



# VIH: défis actuels pour le néphrologue

S. de Lucia/unité VIH  
Colloque de néphrologie  
17.10.14

# Plan de présentation

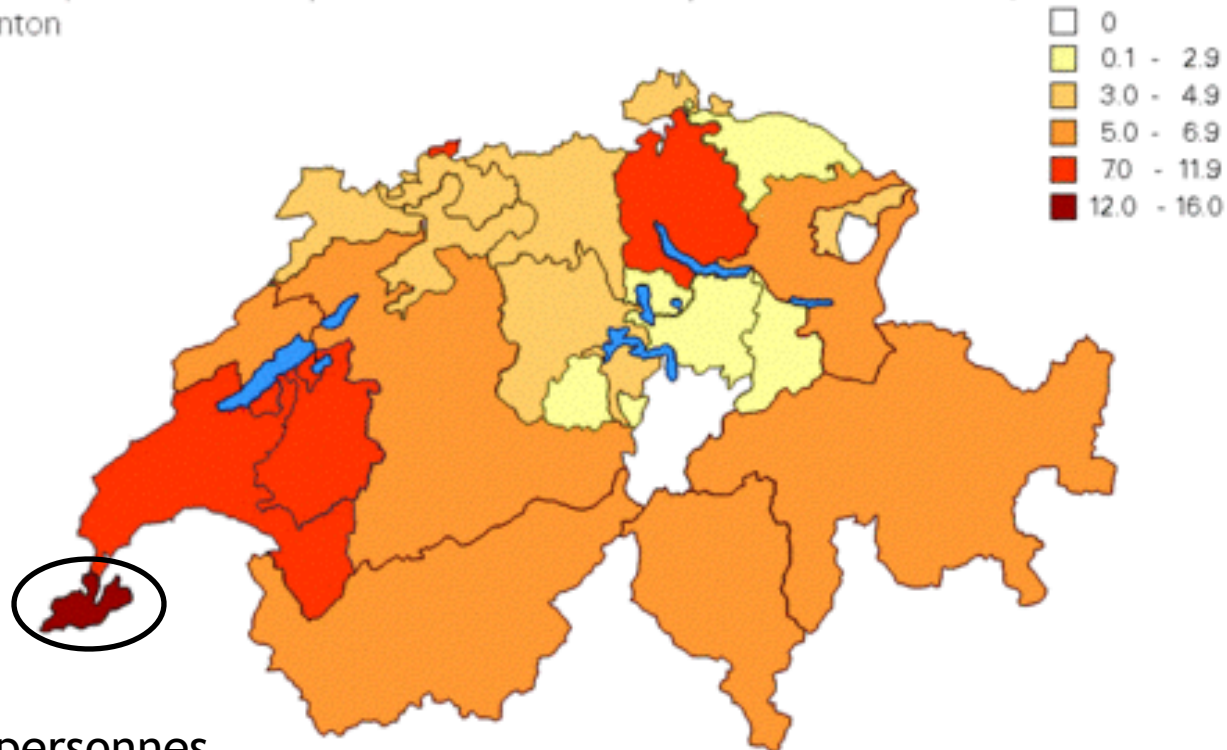
- Un peu d'épidémiologie du VIH
- Rappel du cycle réplicatif et des cibles des ARV
- Traitement ARV en 2014
- Le cas particulier de la néphrotoxicité du TDF
- Molécules du proche avenir
- HTA chez le patient VIH
- Conduite à tenir en cas d'AKI ou IRC chez patient VIH+

# Epidémiologie



## HIV in Switzerland

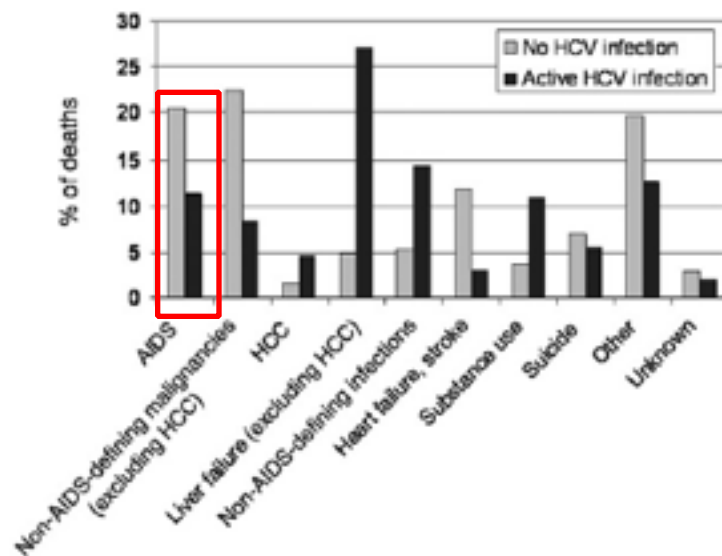
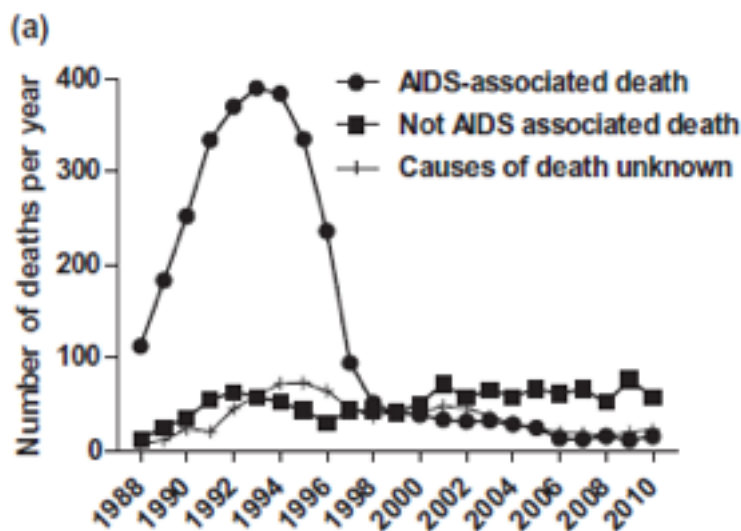
Laboratory notifications of positive HIV-Tests in 2012 per 100'000 residents, by canton



- 4'000-4'500 personnes infectées à Genève
- 60-80 nouvelles infections/an

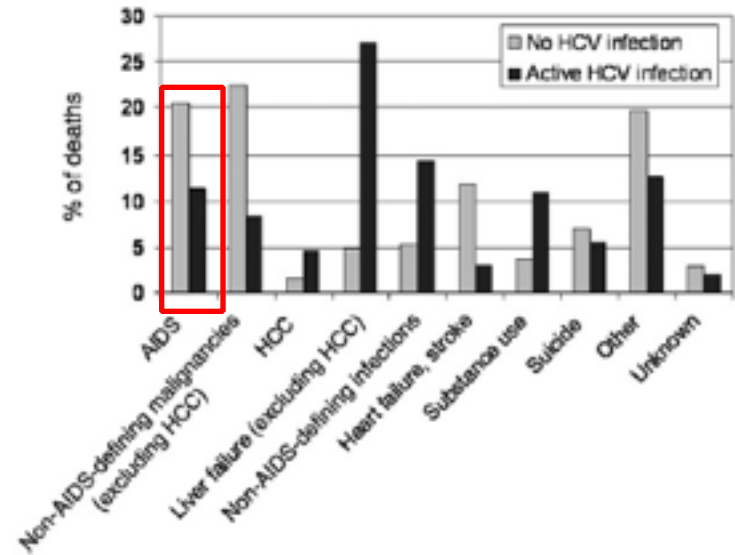
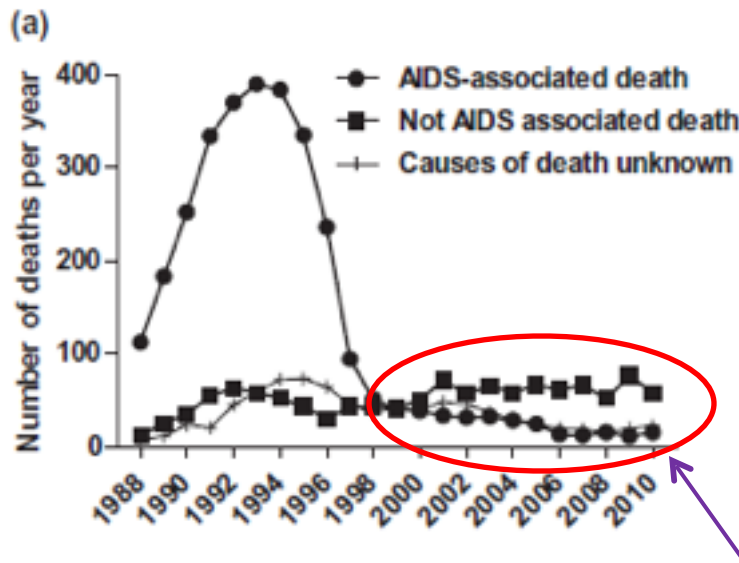
**ORIGINAL RESEARCH**

# Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study\*



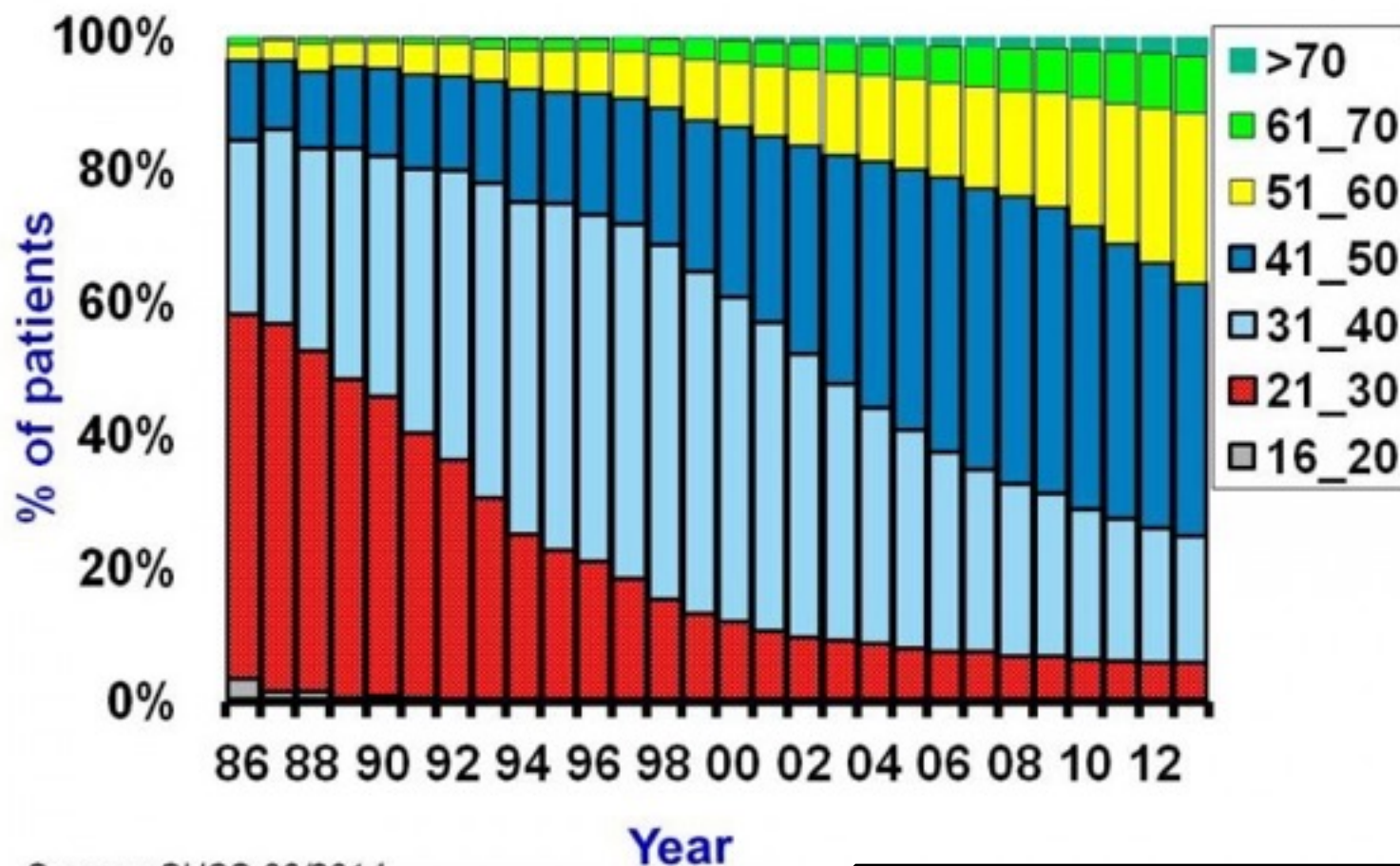
**ORIGINAL RESEARCH**

# Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study\*



On ne meurt plus du SIDA, mais...

