



**HAL**  
open science

## Néphrotoxicité du ténofovir

Corinne Isnard-Bagnis, Blandine Aloy, Gilbert Deray, Jérôme Tourret

► **To cite this version:**

Corinne Isnard-Bagnis, Blandine Aloy, Gilbert Deray, Jérôme Tourret. Néphrotoxicité du ténofovir. Néphrologie & Thérapeutique, 2016, 10.1016/j.nephro.2016.01.002 . hal-01307086

**HAL Id: hal-01307086**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01307086v1>**

Submitted on 26 Apr 2016

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

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

## Néphrotoxicité du Ténofovir

Corinne Isnard Bagnis<sup>1</sup>, Blandine Aloy<sup>1,2</sup>, Gilbert Deray<sup>1,2</sup>, Jérôme Tourret<sup>1\*</sup>

1 : AP-HP, Département d'Urologie, de Néphrologie et de Transplantation, Groupe Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière Charles Foix et Université Pierre et Marie Curie, Paris.

2 : Service ICAR, Groupe Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Paris.

\* Auteur correspondant :

Département d'Urologie, de Néphrologie et de Transplantation

Groupe Hospitalo-Universitaire Pitié-Salpêtrière Charles Foix

47-83, boulevard de l'Hôpital

75651 PARIS Cedex 13

Téléphone : 01 42 17 72 27

Fax : 01 42 17 79 14

Courriel : jerome.tourret@aphp.fr

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer en rapport avec cet article.

## **Résumé**

Le ténofovir est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse du VIH actuellement commercialisé. Bien qu'il s'agisse d'un médicament globalement bien toléré prescrit à des millions de patients - sans surveillance particulière dans les pays en voie de développement – une néphrotoxicité considérable a été décrite au cours des années d'utilisation.

La toxicité aiguë du ténofovir est maintenant bien comprise. Le ténofovir est excrété par les cellules épithéliales tubulaires proximales. En cas d'accumulation intra cytoplasmique, le ténofovir inhibe l'ADN polymérase  $\gamma$  mitochondriale. Un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire s'ensuit, provoquant une altération de ces cellules qui sont privées d'énergie. Cliniquement, le dysfonctionnement tubulaire proximal se manifeste par un syndrome de Fanconi, parfois associé à une insuffisance rénale aiguë. Ces troubles sont (au moins partiellement) réversibles à l'arrêt du ténofovir.

La toxicité rénale chronique du ténofovir, longtemps incertaine, semble maintenant assez bien démontrée par plusieurs études de cohortes, même si le mécanisme en reste à ce jour inconnu. Cette toxicité se manifeste par un déclin accéléré de la fonction rénale, sans autre anomalie rénale associée. C'est sans doute la multiplicité des cofacteurs, souvent exclus lors des essais cliniques, qui a rendu difficile sa mise en évidence.

Des règles assez simples, telles que l'adaptation posologique à la fonction rénale, la recherche de facteurs de risque ou encore les dosages plasmatiques en ténofovir, permettent de limiter le risque de néphrotoxicité.

## **Mots clés**

Antirétroviraux, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale chronique, toxicité rénale, effet secondaire médicamenteux, syndrome de Fanconi, tubulopathie.

**Title:** Tenofovir nephrotoxicity

**Summary:**

Tenofovir is currently the only commercially available nucleotidic reverse transcriptase inhibitor of HIV. It is overall very well tolerated and is prescribed to millions of patients – without any specific monitoring in developing countries. However a significant nephrotoxicity has been described.

Acute nephrotoxicity is well characterized. Tenofovir is excreted in urine by proximal tubular epithelial cells. In case of cytoplasmic accumulation, tenofovir inhibits mitochondrial DNA polymerase  $\gamma$  which causes a dysfunction of the respiratory chain, and in turn an alteration of the energy-deprived cells. Fanconi syndrome is the clinical expression of tenofovir acute toxicity, with sometimes an associated acute kidney failure. These abnormalities are usually reversible, at least partially, when tenofovir is discontinued.

Tenofovir chronic toxicity has been debated but seems now well established by several cohort studies, even though its pathophysiology has yet to be understood. It manifests as an accelerated glomerular filtration rate decline in treated patients with no other renal abnormalities. The identification of this chronic toxicity was probably blurred by multiple cofactors, usually excluded from clinical trials.

Simple measures such as dose adaptation to kidney function, identification of risk factors, and plasmatic tenofovir concentration monitoring can help decrease the risk of nephrotoxicity.

**Keywords:** Antiretroviral, drug side effect, acute kidney injury, chronic kidney disease, drug nephrotoxicity, Fanconi syndrome, tubulopathy.

## Plan

Introduction .....	5
1- Les atteintes rénales dues au TFV .....	5
1-1- Toxicité tubulaire aiguë .....	5
1-2- Insuffisance rénale aiguë .....	6
1-3- Atteinte rénale chronique .....	7
1-4- Autres atteintes rénales dues au TFV.....	9
2- Caractéristiques cliniques et histologiques de l'atteinte tubulaire proximale du TFV .....	9
3- Physiopathologie de l'atteinte rénale du TFV .....	10
4- Incidence et facteurs de risque de néphrotoxicité du TFV.....	11
5- Synthèse sur la néphrotoxicité du TFV.....	13
6- Recommandation pour la prescription raisonnable de TDF .....	15
Conclusion.....	17

## Introduction

Le ténofovir (TFV) disoproxil fumarate (TDF) est le seul inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (NtRTI) actuellement commercialisé et est habituellement classé avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI). Il s'agit de la prodrogue du ténofovir diphosphate, qui est lui-même un analogue structurel de la désoxyadénosine triphosphate (dATP), de sorte qu'il peut bloquer l'extension de la synthèse d'ADN par l'ADN-polymérase ARN-dépendante virale. Il s'agit aussi d'un inhibiteur faible des ADN polymérases  $\alpha$  et  $\beta$  de la cellule hôte et de la polymérase  $\gamma$  mitochondriale.

Son autorisation de mise sur le marché en France date de 2002. Depuis, il a été très largement utilisé dans le monde entier. De nombreux pays l'ont inclus dans la liste des médicaments recommandés en première intention pour traiter les patients infectés par le VIH et il est actuellement le NRTI le plus prescrit aux États-Unis d'Amérique. De plus, son activité sur le virus de l'hépatite B (VHB) supérieure à celle de l'adéfovir(1) a permis une extension d'AMM au traitement de l'infection chronique par le VIH en 2008. Il s'agit actuellement du traitement de choix pour les patients co-infectés par le VIH et le VHB.

Aujourd'hui, le recul est donc très largement suffisant (certaines publications accumulent plus de 450 000 patients-années de suivis(2)) pour dire qu'il s'agit d'un médicament efficace et bien toléré. Cependant, les publications relatives à sa néphrotoxicité sont équivoques. D'un côté, la plupart des essais cliniques concluent à la quasi absence de néphrotoxicité. De l'autre, de nombreux cas d'atteintes rénales induites par le ténofovir sont rapportés dans la littérature. Il semble qu'il existe une importante discordance entre les grands essais cliniques et la réalité observée(3). Cette revue tente d'expliquer les bases de cet apparent paradoxe.

