

NÉPHROTOXICITÉ DES ANTIVIRAUX

par

H. IZZEDINE*, V. LAUNAY-VACHER* et G. DERAY*

Pratiquement inexistante il y a 30 ans, la classe des médicaments antiviraux s'est considérablement enrichie au cours des dernières années. L'utilisation croissante de ces médicaments a permis de constater que nombre d'entre eux n'étaient pas «neutres» vis-à-vis des reins mais possédaient un potentiel néphrotoxique. Nous résumons à travers cette revue le profil clinicopathologique de cette néphrotoxicité (tableau I, II) et sa prévention (tableau III).

ANTIRÉTROVIRAUX

Didanosine

La didanosine est responsable d'une hyperuricémie chez 78 p. 100 des patients [1, 2] et d'un cas d'hyperaluminémie réversible chez un hémodialysé chronique [3]. Un cas de syndrome de Fanconi avec diabète insipide néphrogénique et insuffisance rénale aiguë a été rapporté [4] chez un patient infecté par le virus VIH-1. Dix-neuf mois après l'instauration du traitement par la didanosine, apparaît une polyurie (7 l/j) résistante à l'injection sous-cutanée d'hormone antidiurétique. Le bilan biologique montrait une glycosurie normoglycémique, une hypophosphorémie à 0,32 mmol/l, et une kaliémie normale malgré une acidose sévère à 11 mmol/l de bicarbonate plasmatique. Il s'y associait une insuffisance rénale avec une créatininémie à 200 µmol/l. Quinze jours après l'arrêt de la didanosine, la diurèse se normalisait de même que le tableau biologique.

Zalcitabine

Il a été rapporté chez trois patients sous zalcitabine, l'existence de lithiases rénales [5]. Leur imputabilité au traitement n'est pas claire.

* Service de Néphrologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

TABLEAU I. — EXPRESSION CLINIQUE DE LA NÉPHROTOXICITÉ DES ANTIVIRAUX.

MÉDICAMENT	INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE					OBSTRUCTIVE	LITHIASE/ CRISTALLURIE	DYSFONCTION TUBULAIRE	INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE
	RÉNALE								
	NTA	NIA	GNA	MAT	ND				
Aciclovir	*				*				
Adéfovir					*		*		
Cidofovir		*			*		*	*	
Delavirdine					*				
Didanosine					*		*		
Foscarnet	*		*		*		*		
Ganciclovir					*		*		
Indinavir		*			*		*	*	
Interféron α	*		*	*	*				
Nelfinavir					*		*		
Ritonavir					*		*		
Saquinavir					*		*		
Ténofovir	*				*		*	*	
Valaciclovir				*	*				
Zalcitabine					*		*		

NTA : nécrose tubulaire aiguë

NIA : néphropathie interstitielle aiguë

GNA : glomérulonéphrite aiguë

MAT : micro-angiopathie thrombotique

ND : non déterminée

TABLEAU II. — LES ANTIVIRAUX : INDICATION THÉRAPEUTIQUE ET MÉCANISME DE LA TOXICITÉ RÉNALE.

CLASSE THÉRAPEUTIQUE	INDICATION					MÉTABOLISME	MÉCANISME DE LA NÉPHROTOXICITÉ
	VIIH	HBV	HCV	HSV	CMV		
INTI	*	*				Hépatique et intracellulaire	Inconnu
INNTI	*					Hépatique (cytochrome P450)	Pas de toxicité rénale décrite
IP	*					Hépatique (cytochrome P450)	Hémodynamique ou tubulaire
AN	*	*			*	Intracellulaire (adéfovir et ténofovir) et hépatique (cytochrome P450, cidofovir)	Toxicité tubulaire
Autres							
Aciclovir				*		Très peu métabolisé	Toxicité tubulaire
Foscarnet					*	Non métabolisé	Toxicité tubulaire et glomérulaire
Ganciclovir					*	Intracellulaire	Toxicité tubulaire
Interféron			*			Hépatique	Toxicité tubulaire, glomérulaire et vasculaire

VIIH : Virus de l'immunodéficience humaine

HBV : Hépatite B

HCV : Hépatite C

HSV : Herpès virus

CMV : Cytomégalovirus

INTI : inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

INNTI : inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse

IP : inhibiteurs des protéases

AN : analogues nucléotidiques

TABLEAU III. — PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ DES ANTIVIRAUX.