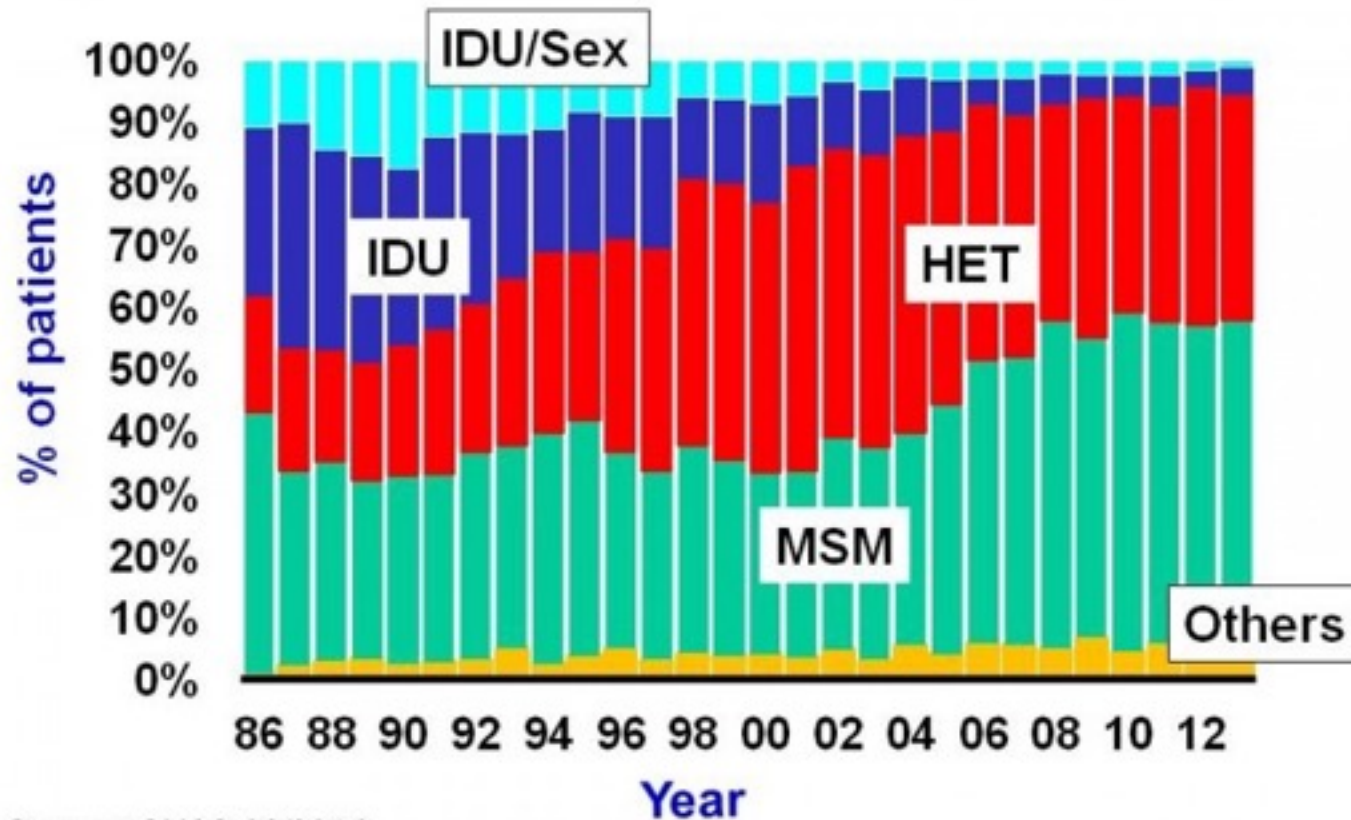
Figure 19: Age distribution of active patients by year in the SHCS, 1986-2013



Source : SHCS 06/2014

...on vieillit avec le VIH

Figure 4: Distribution of patients registered in the SHCS by presumed mode of infection, 1986-2013



Source : SHCS 06/2014

Probable diminution à attendre de la prévalence de la co-infection VIH-VHC

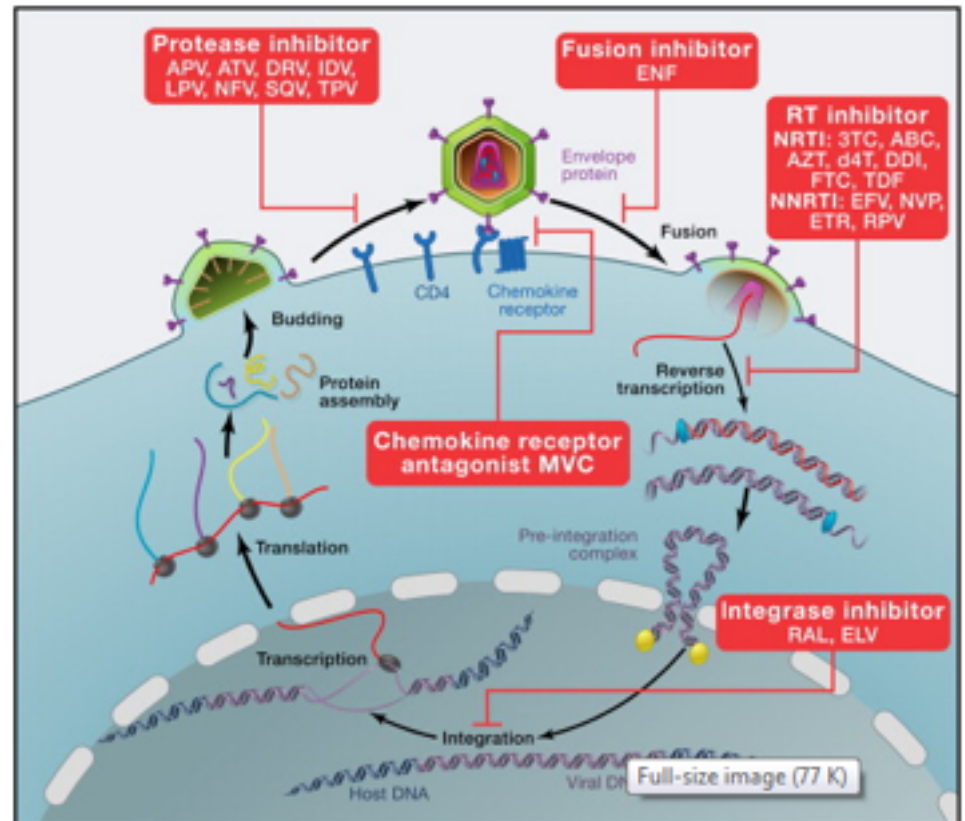
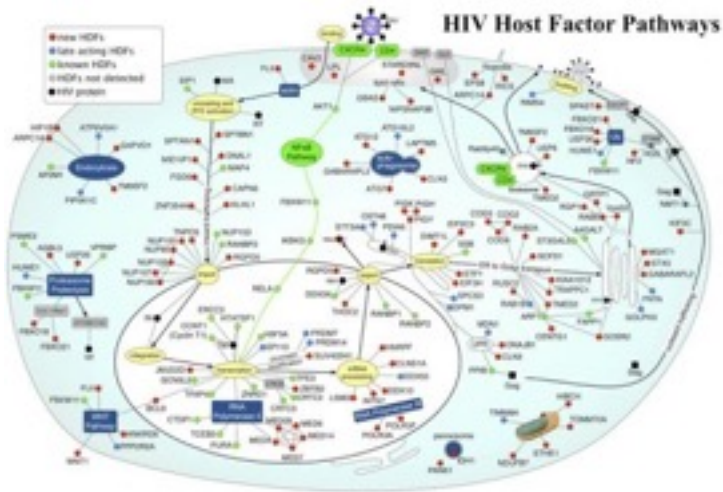
# Anti-rétroviraux



## et leurs cibles



# Cycle réplcatif du VIH



# Anti-rétroviraux per os\*

## en 2014

21 molécules  
7 combinaisons  
fixes  
(dont 4 sont  
des  
trithérapies)

\* T-20 (enfuvirtide), Fuzéon ®, SC

Generic name	Trade name	Formulation	Standard adult dose	PKing	Major side-effects	Food restrictions
<b>Single-tablet combinations</b>						
<b>Abacavir / zidovudine / lamivudine</b>	<b>Atripla</b>	Tablet containing 300mg abacavir and 300mg zidovudine and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See Abacavir, zidovudine and lamivudine	Take with evening meal, preferably at bedtime
<b>Didanosine / abacavir / zidovudine / lamivudine</b>	<b>Isentrop</b>	Tablet containing 200mg didanosine, 300mg abacavir, 300mg zidovudine and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See Didanosine, abacavir, zidovudine, lamivudine, and lamivudine Nausea, diarrhea, abnormal dreams, headache, fatigue, dizziness, drowsiness, and lactic acidosis Nervousness, insomnia, depression, loss of appetite, weight loss, problems with concentration	Take with food
<b>Efavirenz / zidovudine / lamivudine</b>	<b>Stribild</b>	Tablet containing 300mg efavirenz, 300mg zidovudine and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See Efavirenz, zidovudine and lamivudine	Take with food
<b>Fixed-dose combinations</b>						
<b>Abacavir / lamivudine</b>	<b>Emvira</b>	Tablet containing 300mg abacavir and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See abacavir and lamivudine	Take with or without food
<b>Abacavir / lamivudine / didanosine</b>	<b>Tylen</b>	Tablet containing 300mg abacavir, 300mg lamivudine and 200mg didanosine	One tablet once a day	2	See abacavir, lamivudine and didanosine	Take with or without food
<b>Lamivudine / zidovudine</b>	<b>Trinivir</b>	Tablet containing 300mg zidovudine and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See zidovudine and lamivudine	See zidovudine and lamivudine
<b>Lamivudine / zidovudine</b>	<b>Combivir</b>	Tablet containing 300mg zidovudine and 300mg lamivudine	One tablet twice a day	2	See lamivudine and zidovudine	Take with or without food
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</b>						
<b>Abacavir</b>	<b>Abava</b>	300mg tablet	300mg twice a day	2	See abacavir	Take with or without food
<b>Zidovudine</b>	<b>Retrovir</b>	300mg tablet	300mg twice a day	1	See zidovudine	Take with or without food
<b>Lamivudine</b>	<b>3TC</b>	300mg tablet	300mg twice a day	1	See lamivudine	Take with or without food
<b>Didanosine</b>	<b>ddI</b>	200mg and 250mg tablets	200mg twice a day	2	See didanosine	Take with or without food
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</b>						
<b>Lamivudine</b>	<b>3TC</b>	300mg tablet	300mg once a day	1	See lamivudine	Take with food
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</b>						
<b>Delamanvir</b>	<b>Sivdeno</b>	300mg tablet and 300mg granules	300mg once a day	1 or 2	See delamanvir	See delamanvir
<b>Etravirine</b>	<b>Intelence</b>	200 and 250mg tablets	200mg twice a day	2 or 4	See etravirine	Take with food
<b>Nevirapine</b>	<b>Nevirapine</b>	300mg tablet	300mg once a day for 14 days then 300mg twice a day	2	See nevirapine	Take with or without food
<b>Nevirapine</b>	<b>Viramava</b>	400mg tablet	400mg once a day after introduction of zidovudine and lamivudine	1	See nevirapine	See nevirapine
<b>Efavirenz</b>	<b>Sustiva</b>	300mg tablet	300mg once a day	1	See efavirenz	Take with food
<b>Protease inhibitors</b>						
<b>Atazanavir</b>	<b>Atripla</b>	300 and 400mg tablets	300mg with 300mg zidovudine and 300mg lamivudine once a day	2 or 3	See atazanavir	Take with food
<b>Dolutegravir</b>	<b>Tivicay</b>	500 and 750mg tablets	500mg with 300mg zidovudine and 300mg lamivudine once a day	2 or 3	See dolutegravir	Take with food
<b>Rampridivir</b>	<b>Prezista</b>	300mg tablet	300mg with 300mg zidovudine twice a day	4	See rampridivir	Take with or without food
<b>Islatravir</b>	<b>Islatravir</b>	300mg tablet	300mg once a day	2	See islatravir	Take with or without food
<b>Maraviroc</b>	<b>MVC</b>	300mg tablet	300mg twice a day	2 or 4	See maraviroc	Take with or without food
<b>Tyrosinase</b>	<b>Aptivuo</b>	300mg granules	300mg with 300mg zidovudine twice a day	2	See tyrosinase	Take with food
<b>CCR5 inhibitor</b>						
<b>Maraviroc</b>	<b>MVC</b>	300 and 600mg tablets	300mg twice a day	2 or 4	See maraviroc	Take with or without food
<b>Integrase inhibitors</b>						
<b>Dolutegravir</b>	<b>Tivicay</b>	500mg tablet	500mg once a day or 250mg twice a day if taken with zidovudine and lamivudine or 250mg twice a day with zidovudine and lamivudine	1 or 2	See dolutegravir	Take with or without food
<b>Elvitegravir</b>	<b>Stribild</b>	500mg tablet	500mg once a day with abacavir, zidovudine and lamivudine	1	See elvitegravir	Take with food
<b>Raltegravir</b>	<b>Isentrop</b>	400mg tablet	400mg once a day	2	See raltegravir	Take with or without food

# TTT initial recommandé






Guinelines EACS oct. 2013

A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B<sup>(\*\*)</sup>

A	B	Remarks
<b>NNRTI</b>		
<b>NRTI <u>(backbone)</u></b>		
EFV <sup>(i)</sup> RPV <sup>(ii)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ABC/3TC co-formulated TDF/FTC co-formulated EFV/TDF/FTC co-formulated RPV/TDF/FTC co-formulated
<b>PI/r</b>		
ATV/r <sup>(iv)</sup> DRV/r <sup>(iv)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
<b>INSTI</b>		
EVG + COBI	FTC/TDF	EVG/COBI/FTC/TDF co-formulated <sup>(ix)</sup>
RAL	TDF/FTC or ABC/3TC	RAL: 400 mg bd

# NRTIs/NtRTI






## Composent le backbone

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)							
<b>Abacavir</b>	Ziagen		300mg tablet	300mg twice a day or 600mg once a day	2	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, diarrhoea, fever, headache, abdominal pain, tiredness, loss of appetite <b>Rare:</b> Hypersensitivity reaction, lactic acidosis	Take with or without food
<b>Emtricitabine</b>	Emtriva		200mg capsule	200mg once a day	1	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, headache, raised creatine kinase levels, skin darkening <b>Rare:</b> Lactic acidosis, liver damage	Take with or without food
<b>Lamivudine</b>	Epivir		150* and 300mg tablets	150mg twice a day or 300mg once a day	2 1	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, diarrhoea, headache, abdominal pain, hair loss, fever, insomnia (difficulty sleeping), rash, tiredness, joint pain <b>Rare:</b> Lactic acidosis, liver damage	Take with or without food
<b>Zidovudine</b>	Retrovir		100 and 250mg* capsules	250mg twice a day	2	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, fatigue, headache, dizziness, weakness, muscle pain, loss of appetite, fever <b>Rare:</b> Blood disorders, lipodystrophy, lactic acidosis	Take with or without food
Nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NtRTI)							
<b>Tenofovir</b>	Viread		245mg tablet	245mg once a day	1	<b>Common:</b> Nausea, vomiting, diarrhoea, flatulence, dizziness, low blood phosphate levels, weakness, rash, headache, stomach pains, fatigue, bloating <b>Rare:</b> Kidney problems, bone thinning	Take with food







