée et une co-infection par le virus de l'hépatite C. Enfin des cas anecdotiques de cristallurie ont été rapportés avec le nelfinavir et l'efavirenz (52).

➤ Ténofovir. Le ténofovir est, à l'heure actuelle, l'antirétroviral qui pose le plus de problèmes néphrologiques. La prévalence de sa néphrotoxicité varie de 0 à 0,9 % selon les études. Trois études randomisées en double aveugle rapportent une fréquence identique des effets indésirables rénaux sous ténofovir versus placebo ou autres antirétroviraux. C'est le cas de l'étude 902 avec 189 patients suivis pendant

24 semaines (53), de l'étude 903 avec 602 patients suivis pendant 144 semaines (55) et de l'étude 907 avec 550 patients suivis pendant 24 semaines (55). Les études prospectives ont évalué la fréquence de la toxicité à 0,39 % chez 1286 patients suivis pendant 48 semaines (56) et à 0,3 % chez 948 patients (57). C'est au cours des études rétrospectives que la prévalence la plus élevée est notée. Dans la cohorte de Chelsea et Westminster, 0,9 % des 1058 patients traités par ténofovir ont présenté une créatinine à 120 µmol/l à un moment donné de l'évolution (58). L'utilisation du ténofovir est associée à la survenue de tubulopathie proximale, avec ou sans IRA, et de diabète insipide néphrogénique. D'autre part, le ténofovir est une cause d'hypophosphorémie isolée et, plus encore, d'une dégradation progressive de la clairance de la créatinine.

◆ **Tubulopathie proximale**

Le ténofovir est responsable de tubulopathie proximale. Une cinquantaine de cas sont rapportés dans la littérature pour plus de 300 000 patients traités, confirmant ainsi la prévalence de moins de 1 % de la néphrotoxicité du ténofovir. La tubulopathie survient en moyenne après 6 mois de traitement (de 1 à 23 mois). Elle est marquée par une atteinte partielle ou complète réalisant ainsi un syndrome de Fanconi associant hypophosphorémie, glucosurie normoglycémique, acidose hypokaliémique et hypo-uricémie. La normalisation du tableau clinique est obtenue après 4 semaines, en moyenne, d'arrêt du traitement (de 1 à 10 semaines) [59]. Associés à une tubulopathie proximale, quelques rares cas de syndrome polyuropolydipsique, en rapport avec un diabète insipide néphrogénique, ont été rapportés. Lors de la survenue de la tubulopathie proximale, la moitié, voire les trois quarts des patients peuvent développer une IRA réversible à l'arrêt du traitement (59). Cependant, les patients peuvent la développer une IRA en dehors du contexte de tubulopathie proximale (60).

Le ténofovir a une élimination exclusivement rénale, par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Le ténofovir plasmatique pénètre dans la cellule tubulaire proximale par son pôle basolatéral par le biais des transporteurs *human Organic Anion Transporter* (hOAT) 1 et 3. Il est ensuite sécrété de la cellule dans la lumière du tubule proximal par le biais des transporteurs *Multidrug Resistance Protein* (MRP) 2 et 4 (figure 3). Tout mécanisme favorisant l'accumulation du ténofovir (par exemple, un défaut génétique ou un acquis du fonctionnement de MRP 2 ou 4) dans la cellule épithéliale peut être responsable de sa toxicité.