Dans tout l'article, TFV (ténofovir) fait référence à la molécule active et TDF (ténofovir disoproxil fumarate) à la prodrogue qui est commercialisée.

### 1- Les atteintes rénales dues au TFV

#### 1-1- Toxicité tubulaire aiguë

Le premier cas d'atteinte rénale aiguë décrit en rapport avec la prescription de TDF comportait une atteinte tubulaire proximale, associant syndrome de Fanconi et insuffisance rénale aiguë, et une atteinte tubulaire distale sous la forme d'un diabète insipide néphrogénique(4). Dans ce cas, le syndrome de Fanconi était complet et comportait acidose métabolique à trou anionique plasmatique normal, hypophosphorémie, hyperphosphaturie, hypokaliémie, hypo-uricémie, protéinurie tubulaire

(constituée de petites molécules telle que la  $\beta$ 2-microglobuline), glycosurie sans hyperglycémie et aminoacidurie. La ponction biopsie rénale montrait une nécrose tubulaire aiguë avec vacuolisation des cellules épithéliales proximales, une disparition de leur bordure en brosse et une localisation apicale du noyau cellulaire. Le ténofovir a été interrompu ce qui a permis la régression des anomalies en un à deux mois.

Ce cas est particulièrement didactique car il résume toute la néphrotoxicité aiguë potentielle du TFV. Une douzaine d'autres cas sporadiques de tubulopathies ont ensuite été publiés, dans diverses combinaisons des anomalies ci-dessus(5-19). Une analyse rétrospective des déclarations d'effets indésirables auprès de la « Food and Drug Administration » américaine entre 2001 et 2006 a permis d'analyser 164 cas de syndrome de Fanconi (complets ou partiels) induits par le TDF(20). Il s'agissait d'hommes dans 78 % des cas, âgés en moyenne de 46 ans. L'importance des autres traitements antirétroviraux (TARV) prescrits semblait capitale : 74 % des patients prenaient aussi un inhibiteur de la protéase (IP) « boosté » par le ritonavir. En particulier presque la moitié des patients étaient aussi traités par l'association Lopinavir/ritonavir faible dose. La didanosine était aussi prescrite chez une grande proportion de patients (43 %). Enfin, un tiers des patients étaient traités par l'association TDF, didanosine, IP boosté. Une hospitalisation a été nécessaire dans 46 % des cas, 2 % pourcents des patients de cette série ont eu besoin transitoirement de dialyse et 2 % des patients sont décédés d'une cause possiblement en rapport avec leur syndrome de Fanconi. Enfin, 2 % des patients ont présentés des fractures possiblement en rapport avec la prescription du TDF.

### **1-2- Insuffisance rénale aiguë**

Certains des cas de tubulopathie proximale décrits plus haut sont accompagnés d'insuffisance rénale aiguë (IRA) par nécrose tubulaire aiguë, stade ultime de la maladie tubulaire. Ceci n'est cependant pas systématique. Bien que l'IRA régresse dans la majorité des cas dans les quelques mois qui suivent l'arrêt du traitement par TDF, la fonction rénale n'est pas toujours entièrement restaurée. Dans une étude de 24 patients ayant arrêté de le TDF du fait d'une IRA, seuls 42 % ont retrouvé leur fonction rénale avant traitement(21). Ces patients passaient d'un débit de filtration glomérulaire médian estimé par la formule MDRD (eGFR) de  $74 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  avant traitement à un eGFR médian de  $51 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  au moment de l'IRA à un eGFR médian de  $64 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  après l'arrêt du TDF ( $p=0,028$  pour la comparaison de la fonction rénale avant traitement et après amélioration du fait de l'arrêt du traitement). Les patients dont la fonction rénale s'était améliorée de plus de  $20 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}$  avaient présenté une IRA plus rapide, recevaient plus fréquemment un IP en association avec le TDF et avaient reçu le TDF pendant moins longtemps que les patients dont la fonction rénale s'était améliorée de moins de  $20 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}$  à l'arrêt du traitement. En revanche, la fonction

rénale avant traitement par TDF, le nadir de fonction rénale lors de l'IRA, la proportion de patients recevant la didanosine, et la charge virale du VIH étaient comparables entre ces deux groupes pronostiques.

Dans une méta-analyse incluant huit études soit 7496 patients, le risque d'atteinte rénale aiguë était augmenté de 0,7 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95) [0,2-1,2]) chez les patients traités par TDF par rapport aux patients recevant un traitement antirétroviral combiné (cART) sans TDF(22). Cependant, la définition de l'atteinte rénale aiguë était variable d'une étude à l'autre, ce qui rend ce chiffre peu interprétable.

### **1-3- Atteinte rénale chronique**

La question de l'effet du ténofovir au long cours sur la fonction rénale a été longtemps débattue. D'un côté les éléments décrits plus haut montrent avec certitude que le TFV présente une toxicité tubulaire aiguë certaine et que celle-ci n'est pas toujours réversible. De l'autre, de nombreuses études montrent que le TDF présente une bonne tolérance rénale au long cours(2, 23-30). Notons tout de même que nombres de ces études ont une interprétation optimiste de leurs résultats, concluant à une bonne tolérance rénale du TDF alors même qu'il existe une diminution modérée mais significative de la fonction rénale dès le moyen terme chez les patients traités par TDF ou encore qualifiant de « rare » un effet indésirable touchant quelques pourcents des patients inclus.

Trois études (américaine(31), australienne(32) et allemande(33)) décrivent sans ambiguïté une dégradation chronique de la fonction rénale lors d'un traitement par TDF. Les caractéristiques de ces études sont résumées dans le tableau 1. Notons qu'il s'agit d'études de cohorte. Elles rapportent une diminution importante de la fonction de filtration rénale, pouvant atteindre -13,3 ml/min à un an de traitement par TDF par rapport au groupe de patients dont le traitement ne comporte pas de TDF.

Une étude transversale brésilienne portant sur 213 patients recrutés consécutivement sur 6 mois a montré que la prévalence de l'IRC était de 8,4 % et que le risque relatif de présenter une IRC était de 2,25 (IC95 : [1,02-4,95]) chez les patients exposés au TDF par rapport aux patients n'en ayant pas reçu (34), après ajustement par analyse multivariée.