# Fixed-dose combinations

Fixed-dose combinations							
<b>Abacavir / lamivudine</b>	Kivexa		Tablet comprising 600mg abacavir and 300mg lamivudine	One tablet once a day	1	See abacavir and lamivudine	Take with or without food
<b>Abacavir / lamivudine / zidovudine</b>	Trivir		Tablet comprising 300mg abacavir, 150mg lamivudine and 300mg zidovudine	One tablet twice a day	2	See abacavir, lamivudine and zidovudine	Take with or without food
<b>Emtricitabine / tenofovir</b>	Truvada		Tablet comprising 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See emtricitabine and tenofovir	Best taken with food, but can be taken on an empty stomach
<b>Lamivudine / zidovudine</b>	Combivir		Tablet comprising 150mg lamivudine and 300mg zidovudine	One tablet twice a day	2	See lamivudine and zidovudine	Take with or without food




# 3<sup>e</sup> molécule

Non-nucleoside reverse transcriptase Inhibitors (NNRTIs)							
<b>Efavirenz</b>	Sustiva Stocrin		600mg tablet* and 300mg capsule	600mg once a day	1 or 3	<b>Common:</b> Rash, dizziness, sleep disturbance, abnormal dreams, impaired concentration, nausea, vomiting, headache, tiredness, diarrhoea, anxiety, depression, suicidal thoughts <b>Rare:</b> Psychosis, severe rash, liver problems	Take on an empty stomach, preferably at bedtime
<b>Etravirine</b>	Intence		100 and 200mg* tablet	200mg twice daily	2 or 4	<b>Common:</b> Rash, peripheral neuropathy <b>Rare:</b> Severe rash (Stevens Johnson syndrome)	Take with food
<b>Nevirapine</b>	Vimune		300mg tablet	200mg once a day for two weeks then 200mg twice a day	2	<b>Common:</b> Liver toxicity, allergic reaction, rash, nausea, headache, fatigue, stomach pain, diarrhoea <b>Rare:</b> Severe rash (Stevens Johnson syndrome)	Take with or without food
<b>Nevirapine</b>	Vimune prolonged release		400mg tablet	400mg once a day after introductory period on non-extended release nevirapine	1	<b>Common:</b> Liver toxicity, allergic reaction, rash, nausea, headache, fatigue, stomach pain, diarrhoea <b>Rare:</b> Severe rash (Stevens Johnson syndrome)	Swallow whole. Take with or without food
<b>Rilpivirine</b>	Eukont		25mg tablet	25mg once a day	1	<b>Common:</b> Insomnia (difficulty sleeping), headache, rash, raised liver enzymes, depression, dizziness, stomach pain, vomiting <b>Rare:</b> At doses above 25mg may cause a disturbance to the heart rhythm	Take with a meal


NNRTIs

Protease Inhibitors							
<b>Atazanavir</b>	Reyatac		150, 200 and 300mg* capsule	300mg with 100mg ritonavir once a day	2 or 3 §	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, rash, stomach ache, headache, insomnia (difficulty sleeping), vomiting, hyperbilirubinaemia, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes <b>Rare:</b> Kidney stones, abnormal liver function, changes in heart rhythm	Take with food
<b>Darunavir</b>	Prezista		600 and 800mg* tablet	800mg with 100mg ritonavir once a day or 600mg with 100mg ritonavir twice a day	2 to 4 §	<b>Common:</b> Diarrhoea, nausea, rash, stomach pain, vomiting, headache, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes, fever <b>Rare:</b> Abnormal liver function, changes in heart rhythm	Take with food
<b>Fosamprenavir</b>	Telzir		700mg tablet	200mg with 100mg ritonavir twice a day	4 §	<b>Common:</b> Raised lipids, nausea, vomiting, diarrhoea, rash, abdominal pain, headache, dizziness, tiredness, tingling around the mouth, changes in liver and pancreas function, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes <b>Rare:</b> Severe rash, changes in heart rhythm	Take with or without food
<b>Lopinavir / ritonavir</b>	Kaletra		Tablet comprising 200mg lopinavir and 50mg ritonavir	Two tablets twice a day or four tablets once a day	4	<b>Common:</b> Lipodystrophy, raised liver enzymes, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, weakness, heartburn, headache, raised lipids <b>Rare:</b> Changes in heart rhythm	Swallow whole. Take with or without food
<b>Ritonavir</b>	Norvir		300mg tablet	Full dose: 600mg twice a day To 'boost' other PIs: 100 - 200mg once or twice a day	12 1 to 4	<b>Common (at full dose):</b> Raised lipid and liver enzymes, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, headache, weakness, numbness around the mouth, bad taste in mouth, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes <b>Common (at low dose):</b> Raised lipid levels <b>Rare:</b> Changes in heart rhythm	Swallow whole. Take with food to avoid nausea
<b>Tipranavir</b>	Aptivus		250mg capsule	500mg with 200mg ritonavir twice a day	8 §	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, vomiting, abdominal pain, tiredness, headache, fever, liver abnormalities, rash, lipodystrophy, liver toxicity, diabetes, lipid increases, flatulence <b>Rare:</b> Bleeding in brain, changes in heart rhythm	Take with food

PIs (...navir)




Integrase Inhibitors							
<b>Dolutegravir</b>	Tivicay		50mg tablet	50mg once a day or 50mg twice a day if taken with efavirenz, nevirapine or tipranavir, or for HIV known to be resistant to integrase inhibitors	1 or 2	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, headache, rash, itching, vomiting, stomach pain or discomfort, insomnia, dizziness, abnormal dreams, fatigue, flatulence, increase in liver and muscle enzymes. <b>Rare:</b> Allergic reaction, liver problems	Take with or without food
<b>Eltigravir</b>	Vitekto		85, 150mg* tablet	85mg once a day with atazanavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir 150mg once a day with darunavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir	1	<b>Common:</b> Stomach pain, vomiting, rashes, headache, diarrhoea, nausea, tiredness <b>Rare:</b> Depression, suicidal thoughts, insomnia, problems with digestion (dyspepsia), feeling bloated, flatulence, dizziness, tingling, sleepiness, abnormal taste.	Take with food
<b>Raltegravir</b>	Isentress		400mg tablet	400mg twice a day	2	<b>Common:</b> Headache, insomnia (difficulty sleeping) <b>Rare:</b> Severe rash, hypersensitivity reaction, extreme thirst	Take with or without food

INIs (...gravir)

CCR5 Inhibitor							
<b>Maraviroc</b>	Cabemvi		150* and 300mg tablets	300mg twice a day or 150mg twice a day with ritonavir-boosted PI except tipranavir and fosamprenavir or 600mg twice a day with efavirenz or etravirine without ritonavir-boosted PI	2 to 4	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, fatigue, headache <b>Rare:</b> Allergic reaction, liver problems	Take with or without food

CCR5 inhibitors

# Single-tablet regimens

Single-tablet regimens							
<b>Efavirenz / emtricitabine / tenofovir</b>	Atripla		Tablet comprising 600mg efavirenz, 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See efavirenz, emtricitabine and tenofovir	Take on an empty stomach, preferably at bedtime
<b>Elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir</b>	Stribild		Tablet comprising 150mg elvitegravir, 150mg cobicistat, 200mg emtricitabine, 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, abnormal dreams, headache, fatigue, dizziness, insomnia, rash, flatulence, sleepiness <b>Rare:</b> Serious liver problems, kidney problems, bone thinning	Take with food
<b>Rilpivirine / emtricitabine / tenofovir</b>	Eviplera		Tablet comprising 25mg rilpivirine, 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See rilpivirine, emtricitabine and tenofovir	Take with food

# TTT initial recommandé

Guinelines EACS oct. 2013

A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B<sup>(\*\*)</sup>

A	B	Remarks
<b>NNRTI</b>		
<b>NRTI (backbone)</b>		
EFV <sup>(i)</sup> RPV <sup>(ii)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ABC/3TC co-formulated TDF/FTC co-formulated EFV/TDF/FTC co-formulated RPV/TDF/FTC co-formulated
<b>PI/r</b>		
ATV/r <sup>(iv)</sup> DRV/r <sup>(iv)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
<b>INSTI</b>		
EVG + COBI	FTC/TDF	EVG/COBI/FTC/TDF co-formulated <sup>(ix)</sup>
RAL	TDF/FTC or ABC/3TC	RAL: 400 mg bd

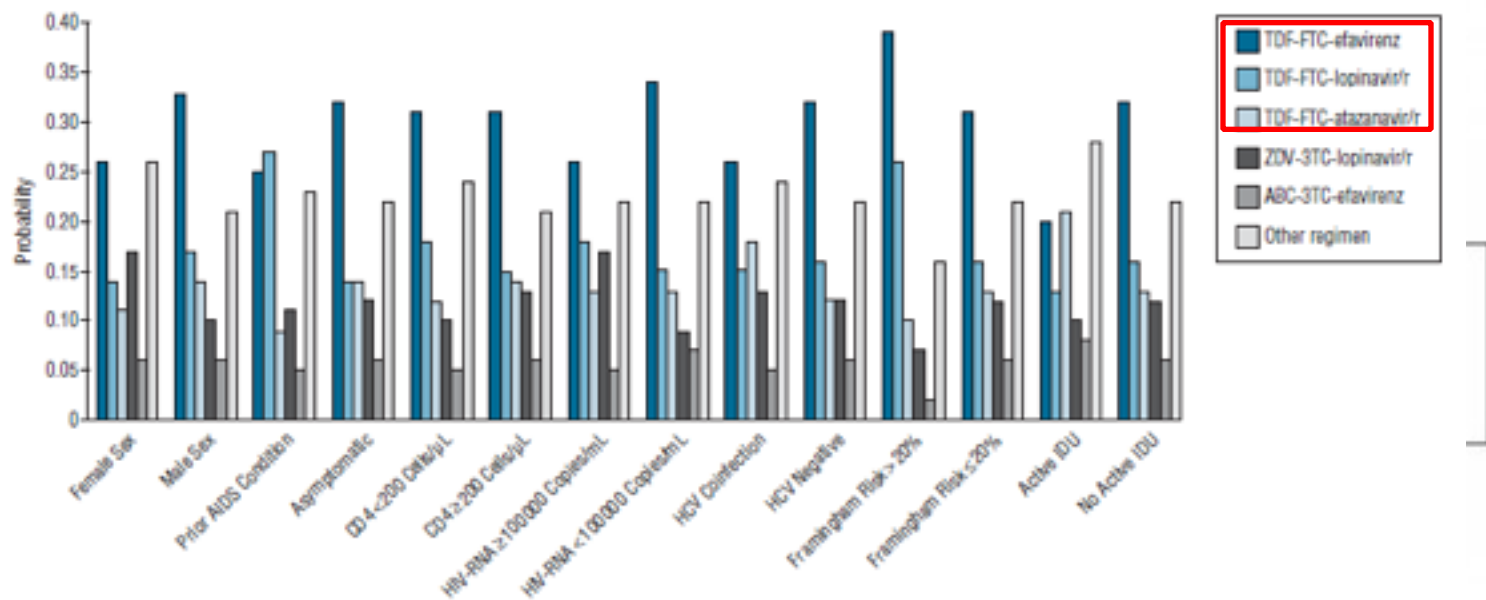
NB: >130 TTT initiaux recensés dans la SHCS

Single-tablet regimens

<b>Efavirenz / emtricitabine / tenofovir</b>	Atripla		Tablet comprising 600mg efavirenz, 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See efavirenz, emtricitabine and tenofovir	Take on an empty stomach, preferably at bedtime
<b>Elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir</b>	Stribild		Tablet comprising 150mg elvitegravir, 150mg cobicistat, 200mg emtricitabine, 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	<b>Common:</b> Nausea, diarrhoea, abnormal dreams, headache, fatigue, dizziness, insomnia, rash, flatulence, sleepiness <b>Rare:</b> Serious liver problems, kidney problems, bone thinning	Take with food
<b>Rilpivirine / emtricitabine / tenofovir</b>	Eviplera		Tablet comprising 25mg rilpivirine, 200mg emtricitabine and 245mg tenofovir	One tablet once a day	1	See rilpivirine, emtricitabine and tenofovir	Take with food

A	B	Remarks
<b>NNRTI</b>	<b>NRTI (backbone)</b>	
EFV <sup>(i)</sup> RPV <sup>(ii)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ABC/3TC co-formulated TDF/FTC co-formulated EFV/TDF/FTC co-formulated RPV/TDF/FTC co-formulated
<b>PI/r</b>		
ATV/r <sup>(iv)</sup> DRV/r <sup>(iv)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
<b>INSTI</b>		
EVG + COBI	FTC/TDF	EVG/COBI/FTC/TDF co-formulated <sup>(ix)</sup>
RAL	TDF/FTC or ABC/3TC	RAL: 400 mg bd