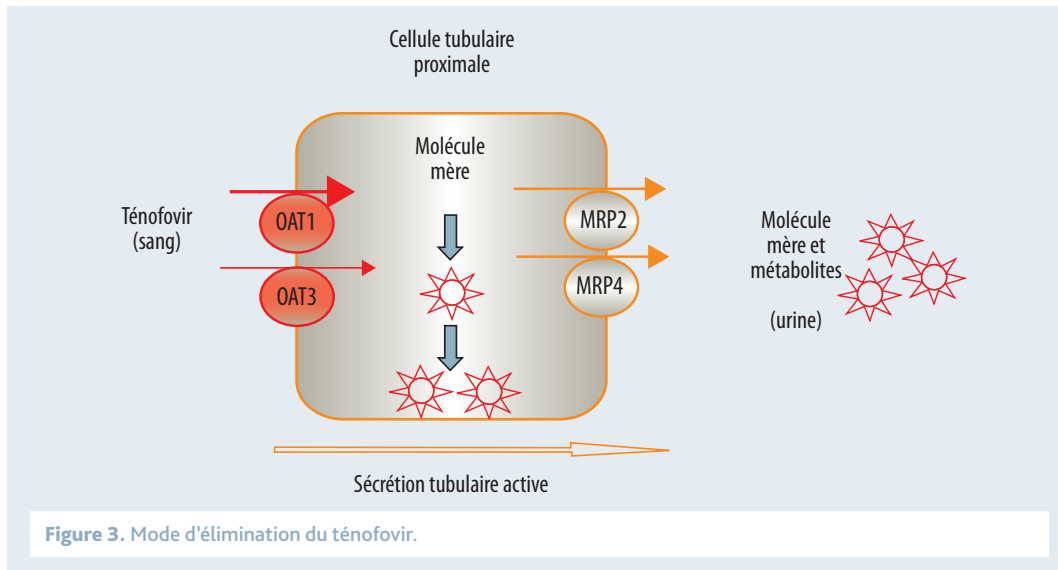


Figure 3. Mode d'élimination du ténofovir.

◆ Hypophosphorémie

La découverte d'une hypophosphorémie isolée chez un patient sous ténofovir ne doit pas forcément aboutir au diagnostic d'hypophosphorémie induite par le ténofovir et conduire à l'arrêt du médicament. En effet, l'incidence de l'hypophosphorémie n'est pas supérieure sous ténofovir comparativement à celles sous placebo (étude 910, 653 patients), sous stavudine (étude 903, 592 patients), ou sous AZT (étude 934, 511 patients) [61-63]. Dans une étude prospective comparant 4 groupes de patients, sous gigathérapie avec ténofovir (groupe A, 110 patients), sans ténofovir (groupe B, 88 patients), naïfs de traitement antirétroviral (groupe C, 51 patients) et traités par antirétroviraux sans gigathérapie et sans ténofovir (groupe D, 19 patients), S.L. Day et al. ne trouvent pas de surrisque d'hypophosphorémie chez les patients sous ténofovir : 10 % (groupes C et D) versus 22,7 % (groupe B) versus 30,7 % (groupe A). Ainsi, 10 à 20 % des patients infectés par le VIH, non traités ou traités par une mono- ou une gigathérapie ne contenant pas de ténofovir, présentent une hypophosphorémie. Il semble donc important de faire le bilan de l'hypophosphorémie avant d'incriminer le ténofovir, même si au cours de cette étude, plus de patients traités par le ténofovir présentaient une hypophosphorémie. Les facteurs de risque d'apparition d'une hypophosphorémie étaient, dans cette étude, l'utilisation de la gigathérapie et sa durée, l'utilisation du lopinavir, l'ancienneté de l'infection VIH et l'existence de médicaments néphrotoxiques (64). Dans une analyse prospective longitudinale de 29 patients VIH sous ténofovir pendant 6 mois, il

n'est noté aucune augmentation du pourcentage de patients hypophosphorémiques comparativement à l'inclusion : 28 % après 6 mois de traitement sous ténofovir versus 30 % à l'inclusion (65).

◆ Dégradation progressive de la fonction rénale sous ténofovir

Il est important de distinguer deux groupes de patients : ceux qui ont fait une IRA sous ténofovir et ceux qui n'en ont jamais présenté.

Parmi les patients avec une IRA sous ténofovir (+ ritonavir ± lopinavir) rapportés par A.E. Zimmermann, 20 % ont présenté une récupération incomplète du débit de filtration glomérulaire (60).