La méta-analyse portant sur la tolérance rénale du TDF a inclus onze études permettant d'évaluer la toxicité chronique du TDF, soit un total de 5767 patients traités en moyenne pendant 48 semaines (de 24 à 144 semaines). Les patients recevant du TDF présentaient une perte de fonction rénale (estimée par la formule de Cockcroft et Gault) lors du traitement par rapport aux patients recevant un cART sans TDF(22). La différence moyenne entre les deux groupes était de 3,92 ml.min<sup>-1</sup> (IC95 [2,13-5,70]). Cette différence est qualifiée de faible dans l'article. Il faut cependant la mettre en rapport avec la courte durée moyenne de traitement (48 semaines, soit moins d'un an) des études

incluses. Les patients traités par TDF peuvent recevoir ce traitement pendant plusieurs décennies. Si cette perte de fonction d'environ  $4 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  se répétait pour chaque année de traitement (ce qui n'est pas examiné dans cette étude), elle serait tout au contraire substantielle (proche de celle observée dans la polykystose rénale autosomique dominante, la néphropathie diabétique ou la maladie de Fabry(35)). Pour comparaison, on peut rappeler que le déclin de fonction rénale lié à l'âge est de l'ordre de  $0,4 \text{ ml}/\text{min}/\text{an}$ (36). L'hétérogénéité statistique entre les études était cependant élevée ( $I^2=66 \%$ ) et seules six des onze études de la méta-analyse montraient une diminution de la fonction rénale au cours du traitement par TDF. Cette hétérogénéité était due à la différence de design entre les études incluses. Ainsi, le déclin de fonction rénale était moindre dans les études en intention de traiter, dans les études rapportant systématiquement les effets indésirables et dans les essais cliniques randomisés. Ce dernier point semble particulièrement important et résume parfaitement une grande partie des discordances observées dans la littérature. La plupart des études concluant à une néphrotoxicité chronique du TDF sont soit des études de cas soit des études rétrospectives de cohorte. Au contraire, les essais cliniques randomisés prospectifs concluent le plus souvent à la sécurité d'emploi du TDF au long court. Dans la méta-analyse, la perte de fonction rénale était de  $1,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  dans les essais cliniques (à peine significatif avec un IC95 de 0,05 à  $2,96 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ) et de  $5,45 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  pour les études de cohorte (avec un IC95 nettement plus confortable 3,89 à  $7,02 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Ceci correspond à une différence moyenne de perte de fonction de  $4,32 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  entre les essais cliniques et les études de cohorte (IC95 [2,15–6,49]). L'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse était aussi possiblement due au TARV avant le début du TDF. La perte de fonction rénale tendait à être moindre pour les patients naïfs (c'est-à-dire dont le TDF faisait partie du premier cART) que pour les patients qui avaient déjà été traités par cART avant le début du TDF (diminution de la fonction rénale de  $2,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  vs.  $5,15 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , soit une différence moyenne de perte de fonction due au TDF de  $2,92 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$  ; IC95 [-0,18–6,02],  $p=0,06$ ). Il y avait aussi une tendance non significative à un déclin de fonction rénale moindre dans les études financées par l'industrie pharmaceutique que dans les études indépendantes.

Enfin, dans cette méta-analyse, il est intéressant de noter que le risque d'insuffisance rénale chronique (IRC) et le risque d'IRC terminale nécessitant une prise en charge en hémodialyse était comparable entre les patients traités par TDF et les patients ne recevant pas de TDF. Dans le paragraphe précédent il s'agit donc de dégradation chronique de la fonction rénale qui reste cependant dans des valeurs normales sur le moyen terme des études incluses.

Dans une étude portant sur plus de 20 000 personnes (suivi moyen 4,5 ans) vivant avec le VIH et ayant une fonction rénale normale après 1<sup>er</sup> janvier 2004, l'incidence d'une diminution du DFG estimé en dessous de  $70 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}$  était de presque 5 pour 1000 patients.années et celle de

l'IRC un peu plus de 0,5 pour 1000 patients(37). L'exposition cumulée au TDF (ainsi qu'aux associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir) était un facteur de risque de diminution du DFG à moins de  $70 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}$ . Ceci vient d'être confirmé sur la même cohorte mais pour un suivi plus long : 7,2 ans en moyenne(38).

L'ensemble de ces travaux permettent de conclure que le TFV est le plus probablement néphrotoxique au long cours.

#### **1-4- Autres atteintes rénales dues au TFV.**

La carence en vitamine D est très fréquente chez les patients infectés par le VIH(39, 40). De plus, lorsqu'il est présent, le dysfonctionnement tubulaire induit par le TFV est responsable d'un défaut d'hydroxylation en position 1- $\alpha$  de la vitamine D et d'un défaut de réabsorption de la protéine liant la vitamine D(41). Il semble que le TFV puisse être responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire chez les patients présentant une carence en vitamine D(40, 42, 43).

Des cas d'hypophosphatémie, d'ostéomalacie, de douleurs osseuses, de déminéralisation du squelette et de fractures ont été décrits en rapport avec la prescription de ténofovir(12, 44-46). Compte-tenu de la forte prévalence des anomalies du métabolisme vitamino-calcique chez les patients infectés par le VIH et de leurs nombreuses causes possible, il n'est pas évident de conclure sur l'imputabilité du TDF dans ces anomalies. Dans la méta-analyse portant sur la tolérance rénale du TDF(22), le risque de fracture osseuse, la densité osseuse et l'incidence de l'hypophosphatémie étaient analysables dans deux, quatre et trois études respectivement, représentant 1111, 1224 et 1402 patients respectivement. Aucune différence n'a été trouvée sur ces trois critères cliniques entre les patients traités par TDF et les patients recevant un cART sans TDF.

Enfin, cinq cas d'acidose lactique, dont quatre mortels ont été décrits en association avec le TDF(47-52). Dans tous les cas, un médicament probablement favorisant était coprescrit : abacavir, didanosine ou metformine.

#### **2- Caractéristiques cliniques et histologiques de l'atteinte tubulaire proximale du TFV**

Dans une étude rétrospective de 13 cas de tubulopathie due au TFV(53), il ne semblait pas y avoir de prédominance ethnique, ni de sexe. L'âge moyen des patients était de 51 ans et les patients recevaient le TDF depuis un temps très variable au moment de l'atteinte rénale : de 1 mois à 8 ans. Ceci souligne l'importance des facteurs déclenchant non identifiés. Une IRA était notée dans deux tiers des cas et deux patients (15 %) étaient anuriques au moment de la prise en charge. Un recours transitoire à la dialyse a été nécessaire dans un tiers des cas. Une protéinurie (dont la nature n'est

pas précisée dans l'étude) était toujours présente, variant de 1,02 à 2,07 g/24h. Au contraire, une hématurie microscopique n'était notée que dans deux cas (15 %).

Les anomalies microscopiques comportaient principalement une nécrose tubulaire aiguë diffuse, prédominant sur les tubules proximaux. Certains arguments orientaient vers une atteinte toxique : ectasies tubulaires, lumières irrégulières, clarification cytoplasmique, noyaux proéminents, effacement de la bordure en brosse. La seule caractéristique orientant vers une atteinte spécifique du TFV était de larges inclusions éosinophiles dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires proximales. Ces inclusions, pouvant être aussi grosses que le noyau, correspondaient aux mitochondries dystrophiques visibles en microscopie optique (Fig. 1).