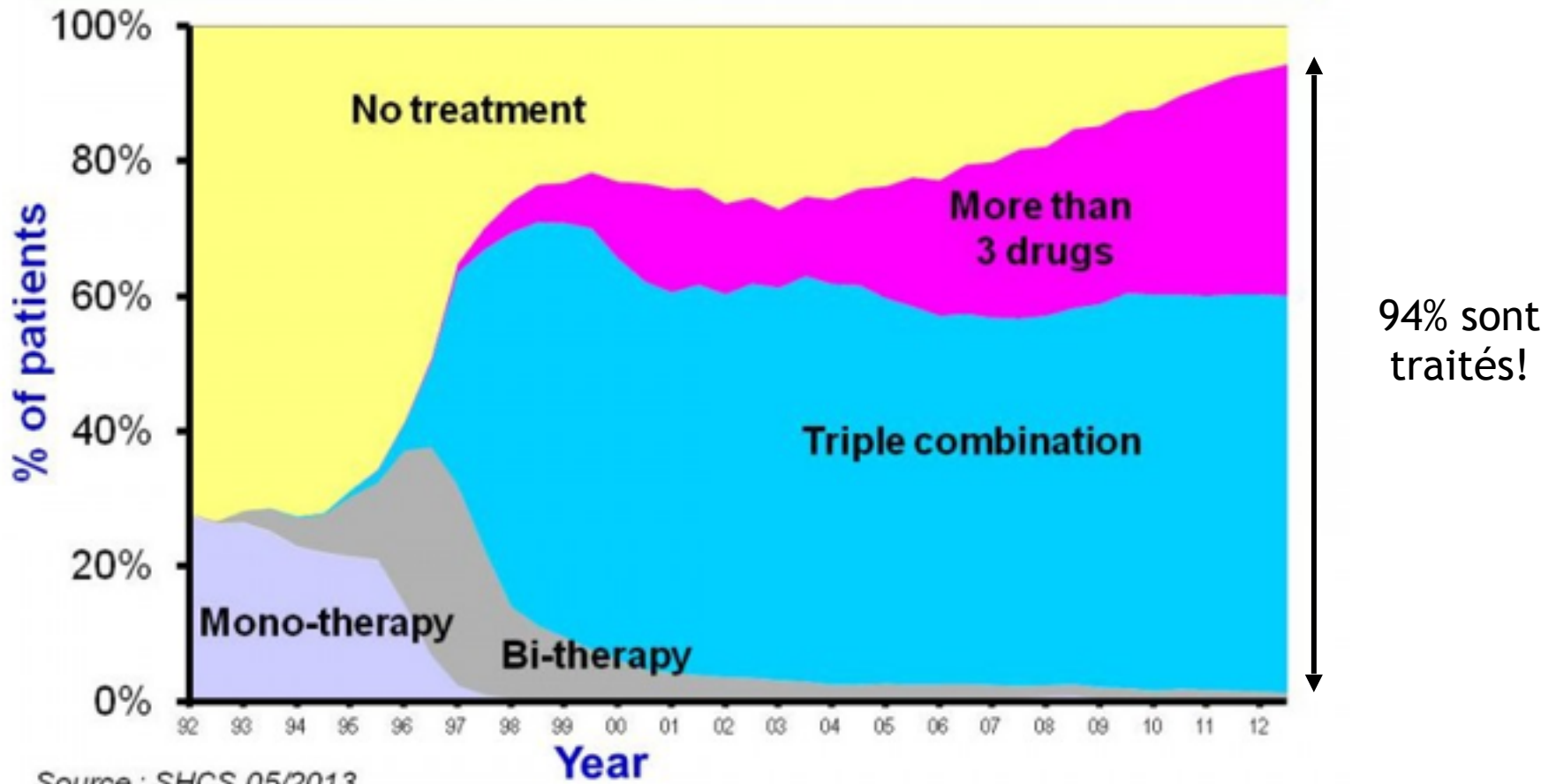
# Figure 7: Median CD4 cell counts at the initiation of cART in treatment naïve patients by presumed mode of infection, 1996-2013



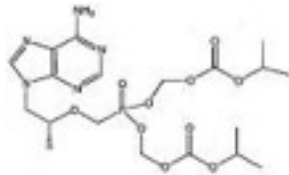
Tenofovir chez >50% des patients!!

Source : SHCS 06/2014

**Figure 15: Trend in use of antiretroviral therapy in the SHCS, 1992-2012**

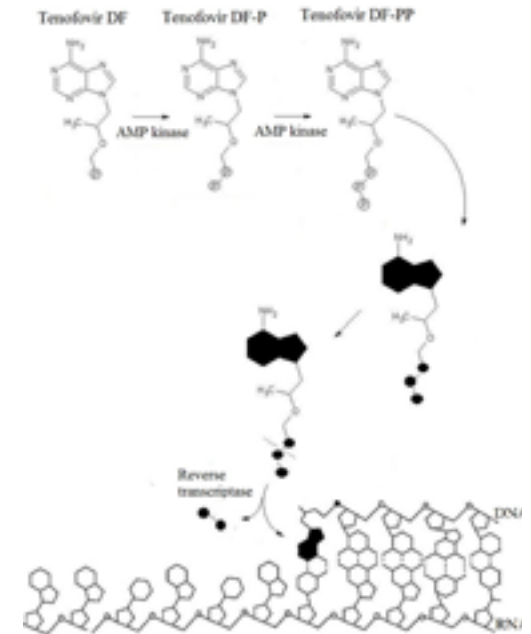


# Effets indésirables rénaux des anti-rétroviraux Zoom sur le ténofovir



# TDF: généralités

- Tenofovir disoproxyl fumarate
- Prodrogue, transformée en ténofovir diphosphate, analogue de l'adénosine diphosphate
- S'intègre dans l'ADN rétroviral et en interrompt la synthèse
- Activité non spécifique: agit également sur les ADN polymérases humaines
- Actif contre le VHB; 1<sup>er</sup> choix chez co-infectés

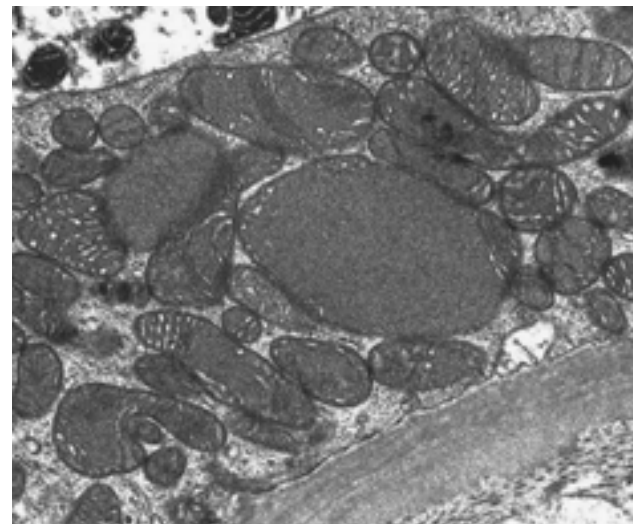
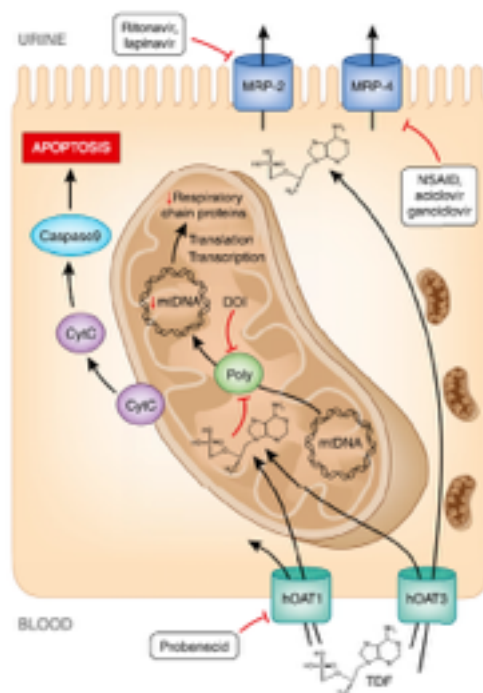


## Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: A first case report <sup>1,2</sup>

David Verhelst, MD, Matthieu Monge, MD, Jean-Luc Meynard, MD, Bruno Fouqueray, MD, PhD, Béatrice Mougenot, MD, Pierre-Marie Girard, MD, PhD, Pierre Ronco, MD, PhD, Jerome Rossert, MD, PhD

### Abstract

Although nephrotoxicity of cidofovir and adefovir is well established, no renal side effects have been observed yet with tenofovir, which is the third member of this family. The authors report the case of a patient who had Fanconi syndrome, nephrogenic diabetes insipidus, and acute renal failure during treatment with tenofovir, a nucleotide reverse transcriptase inhibitor that recently has been approved by the Food and Drug Administration for treatment of patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Kidney Dis* 40:1331-1333. © 2002 by the National Kidney Foundation, Inc.



## Tenofovir-Associated Fanconi Syndrome: Review of the FDA Adverse Event Reporting System

SAMIR K. GUPTA, M.D.

Cas de syndromes de Fanconi sous TDF  
 entre 2001 et 2007  
 164 cas rapportés en 6-7 ans

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF TENOFOVIR-RELATED FANCONI SYNDROME REPORTS TO THE FDA ADVERSE EVENT REPORTING SYSTEM

<i>Variable</i>	<i>Total</i>
No. of cases	164
Median age (range), yrs	46 (12–71)
Men, <i>n</i> (%)	124 (78)
Antiretrovirals <sup>a</sup>	
PI, <i>n</i> (%)	136 (83)
<i>Boosted PI</i>	122 (74)
APV/RTV	9
ATZ/RTV	23
FosAPV/RTV	1
IDV/RTV	2
LPV/RTV	80 (49)
SQV/RTV	3
TPV/RTV	4
<i>Unboosted PI, n (%)</i>	14 (9)
APV	3
ATZ	6
NFV	5
NNRTI, <i>n</i> (%)	38 (23)
Delavirdine	4
Efavirenz	25
Nevirapine	9
NRTI, <i>n</i> (%)	
Abacavir	27 (16)
Didanosine	71 (43)
Emtricitabine	12
Lamivudine	51
Stavudine	10
Zidovudine	8
Enfuvirtide, <i>n</i>	4
Other medications, <sup>a</sup> <i>n</i> (%)	
Acyclovir	3
Doxorubicin	1
NSAIDS	7
Sulfadiazine	1
TMP/SMX	39 (24%)
Valacyclovir	1
Valgancyclovir	2
Vincristine	1
Outcome, <sup>a</sup> <i>n</i> (%)	
Fracture	4 (2)
Hospitalizations (72)	76 (46)
Dialysis	3 (2)
Death	4 (2)

# The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years

Nelson MR, AIDS 2007

Table 3. Tenofovir DF expanded access program: serum creatinine, creatinine clearance, and glomerular filtration rate.

A. Patients with elevation in serum creatinine.

Serum creatinine grade	Baseline [No. (%)] (n = 2790)	On study [No. (%)] (n = 1704)
Grade 1 ( $\geq 0.5$ mg/dl from baseline)	N/A	26 (1.5)
Grade 2 (2.0–3.0 mg/dl)	2 (0.1)	6 (0.4)
Grade 3 (3.1–6.0 mg/dl)	0 (0)	4 (0.2)
Grade 4 ( $\geq 6.0$ mg/dl)	1 (<0.1)	1 (0.1)

Post-marketing: résultats similaires (suivi de >450'000 personne-année)

## Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection

Rebecca SCHERZER, PhD<sup>1</sup>, Michelle ESTRELLA, MD<sup>2</sup>, Yongmei LI, PhD<sup>1</sup>, Steven G. DEEKS, MD<sup>3</sup>, Carl GRUNFELD, MD, PhD<sup>1</sup>, and Michael G. SHLIPAK, MD<sup>1</sup>

>10'000 vétérans US  
(6000 exposés au TDF; 4000 non exposés)

**Table 2**  
Association of tenofovir exposure with risk\* of kidney disease outcomes

	Demographic-Adjusted Model <sup>†</sup>		Time-Dependent Cox Model <sup>‡</sup>		Marginal Structural Model <sup>§</sup>	
	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<b>Cumulative Exposure to Tenofovir (per year)</b>						
Proteinuria ( <i>n</i> =3400 events)	1.30 (1.22-1.37)	<0.0001	1.34 (1.25-1.45)	<0.0001	1.24 (1.17-1.32)	<0.0001
Rapid decline <sup>**</sup> ( <i>n</i> = 3078 events)	1.17 (1.11-1.24)	<0.0001	1.11 (1.03-1.18)	0.0033	1.16 (1.09-1.23)	<0.0001
CKD ( <i>n</i> =553 events)	1.44 (1.30-1.60)	<0.0001	1.33 (1.18-1.51)	<0.0001	1.36 (1.22-1.51)	<0.0001
<b>Ever Exposure to Tenofovir</b>						
Proteinuria ( <i>n</i> =3400 events)	1.70 (1.57-1.85)	<0.0001	1.68 (1.52-1.85)	<0.0001	1.51 (1.36-1.66)	<0.0001
Rapid decline ( <i>n</i> = 3078 events)	1.51 (1.39-1.64)	<0.0001	1.36 (1.23-1.50)	<0.0001	1.50 (1.36-1.67)	<0.0001
CKD ( <i>n</i> =553 events)	2.11 (1.76-2.54)	<0.0001	1.71 (1.38-2.12)	<0.0001	1.88 (1.50-2.36)	<0.0001

**Table 4**  
**Association of cumulative antiretroviral exposure (per year) with risk\* of kidney disease outcomes, ordered by prevalence of use**

