

# Néphropathie liée au VIH: aspects épidémiologiques et thérapeutiques

F. Martinez

Services de néphrologie, AURA et Hôpital Saint-Louis, Paris

## ■ Introduction/Historique

Quand les premiers cas de néphropathie liée au VIH (NVIH) ont été décrits par T.K. Rao à Brooklyn,<sup>1</sup> il y a un peu plus de quinze ans, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'était pas encore formellement reconnu comme à l'origine du sida.

Les principaux éléments descriptifs cliniques, anatomo-pathologiques et évolutifs ont été rapidement établis.<sup>2,4</sup> La NVIH affectait préférentiellement des patients de race noire, de sexe masculin. La présentation était celle d'un syndrome néphrotique sévère, avec insuffisance rénale constituée d'emblée ou rapidement progressive. La biopsie rénale montre des lésions de hyalinose segmentaire et focale, sévères, associées à un collapsus du floculus et à de nombreuses anomalies des cellules podocytaires. Les anomalies tubulo-interstitielles sont aussi marquées : nécrose des cellules tubulaires, dilatations pseudo-kystiques de certains tubes contenant d'énormes cylindres de substance protéique, fibrose interstitielle infiltrée de nombreuses cellules mononucléées.

Jusqu'au début des années 90, le pronostic de l'atteinte rénale était considéré comme catastrophique,<sup>2</sup> avec un délai moyen entre l'établissement du diagnostic et l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale allant de trois à six mois, se confondant malheureusement souvent avec le pronostic vital. L'équipe du Downstate Medical Center (Brooklyn, NY) considérait alors que le traitement par dialyse de l'insuffisance rénale terminale de ces patients n'était pas justifié.<sup>2</sup>

Au début des années 90, les premiers antirétroviraux (AZT, DDI) ont été diffusés et des protocoles de prophylaxie des infections opportunistes ont été établis. La survie des patients atteints de sida a commencé à s'améliorer sans toutefois que le pronostic rénal de la NVIH ne change. Quelques équipes ont observé ponctuellement un effet bénéfique de l'AZT sur l'évolution de l'atteinte rénale mais aucune analyse large ou prospective n'est venue confirmer ce point.<sup>4</sup>

Au milieu et à la fin des années 90, des possibilités thérapeutiques intéressantes ont été rapportées, reposant sur l'utilisation des corticoïdes, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des associations actives d'antirétroviraux.

## ■ Aspects épidémiologiques actuels

La NVIH est la maladie rénale qui a connu la plus forte augmentation de fréquence ces dix dernières années. Les données de l'USRDS (United State Renal Data System) montrent que le

nombre de nouveaux cas a augmenté de 30% chaque année entre 1991 et 1998,<sup>3</sup> le nombre de nouveaux cas de NVIH se stabilisant aux alentours de 950/an depuis 1996. Chez les patients de race noire, âgés de 20 à 64 ans, la NVIH est, aux Etats-Unis, la troisième cause de mise en dialyse.<sup>3</sup> En France, pays européen le plus affecté par l'infection VIH, la situation est moins préoccupante. J.L. Poignet et coll. ont recensé en 1997 les patients infectés par le VIH et traités par dialyse. Le nombre de ces patients était de 82 (sur 22 663 patients dialysés). Cinquante-sept pour cent de ces patients étaient pris en charge en Ile-de-France, 31% d'entre eux étaient en dialyse du fait des conséquences d'une NVIH. En 1998, nous avons publié les résultats d'une étude francilienne multicentrique ayant porté sur la période 1984-1996, visant à établir le pronostic de la NVIH.<sup>5</sup> Nous avons pu (sur cette période de temps) retrouver 102 cas comportant une preuve histologique de la néphropathie. Dans la mesure où la biopsie rénale n'est pas régulièrement effectuée chez ces patients, il est possible que ce chiffre (102/12 ans) soit assez nettement en dessous de la réalité.

Comme aux Etats-Unis, l'incidence de la NVIH a nettement augmenté, passant de cinq cas annuels en moyenne dans la période 1985-1990 à dix-sept cas/an à partir de 1994.<sup>5</sup> Dans la mesure où le pronostic vital de ces patients s'est nettement amélioré, le nombre des patients dialysés pour une NVIH a dû augmenter et mériterait d'être réétudié.

## ■ Aspects thérapeutiques

### ● Éléments du pronostic

L'étude francilienne multicentrique nous a permis de préciser les éléments qui (à l'exception de l'étude anatomo-pathologique des reins) participent (au moment du diagnostic de la néphropathie) à l'établissement du pronostic rénal.<sup>5</sup> Ces éléments sont : la créatininémie, la protéinurie, l'hémoglobine, le nombre de lymphocytes CD4. La connaissance de ces marqueurs pronostiques est très importante si l'on veut pouvoir comparer l'évolution de patients dont la présentation initiale peut être extrêmement différente. Ces éléments nous ont permis de définir un score de gravité biologique pouvant être utile pour comparer l'évolution de groupes hétérogènes de patients. Dans l'étude francilienne le taux de survie médian des patients à six mois, un an et trois ans était respectivement de 73, 55 et 38%. La proportion des patients ne nécessitant pas un soutien dialytique diminuait au fil du temps : 73% à six mois, 60% à un an et seulement 18% à trois ans. Seule l'intensité du déficit immunitaire avait un impact sur la survie globale des patients.<sup>5</sup>

## ● Effets des corticoïdes

Leur efficacité n'a jamais été évaluée de façon prospective et contrôlée. L'étude de Smith et coll.,<sup>6</sup> prospective mais non contrôlée, constitue un solide argument en faveur de leur effet favorable, malheureusement transitoire, sur la dysfonction rénale. Dans cette étude, où les corticoïdes ont été administrés à des patients ayant une atteinte rénale d'emblée sévère (créatininémie > 177 µmol/L), dix-sept patients sur dix-neuf ont vu leur dysfonction rénale se stabiliser ou s'améliorer, permettant probablement de repousser la prise en charge en dialyse de six à douze mois. Chez cinq de ces patients une rechute de l'atteinte rénale après arrêt des stéroïdes était améliorée par une nouvelle corticothérapie.