Dans presque tous les cas, les mitochondries des cellules épithéliales étaient anormales en microscopie électronique. Celles-ci étaient soit diminuées soit au contraire très augmentées de taille, regroupées au sein de la cellule. Les crêtes mitochondriales étaient désorganisées et peu abondantes. Parfois, elles étaient entièrement regroupées à un pôle de la mitochondrie. Enfin, certaines cellules épithéliales présentaient une déplétion mitochondriale nette.

### **3- Physiopathologie de l'atteinte rénale du TFV**

L'ensemble des manifestations rénales décrites précédemment – à l'exception du diabète insipide néphrogénique – ont en commun qu'elles sont dues au dysfonctionnement des cellules tubulaires proximales. En effet, les cellules proximales assurent un travail de réabsorption/sécrétion majeur. Elles participent aussi à l'acidification urinaire et donc au maintien du pH plasmatique, par la sécrétion de chlorure d'ammonium. Enfin, elles assurent l'activation de la vitamine D en hydroxylant en position 1- $\alpha$  la 25-hydroxyvitamine D. Toutes ses fonctions nécessitent de l'énergie qui est fournie par les nombreuses mitochondries présentes dans les cellules tubulaires. Il semble que le TFV exerce sa néphrotoxicité par le biais d'une atteinte mitochondriale. Cette hypothèse est soutenue par les anomalies ultra structurales mitochondriales décrites chez les patients présentant une tubulopathie due au TFV(53). L'atteinte mitochondriale est aussi soutenue par des modèles animaux. Des rats ont été traités par TDF pendant 8 semaines. De nombreuses anomalies tubulaires proximales et mitochondriales ont été observées : élargissement des tubules, vacuolisation des cellules épithéliales, élargissement et anomalies morphologiques des mitochondries tubulaires(54). De plus, les reins présentaient une déplétion en ADN mitochondrial, et la chaîne respiratoire oxydative présentait des dysfonctionnements(54).

Le schéma physiopathologique actuellement proposé pour expliquer la tubulopathie due au TFV est le suivant : le TFV est éliminé sous forme inchangée par voie urinaire par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire(55, 56). Lorsqu'il est sécrété, le TFV rentre dans la cellule épithéliale à son

pôle baso-latéral par le biais des récepteurs des acides organiques hOAT1(57) et à un moindre degré hOAT3(58), mais celui-ci serait peut-être plus exprimé dans les cellules épithéliales tubulaires(59). Il est ensuite sécrété dans la lumière tubulaire par le transporteur MRP-4(57, 60). En cas d'augmentation de la concentration plasmatique du TFV ou en cas d'inhibition de sa sécrétion au pôle apical, la concentration intracellulaire en TFV augmente(57). Ceci a pour conséquence d'inhiber partiellement l'ADN polymérase  $\gamma$  mitochondriale(61). Il s'ensuit une déplétion en ADN mitochondrial(57, 62, 63), des anomalies structurelles des mitochondries(53, 63) et un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire oxydative dans les cellules épithéliales tubulaire proximales(63). La production d'ATP est diminuée et les cellules tubulaires ne peuvent plus assurer pleinement leur fonction de réabsorption des ions et petites molécules : potassium, glucose, phosphate, acide urique, acides-aminés et  $\beta$ 2-microglobuline. Ces molécules sont donc excrétées en concentration anormalement élevée dans les urines constituant ainsi un syndrome de Fanconi. En outre, il est possible que les anomalies mitochondriales induisent l'apoptose des cellules tubulaires proximales par activation de la voie des caspases comme cela semble être le cas pour le cidofovir(64). Ceci expliquerait la nécrose tubulaire aiguë observée dans certains cas.

Enfin, le dysfonctionnement mitochondrial expliquerait aussi l'hypophosphorémie et l'ostéomalacie par défaut de réabsorption tubulaire proximal du phosphore et par défaut d'activation de la vitamine D. Le FGF23 semble normal en cas d'ostéomalacie hypophosphorémique induite par le TDF(65). L'ensemble de ces anomalies est schématisé sur la figure 2.

La toxicité tubulaire du TFV ne se limite pas au tubule proximal. Il a été montré que le traitement de rats par TDF entraînait une diminution de l'expression de l'aquaporine 2 dans les cellules épithéliales des tubes collecteurs médullaires(55, 66). Ce phénomène avait déjà été noté pour l'aciclovir, molécule proche du TFV(67). Le défaut de réabsorption de l'eau qui en résulte pourrait expliquer les cas de diabète insipide néphrogénique observés.

#### **4- Incidence et facteurs de risque de néphrotoxicité du TFV**

Le projet SCOLTA comporte un centre de pharmacovigilance on-line sur la toxicité au long cours de sept ARV dont le TDF auquel 25 centres hospitaliers italiens participent. Parmi une cohorte de 354 patients recevant du TDF et suivis en moyenne pendant 19 mois, 9 cas (2,5 %) d'augmentation de créatininémie (entre 1,5 et 6 fois la valeur supérieure de la normale) ont été observés(29). La durée de traitement par TDF au moment de l'événement était en moyenne de 9 mois. Ces cas permettent de définir une incidence de l'IRA lors du traitement par TDF de 1,6 pour cent patients-années (IC95 [1,5 – 1,7]). Tous les cas étaient des hommes, ayant déjà reçu des ARV avant la prescription du TDF. Il s'agissait d'usagers de drogues intraveineuses, co-infectés par le VHC dans 89 % des cas et 77,5 %

avaient atteint le stade SIDA (vs. 50,6 ;  $p=0,06$  et 35,5 % ;  $p=0,03$ , respectivement pour les sujets contrôles). Le nombre moyen de CD4 était de  $117 \pm 102 /\text{mm}^3$  chez les cas contre  $369 \pm 259 /\text{mm}^3$  pour les contrôles ( $p=0,004$ ). Enfin, les cas étaient plus âgés que les sujets contrôles ( $45,1 \pm 6,4$  ans vs.  $40,3 \pm 7,6$  ans ;  $p=0,06$ ). Un seul patient présentait une IRC avant le début du traitement par TDF et la clairance estimée de la créatininémie ( $\text{Cl}_e\text{Cr}$ , formule de Cockcroft et Gault) moyenne était de  $112 \pm 65$  ml/min. Seuls 44 % des cas recevaient aussi un IP boosté (lopinavir ou atazanavir). De façon surprenante malgré les multiples diagnostics possibles du fait des comorbidités, aucun des cas n'a bénéficié de ponction-biopsie rénale. Comparé aux témoins (patients traités par TDF sans atteinte rénale) les cas étaient plus souvent des hommes, usagers de drogues intraveineuses, co-infectés par le VHC, avec une maladie VIH avancée.

Dans une autre étude portant sur 51 patients débutant un traitement par TDF ayant une fonction rénale normale, deux patients (soit 3,9 %) ont dû interrompre le traitement du fait de la survenue d'une IRA(26). Parmi les 49 patients sans IRA, la  $\text{Cl}_e\text{Cr}$  moyenne a diminué de 7,8 ml/min en moyenne à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement. Aucun facteur de risque de diminution aiguë ou chronique de fonction rénale n'a été mis en évidence dans cette étude.