Moyens non spécifiques

- Éviter les autres médicaments néphrotoxiques (AINS, aminosides,...)
- Éviter la déshydratation
- Précautions en cas d'insuffisance rénale préalable (adaptation posologique, informations proposées par le service ICAR)
- Précautions chez le sujet âgé
- Hydratation correcte

Moyens spécifiques

- Cidofovir : utilisation concomitante du probénécide
- Aciclovir : éviter les bolus intraveineux, vérifier les taux plasmatiques
- Indinavir : acidification des urines
- Foscarnet : acidification des urines

Delavirdine

Quelques effets secondaires urinaires ont été rattachés à l'utilisation de la delavirdine en phase II et III. Il s'agit d'une hyperkaliémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, élévation de la créatininémie, hématurie, protéinurie et lithiase rénale. Leur réel lien avec le traitement n'est pas démontré

Ritonavir et saquinavir

Dans les phases I et II du développement du médicament, il a été rapporté des lithiases urinaires (0,1 et 2 p. 100 après utilisation prolongée respectivement du saquinavir et du ritonavir), des glycosuries, polyuries et hématuries.

Une insuffisance rénale aiguë le plus souvent sévère a été rapportée chez 8 patients traités par le ritonavir. Chez 6 autres sujets, il a été montré que le ritonavir, à la dose de 800 mg par jour, abaisse la clairance de la créatinine [6-8]. Aucune ponction biopsie rénale et/ou étude expérimentale n'a à notre connaissance permis de préciser la physiopathologie de cette complication. L'insuffisance rénale est survenue précocement après l'introduction du ritonavir entre 5 et 21 jours chez les 8 patients rapportés [6-9].

La toxicité rénale est donc d'installation rapide après l'introduction du traitement par le ritonavir et l'élévation de la créatinine peut être importante. L'imputabilité du ritonavir dans cette toxicité est attestée par les nombreux tests de réintroduction (5 patients sur 8) pratiqués chez les patients. Chez 1 patient [9], l'insuffisance rénale aiguë était associée à une pancréatite. Ce sujet a nécessité une épuration extrarénale pendant 16 jours. Un syndrome pancréatico-rénal a également été rapporté pour le saquinavir [9]. Chez ces patients, l'arrêt rapide de l'agent causal est essentiel, le risque de mortalité étant alors très élevé.

Chez un patient [9], l'insuffisance rénale était associée à une faible protéinurie et l'absence d'hématurie. Chez les autres patients, les éventuelles anomalies urinaires n'étaient pas rapportées.

L'arrêt du ritonavir est en règle suivi d'un retour de la créatinine à sa valeur initiale en quelques jours. Ce profil évolutif plaide pour un phénomène de type obstructif à type de dépôts de cristaux médicamenteux intratubulaires ou de type hémodynamique avec une vasoconstriction intrarénale comme il est décrit avec l'aciclovir.

Par ailleurs, Witzke et coll. ont précisé les effets du ritonavir sur la clairance de la créatinine chez 6 patients (4 patients porteurs du VIH et 2 volontaires sains) sans facteur de risque associé (fonction rénale normale, pas d'autres traitements néphrotoxiques). Deux d'entre eux recevaient du saquinavir. Après 3 jours de traitement, la créatinine s'est élevée de $11,5 \pm 2,1$ mg/l à $13,5 \pm 1,1$ mg/l et la clearance de la créatinine s'est abaissée, de 106 à 78 ml/min/1,73 m² [8].

Nous avons rétrospectivement analysé l'évolution de la créatinine chez 87 patients traités par ritonavir sans saquinavir. Une élévation de la créatinine de plus de 50 p. 100 a été considérée comme significative. Douze patients sur 87 (13,7 p. 100) ont présenté une insuffisance rénale. La clearance de la créatinine (évaluée par la formule de Cockcroft) s'est abaissée de 116 à 71 ml/min chez ces 12 sujets [10].

Indinavir

Si la formation de calculs urinaires sous indinavir est une complication connue, mentionnée dans les dossiers cliniques du médicament, sa fréquence est certainement sous-estimée. Initialement évaluée à 2,5 p. 100, d'autres auteurs ont cité des chiffres variant de 4 à 12,4 p. 100. [11]. Le délai de survenue de la colique néphrétique par rapport à l'instauration du traitement est de 6 à 50 semaines. [12-14]. De tels résultats ont été confirmés par Bruce [15] et par Gentle et coll. [16]. La colique néphrétique se manifeste plus sur le côté gauche que droit (9 sur 1) [17]. Dysurie et fièvre sont rapportées chez 37 p. 100 de ces patients. Une hématurie microscopique a été notée chez 15 patients sur 16. De même que pour les cristaux d'acide urique, la majorité des calculs sont radiotransparents et seulement 18 p. 100 sont radio-opaques. Il existe une différence dans le risque d'aggravation de la fonction rénale selon le caractère du calcul : augmentation moyenne respectivement de 2 mg/dl versus 1,3 mg/dl entre les calculs radio-opaques et radio-transparents.