Concernant les patients n'ayant jamais développé d'IRA sous ténofovir, l'analyse de la cohorte de l'hôpital John-Hopkins (66) [soit entre 2001 et 2003, 419 patients traités par ténofovir versus 362 patients traités par d'autres inhibiteurs de la transcriptase inverse avec une durée de suivi médiane de 330 jours] montre une baisse de 10 ml/mn de la clairance de la créatinine sous ténofovir ; baisse significative qui n'a cependant pas conduit à des arrêts thérapeutiques. L'analyse de l'étude 903E (ténofovir + lamivudine et efavirenz) ne note aucune différence dans la clairance de la créatinine entre le début et après 5 ans de traitement quelle que soit la méthode utilisée (Cockcroft et Gault, DFG médian : 122 ml/mn ; MDRD, DFG médian : 117 ml/mn) [67]. Cependant, quand on compare le DFG des patients traités d'emblée par le ténofovir à ceux initialement traités par la stavudine pendant 3 ans ensuite remplacée par le ténofovir, on observe une baisse de la clairance de la créatinine de 10 ml/mn sur les

2 ans sous ténofovir passant de 124 à 115 ml/mn par la méthode aMDRD et de 126 à 117 ml/mn par la méthode de Cockcroft et Gault (68). Cette baisse de la clairance de la créatinine sous ténofovir semble être le fait de patients avec facteurs de risque rénal tels que les patients présentant une insuffisance rénale modérée à l'inclusion, les patients hypertendus ou diabétiques (69). Cependant, quelles que soient les études réalisées sous ténofovir (avec les inhibiteurs de protéase, Abbott 418, BMS 045, JSK, ou avec l'efavirenz GS-903, GS-939) ou lors des cohortes Recover, Chelsea ou Chorus, les arrêts thérapeutiques pour néphrotoxicité au ténofovir ne dépassent pas 2 %.

En conclusion, la prévalence de la néphrotoxicité du ténofovir peut être raisonnablement évaluée à 0,9 %. Le ténofovir est responsable de tubulopathies proximales associées ou non à un diabète insipide néphrogénique et à des insuffisances rénales aiguës dont la récupération est, le plus souvent, totale à l'arrêt du traitement. L'existence d'une hypophosphorémie isolée ne doit pas être rattachée d'emblée à l'utilisation du ténofovir et nécessite une enquête étiologique sur ce désordre ionique. Le ténofovir peut être responsable d'insuffisance rénale chronique, notamment chez les patients ayant développé au préalable une insuffisance rénale aiguë. Au long cours, il peut abaisser la clairance de la créatinine d'environ 10 ml/mn après 2 ans de traitement.

Hypertension artérielle secondaire à l'usage des antirétroviraux

La prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients infectés par le VIH reste peu claire. Les estimations suggèrent que cette prévalence, avant l'introduction de la gigathérapie, était similaire à celle de la population générale (entre 20 et 25 %) [70]. L'étude DAD a évalué les données de 17 852 sujets durant la période de gigathérapie et a observé que plus de 18 % de cette population était hypertendue (71). Une étude incluant 444 patients traités par gigathérapie pendant une durée moyenne de 13,5 mois avec mesure de la pression artérielle, avant et pendant la mise sous gigathérapie (au moins 3 mesures de pression artérielle avant et pendant la gigathérapie), retrouve une augmentation de la pression artérielle systolique ou diastolique de plus de 10 mmHg ou l'existence d'une hypertension artérielle de novo chez 21 % des patients. Outre l'infection virale mal contrôlée, le facteur de risque d'hypertension arté-