Antiretroviral	% of participants with any exposure at end of study	Proteinuria		Rapid Decline**		Chronic Kidney Disease	
		Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Tenofovir	39.7	1.34 (1.25, 1.45)	<0.0001	1.11 (1.03, 1.18)	0.0033	1.33 (1.18, 1.51)	<0.0001
Lamivudine	89.5	0.98 (0.94, 1.03)	0.50	1.02 (0.97, 1.06)	0.44	0.93 (0.85, 1.02)	0.11
Zidovudine	68.3	0.98 (0.93, 1.03)	0.42	0.98 (0.93, 1.02)	0.29	0.89 (0.81, 0.98)	0.020 ←
Efavirenz	49.0	0.94 (0.90, 0.99)	0.026	1.01 (0.97, 1.05)	0.64	0.88 (0.79, 0.98)	0.018 ←
Stavudine	43.0	1.02 (0.97, 1.07)	0.54	1.02 (0.97, 1.06)	0.43	0.98 (0.89, 1.07)	0.61
Ritonavir†	35.7	1.18 (1.09, 1.27)	<0.0001	0.96 (0.89, 1.04)	0.34	0.97 (0.84, 1.14)	0.74
Nelfinavir	31.6	0.99 (0.95, 1.04)	0.68	1.02 (0.98, 1.06)	0.39	1.01 (0.92, 1.11)	0.76
Abacavir	29.6	1.01 (0.96, 1.07)	0.73	1.01 (0.96, 1.06)	0.65	1.07 (0.97, 1.18)	0.20
Indinavir	24.6	1.04 (0.99, 1.09)	0.15	0.99 (0.95, 1.04)	0.67	1.16 (1.06, 1.27)	0.0019
Didanosine	23.0	0.94 (0.88, 1.00)	0.051	0.98 (0.93, 1.04)	0.49	0.95 (0.84, 1.07)	0.37
Nevirapine	22.8	1.01 (0.96, 1.06)	0.69	1.02 (0.97, 1.06)	0.52	0.93 (0.84, 1.03)	0.18
Atazanavir	17.1	0.93 (0.79, 1.08)	0.34	1.22 (1.07, 1.40)	0.0035	0.96 (0.77, 1.18)	0.69
Lopinavir/r	15.3	0.77 (0.68, 0.86)	<0.0001	1.05 (0.94, 1.17)	0.39	1.21 (0.91, 1.60)	0.18
Saquinavir	10.7	0.91 (0.83, 0.99)	0.035	1.00 (0.92, 1.08)	0.97	0.89 (0.72, 1.09)	0.24
Amprenavir	4.3	0.90 (0.78, 1.05)	0.20	1.03 (0.90, 1.18)	0.67	1.17 (0.94, 1.46)	0.16
Fosamprenavir	3.3	0.91 (0.63, 1.32)	0.63	1.29 (0.90, 1.85)	0.16	1.00 (0.67, 1.47)	0.98
Zalcitabine	1.5	1.11 (0.92, 1.35)	0.29	0.91 (0.72, 1.14)	0.41	1.24 (0.70, 2.19)	0.46
Delavirdine	1.5	1.10 (0.90, 1.35)	0.35	0.85 (0.66, 1.10)	0.21	1.24 (0.84, 1.81)	0.28
Tipranavir	0.6	0.87 (0.29, 2.68)	0.81	0.34 (0.05, 2.34)	0.27	0.06 (0.00, 66.0)	0.43

# Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function: the D:A:D Study<sup>a</sup>

Lene Ryom,<sup>1</sup> Amanda Mocroft,<sup>2</sup> Ole Kirk,<sup>1,2</sup> Signe W. Worm,<sup>1</sup> David A. Kamara,<sup>2</sup> Peter Reiss,<sup>4</sup> Michael Ross,<sup>5</sup> Christoph A. Fux,<sup>6</sup> Philippe Morlat,<sup>7</sup> Olivier Moranne,<sup>8</sup> Colette Smith,<sup>2</sup> and Jens D. Lundgren,<sup>1,2</sup> on behalf of the D:A:D Study Group<sup>a</sup>

JID 2013

- 22603 patients avec GFR >90ml/min baseline; follow-up médian 4.5 années
- 468 (2.1%) diminuent leur GFR à <70 mL/min à 2 reprises (>3 mois d'intervalle) = 4.78/1000 personne-année
- 131 (0.6%) diminuent leur GFR à <60 mL/min à 2 reprises (>3 mois d'intervalle) = 1.33/1000 personne-année
- Association entre GFR 60-70 ml/min et arrêt du ténofovir; pas d'association avec arrêt des autres ARV
- Utilisation du ténofovir (IRR 1.18/an) et atazanavir boosté (1.19/an) associée à GFR 60-70 mL/min
- Utilisation du lopinavir boosté associé à GFR 60-70 (IRR 1.11/an) et <60 mL/min (IRR 1.22/an)

## HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy

Andy I. Choi<sup>a,b</sup>, Michael G. Shlipak<sup>a,b</sup>, Peter W. Hunt<sup>c</sup>, Jeffrey N. Martin<sup>b,d</sup>, and Steven G. Deeks<sup>c</sup>

**Table 2**  
Risk factors for kidney function decline in 615 Study of the Consequences Of the Protease inhibitor Era cohort participants

	Effect on eGFR slope (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> per year)	95% CI	P
Women	-1.8	-3.1 to -0.6	0.004
Diabetes	-4.7	-8.7 to -0.7	0.020
Hyperlipidemia	-2.7	-4.7 to -0.7	0.008
CD4 cell count (per 100 cells/ $\mu$ l)	0.2	-0.1 to 0.5	0.183
HIV viral load (per log copy)	0.1	-0.4 to 0.6	0.776

### Rates of kidney function change in subgroups

	Rate <sup>a</sup>	Adjusted difference <sup>a,b</sup>
New users of ART <sup>c</sup>		
Before treatment	-4.7 (95% CI -6.7 to -2.6)	Referent
After treatment	-1.9 (95% CI -3.7 to -0.1)	+2.8 (95% CI 0.8-4.7)
Patients with suppressed viremia <sup>d</sup>		
Untreated controllers	-0.4 (95% CI -2.0 to 1.2)	Referent
Treated controllers	-2.6 (95% CI -3.3 to -1.9)	-4.4 (95% CI -6.7 to -2.1)

Question ouverte:  
Débuter tôt pour préserver l'immunité et diminuer l'inflammation systémique (meilleur pronostic rénal) ou plus tard pour diminuer le temps d'exposition aux ARV? Effet net sur la fonction rénale?  
=> réponse dans START?

# Tenofovir Effect on the Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword?

Jérôme Tourret, Gilbert Deray, and Corinne Isnard-Bagnis

Nephrology Department, Groupe Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière and Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

J Am Soc Neph, 2013

Différences entre étude clinique et vraie vie:

- exclusion des patients à risque dans les études cliniques; patients pouvant même avoir un bénéfice de la trithérapie sur le rein
- surreprésentation de patients avec FR dans les études cas-contrôle et de cohortes
- suivi très rapproché de la fonction rénale et de la protéinurie et arrêt précoce du ténofovir dans les études cliniques
- interprétation optimiste de résultats par les auteurs

=> Diminution de clairance variant entre 1.5 et 13.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/an

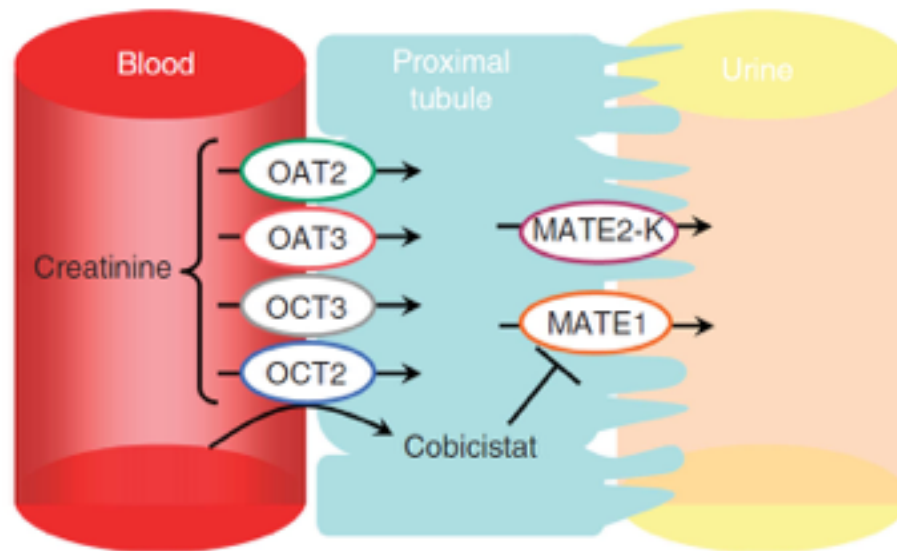
Nouvelles molécules  
Nouvelles combinaisons



# Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat

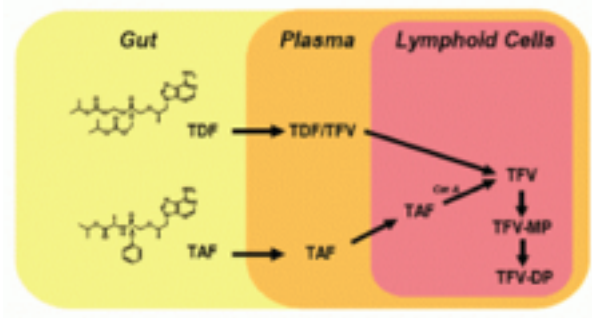
Eve-Irene Lepist<sup>1,3</sup>, Xuexiang Zhang<sup>2,3</sup>, Jia Hao<sup>1</sup>, Jane Huang<sup>2</sup>, Alan Kosaka<sup>2</sup>, Gabriel Birkus<sup>1</sup>, Bernard P. Murray<sup>1</sup>, Roy Bannister<sup>1</sup>, Tomas Cihlar<sup>1</sup>, Yong Huang<sup>2</sup> and Adrian S. Ray<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gilead Sciences, Foster City, California, USA and <sup>2</sup>Optivia Biotechnology, Menlo Park, California, USA



Pas de  
néphrotoxicité  
propre

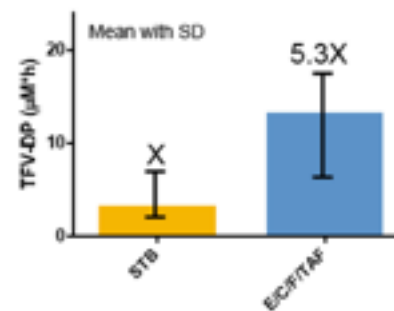
# TAF (tenofovir alafenamide)



## Tenofovir (TFV) Pharmacokinetics—PK Sub-study GS-US-292-0102 – Week 48 Analysis

Plasma TFV PK Mean (%CV)	E/C/F/TAF (n=19)	STB (n=7)
$C_{\text{trough}}$ (ng/ml)	11 (18)	83 (27)
$AUC_{\text{last}}$ (ng*hr/ml)	326 (15)	3,795 (22)

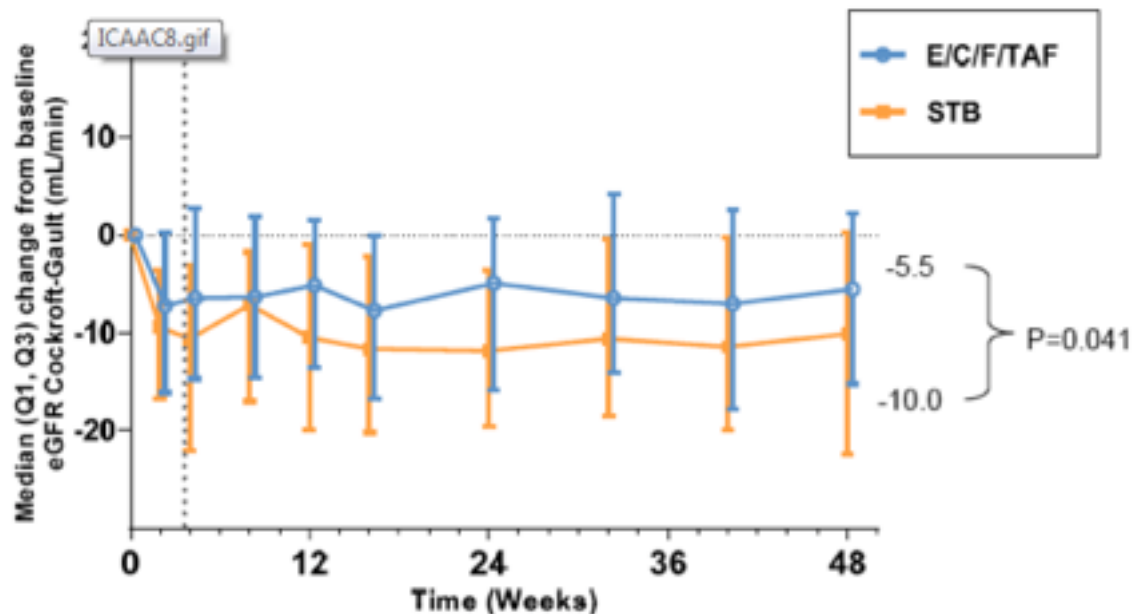
### PBMC TFV-DP $AUC_{0-24h}$ at Week 4 or 8



- E/C/F/TAF**
- ♦ Plasma TFV exposure 91% lower
  - ♦ PBMC TFV-DP exposure 5.3-fold higher

# Change in Estimated GFR Over Time

GS-US-292-0102 – Week 48 Analysis



53rd ICAAC, 2013

**2014 Apr** Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity.

Antivir. Ther. (Lond.)

Antivir Ther 2014 Apr 4. Epub 2014 Apr 4.