Le programme d'accès étendu au TDF a permis à plus de 10000 patients en impasse thérapeutique d'accéder au TDF en 2001 avant sa mise sur le marché(2). Dans cette vaste cohorte de patient suivis pendant 4 ans, un effet indésirable sévère rénal a été noté dans 0,5 % des cas, soit une incidence de 1,5 pour 1000 patients-années. L'incidence de l'IRA et du syndrome de Fanconi étaient respectivement de 0,8 et 0,2 pour 1000 patients-années. En analyse multivariée, les facteurs de risque de voir la créatininémie augmenter de plus de  $44 \mu\text{mol/l}$  (IRA) étaient l'âge (OR=1,05 pour chaque année en plus,  $p=0,02$ ), le nombre de CD4 (OR=0,46 pour chaque cinquantaine de CD4 en plus jusqu'à  $100/\text{mm}^3$ ,  $p<0,001$ ), le poids en début d'étude (OR=0,96 pour chaque kg en plus,  $p<0,001$ ) et la présence d'un autre traitement néphrotoxique au début du traitement par TDF (OR=2,40,  $p=0,03$ ). Les patients présentant une fonction rénale altérée au démarrage du traitement par TDF avaient un risque 17 fois supérieur aux autres de voir leur créatininémie augmenter de plus de  $177 \mu\text{mol/l}$  lors du traitement. Cet événement était cependant rare (1 %).

Deux études ont montré qu'il y avait un risque accru d'anomalie rénale (dysfonction tubulaire(68) ou dégradation chronique du débit de filtration estimé(69)) en cas de taux résiduels élevés. Les liens entre taux résiduel et néphrotoxicité méritent cependant d'être étudiés plus en détail dans la mesure où cela permettrait peut-être d'établir des recommandations sur la conduite à tenir devant un dysfonctionnement rénal chez un patient traité par TDF.

L'analyse rétrospective de 493 patients japonais traités par TDF a montré une très forte incidence de la dégradation chronique de la fonction rénale : 10,5 pour cent patients-années(70). Un des principaux facteurs de risque était un faible poids.

Le rôle éventuel du lopinavir et de la ddi dans la néphrotoxicité du TFV est difficile à apprécier. Ces deux molécules sont très fréquemment prescrites en association avec le TDF dans les cas de syndrome de Fanconi déclarés à la « food and drug administration » (49 % et 43 % des cas, respectivement)(20) et dans d'autres cas rapportés(71). De plus, dans une analyse de cohorte portant sur 146 patients, les patients dont le cART comportait l'association TDF-IP boosté avait un déclin de fonction rénale significativement plus important ( $14,7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}\cdot\text{an}^{-1}$  selon l'estimation MDRD) que les patients traités par l'association TDF-inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NNRTI) ou par un cART sans TDF ( $4,7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}\cdot\text{an}^{-1}$  pour les deux groupes) sur un suivi de 48 semaines après le début du traitement(72). Dans une autre étude portant sur 445 patients débutant un traitement par TDF, 11 % ont vu leur fonction rénale diminuer et la didanosine (et l'amprénavir) était un facteur de risque d'IRC (OR=3,1)(73). Du fait de sa toxicité mitochondriale, le ddi pourrait majorer les anomalies mitochondriales dues au TFV(63). Cependant, les arguments avancés pour expliquer les interactions entre TFV, ddi et les antiprotéases sont remis en question par des études cliniques(74, 75) et pharmacologiques(76, 77), de sorte que l'effet du ddi et des antiprotéases en tant que cofacteur de la néphrotoxicité du TFV n'est pas compris.

Deux études ont mis en évidence un rôle du fond génétique dans l'apparition de la toxicité tubulaire du TFV. Dans la première, un polymorphisme portant sur le nucléotide 1249 du gène codant pour MRP2 était associé à un risque 6 fois plus élevé de développer une toxicité tubulaire induite par le TFV(78). La deuxième étude incriminait aussi un polymorphisme portant sur un seul nucléotide (position 24) du gène codant pour MRP2(79). Le génotype CC conférait 5 fois plus de risque de développer une toxicité tubulaire. La signification clinique de ces polymorphismes n'est pas évidente dans la mesure où il a été montré que le TFV n'était pas un substrat de MRP2(56, 60). Cependant, il semble que certains variants du gène codant pour MRP-4 soient responsables d'une concentration intracellulaire plus au moins élevée en TFV(80).

## **5- Synthèse sur la néphrotoxicité du TFV**

La toxicité tubulaire du TFV est donc certaine. Il semble qu'il faille distinguer deux types de manifestations cliniques. D'abord, il existe la toxicité aiguë tubulaire, qui se manifeste par un syndrome de Fanconi plus ou moins complet éventuellement associé à une IRA par nécrose tubulaire aiguë. Ceci survient fréquemment (quelques pourcents des patients traités selon les études) à n'importe quel moment du traitement et impose le plus souvent l'arrêt du traitement. À côté de

cette toxicité aiguë il existe probablement une toxicité chronique du TFV, responsable d'une diminution de la fonction rénale au long cours lors d'un traitement par TDF.

Comment alors expliquer la différence entre l'abondance des cas de tubulopathie reportés et la relative bonne tolérance rénale dans les essais cliniques ? Tout d'abord, il est important de souligner que des anomalies tubulaires telles que le syndrome de Fanconi peuvent survenir sans augmentation de la créatininémie. Le diagnostic de ce syndrome nécessite des tests spécifiques qui ne sont pas toujours rapportés dans les essais cliniques. L'insuffisance rénale due au TFV est donc probablement moins fréquente que la tubulopathie (à fonction rénale conservée) due au TFV. De plus, la créatininémie est un marqueur tardif de la dégradation de la fonction rénale. Elle n'augmente le plus souvent pas avant que le débit de filtration glomérulaire (DFG) n'atteigne  $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$ . Enfin, il faut distinguer insuffisance rénale chronique, définie comme la diminution du débit de filtration glomérulaire en dessous de  $90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1,73 \text{ m}^2)^{-1}$  et dégradation chronique de la fonction rénale qui peut rester dans des valeurs normales, ce qui n'est pas toujours exploré dans les études. Par ailleurs, il semble que la coprescription d'un IP boosté et peut-être de la didanosine augmente le risque de tubulopathie induite par le TFV. Dans les essais cliniques, les TARV coprescrits sont clairement définis pour tous les patients inclus et ne comporte le plus souvent pas ces associations à risque. En particulier, dans les essais cliniques, le TDF est souvent associé à l'efavirenz (NNRTI) et non à un IP. Les patients présentant des comorbidités pouvant favoriser la tubulopathie, tels que l'insuffisance rénale préalable par exemple, sont parfois exclus des essais cliniques qui, afin de limiter les biais possibles, souhaitent souvent inclure des cohortes homogènes de patients. Pour finir, il faut peut-être distinguer deux types de risques rénaux. Il y a les patients dont le risque rénal est constitué par le VIH ; leur fonction rénale est altérée (directement ou indirectement) par l'infection par le VIH. Chez ces patients, le TDF en combinaison avec d'autres ART aura probablement un effet bénéfique sur la fonction rénale du fait de son activité antivirale. C'est le cas de nombreux patients dans les pays en voie de développement où le TDF est prescrit en première intention à des patients souvent diagnostiqués tardivement, ou des patients dans les pays à haut revenu chez qui l'on prescrit un premier TARV. Ces patients sont souvent choisis pour les essais cliniques. Au contraire, il y a des patients dont le risque rénal n'est pas lié au VIH. Ces patients ont une maladie VIH bien contrôlée et présentent des facteurs de risque rénaux autres : IRC préexistante, diabète, âge, autres médicaments néphrotoxiques, risque cardio-vasculaire dû à l'ancienneté de l'infection par le VIH et aux autres TARV (cf. paragraphe sur le risque vasculaire des ARV dans l'article « néphrotoxicité des antirétroviraux autres que le ténofovir »). Chez ces patients, la prescription de TDF au long cours pourrait être responsable d'une diminution progressive de la fonction rénale. Suivant le type de patients préférentiellement inclus dans les essais cliniques ou les études de cohorte on pourrait alors