rielle, en analyse multivariée, était l'utilisation du lopinavir et/ou du ritonavir avec un risque de 2,5 ($p = 0,03$) [72]. Cette association entre inhibiteur de protéase et hypertension artérielle avait déjà été rapportée avec l'indinavir (73). Ainsi, l'apparition d'une hypertension artérielle chez un patient VIH doit orienter le clinicien vers deux causes possibles : une cause médicamenteuse par le biais des antiprotéases ou le développement d'une sténose de l'artère rénale. Les modifications du mode de vie paraissent indispensables lors de la prise en charge de l'hypertension artérielle et sont recommandées chez tous les patients hypertendus. Les modifications appropriées du style de vie incluent l'adoption du plan DASH (74), c'est-à-dire un régime riche en fruits et végétaux, et pauvres en aliments gras avec une réduction de leur contenu en cholestérol saturable. Une activité aérobie régulière et la limitation de la consommation d'alcool à moins de deux verres par jour pour l'homme et moins d'un verre par jour pour la femme sont également conseillées. Si le patient continue malgré tout à être hypertendu, un traitement médicamenteux doit être instauré et le clinicien doit prendre en considération les conditions de comorbidité dans cette décision de traitement antihypertenseur. La néphropathie liée au VIH est une condition particulière de comorbidité. Du fait de la néphropathie VIH, caractérisée par une protéinurie, ou d'une maladie rénale évidente, l'objectif tensionnel doit être inférieur à 130/80 mmHg. Ainsi les IEC doivent être considérés comme le traitement de première intention chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 2 mg/dl et sans évidence d'hyperkaliémie.

En pratique, il existe très peu de contre-indication des différentes classes de médicaments antihypertenseurs dans le traitement du patient VIH recevant une gigathérapie. Cependant, les inhibiteurs calciques doivent être évités du fait de leur interaction potentielle avec les inhibiteurs de protéase. Par exemple, l'augmentation de la concentration plasmatique de l'inhibiteur calcique lors de l'utilisation concomitante de ritonavir ou d'atazanavir expose à une hypertension artérielle et à une bradycardie (75). Les deux médicaments doivent donc être monitorés très sérieusement si cette classe de traitement antihypertenseur est utilisée. Le taux plasmatique du bêtabloquant est également connu pour être altéré chez le patient recevant des inhibiteurs de protéase. Par exemple, les taux d'aténolol sont augmentés avec l'atazanavir, et l'effet bêtabloquant du métoprolol peut être augmenté avec le ritonavir (75, 76). La néphrolithiase est une complication établie du traitement par l'indinavir. La déshydratation étant un facteur de risque connu de



Tableau IV. Adaptation posologique des antirétroviraux selon la clairance de la créatinine.