Chez 20 à 30 p. 100 des patients, l'administration d'indinavir entraîne la survenue d'une cristallurie médicamenteuse [12, 13]. Le plus souvent cette cristallurie est asymptomatique. Chez 8 p. 100 des patients traités, elle va être à l'origine de symptômes uronéphrologiques. Chez 3 p. 100 des patients, une lithiase urinaire radiotransparente est identifiée et peut-être responsable d'une colique néphrétique [13]. Cinq pour cent des patients présentent des lombalgies ou des troubles miccionnels (dysurie, hématurie, impériosité) associés à la présence d'une cristallurie, mais sans lithiase urinaire identifiable. Chez 6 patients, le scanner injecté note des « defects » intrarénaux, correspondant à une obstruction des tubes collecteurs.

Guery et coll. [18] notent que 13 p. 100 des patients sous indinavir présentent, après un temps moyen de 200 jours, une élévation de la créatininémie de plus de 50 p. 100 par rapport aux chiffres antérieurs avec cependant une administration concomitante de médicaments néphrotoxiques. L'arrêt du traitement par indinavir chez 10 patients a permis la normalisation de la créatininémie chez 7 d'entre eux dans un délai de 21 jours.

Quelques facteurs de risque peuvent influencer la lithiase urinaire sous indinavir :

- la forte chaleur [19] induisant une déshydratation ;
- la co-infection HCV-VIH (37 p. 100 versus 14 p. 100) [20] ;
- l'hémophilie (50 p. 100 versus 17 p. 100) [21] ;
- Un pH urinaire alcalin.

La prévention primaire des accidents uronéphrologiques liée à l'utilisation de l'indinavir repose avant tout sur l'augmentation des apports hydriques. Cet apport doit être au minimum de 2 000 ml/j. Le débit urinaire doit impérativement être supérieur à 150 ml/h dans les 3 heures qui suivent chacune des 3 prises [13]. En cas de lithiase constituée, et ce malgré un volume de boisson adapté, l'acidification des urines favorisera la dissolution du calcul.

Il a été rapporté des cas d'atrophie rénale [22] avec une hypertension artérielle sévère [23] lors du traitement par l'indinavir.

Nelfinavir

Quelques effets secondaires rénaux dont l'imputabilité n'est pas démontrée ont été rapportés lors de l'utilisation du nelfinavir en phase II et III (hyperuricémie, calculs rénaux et anomalies urinaires.) Un syndrome pancréatorénal peut être également associé au nelfinavir (*observations personnelles*).

ANALOGUES NUCLÉOTIDIQUES

Cidofovir

Les études pré-cliniques avaient déjà révélé une forte toxicité du cidofovir.

Chez l'homme, l'administration du cidofovir a très rapidement révélé une toxicité rénale. Ces anomalies peuvent survenir précocement après seulement une cure de cidofovir. Il faut souligner que l'insuffisance rénale est souvent précédée de l'apparition d'anomalies tubulaires proximales qu'il faut prendre en considération et qui devraient ensuite faire discuter la poursuite du traitement. La gravité de cette complication est soulignée par plusieurs observations d'insuffisance rénale terminale malgré l'arrêt du médicament. La ponction biopsie rénale montre l'existence d'une néphropathie interstitielle sévère [23]. Il a été rapporté un cas de diabète insipide néphrogénique au cidofovir après 6 semaines de traitement [24].

La néphrotoxicité, caractérisée par une protéinurie, une élévation de la créatininémie, une baisse de la clearance de la créatininémie et/ou des signes de tubulopathie proximale, est un effet secondaire dose-dépendant du cidofovir [25]. Dans les études cliniques chez des patients porteurs du VIH infectés par le cidofovir, l'effet secondaire le plus fréquent est la protéinurie qui est un index précoce et sensible mais très peu spécifique. Elle a été notée chez environ 40 p. 100 [26] à 50 p. 100 des patients [27]. Lorsqu'elle est observée, il faut préciser les points suivants :

- vérifier qu'il n'y a pas de protéinurie avant traitement. En effet, les glomérulopathies sont relativement fréquentes chez ces patients ;
- vérifier l'absence de pathologie pouvant être associée à une protéinurie (infection urinaire, insuffisance cardiaque, rhabdomyolyse).

Si la protéinurie est supérieure à 2 croix à la bandelette, le traitement devra être interrompu jusqu'à disparition de l'anomalie. Tous les autres médicaments néphrotoxiques devront être si possible arrêtés et le patient devra être réhydraté.