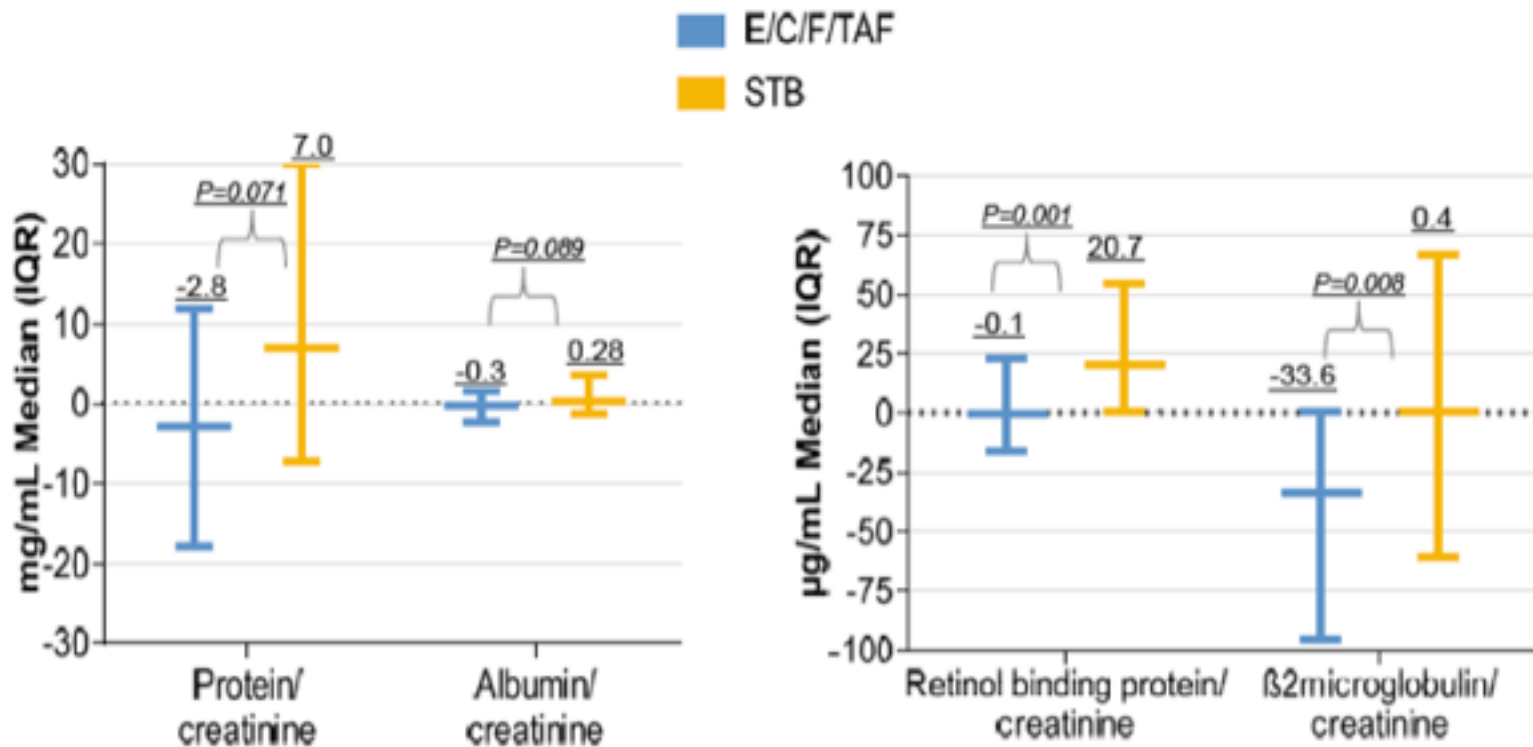
Rujuta A Bam, Stephen R Yant, Tomas Cihlar

Unlike tenofovir, TAF does not interact with renal transporters OAT1 or OAT3, and exhibits no OAT-dependent cytotoxicity. TAF is thus unlikely to actively accumulate in renal proximal tubules in an OAT-dependent manner, supporting the potential for an improved renal safety profile.

# Urine Tubular Protein Markers

GS-US-292-0102 – Week 48 Analysis

Median change from BL Value

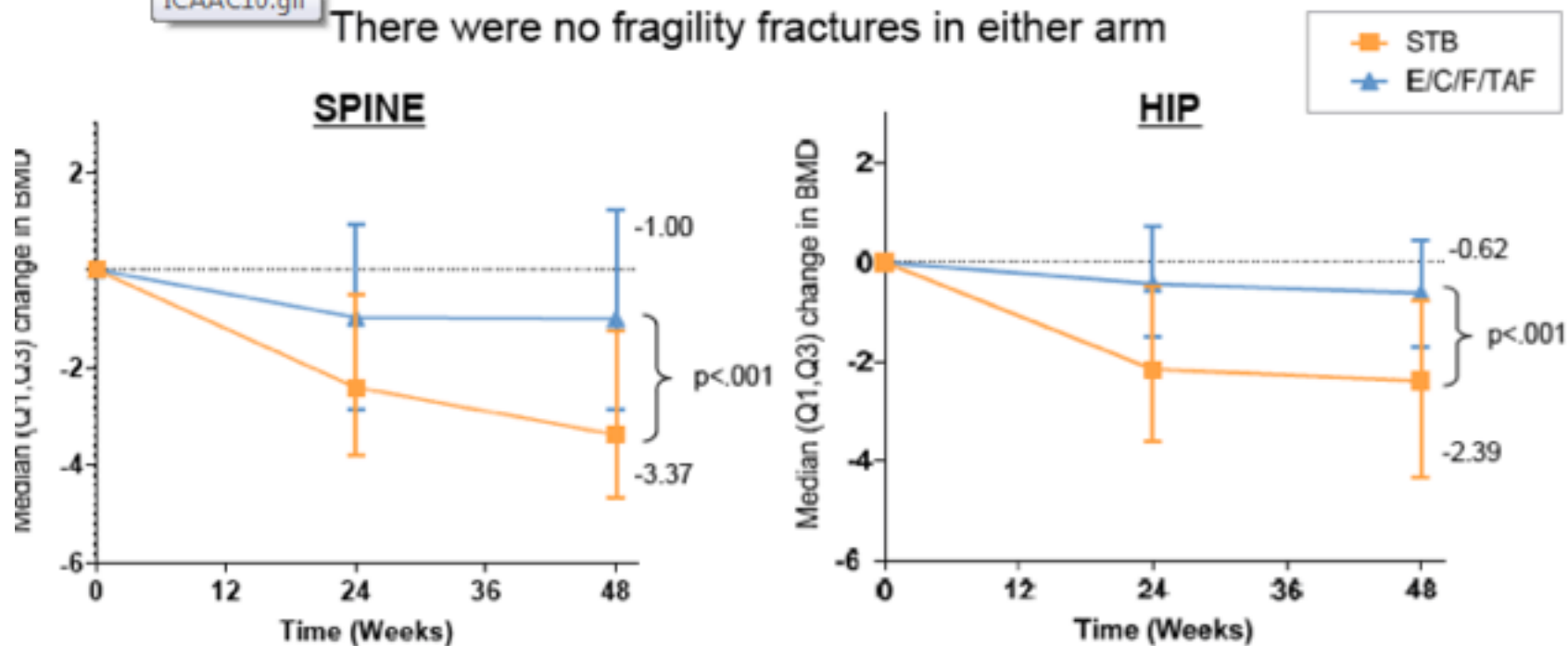


# Percent Change in Spine and Hip BMD (DEXA)

GS-US-292-0102 – Week 48 Analysis

ICAAC10.gif

There were no fragility fractures in either arm



No decrease in hip BMD: 32% E/C/F/TAF vs 7% STB (p<.001)

# Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection

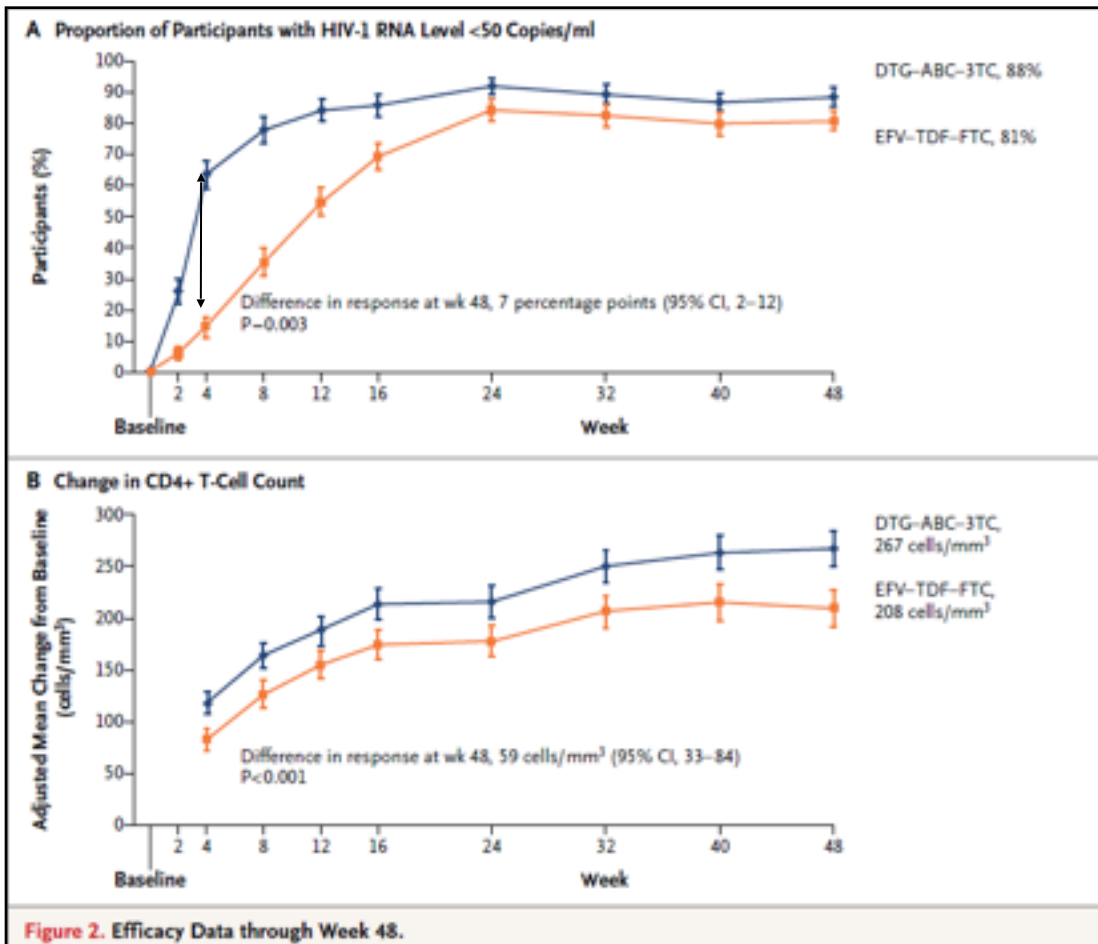
NEJM, nov 2013

1<sup>ère</sup> étude montrant la supériorité d'un régime d'ARV sur l'Atripla

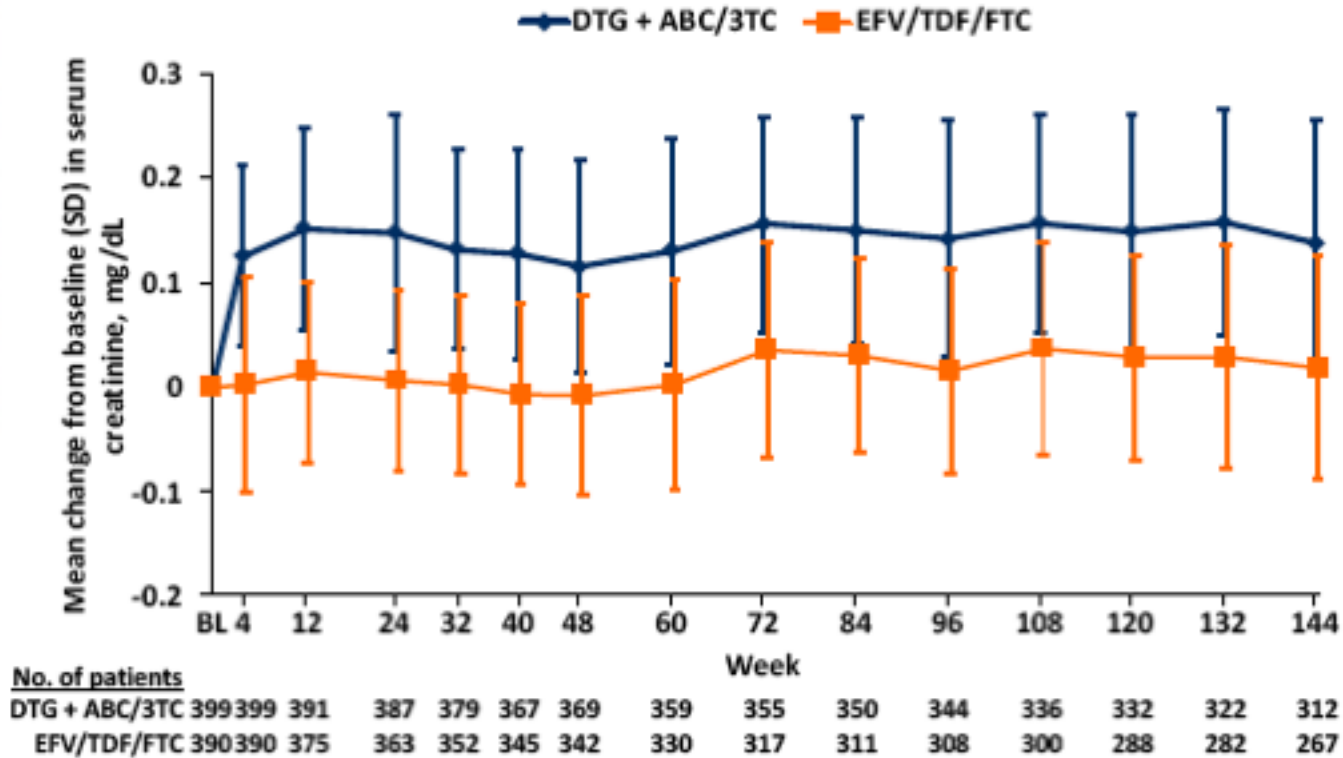
FDA approved aug 2013

AMM:

- UE janvier 2014
- Suisse avril 2014



# Creatinine Profile Over Time



Augmentation de la créatininémie de 12 umol/L dans groupe DTG (bloque OCT-2);  
Pas d'altération du DFG