Médicament	Dose standard (p.o.)	Dose chez le patient IR et/ou en hémodialyse		
Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse				
Abacavir	300 mg x 2/j	L'ajustement des doses chez les patients insuffisants rénaux ne semble pas nécessaire. HD*		
Didanosine (comprimés)	125 mg x 2/j si poids < 60 kg 200 mg x 2/j si poids ≥ 60 kg	CICr (ml/mn) ≥ 60 30-59 10-29 < 10 HD**	Poids ≥ 60 kg 200 mg x 2 100 mg x 2 ou 200 mg/j 150 mg/j 100 mg/j 100 mg/j	Poids < 60 kg 125 mg x 2/j 75 mg x 2 ou 150 mg/j 100 mg/j 75 mg/j 75 mg/j
Didanosine (capsules)	250 mg à 400 mg/j, selon le poids	CICr (ml/mn) ≥ 60 30-59 10-29 < 10 HD**	Wt ≥ 60 kg 400 mg/j 200 mg/j 125 mg/j 125 mg/j	Wt < 60 kg 250 mg/j 125 mg/j 125 mg/j
Emtricitabine	200 mg/j	CICr (ml/mn) ≥ 50 30-49 15-29 < 15 HD	200 mg/j 200 mg toutes les 48 h 200 mg toutes les 72 h 200 mg p.o. toutes les 96 h 200 mg toutes les 96 h, à donner après la dialyse	
Lamivudine	150 mg x 2 ou 300 mg/j	CICr (ml/mn) ≥ 50 30-49 15-29 5-14 HD**	150 mg x 2 ou 300 mg/j 150 mg/j 150 mg 1 ^{re} dose, puis 100 mg/j 150 mg 1 ^{re} dose, puis 50 mg/j 150 mg 1 ^{re} dose, puis 25 à 50 mg/j	
Stavudine	20 à 40 mg x 2 /j, selon le poids	CICr (ml/mn) ≥ 50 26-49 10-25 HD**	Poids ≥ 60 kg 40 mg x 2/j 20 mg x 2/j 20 mg/j 20 mg/j	Poids < 60 kg 30 mg x 2/j 15 mg x 2/j 15 mg/j 15 mg/j
Ténofovir	300 mg/j	CICr (ml/mn) ≥ 50 30-49 10-29 HD**	300 mg/j 300 mg toutes les 48 h 300 mg x 3/sem. 300 mg par semaine	
Zalcitabine	0,75 mg x 3/j	CICr (ml/mn) ≥ 40 10-39 < 10 HD**	0,75 mg x 3/j 0,75 mg x 2/j 0,75 mg/j 0,75 mg/j	
Zidovudine	200 mg x 3/j	CICr (ml/mn) ≥ 50 30-49 10-29 HD*	200 mg x 3/j 200 mg x 3/j 100 mg x 3/j 100 mg x 3/j	
Combivir® (zidovudine/lamivudine)	1 cp/j	Donner les composants séparément et adapter à la fonction rénale		
Kivexa® (abacavir/lamivudine)	1 cp/j	Donner les composants séparément et adapter à la fonction rénale		
Trizivir® (zidovudine/lamivudine/abacavir)	1 cp/j	Donner les composants séparément et adapter à la fonction rénale		
Truvada® (emtricitabine/ténofovir)	1 cp/j	CICr (ml/mn) ≥ 50 30-49 < 30	1 cp/j 1 cp toutes les 48 h	Donner les composants séparément et adapter à la fonction rénale
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse				
Delavirdine	400 mg x 3/j	Pas d'adaptation posologique		
Efavirenz	600 mg/j	Pas d'adaptation posologique, HD*		
Névirapine	200 mg x2/j	Pas d'adaptation posologique, HD**		
Antiprotéases				
Amprénavir	Voir fosamprénavir			
Atazanavir	400 mg/j, ou 300 mg/j avec le ritonavir 100 mg/j	Pas d'adaptation posologique, HD*		
Fosamprénavir	1400 mg/j, ou 1400 mg/j avec 200 mg ritonavir/j, ou 700 mg x 2/j avec ritonavir 100 mg x 2/j	Pas d'adaptation posologique		
Indinavir	800 mg x 3/j	Pas d'adaptation posologique, HD*		
Lopinavir/ritonavir	400 mg/100 mg x 2/j	Pas d'adaptation posologique, HD*		
Nelfinavir	750 mg x 3/j	Pas d'adaptation posologique, HD**		
Ritonavir	600 mg x 2/j	Pas d'adaptation posologique, HD*		
Saquinavir	600 mg x 3/j avec 100 mg ritonavir x 2/j	Pas d'adaptation posologique, HD*		
Saquinavir (capsules)	1,200 mg x 3/j	Pas d'adaptation posologique, HD*		
Tipranavir	500 mg x 2/j avec 200 mg ritonavir x2/j	Pas d'adaptation posologique		
Inhibiteur de fusion				
Enfuvirtide	90 mg s.c. x 2/j	Pas d'adaptation posologique		

Liste des abréviations : CICr = clairance de la créatinine; HD = hémodialyse; s.c. = sous-cutanée (injection).

HD* : le médicament peut être administré indépendamment de la séance de dialyse; HD** : le médicament doit être administré après la séance de dialyse.

▶▶▶ lithiases rénales, les diurétiques doivent être utilisés avec une extrême prudence en association avec de l'indinavir ou de l'atazanavir ; boire au moins trois à quatre litres d'eau par jour est recommandé chez de tels patients.