avoir des conclusions opposées sur l'effet du TDF sur la fonction rénale. Les paramètres pouvant participer aux différences de conclusion entre les essais cliniques et les études de cohortes sont résumées dans le tableau 2.

## **6- Recommandation pour la prescription raisonnable de TDF**

Les seules recommandations officielles publiées sur la prescription du TDF sont celles de la société américaine de maladies infectieuses (IDSA)(81). Celles-ci recommandent de rechercher une anomalie rénale chez tout patient dont on vient de diagnostiquer l'infection par le VIH : mesure de la pression artérielle, mesure de la créatininémie avec estimation de la fonction rénale et recherche d'une protéinurie à la bandelette urinaire. De plus, l'IDSA recommande de surveiller deux fois par an la créatininémie, la phosphorémie, la protéinurie et la glycosurie chez tous les patients recevant du TDF et :

- dont la fonction rénale est estimée inférieure à  $90 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1,73\text{m}^2)^{-1}$  à l'introduction du traitement

- qui reçoivent d'autres médicaments néphrotoxiques en particulier un inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir

- sont à risque rénal élevé (en particulier patients diabétiques ou hypertendus)

On peut raisonnablement ajouter que l'association TDF-didanosine est à proscrire. De plus, les indications du traitement par didanosine sont déjà très restreintes du fait de sa toxicité.

La conduite à tenir en cas d'atteinte rénale due au TDF n'est pas codifiée. En cas d'insuffisance rénale aiguë, il ne semble pas licite de maintenir le traitement. De plus, compte-tenu du risque de dégradation de fonction rénale au long cours lors du traitement par TDF, il semble raisonnable (mais ceci n'est pas consensuel) de recommander d'interrompre et de contre-indiquer définitivement le TDF lorsqu'il a été responsable d'une IRA, sauf si un événement favorisant a pu être mis en cause et corrigé (par exemple, suppression d'un autre médicament néphrotoxique coprescrit).

En cas d'hypophosphorémie, il convient de rechercher et de compenser une éventuelle carence en 25-(OH)-vitamine D. Celle-ci est en effet fréquente chez les patients infectés par le VIH(82). Si l'hypophosphorémie persiste lorsque le stock vitaminique est normal, il faut alors rechercher d'autres signes biologiques en faveur d'un syndrome de Fanconi qui impose alors probablement l'arrêt du TDF. Si l'hypophosphorémie est modérée et isolée, il faut alors considérer la balance bénéfice risque. D'un côté on peut estimer le risque osseux (douleurs, fractures, densité minérale osseuse) et de l'autre le bénéfice thérapeutique (autres molécules disponibles pour traiter l'infection par le VIH).

Il n'existe pas de recommandation consensuelle en cas de dégradation chronique de la fonction rénale. Il conviendra en premier lieu de rechercher et de corriger un éventuel facteur de progression de maladie rénale chronique :

- Autre médicament néphrotoxique coprescrit (anti-inflammatoires non stéroïdiens(83), vancomycine(84) et metformine(52) ont été décrits comme néphrotoxique en cas d'association au TDF)
- Inadaptation posologique (dosage du taux résiduel de TFV)
- Hypertension artérielle
- Diabète
- Anémie
- Protéinurie ou albuminurie
- Hypercholestérolémie
- Carence en vitamine D
- Hyperuricémie
- Surcharge pondérale
- Tabagisme
- Obstacle chronique sur la voie urinaire excrétrice (par exemple adénome prostatique)

Si après correction de ces facteurs, la dégradation de la fonction rénale persiste, la décision d'interrompre le traitement ou de le maintenir sera prise après accord entre le néphrologue et le spécialiste des maladies infectieuses. Les paramètres à prendre en compte pour guider le choix sont :

- Néphrologiques : facteurs de risque rénaux (dont les facteurs de risque cardiovasculaire), rapidité du déclin de la fonction rénale à rapporter à l'âge du patient
- Liées au VIH : autres alternatives thérapeutiques : historique des ARV prescrits, génotypage VIH à la recherche de mutations conférant des résistances aux ARV.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de donnée permettant de savoir si une réduction de la posologie du TDF permet de ralentir la dégradation de la fonction rénale tout en maintenant un contrôle virologique suffisant.

## Conclusion

Le ténofovir est déjà présent dans l'Atripla® et le Stribild®, deux thérapies combinées en un comprimé par jour correspondant aux recommandations internationales de traitement du VIH. Ce dernier médicament connaît un succès certain du fait de son efficacité, de sa bonne tolérance et de sa simplicité d'utilisation. Nombreux pays africains où la prévalence de l'infection par le VIH est très élevée ont fait du TDF un traitement de choix en première intention. Le TDF sera donc encore prescrit à de très nombreux patients et pour longtemps. Il est donc important d'avoir compris le risque rénal lié à son utilisation. Il est probablement possible de réduire ce risque au minimum en respectant certaines règles simples.

De façon à contourner la néphrotoxicité du TDF, une nouvelle prodrogue du TFV, le TFV alafénamide, va être mise sur le marché en France en 2017. Une moindre toxicité rénale semble observée du fait que cette prodrogue permet une administration d'une dose 10 fois moindre de TFV pour la même efficacité, grâce à une concentration spécifique dans les cellules cibles. Cependant, le produit à élimination rénale reste le TFV. Le fait de savoir si le TFV peut s'accumuler dans certaines circonstances même s'il est administré sous forme d'alafénamide et non de TDF sera un déterminant majeur du succès de ce nouveau traitement.