Du fait de ces concentrations importantes au niveau du tube contourné proximal, le cidofovir peut être responsable de l'apparition d'une tubulopathie proximale dans 20 p. 100 des cas [26]. Celle-ci peut se manifester par l'apparition d'une hypophosphorémie, d'une hypocalcémie, d'une hypo-uricémie, d'une hypokaliémie, d'une baisse de la réserve alcaline et/ou d'une glycosurie. Une acidose métabolique avec un taux de bicarbonate < 16 mmol/l ou moins a été observé chez 16 p. 100 des patients traités par cidofovir. Lorsque ce tableau est complet, il définit un syndrome de Fanconi. Le plus souvent, le patient ne présente qu'une glycosurie. Celle-ci est un index précoce, sensible et spécifique qui en règle précède l'élévation de la créatinine. L'anomalie n'est pas transitoire. Sa présence doit faire vérifier l'absence de diabète. En effet, les antiprotéases fréquemment prescrites chez ces patients peuvent induire une dysrégulation de la glycémie. L'apparition d'une glycosurie sans diabète implique la suspension du traitement jusqu'à la disparition de l'anomalie. Les autres traitements néphrotoxiques seront si possible arrêtés et le patient réhydraté.

Une élévation de la créatinine a été observée chez 12 à 15 p. 100 des patients [26, 28]. Une élévation de la créatinine au-delà de 133 $\mu\text{mol/l}$ et/ou supérieure à 44 $\mu\text{mol/l}$ doit faire interrompre le traitement jusqu'à normalisation de la fonction rénale. Une néphropathie interstitielle sévère est notée chez 12 à 25 p. 100 des patients. Elle peut progresser malgré l'arrêt du médicament, en règle après plusieurs perfusions, et est souvent précédée d'anomalies témoignant de l'existence d'une tubulopathie proximale.

Dans les études de phase I et II, 3 biopsies rénales ont montré des lésions tubulaires proximales primaires [29]. Dans ces 3 cas, la néphrotoxicité a été partiellement réversible après l'arrêt du cidofovir [30].

PRÉVENTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ DU CIDOFOVIR

La prévention des effets rénaux du cidofovir repose sur l'hydratation et la prescription de probénécide. Le patient devra donc recevoir 2 litres de sérum salé isotonique une heure avant et pendant la perfusion de cidofovir. Il sera utile par ailleurs de conseiller au patient de boire avant et après la cure de cidofovir. Toute cause de déshydratation devra donc être supprimée. Il est recommandé chez un patient nauséux et/ou qui présente une diarrhée de retarder la perfusion de cidofovir.

Le probénécide est un inhibiteur compétitif du transport des anions organiques au niveau rénal. Cet agent pharmacologique a déjà été utilisé pour diminuer la clearance rénale tubulaire et donc augmenter la concentration plasmatique de divers médicaments, essentiellement des antibiotiques, qui subissent une sécrétion tubulaire active [31]. Le probénécide doit théoriquement diminuer la pénétration intratubulaire et l'accumulation du cidofovir au niveau des cellules rénales. Il a effectivement été démontré que l'administration de probénécide par gavage chez l'animal avant perfusion intraveineuse de cidofovir entraîne en une diminution importante de la quantité de cidofovir au niveau du tissu cortical rénal [32]. Chez l'homme, le probénécide est administré per os à la dose totale de 4 g avant et après chaque cure de cidofovir. L'administration du probénécide diminue la clearance rénale du cidofovir par inhibition de sa sécrétion tubulaire. Le probénécide agirait en diminuant la concentration intrarénale du cidofovir. Cet effet serait lié à une

inhibition compétitive du transport du cidofovir à l'intérieur de la cellule au niveau du récepteur hOAT1 dont le probénécide est également un substrat.

Il faut enfin souligner que comme pour tous les autres médicaments qui présentent un potentiel néphrotoxique, la reconnaissance et la gestion des facteurs de risque et si possible leur suppression sont indispensables.

Adéfovir

L'adéfovir a initialement été développé dans le cadre du traitement des patients infectés par le VIH. Les doses initialement proposées étaient supérieures à 120 mg/j. À cette dose il a été mis en évidence une toxicité rénale de ce médicament avec l'apparition d'hypophosphorémie, de protéinurie, d'insuffisance rénale et de tubulopathie proximale. Ces anomalies ont été observées après 24 à 48 semaines de traitement, chez 22 à 32 p. 100 des patients [33, 34]. Le temps médian de résolution de la dysfonction tubulaire était de 15 semaines dans le groupe adéfovir avec une résolution partielle chez 16 p. 100 des patients, 41 semaines après l'arrêt du traitement. À la dose de 60 mg/j, il est toujours observé des anomalies rénales du même type mais avec une moindre fréquence. Au cours d'une étude randomisée en double-aveugle comparant l'adéfovir dipivoxil aux doses de 60 mg et 120 mg par jour, 27 et 50 p. 100 des patients ont présenté une hypophosphorémie et 28 et 40 p. 100 une élévation de la créatininémie après 42 semaines de traitement sous respectivement 60 et 120 mg/j [35].