# Nouvelles combinaisons en 2015-16

- TAF/FTC/COBI/EVG en STR
- TAF/FTC/COBI/DRV en STR
- ABC/3TC/DTG en STR
- COBI + DRV
- COBI + ATV

**VIH, HTA, MACE,  
inflammation, etc.**

## Association Between Kidney Function and Albuminuria With Cardiovascular Events in HIV-Infected Persons

Andy I. Choi, Yongmei Li, Steven G. Deeks, Carl Grunfeld, Paul A. Volberding and Michael G. Shlipak

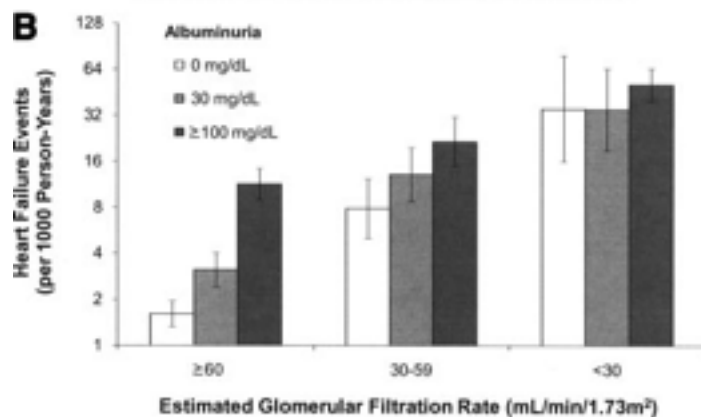
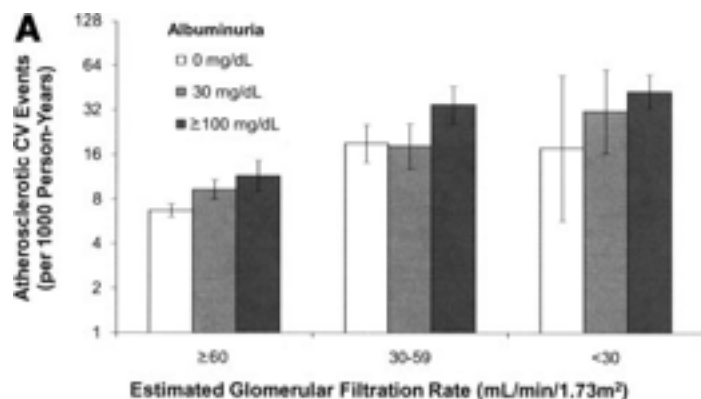


Table 2. Association of Kidney Function With Adverse Cardiovascular Outcomes

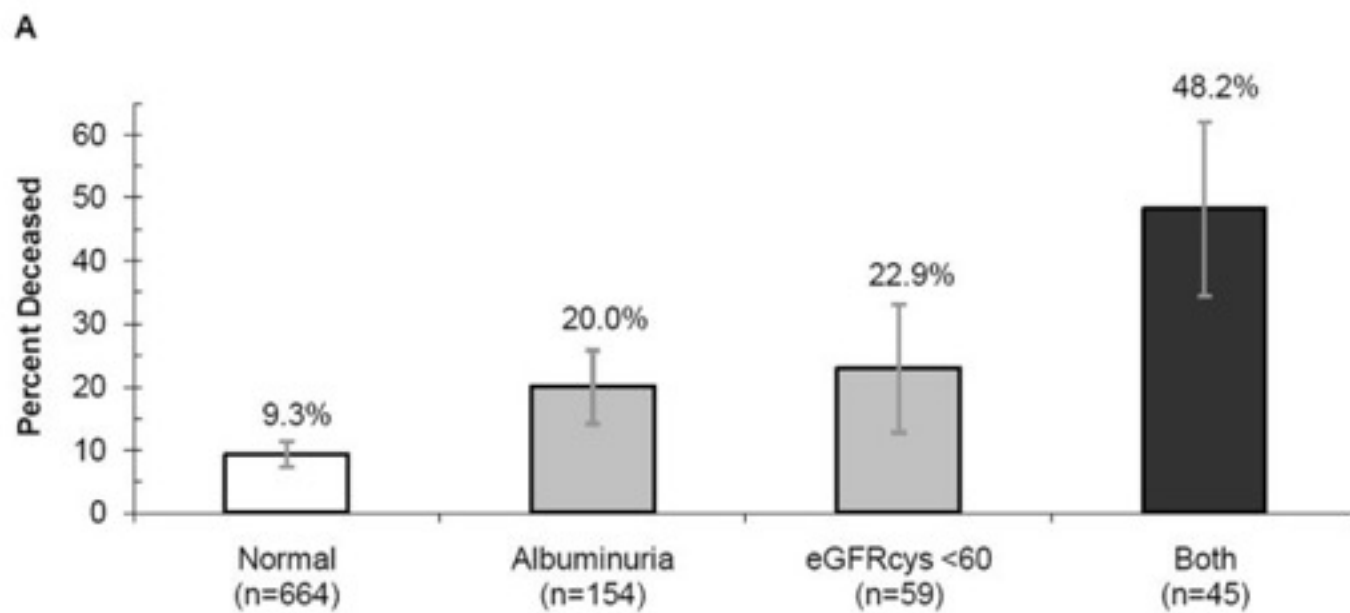
	eGFR, mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>			
	≥60	45-59	30-44	<30
<b>Atherosclerotic cardiovascular event*</b>				
No. of events	645	81	42	65
Demographic adjusted	1.0	1.73 (1.36-2.20)	2.39 (1.73-3.32)	2.85 (2.11-3.86)
Multivariable adjusted	1.0	1.46 (1.15-1.86)	2.03 (1.47-2.82)	1.99 (1.46-2.70)
<b>Heart failure</b>				
No. of events	228	45	25	79
Demographic adjusted	1.0	2.56 (1.83-3.57)	3.13 (2.02-4.84)	5.16 (3.73-7.13)
Multivariable adjusted	1.0	2.17 (1.55-3.03)	2.59 (1.67-4.01)	3.58 (2.58-4.98)

Table 3. Association of Albuminuria With Adverse Cardiovascular Outcomes

	Albuminuria Level, mg/dL			
	0	30	100	≥300
<b>Atherosclerotic cardiovascular event*</b>				
No. of events	459	208	81	85
Demographic adjusted	1.0	1.38 (1.17-1.63)	1.77 (1.38-2.26)	2.25 (1.71-2.97)
Multivariable adjusted	1.0	1.28 (1.09-1.52)	1.48 (1.15-1.90)	1.71 (1.30-2.27)
<b>Heart failure</b>				
No. of events	125	92	66	94
Demographic adjusted	1.0	1.95 (1.48-2.57)	3.97 (2.88-5.48)	5.43 (3.87-7.62)
Multivariable adjusted	1.0	1.76 (1.34-2.33)	3.26 (2.36-4.51)	4.28 (3.05-6.02)

Cave: échelle logarithmique!

## Cystatin C, Albuminuria, and 5-Year All-Cause Mortality in HIV-Infected Persons



# Hypertension artérielle et VIH

- Incidence élevée chez VIH+:
- vieillessement de la population VIH
  - effet du VIH sur l'endothélium
  - possible EI des ARV

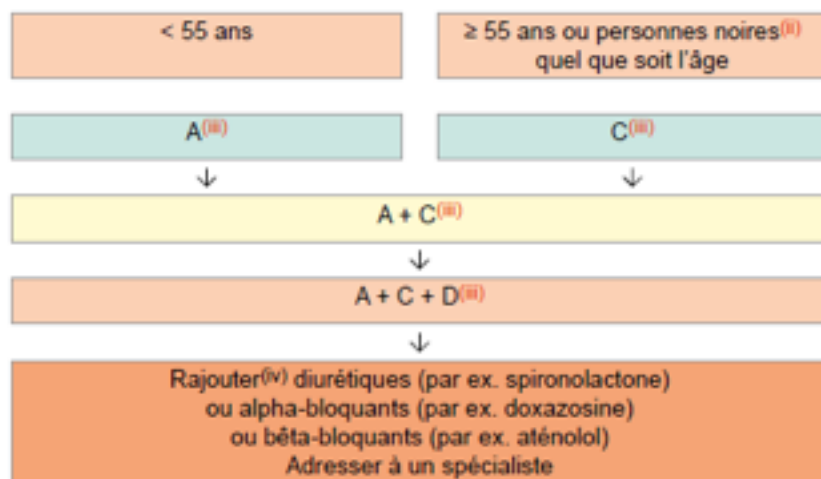
## Hypertension : Diagnostic et classification

PRESSIION ARTERIELLE (mmHg)<sup>(1)</sup> • DIAGNOSTIC & CLASSIFICATION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

Autres antécédents et facteurs de risque	Normale : PAS 120-129 ou PAD 80-84	Limite supérieure de la normale : PAS 130-139 ou PAD 85-89	Grade 1 : PAS 140-159 ou PAD 90-99	Grade 2 : PAS 160-179 ou PAD 100-109	Grade 3 : PAS > 180 ou PAD > 110
Pas d'autres facteurs de risque	Risque moyen	Risque moyen	Risque surajouté faible	Risque surajouté moyen	Risque surajouté élevé
	Pas d'intervention sur la TA	Pas d'intervention sur la TA	Modifications du style de vie pendant plusieurs mois <sup>(2)</sup> , puis éventuel traitement médicamenteux	Modifications du style de vie pendant plusieurs mois <sup>(2)</sup> , puis traitement médicamenteux	Traitement médicamenteux immédiat <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie
1-2 facteurs de risque <sup>(2)</sup>	Risque surajouté faible	Risque surajouté faible	Risque surajouté moyen	Risque surajouté moyen	Risque surajouté très élevé
	Modifications du style de vie <sup>(2)</sup>	Modifications du style de vie <sup>(2)</sup>	Modifications du style de vie pendant plusieurs mois <sup>(2)</sup> , puis traitement médicamenteux	Modifications du style de vie pendant plusieurs mois <sup>(2)</sup> , puis traitement médicamenteux	Traitement médicamenteux immédiat <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie
3 ou plus facteurs de risque <sup>(2)</sup> ou atteinte d'un organe cible <sup>(4)</sup> ou diabète	Risque surajouté moyen	Risque surajouté élevé	Risque surajouté élevé	Risque surajouté élevé	Risque surajouté très élevé
	Modifications du style de vie <sup>(2)</sup>	Traitement médicamenteux <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie	Traitement médicamenteux <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie	Traitement médicamenteux <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie	Traitement médicamenteux immédiat <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie
Comorbidités associées <sup>(4)</sup>	Risque surajouté élevé	Risque surajouté très élevé	Risque surajouté très élevé	Risque surajouté très élevé	Risque surajouté très élevé
	Traitement médicamenteux <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie	Traitement médicamenteux immédiat <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie	Traitement médicamenteux immédiat <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie	Traitement médicamenteux immédiat <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie	Traitement médicamenteux immédiat <sup>(3)</sup> et modifications du style de vie

## Hypertension : Prise en charge

Choisir un traitement<sup>(i)</sup> pour les personnes dont l'hypertension vient d'être diagnostiquée



### Abréviations + détails

- A Inhibiteurs de l'ECA (par ex. périndopril, lisinopril, ramipril) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II les moins coûteux (SARTAN), par ex. losartan, candésartan
- C Dihydropyridine inhibiteurs des canaux calciques (par ex. amlodipine). En cas de mauvaise tolérance ou si la personne est à risque d'insuffisance cardiaque, les molécules "D" peuvent être utilisées en alternative. Lorsqu'une molécule C est recommandée mais non tolérée, il est possible d'utiliser le Vérapamil ou le Diltiazem (attention : instaurer à petite dose avec prudence avec les IP/r car ils peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs calciques, avec un risque potentiel de développement de toxicités)
- D Diurétiques thiazidiques\* type indapamide ou chlorthalidone
  - i Certains inhibiteurs calciques ont des interactions négligeables avec la pharmacocinétiques des ARV, voir [Interactions médicamenteuses entre antihypertenseurs et ARV](#)
  - ii Les personnes noires sont celles originaires d'Afrique ou des Caraïbes, et non les personnes métissées ni les asiatiques ou les Chinois.
  - iii Attendre 2-6 semaines pour évaluer si l'objectif est atteint, voir page 33 ; si non, passer à l'étape suivante
  - iv Le recours à 4-5 médicaments pour contrôler l'hypertension relève du recours à un spécialiste

\*Les thiazidiques ne sont pas concernés (ex. HCTZ, Bendrofluméthiazide etc.).