## Références

1. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2442-55.
2. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007;21(10):1273-81.
3. Atta MG, Fine DM. Editorial comment: tenofovir nephrotoxicity--the disconnect between clinical trials and real-world practice. *AIDS Read*. 2009;19(3):118-9.
4. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougenot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(6):1331-3.
5. Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS*. 2003;17(6):935-7.
6. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):1070-3.
7. Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, Kelaidi C, Daniel N, Saba M, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis*. 2003;37(12):e174-6.
8. Breton G, Alexandre M, Duval X, Prie D, Peytavin G, Leport C, et al. Tubulopathy consecutive to tenofovir-containing antiretroviral therapy in two patients infected with human immunodeficiency virus-1. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(6-7):527-8.
9. Callens S, De Roo A, Colebunders R. Fanconi-like syndrome and rhabdomyolysis in a person with HIV infection on highly active antiretroviral treatment including tenofovir. *J Infect*. 2003;47(3):262-3.
10. Earle KE, Seneviratne T, Shaker J, Shoback D. Fanconi's syndrome in HIV+ adults: report of three cases and literature review. *J Bone Miner Res*. 2004;19(5):714-21.
11. Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reyne A, de Guzman M. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS*. 2004;18(2):351-2.
12. Haverkort ME, van der Spek BW, Lips P, Slieker WA, Ter Heine R, Huitema AD, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome and osteomalacia in two HIV-infected patients: Role of intracellular tenofovir diphosphate levels and review of the literature. *Scand J Infect Dis*.
13. Irizarry-Alvarado JM, Dwyer JP, Brumble LM, Alvarez S, Mendez JC. Proximal tubular dysfunction associated with tenofovir and didanosine causing Fanconi syndrome and diabetes insipidus: a report of 3 cases. *AIDS Read*. 2009;19(3):114-21.
14. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004;24(3):415-8.
15. Kapitsinou PP, Ansari N. Acute renal failure in an AIDS patient on tenofovir: a case report. *J Med Case Reports*. 2008;2:94.
16. Malik A, Abraham P, Malik N. Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment--case report and review of literature. *J Infect*. 2005;51(2):E61-5.
17. Mathew G, Knaus SJ. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J Gen Intern Med*. 2006;21(11):C3-5.
18. Quimby D, Brito MO. Fanconi syndrome associated with use of tenofovir in HIV-infected patients: a case report and review of the literature. *AIDS Read*. 2005;15(7):357-64.
19. Rifkin BS, Perazella MA. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med*. 2004;117(4):282-4.
20. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(2):99-103.

21. Wever K, van Aagtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(1):78-81.
22. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):496-505.
23. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(4):743-6.
24. Antoniou T, Raboud J, Chirhin S, Yoong D, Govan V, Gough K, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med.* 2005;6(4):284-90.
25. Gayet-Ageron A, Ananworanich J, Jupimai T, Chetchotisakd P, Prasithsirikul W, Ubolyam S, et al. No change in calculated creatinine clearance after tenofovir initiation among Thai patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(5):1034-7.
26. Gerard L, Chazallon C, Taburet AM, Girard PM, Aboulker JP, Piketty C. Renal function in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir disoproxil fumarate associated with atazanavir/ritonavir. *Antivir Ther.* 2007;12(1):31-9.
27. Padilla S, Gutierrez F, Masia M, Canovas V, Orozco C. Low frequency of renal function impairment during one-year of therapy with tenofovir-containing regimens in the real-world: a case-control study. *AIDS Patient Care STDS.* 2005;19(7):421-4.
28. Scott JD, Wolfe PR, Bolan RK, Guyer B. Serious renal impairment occurs rarely with use of tenofovir DF. *HIV Clin Trials.* 2006;7(2):55-8.
29. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project. *Biomed Pharmacother.* 2008;62(1):6-11.
30. Jones R, Stebbing J, Nelson M, Moyle G, Bower M, Mandalia S, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37(4):1489-95.
31. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis.* 2005;40(8):1194-8.
32. Winston A, Amin J, Mallon P, Marriott D, Carr A, Cooper DA, et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006;7(2):105-11.
33. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS.* 2005;19(1):93-5.
34. Menezes AM, Torelly J, Jr., Real L, Bay M, Poeta J, Sprinz E. Prevalence and Risk Factors Associated to Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients on HAART and Undetectable Viral Load in Brazil. *PloS one.* 2011;6(10):e26042.
35. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(6):327-36.
36. Wetzels JF, Kiemeneij LA, Swinkels DW, Willems HL, den Heijer M. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney international.* 2007;72(5):632-7.
37. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013;207(9):1359-69.
38. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in

HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016;3(1):e23-32.

39. Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(3):501-15.

40. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ, Wilkinson A, Sheehy CA, Bano G, et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010;54(5):496-9.

41. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:354908.

42. Childs KE, Fishman SL, Constable C, Gutierrez JA, Wyatt CM, Dieterich DT, et al. Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26(8):855-9.

43. Masia M, Padilla S, Robledano C, Lopez N, Ramos JM, Gutierrez F. Early Changes in Parathyroid Hormone Concentrations in HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy with Tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011.

44. Di Biagio A, Rosso R, Monteforte P, Russo R, Rovetta G, Viscoli C. Whole body bone scintigraphy in tenofovir-related osteomalacia: a case report. *J Med Case Reports*. 2009;3:8136.

45. Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N, Issa BG, Savage MW. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med*. 2005;6(5):341-6.

46. Perrot S, Aslangul E, Szwebel T, Caillat-Vigneron N, Le Jeune C. Bone pain due to fractures revealing osteomalacia related to tenofovir-induced proximal renal tubular dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(2):72-4.

47. Giola M, Basilico C, Grossi P. Fatal lactic acidosis associated with tenofovir and abacavir. *Int J Infect Dis*. 2005;9(4):228-9.

48. Guo Y, Fung HB. Fatal lactic acidosis associated with coadministration of didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Pharmacotherapy*. 2004;24(8):1089-94.

49. Hansen AB, Mathiesen S, Gerstoft J. Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(5):389-92.

50. Rivas P, Polo J, de Gorgolas M, Fernandez-Guerrero ML. Drug points: Fatal lactic acidosis associated with tenofovir. *BMJ*. 2003;327(7417):711.

51. Rosso R, Di Biagio A, Ferrazin A, Bassetti M, Ciravegna BW, Bassetti D. Fatal lactic acidosis and mimicking Guillain-Barre syndrome in an adolescent with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(7):668-70.

52. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P. Lactic acidosis after concomitant treatment with metformin and tenofovir in a patient with HIV infection. *J Ren Care*. 2011;37(1):25-9.

53. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int*. 2010;78(11):1171-7.

54. Lebrecht D, Venhoff AC, Kirschner J, Wiech T, Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial tubulopathy in tenofovir disoproxil fumarate-treated rats. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(3):258-63.

55. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics*. 2009;10(10):1675-85.

56. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(10):3297-304.

57. Kohler JJ, Hosseini SH, Green E, Abuin A, Ludaway T, Russ R, et al. Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters. *Lab Invest*. 2011;91(6):852-8.

58. Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, Katsura T, Inui K. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members (hOAT1, hOAT3, and hOCT2). *Pharm Res*. 2007;24(4):811-5.