L'adéfovir n'est actuellement utilisé que dans le cadre de l'hépatite B chronique, à la dose de 10 mg/j. Plusieurs études récentes ont d'une part confirmé le caractère dose dépendant de la toxicité rénale de l'adéfovir et d'autre part ont montré qu'à la dose quotidienne de 10 mg, ce médicament n'était pas néphrotoxique.

Dans une étude en double aveugle qui a comparé sur une période de 48 semaines la tolérance et l'efficacité de l'adéfovir par rapport à un placebo, il n'a pas été observé de toxicité rénale de l'adéfovir à la dose de 10 mg par jour. Par contre à la dose de 30 mg par jour l'incidence d'une élévation significative de la créatinine et de la protéinurie a été plus élevée sous adéfovir comparé au groupe placebo et adéfovir 10 mg/j [36, 37]. Dans le groupe de patients traités par adéfovir à la dose de 30 mg/j il a été observé une élévation de la créatinine chez 21 p. 100 des patients, une hypophosphorémie chez 6 p. 100 et une protéinurie chez 32 p. 100 [38].

Par contre, à la dose de 10 mg/j, les anomalies constatées ont été identiques à celles observées sous placebo pour l'élévation de la créatininémie (1 p. 100 vs 0 p. 100), pour l'hypophosphorémie (3 p. 100 vs 4 p. 100) et pour la protéinurie (20 p. 100 vs 17 p. 100). La fréquence de la glycosurie et de l'hypokaliémie n'a pas été différente sous adéfovir 10 et 30 mg par jour comparée au placebo.

Ténofovir

Il présente comme intérêt une très bonne tolérance clinique et la possibilité d'être administré à la dose de 1 comprimé par jour.

Trois études cliniques contrôlées contre placebo n'ont pas montré de toxicité rénale du ténofovir. Deux de ces études ont été réalisées chez le sujet déjà traité et une chez le sujet naïf. Pour les deux études réalisées chez le sujet prétraité, (757 patients pour une durée de 48 semaines) [39], la fréquence d'une augmentation de la créatinine, d'une protéinurie, ou d'une anomalie suggérant une atteinte

tubulaire proximale a été identique sous placebo et sous ténofovir quelle que soit la dose administrée (75, 150 et 300 mg/j).

L'étude réalisée chez le patient naïf a comparé les effets du ténofovir, de la lamivudine et de l'efavirenz avec ceux d'une trithérapie [39]. Après 48 semaines de traitement, la fréquence des anomalies rénales était identique dans les deux groupes. Toutes ces études démontrent que le ténofovir n'est pas néphrotoxique à la dose de 300 mg/j.

Cependant, plusieurs observations d'élévation de la créatinine associée à des anomalies tubulaires proximales ont été rapportées. Chez ces patients, les anomalies les plus fréquentes ont été l'observation d'une élévation de la créatinine, d'une glycosurie, d'une protéinurie modérée et d'une hypophosphorémie. Les anomalies ont été diagnostiquées après environ 7 mois de traitement en moyenne. À l'arrêt du traitement, il a toujours été observé une régression des anomalies tubulaires proximales ou de la créatinine en 4 à 8 semaines. On dispose d'environ 19 observations pour 100 000 patients traités dans le monde. L'incidence de cette complication peut donc être estimée à 19 p. 1 000, c'est-à-dire très rare.

AUTRES ANTIVIRAUX

Aciclovir

Le potentiel néphrotoxique de l'aciclovir a été reconnu dès les études précliniques [40, 41]. Chez l'homme, l'administration intraveineuse d'aciclovir peut se compliquer d'insuffisance rénale aiguë. Lors des premiers essais cliniques, lorsque de fortes doses d'aciclovir (500 mg/8 h) étaient administrées par injection intraveineuse directe, une dysfonction rénale aiguë a été constatée chez 59 p. 100 des patients ainsi traités [41]. Ce qui a conduit à recommander une administration par perfusion lente (> 1 heure) associée à une hydratation. Le profil clinique habituel de ces IRA est le suivant :

- altération très précoce (24 à 48 heures après la première administration) et progressive de la fonction rénale ;
- à diurèse conservée ;
- avec une leucocyturie aseptique fréquente associée à une cristallurie médicamenteuse [42] ;
- et dont la récupération fonctionnelle rénale est rapide et complète en une dizaine de jours à l'arrêt du médicament.