# Risk of Cardiovascular Events and Blood Pressure Control in Hypertensive HIV-Infected Patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS)

*Reto Nüesch, MD,\* Qing Wang, PhD,† Luigia Elzi, MD,‡ Enos Bernasconi, MD, MSc,§ Rainer Weber, MD,|| Matthias Cavassini, MD,¶ Pietro Vernazza, MD,# Maria C. Thurnheer, MD,\*\* Alexandra Calmy, MD, PhD,†† Manuel Battegay, MD,‡ and Heiner C. Bucher, MD, MPH,†‡, for the Swiss HIV Cohort Study*

JAIDS 2013

- 10'361 patient; 3.9 ans de suivi en moyenne
- Prévalence de l'HTA: 25% (2659 patients)
- TTT de l'HTA chez les hypertendus: **8/100 personne-année** (869 patients, dont 317 l'ont par la suite arrêté) .
- 118 MACE; FR traditionnels + temps sous triple NRTIs (+25%)
- Effet du traitement: - 1mmHg (systolique et diastolique)
- Facteurs en faveur d'un TTT:
  - évènement cardio-vasculaire
  - diabète
  - FRCV
  - âge
  - mauvais contrôle virologique

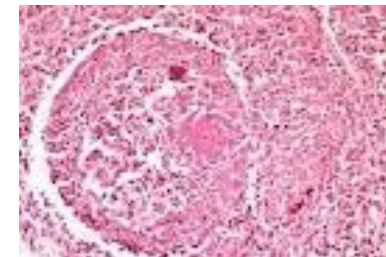
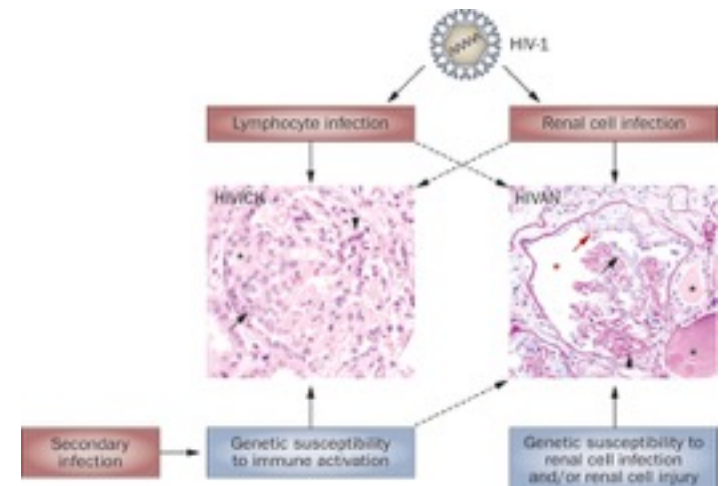
# Causes d'IRC chez le patient VIH+

Epidémiologie très variable selon les études (population de patients diverses) et changeante avec le temps

TABLE 1. Potential Causes of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Individuals and Reported Associated Conditions\*

Condition	Associations
HIV-associated nephropathy <sup>19</sup>	
HIV immune complex disease <sup>44,56,60</sup>	
Immune complex-mediated GN <sup>6</sup>	
IgA nephritis <sup>36,40,50</sup>	
Postinfectious GN <sup>20</sup>	
Membranous nephritis <sup>40</sup>	HBV, HCV, syphilis, SLE <sup>20,33,34-37</sup>
Membranoproliferative GN <sup>20</sup>	HBV, HCV, and/or mixed cryoglobulinemia <sup>33,34</sup>
Mesangial proliferative GN <sup>20</sup>	HCV <sup>33</sup>
Fibrillary or immunotactoid GN <sup>24</sup>	HCV <sup>33</sup>
Mixed inflammatory or sclerotic variant <sup>36</sup>	
Lupus-like nephritis <sup>36,39</sup>	
Interstitial nephritis <sup>36,60</sup>	Drugs, cytomegalovirus, EBV, BK virus, <i>Cryptococcus neoformans</i> , tuberculosis, adenovirus <sup>26,37,39-103</sup>
Thrombotic microangiopathies <sup>39,107</sup>	
Minimal change glomerulonephritis <sup>4</sup>	
Diabetic nephropathy <sup>108</sup>	
Hypertensive nephropathy <sup>108</sup>	

\*EBV = Epstein-Barr virus; GN = glomerulonephritis; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; SLE = systemic lupus erythematosus.

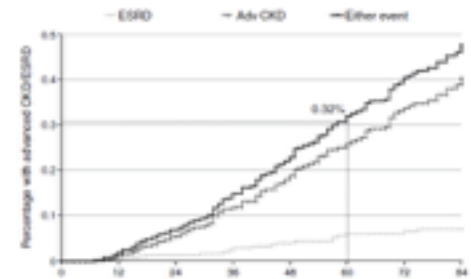


# Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons

Lene Ryom<sup>a</sup>, Amanda Mocroft<sup>b</sup>, Ole Kirk<sup>a</sup>, Michael Ross<sup>c</sup>,  
Peter Reiss<sup>d</sup>, Christophe A. Fux<sup>e</sup>, Philippe Morlat<sup>f</sup>, Olivier Moranne<sup>g</sup>,  
Colette Smith<sup>b</sup>, Wafaa El-Sadr<sup>h</sup>, Matthew Law<sup>i</sup>, Jens D. Lundgren<sup>a</sup>,  
on behalf of the **D:A:D study group**

AIDS 2014

- Majorité des études portant sur une population d'ascendance africaine
- 35192 patients, >200'000 personne-année de suivi
- 135 (0.4%) IRC avancée (GFR <30 mL/min; 114 patients) ou IRT (dialyse >3 mois ou transplantation) = **0.67 personne/année**
- FR: IDU; SIDA; HBV; HCV; absence d'ARV; CKD baseline; HTA; diabète; âge, CD4 bas; durée infection VIH
- Incidence 0.16 personne/année chez patients avec GFR baseline >60 mL/min, non diabétiques et non hypertendus
- Cause des 21 IRT (dont 14 sur biopsies): HIVAN (n=4), néphrites tubulo-interstitielle (n=3), néphropathie à IgA (n=2), GN mésangio-/membrano-prolifératives (n=2), amyloïdose (n=1), glomérulosclerose globale (n=1), GN non spécifiée (n=1), TB rénale (n=1), PKD (n=1), origine inconnue (n=4)



# Atteinte rénale : Diagnostic et prise en charge en 2002-2013

## Diagnostic de l'atteinte rénale

		DFGe <sup>(i)</sup>		
		≥ 60 ml/min	30-59 ml/min	< 30 ml/min
Protéinurie <sup>(ii)</sup>	UP/C <sup>(iii)</sup> < 50	Suivi régulier		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier les facteurs de risque pour IRC et les médicaments néphrotoxiques, y compris les TARV<sup>(iv)</sup></li> <li>• Arrêter ou ajuster les posologies si nécessaire<sup>(v)</sup></li> <li>• Faire une échographie rénale</li> <li>• Adresser d'urgence à un néphrologue</li> </ul>
	UP/C <sup>(iii)</sup> 50-100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifier les facteurs de risque pour IRC et les médicaments néphrotoxiques, y compris les TARV<sup>(iv)</sup></li> <li>• Arrêter ou ajuster les posologies si nécessaire<sup>(v)</sup></li> <li>• Faire une échographie rénale</li> <li>• Si présence d'hématurie, adresser à un spécialiste quel que soit le niveau de protéinurie.</li> <li>• Demander l'expertise d'un néphrologue en cas de découverte de néphropathie chronique ou d'altération progressive du DFGe.</li> </ul>		
	UP/C <sup>(iii)</sup> > 100			

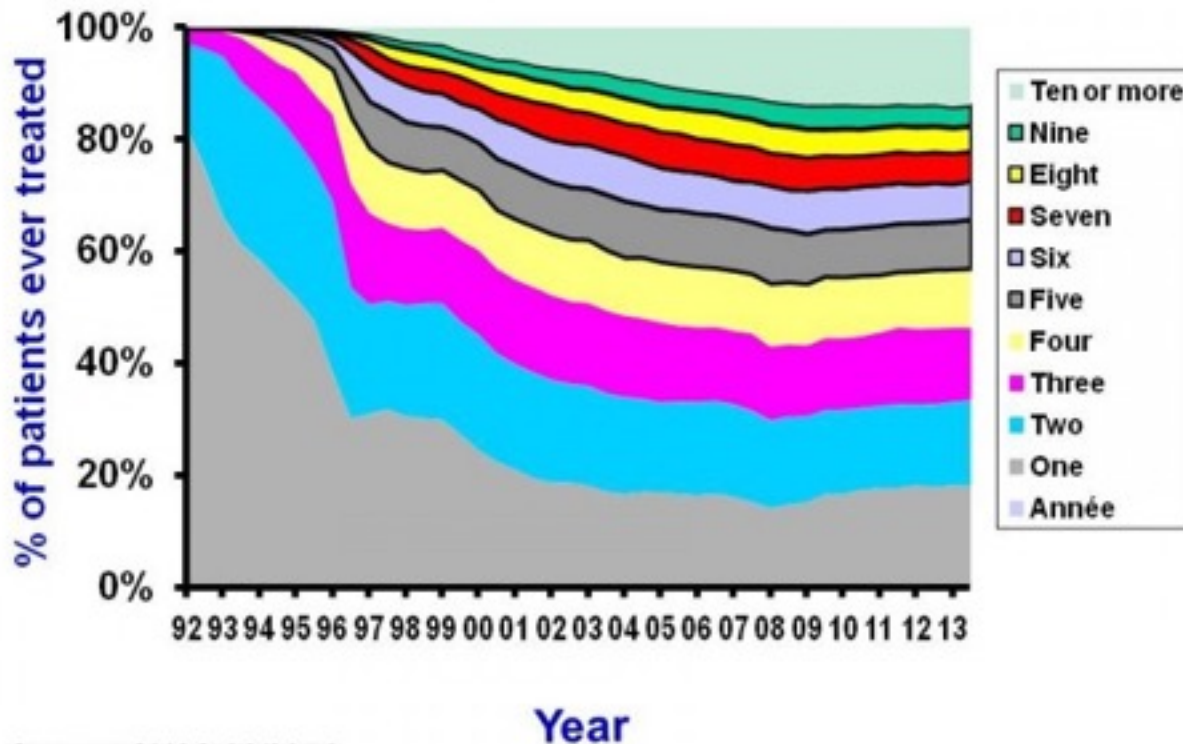
Prévention de l'atteinte rénale progressive	Commentaires
1. ARV	Démarrer le traitement sans délai si suspicion de néphropathie liée au VIH (HIVAN) <sup>(vi)</sup> ou suspicion de maladies des complexes immuns. Les traitements immunosuppresseurs peuvent avoir un rôle dans les maladies à complexes auto-immuns. La biopsie rénale est recommandée pour confirmer le diagnostic.
2. Instaurer un traitement par inhibiteurs ECA ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine-II si : a. Hypertension et/ou b. Protéinurie	Surveillance rapprochée du DFGe et de la kaliémie à l'instauration du traitement ou en cas d'augmentation de la posologie a. Objectif tension artérielle : < 130/80 mmHg
3. Mesures générales : a. Éviter médicaments néphrotoxiques b. Hygiène de vie (tabagisme, poids, régime alimentaire) c. Traiter la dyslipidémie <sup>(vii)</sup> et le diabète <sup>(ix)</sup> d. Ajuster les posologies si nécessaire	IRC et protéinurie sont des facteurs de risque indépendants de MCV

# Prévention primaire/seconde AKI/ CKD médicamenteux en 2014-15

- Screening fonction rénale et sédiment urinaire +/- spot U baseline, puis minimum 1x/6 mois
- Eviction des médicaments néphrotoxiques et/ou bloquant l'efflux du ténofovir (AINS, LPV, ATV, RTV)
- Donner la préférence à ABC/3TC sur TDF/FTC? ABC/3TC/DTG pour tous?
- Remplacer TDF par ABC? TAF? Monothérapie IP? Cave: risque de flare-up VHB si co-infection
- Screening et TTT des FRCV!!! TTT agressif de l'HTA

# Faut-il craindre les changements de traitement ARV?

Figure 18: Cumulated number of antiretroviral prescriptions in the SHCS, 1992-2013



Source : SHCS 06/2014

# Adaptations posologiques en cas d'insuffisance rénale (EACS guidelines)

	DFGe <sup>(1)</sup> (ml/min)				Hémodialyse	
	≥ 50	30-49	10-29	< 10		
<b>INTI</b>						
ABC	300 mg q12h	Pas d'adaptation de dose requise	Pas d'adaptation de dose requise	Pas d'adaptation de dose requise		
ddl <sup>(2)</sup>	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	> 60 kg : 100 mg/24h	
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	< 60 kg : 75 mg/24h	
d4T	> 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h AD <sup>(iv)</sup>
	< 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h AD <sup>(iv)</sup>
FTC		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h
3TC		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h <sup>(iii)</sup>	50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup>	50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup> AD <sup>(iv)</sup>
TDF <sup>(vii)</sup>		300 mg q24h	300 mg q48h	Non recommandé (300 mg q72-96h, si aucune autre alternative)	Non recommandé (300 mg q7d, si aucune autre alternative)	300 mg q7d AD <sup>(iv)</sup>
ZDV		300 mg q12h	Pas d'adaptation de dose requise		100 mg q24h	100 mg q24h
ABC/3TC	Utiliser les molécules séparément					
ZDV/3TC						
ZDV/3TC/ABC						
FTC/TDF		q24h	q48h	Utiliser les molécules séparément		
<b>INNTI</b>						
EFV		600 mg q24h			Pas d'adaptation de dose requise	
ETV		200 mg q12h			Pas d'adaptation de dose requise	
NVP		200 mg q12h			Pas d'adaptation de dose requise	

	DFGe <sup>(1)</sup> (ml/min)				Hémodialyse
	≥ 50	30-49	10-29	< 10	
<b>IP</b>					
ATV/r	300/100 mg q24h				Pas d'adaptation posologique requise <sup>(i,v)</sup>
DRV/r	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h				Pas d'adaptation posologique requise <sup>(vi)</sup>
FPV/r	700/100 mg q12h				Pas d'adaptation posologique requise <sup>(vi)</sup>
LPV/r	400/100 mg q12h				Pas d'adaptation posologique requise <sup>(vi)</sup>
SQV/r	1000/100 mg q12h				Pas d'adaptation posologique requise <sup>(vi)</sup>
TPV/r	500/200 mg q12h				Pas d'adaptation posologique requise <sup>(vi)</sup>
<b>Autres TARV</b>					
RAL	400 mg q12h				Pas d'adaptation posologique requise <sup>(vi)</sup> (dose AD <sup>(vi)</sup> )
FTC/TDF/COB/EVG	Ne pas instaurer si DFGe < 70 ml/min		Arrêter si DFGe < 50 ml/min		

DTG  
Probablement idem

50mg q24h

Pas d'adaptation posologique

# En conclusion

- Diminution drastique de la morbi-mortalité chez le patient VIH
- Population vieillissante, avec haute prévalence de FRCV, avec besoins qui restent à définir
- Pronostic rénal à long terme (populationnel et individuel) difficile à prévoir
- Viser parfait contrôle des FRCV et exposition minimale à des médicaments néphrotoxiques (risque/bénéfice avec outcomes virologiques à réévaluer régulièrement)
- Collaboration pluri-disciplinaire indispensable