La survie des patients infectés par le VIH est actuellement prolongée grâce à l'effet sans cesse amélioré du traitement antirétroviral. Les cliniciens en charge des patients infectés par le VIH ont maintenant d'autres responsabilités incluant la prise en compte des facteurs de risque cardiovasculaire et le traitement efficace de l'hypertension artérielle par les interventions sur le style de vie et les médicaments antihypertenseurs.

Adaptation posologique des antirétroviraux chez l'insuffisant rénal chronique

Il est malheureusement encore fréquent de constater qu'un traitement antirétroviral a été arrêté du fait d'une altération de la fonction rénale. Bien au contraire, en dehors d'un lien de causalité entre l'insuffisance rénale et le traitement antirétroviral, celui-ci devrait plutôt être recommandé chez de tels patients sous réserve d'une adaptation posologique. En pratique, la prescription des inhibiteurs nucléosidiques et de l'inhibiteur nucléotidique (ténofovir)

de la transcriptase inverse nécessite une adaptation posologique. La posologie des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs des protéases reste identique à celle du sujet à fonction rénale normale (**tableau IV**) [77].

Conclusion

Vingt ans après les premières descriptions d'une atteinte rénale chez les patients infectés par le VIH, il reste un long chemin à parcourir pour une meilleure interprétation de l'impact de la maladie rénale et un meilleur traitement. La maladie rénale liée au VIH est en augmentation (78) malgré une incidence annuelle de la néphropathie liée au VIH stable depuis les années 1995 (9). Parmi les patients infectés par le VIH, 30 % ont une anomalie rénale (11). La dysfonction rénale est un facteur indépendant de mortalité (1) et elle est le plus souvent asymptomatique (si on ne la cherche pas, on ne la trouve pas !). La maladie rénale a pourtant des implications sur la posologie et la toxicité des médicaments (77). Son diagnostic précoce devrait permettre l'identification des patients à risque élevé de progression de la maladie rénale mais aussi d'hospitalisation et de mortalité. C'est dire l'intérêt de la collaboration étroite entre les néphrologues et les cliniciens en charge de l'infection par le VIH. ■

Références bibliographiques

1. Szczech LA, Hoover D, Cai X et al. The association between renal disease and outcomes among HIV-infected women taking and not taking antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1199-206.
2. Shahinian V, Rajaraman S, Borucki M et al. Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:884-8.
3. Eggers PW, Kimmel PL. Is there an epidemic of HIV infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2477-85.
4. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61:195-202.
5. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *JAIDS* 2003;32:203-9.
6. Gardner LI, Klein RS, Szczech LA et al. Rates and risk factors for overall and specific condition-associated hospitalizations in HIV-infected women. *JAIDS* 2003;34:320-30.
7. 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* 2006;20:561-5.
8. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ Jr, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005;67:1526-31.
9. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2412-20.
10. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines. National Kidney Foundation Web site. Available at: www.kidney.org. Consulté en juillet 2009.
11. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA 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* 2005;40:1559-85.
12. Winston JA, Klotman ME, Klotman PE. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int* 1999;55:1036-40.
13. Michel C, Dosquet P, Ronco P, Mougenot B, Viron B, Mignon F. Nephropathy associated with infection by human immunodeficiency virus: a report of 11 cases including 6 treated with zidovudine. *Nephron* 1992;62:434-40.
14. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:373-7.
15. Poignet JL, Desassis JF, Chanton N et al. Prevalence of HIV infection in dialysis patients: results of a national multicenter study. *Nephrologie* 1999;20:159-63.
16. Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Tourret J et al. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int* 2005;67:1509-14.
17. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:138-52.
18. Ross MJ, Klotman PE. Recent progress in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2997-3004.
19. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004;18:541-6.
20. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001;344:1979-84.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur notre site : www.edimark.fr