Quelques observations d'IRA ont aussi été rapportées après administration de fortes doses du médicament par voie orale [43-45].

Les rares données anatomo-pathologiques humaines montrent des lésions non spécifiques des cellules tubulaires allant parfois jusqu'à la nécrose. Cette atteinte rénale est à type de tubulopathie obstructive avec précipitation des cristaux d'aciclovir intratubulaires. Dans quelques cas [46], une infiltration cellulaire a été notée, pouvant comporter une organisation granulomateuse [47]. De plus, l'administration intraveineuse d'aciclovir chez le rat entraîne une importante vasoconstriction intrarénale suggérant des mécanismes hémodynamiques dans la physiopathologie de l'IRA [48].

Les facteurs de risque associent une posologie excessive (concentrations sériques au pic > à 20 mg/l et résiduelles > à 3 mg/l [46, 49], l'association à d'autres médicaments néphrotoxiques et la déplétion hydrosodée.

Valaciclovir

Le valaciclovir ne semble pas être néphrotoxique cependant sa tolérance rénale doit être considérée comme identique à celle de l'aciclovir. Un cas de micro-angiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë a été rapporté chez un patient immunocompétent traité par valaciclovir [50].

Ganciclovir

Une précipitation intratubulaire du ganciclovir associée à une élévation de la créatininémie a été rapportée [51]. Dans cette étude, environ 20 p. 100 des patients transplantés de moelle recevant une dose intraveineuse de 120 mg/j de ganciclovir ont présenté une augmentation du taux de créatininémie de plus de 2,5 mg/dl [52].

Foscarnet

L'effet secondaire limitant l'utilisation du foscarnet est en premier lieu l'insuffisance rénale et l'hypocalcémie.

L'IRA survient chez environ 10 p. 100 des patients depuis l'application systématique d'une hydratation par voie veineuse alors qu'avant l'introduction de celle-ci, environ 70 p. 100 des patients élevaient leur créatinine dont 27 p. 100 de façon très importante [53].

Le mécanisme de cette toxicité est mal connu. Le rôle de la formation des cristaux de foscarnet dans la physiopathologie de l'IRA est peu clair. En effet, ces cristaux sont, en règle, retrouvés au niveau glomérulaire alors que le foscarnet induit plutôt des lésions tubulo-interstitielles qui par ailleurs sont réversibles à l'arrêt du médicament ou avec la réduction de la dose [54].

Le foscarnet a une forte affinité toxique pour le tubule proximal entraînant une nécrose tubulaire avec tubulopathie proximale et altérant la capacité de concentration des urines [55]. Il a été également rapporté une atteinte tubulaire distale avec diabète insipide néphrogénique et acidose tubulaire [56]. Enfin, le foscarnet peut entraîner des glomérulonéphrites extracapillaires [57] ; ou avec des cristaux intraglomérulaires [58].

L'insuffisance rénale est en règle complètement réversible à l'arrêt du traitement. L'hydratation doit être réalisée à partir de sérum salé isotonique, les boissons alcalines étant à priori contre-indiquées, le foscarnet se dissolvant mieux en pH urinaire acide.

Interféron alpha

Environ 25 p. 100 des patients traités par l'interféron alpha développent une insuffisance rénale et une protéinurie légère à modérée, et 10 p. 100 une augmentation de la créatininémie [59]. La plupart des cas d'insuffisance rénale aiguë sont

survenus chez les patients atteints d'hémopathie maligne ou d'hépatite. L'histologie rénale retrouve des lésions glomérulaires minimes, des hyperplasies glomérulaires ; une hyalinose segmentaire et focale ; une glomérulonéphrite extracapillaire ; ou un syndrome hémolytique et urémique.

Certains antiviraux n'ont pas à ce jour de toxicité rénale déclarée (exemple, la ribavirine).