Dans l'étude rétrospective francilienne, quinze patients avaient été traités par corticoïdes.<sup>5</sup> Chez ces patients, qu'ils aient ou non une présentation initialement sévère, le pronostic rénal était meilleur que chez les patients non traités par corticoïdes (risque ratio = 0,39 pour la probabilité de mise en dialyse,  $p = 0,03$ ).

Dans notre étude, comme dans celle de Smith, l'administration des stéroïdes était associée à une probable surmortalité infectieuse et le rapport bénéfice/risque des corticoïdes dans la NVIH restera mal évalué.

## ● Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Burns et coll.<sup>7</sup> ont étudié l'effet du fosinopril, de façon prospective mais non contrôlée, chez douze patients présentant une NVIH. L'évolution de ces patients a été comparée à celle de patients ( $n = 8$ ) non traités par IEC. Tous ces patients présentaient une forme initialement « peu sévère » de NVIH avec une créatinine inférieure à 180 µmol/L. Que les patients soient néphrotiques ou non, le fosinopril a permis (avec vingt-quatre semaines de recul) de stabiliser la dysfonction rénale initiale (alors que la créatinine était multipliée par trois chez les témoins) et de stabiliser le débit de protéinurie (qui augmentait d'un facteur allant de 2 à 8 chez les témoins). Burns et coll. ont montré à la Société américaine de néphrologie (ASN, Miami Beach, 1999) sur un plus grand nombre de patients, que l'effet favorable du fosinopril persistait avec un recul beaucoup plus long. Malheureusement, le caractère non contrôlé de cette étude en limite un peu la portée. Kimmel et coll. ont effectué une étude suggérant aussi l'effet néphroprotecteur du captopril dans la NVIH, il s'agissait là encore d'une étude non contrôlée.<sup>8</sup>

Dans la NVIH, les effets néphroprotecteurs des IEC sont partiellement indépendants de leurs propriétés antihypertensive et anti-protéinurique. Une interaction entre l'angiotensine II, la synthèse de TGFβ et l'infection par le VIH est probable et les IEC pourraient trouver là une cible d'action. D'autres interactions (ECA et peptides antigéniques du VIH, effet protéase de l'ECA) sont possibles. L'effet des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ATRA) n'a pas, à notre connaissance, été étudié.

## ● Effet des associations actives d'antirétroviraux

Quelques publications ont montré un effet très favorable des associations antirétrovirales actives sur l'évolution de l'atteinte rénale de la NVIH.<sup>9,10</sup> La rémission de l'atteinte rénale (jugée sur la baisse de la créatininémie et de la protéinurie) s'observe parallèlement à un effondrement de la charge virale. Les effets bénéfiques semblent se maintenir avec plusieurs mois de recul.

## ■ Conclusion

En quinze ans, des progrès considérables ont été effectués dans la compréhension de la néphropathie liée au VIH. Aujourd'hui, l'association d'un traitement antirétroviral actif, et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, représente le meilleur traitement de la NVIH. Ce traitement doit être débuté le plus tôt possible après la découverte de l'atteinte rénale car le processus de fibrogenèse est très rapide dans la NVIH. La place de la corticothérapie, s'il elle existe encore, reste à définir.

Les traitements antirétroviraux actifs et les IEC offrent l'espoir d'une rémission prolongée, pour peu que leur introduction ne soit pas effectuée à un stade trop tardif. C'est dire l'importance de la surveillance régulière (en particulier chez les patients de race noire) de la créatininémie et de la protéinurie au cours de l'infection par le VIH.

### Adresse de correspondance :

Dr Franck Martinez  
Service de néphrologie et transplantation rénale  
Hôpital Saint-Louis  
1, Avenue Claude Vellefaux  
F-75475 Paris Cedex 10



## Références

1. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-73.
2. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. The type of renal diseases in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316: 1062-8.
3. Winston JA, Burns GC, Klotman PE. The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy. *Seminars in Nephrology* 1998; 18: 373-7.
4. Klotman PE. HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1161-76.
5. Laradi A, Mallet A, Beaufile H, Allouache M, Martinez F. HIV-Associated nephropathy: Outcome and prognosis factors. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2327-35.
6. Smith MC, Austen JL, Carey JT, Emancipator SN, Herbener T, Gripshover B, Mbanefo C, Phinney M, Rahman M, Salata RA, Weigel K, Kalayjian RC. Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1996; 101: 41-8.
7. Burns GC, Paul SK7 Toth IR, Sivak SL. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1140-6.
8. Kimmel PL, Mishkin GJ, Umana WO. Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 202-8.
9. Szczech LA, van der Horst C, Bartlett JA, Heald AE, Svetkey LP. Protease inhibitors are associated with a slowed of HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* (Abstract 0595) 10: 116 A.
10. Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1 associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 352: 783-4.