EN CONCLUSION

Les médicaments antiviraux ont un potentiel néphrotoxique. Outre le mécanisme de cette toxicité, il est essentiel de détecter et de supprimer les facteurs de risque que constituent la déshydratation, l'insuffisance rénale pré-existante et la co-prescription de médicaments néphrotoxiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. MONTANER JS, SCHECHTER MT, RACHLIS A et al. Didanosine compared with continued zidovudine therapy for HIV-infected patients with 200 to 500 CD4 cells/mm³. A double-blind, randomized, controlled trial. Canadian HIV Trials Network Protocol 002 Study Group. *Ann Intern Med*, 1995, **123**, 561-571.
2. CONNOLLY KJ, ALLAN JD, FITCH H et al. Phase I study of 2'-3'-dideoxyinosine administered orally twice daily to patients with AIDS or AIDS-related complex and hematologic intolerance to zidovudine. *Am J Med*, 1991, **91**, 471-478.
3. POIGNET JL, BILLAUD E, WEISS L et al. Reversible hyperalbuminemia induced by ingestion of didanosine in a patient under chronic hemodialysis. *Presse Med*, 1994, **23**, 1776.
4. CROWTHER MA, CALLAGHAN W, HODSMAN AB et al. Dideoxyinosine-associated nephrotoxicity. *AIDS*, 1993, **7**, 131-132.
5. Product Info HIVID Roche 2000.
6. DUONG M, SGRO C, GRAPPIN M et al. Renal failure after treatment with ritonavir. *Lancet*, 1996, **348**, 693.
7. HUGH S, BIRD R, ALEXANDER EA. Ritonavir and renal failure. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 138.
8. WITZKE O, PLENTZ A, SCHAFERS RF et al. Side-effects of ritonavir and its combination with saquinavir with special regard to renal function. *AIDS*, 1997, **11**, 836-838.
9. STRICKER RB, MAN KM, BOUVIER DB et al, Mendiola AE. Pancreatorenal syndrome associated with combination antiretroviral therapy in HIV infection. *Lancet*, 1997, **349**, 1745-1746.
10. BOCHET MV, JACQUIAUD C, VALANTIN MA et al. Renal insufficiency induced by ritonavir in HIV-infected patients. *Am J Med*, 1998, **105**, 457.
11. REITER WJ, SCHON-PERNERSTORFER H, DORFINGER K et al. Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. *J Urol*, 1999, **161**, 1082-1084.
12. KOPP JB, MILLER KD, MICAN JA et al. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med*, 1997, **127**, 119-125.
13. DAUDON M, ESTEPA L, VIARD JP et al. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet*, 1997, **349**, 1294-1295.
14. SUTHERLAND SE, REIGLE MD, SEFTEL AD et al. Protease inhibitors and urolithiasis. *J Urol*, 1997, **158**, 31-33.
15. BRUCE RG, MUNCH LC, HOVEN AD et al. Porter WH, Rutter PW. Urolithiasis associated with the protease inhibitor indinavir. *Urology*. 1997, **50**, 513-518.

16. GENTLE DL, STOLLER ML, JARRETT TW et al. Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology*, 1997, **50**, 508-511.
17. KOHAN AD, ARMENAKAS NA, FRACCHIA JA. Indinavir urolithiasis : an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. *J Urol*, 1999, **161**, 1765-1768.
18. GUERY B, TUBIANA R, MARTINEZ F et al. Renal tolerance of indinavir in HIV-positive patients. *Nephron*, 1999, **82**, 72.
19. MARTINEZ E, LEGUIZAMON M, MALLOLAS J et al. Influence of environmental temperature on incidence of indinavir-related nephrolithiasis. *Clin Infect Dis*, 1999, **29**, 422-425.
20. BRODIE SB, KELLER MJ, EWENSTEIN BM et al. Variation in incidence of indinavir-associated nephrolithiasis among HIV-positive patients. *AIDS*, 1998, **12**, 2433-2437.
21. VANDERCAM B, MOREAU M, GOFFIN E et al. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Clin Infect Dis*, 1999, **29**, 948-949.
22. HANABUSA H, TAGAMI H, HATAYA H. Renal atrophy associated with long-term treatment with indinavir. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 392-393.
23. CATTELAN AM, TREVENZOLI M, SASSET L et al. Indinavir and systemic hypertension. *AIDS*, 2001, **15**, 805-807.
24. SCHLIEFER K, ROCKSTROH JK, SPENGLER U et al. Nephrogenic diabetes insipidus in a patient taking cidofovir. *Lancet*, 1997, **350**, 413-414.
25. CUNDY KC. Clinical pharmacokinetics of the antiviral nucleotide analogues cidofovir and adefovir. *Clin Pharmacokinet*, 1999, **36**, 127-143.
26. LAEZARI JP, STAGG RJ, KUPPERMANN BD et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 257-263.
27. Gilead Sciences Inc. Vistide® Package Insert, FOSTER C. Gilead Sciences Inc 1998.
28. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : the HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial. Studies of Ocular complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 264-274.
29. LAEZARI JP, DREW WL, GLUTZER E et al. (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine (cidofovir) : results of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. *J Infect Dis*, 1995, **171**, 788-796.
30. LAEZARI JP, HOLLAND GN, KRAMER F et al. Randomized, controlled study of the safety and efficacy of intravenous cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998, **17**, 339-344.
31. CUNNINGHAM RF, ISRAILI ZH, DAYTON PG. Clinical pharmacokinetics of probenecid. *Clin Pharmacokinet*, 1981, **6**, 135-151.
32. CUNDY KC, BIDGOOD AM, LYNCH G et al. Pharmacokinetics, bioavailability, metabolism, and tissue distribution of cidofovir (HPMPC) and cyclic HPMPC in rats. *Drug Metab Dispos*, 1996, **24**, 745-752.
33. FISHER EJ, CHALONER K, COHN DL et al. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease : a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS*, 2001, **15**, 1695-700.
34. KAHN J, LAGAKOS S, WULFSOHN M et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil with antiretroviral therapy : a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, **282**, 2305-2312.
35. RASCHKA C, KOCH HJ. Longterm treatment of psoriasis using fumaric acid preparations can be associated with severe proximal tubular damage. *Hum Exp Toxicol*, 1999, **18**, 738-739.
36. HADZIYANNIS SJ, TASSOPOULOS NC, HEATHCOTE EJ et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 800-807.
37. MARCELLIN P, CHANG TT, LIM SG et al. Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 808-816.
38. IZZEDINE H, HULOT JS, LAUNAY-VACHER V et al. Renal Safety of Adefovir Dipivoxil In Patients With Chronic Hepatitis B : Two Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies. *Kidney Int*, 2004, **66**, 1153-1158.

39. IZZEDINE H, ISNARD-BAGNIS C, HULOT JS et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS*, 2004, **18**, 1074-1076.
40. TUCKER WE Jr. Preclinical toxicology profile of acyclovir : an overview. *Am J Med*, 1982, **73**, 27-30.
41. BRIGDEN D, ROSLING AE, WOODS NC. Renal function after acyclovir intravenous injection. *Am J Med*, 1982, **73**, 182-185.
42. POTTER JL, KRILL CE Jr. Acyclovir crystalluria. *Pediatr Infect Dis*, 1986, **5**, 710-712.
43. ECK P, SILVER SM, CLARK EC. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 1178-1179.
44. HERNANDEZ E, PRAGA M, MORENO F et al. Acute renal failure induced by oral acyclovir. *Clin Nephrol*, 1991, **36**, 155-156.
45. JOHNSON GL, LIMON L, TRIKHA G et al. Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. *Ann Pharmacother*, 1994, **28**, 460-463.
46. SAWYER MH, WEBB DE, BALOW JE et al. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med*, 1988, **84**, 1067-1071.
47. RASHED A, AZADEH B, ABU ROMEH SH. Acyclovir-induced acute tubulo-interstitial nephritis. *Nephron*, 1990, **56**, 436-438.
48. DOS SANTOS MDE F, DOS SANTOS OF et al. Nephrotoxicity of acyclovir and ganciclovir in rats : evaluation of glomerular hemodynamics. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 361-367.
49. KRIEBLE BF, RUDY DW, GLICK MR et al. Case report : acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity – the role for hemodialysis. *Am J Med Sci*, 1993, **305**, 36-39.
50. RIVAUD E, MASSIANI MA, VINCENT F et al. Valacyclovir hydrochloride therapy and thrombotic thrombocytopenic purpura in an HIV-infected patient. *Arch Intern Med*. 2000, **160**, 1705-1706.
51. SCHMIDT GM, HORAK DA, NILAND JC et al. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants ; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med*, 1991, **324**, 1005-1011.
52. SEIDEL EA, KOENIG S, POLIS MA. A dose escalation study to determine the toxicity and maximally tolerated dose of foscarnet. *AIDS*, 1993, **7**, 941-945.
53. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 213-220.
54. NAVARRO JF, QUEREDA C, QUEREDA C et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy. *Am J Kidney Dis*, 1996, **27**, 431-434.
55. NYBERG G, SVALANDER C, BLOHME I et al. Tubulointerstitial nephritis caused by the antiviral agent foscarnet. *Transpl Int*, 1989, **2**, 223-227.
56. TROLLIET P, DIJOU F, COTTE L et al. Crescentic glomerulonephritis and crystals within glomerular capillaries in an AIDS patient treated with foscarnet. *Am J Nephrol*, 1995, **15**, 256-259.
57. BEAUFILS H, DERAY G, KATLAMA C et al. Foscarnet and crystals in glomerular capillary lumens. *Lancet*, 1990, **336**, 755.
58. ZANETTA G, MAURICE-ESTEPA L, MOUSSON C et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. *Transplantation*, 1999, **67**, 1376-1378.
59. AULT BH, STAPLETON FB, GABER L et al. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. *N Engl J Med*, 1988, **319**, 1397-1400.