59. Gutierrez F, Fulladosa X, Barril G, Domingo P. Renal tubular transporter-mediated interactions of HIV drugs: implications for patient management. *AIDS Rev.* 2014;16(4):199-212.
60. Imaoka T, Kusuhara H, Adachi M, Schuetz JD, Takeuchi K, Sugiyama Y. Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir. *Mol Pharmacol.* 2007;71(2):619-27.
61. Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(10):812-22.
62. Tanji N, Tanji K, Kambham N, Markowitz GS, Bell A, D'Agati V D. Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol.* 2001;32(7):734-40.
63. Cote HC, Magil AB, Harris M, Scarth BJ, Gadawski I, Wang N, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2006;11(1):79-86.
64. Ortiz A, Justo P, Sanz A, Melero R, Caramelo C, Guerrero MF, et al. Tubular cell apoptosis and didanosine-induced acute renal failure. *Antivir Ther.* 2005;10(1):185-90.
65. Saidenberg-Kermanac'h N, Souabni L, Prendki V, Prie D, Boissier MC. Normal plasma FGF23 levels kinetic in tenofovir-related hypophosphatemic osteomalacia in an HIV-infected patient with von Recklinghausen disease. *Joint Bone Spine.* 2011;78(3):306-8.
66. Liborio AB, Andrade L, Pereira LV, Sanches TR, Shimizu MH, Seguro AC. Rosiglitazone reverses tenofovir-induced nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008;74(7):910-8.
67. Andrade L, Reboucas NA, Seguro AC. Down-regulation of Na<sup>+</sup> transporters and AQP2 is responsible for acyclovir-induced polyuria and hypophosphatemia. *Kidney international.* 2004;65(1):175-83.
68. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS.* 2010;24(7):1064-6.
69. Poizot-Martin I, Solas C, Allemand J, Obry-Roguet V, Bréigigeon S, Ménard A, et al., editors. Renal Impairment in Patients Receiving a Tenofovir –cART Regimen: Impact of Tenofovir Concentration ? Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2011; Boston.
70. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PloS one.* 2011;6(7):e22661.
71. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006;42(2):283-90.
72. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* 2008;197(1):102-8.
73. Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, Kitahata MM. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS.* 2007;21(11):1431-9.
74. Ray AS, Wright MR, Rhodes GR. Lack of evidence for an effect of lopinavir/ritonavir on tenofovir renal clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(6):660; author reply 1.
75. Buchacz K, Young B, Baker RK, Moorman A, Chmiel JS, Wood KC, et al. Renal function in patients receiving tenofovir with ritonavir/lopinavir or ritonavir/atazanavir in the HIV Outpatient Study (HOPS) cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43(5):626-8.
76. Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther.* 2007;12(2):267-72.
77. Vidal F, Domingo JC, Guallar J, Saumoy M, Cordobilla B, Sanchez de la Rosa R, et al. In vitro cytotoxicity and mitochondrial toxicity of tenofovir alone and in combination with other

- antiretrovirals in human renal proximal tubule cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(11):3824-32.
78. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis.* 2006;194(11):1481-91.
79. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis.* 2009;48(11):e108-16.
80. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher CV. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47(3):298-303.
81. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005;40(11):1559-85.
82. Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-Infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep.*
83. Morelle J, Labriola L, Lambert M, Cosyns JP, Jouret F, Jadoul M. Tenofovir-related acute kidney injury and proximal tubule dysfunction precipitated by diclofenac: a case of drug-drug interaction. *Clin Nephrol.* 2009;71(5):567-70.
84. Pseudos G, Jr., Gonzalez E, Sharp V. Acute renal failure in patients with AIDS on tenofovir while receiving prolonged vancomycin course for osteomyelitis. *AIDS Read.* 2009;19(6):245-8.

### Tableaux

Pays d'origine de l'étude	États-Unis d'Amérique	Australie	Allemagne
Type d'étude	Étude de cohorte longitudinale	Étude rétrospective de cohorte	Étude rétrospective de cohorte transversale
Nb patients recevant du TDF (cas)	344	290	82
Nb patients non traités par TDF (contrôles)	314	618	92
Durée moyenne de traitement	1 an	1,7 an	9 mois
Âge (années)	Médiane [1 <sup>er</sup> – 3 <sup>e</sup> quartile] : 38 [34 – 43] (cas) et 38 [32 – 45] (contrôles) ; NS	Moyenne [IC95] : 46 [23 – 38] (cas) et 45 [21 – 75] (contrôles) ; NS	Moyenne ± ET : 42,6 ± 8,1 (cas) et 42,3 ± 8,4 (contrôles)
Nb de CD4 (cellule /mm <sup>3</sup> )	Médiane [1 <sup>er</sup> – 3 <sup>e</sup> quartile] : 220 [77 – 433] (cas) et 210 [94 – 380] (contrôle) ; NS	Moyenne [IC95] : 460 [425 – 496] (cas) et 523 [499 – 547] ; NS	Moyenne ± ET : 501 ± 267 (cas) et 571 ± 266 (contrôles) ; NS
Fonction rénale au début du traitement	117 ml.min <sup>-1</sup> dans les deux groupes	115 ml.min <sup>-1</sup> (cas), 110 ml.min <sup>-1</sup> (contrôles)	ND
Modification de la fonction rénale	-13,3 ml/min (cas) et -7,5 ml/min (contrôles), p=0,005	-5,6 ml/min (cas) et +1,3 ml/min (contrôles), p=0,002	97±49 ml/min (cas) vs. 107±39 ml/min (contrôles)
Protéinurie	ND	ND	124 ± 110 mg/24h (cas) et 94 ± 55 mg/24h (contrôles), p<0,03.
Méthode d'évaluation	CCG non indexée à la surface corporelle	CCG indexée par la masse idéale	Clairance mesurée (urines des 24h)
Référence	(31)	(32)	(33)

Tableau 1 : Comparaison des études décrivant un déclin chronique de la fonction rénale lors d'un traitement prolongé par TDF. CCG : estimation de la clairance de la créatinine selon la formule

de Cockcroft et Gault. ET : écart-type. ND : donnée non disponible dans l'étude. NS : différence non significative entre les cas et les contrôles.

	Essais cliniques	Études de cohorte
Sélection des patients	Patients le plus souvent sélectionnés. Pas d'insuffisance rénale initiale	Patients pouvant présenter une IR lors de l'instauration du traitement
Antécédents thérapeutiques	Patients fréquemment naïfs de tout traitement ARV	Patients ayant plus fréquemment des antécédents de prise de multiples autres ARV
ARV associés	Coprescription fréquente d'un NNRTI	Coprescription fréquente d'un PI boosté par le ritonavir
Maladie VIH	Maladie VIH souvent de découverte récente	Patients plus fréquemment infectés de longue date
Paramètre rénal étudié	Le plus souvent, recherche d'une insuffisance rénale (DFG<90ml/min voire 60 ml/min)	Description de l'évolution de la fonction rénale qui peut diminuer tout en restant dans des valeurs normales
Suivis	Suivis et durée d'exposition souvent courts (< 1 an)	Suivis et durée d'exposition plus prolongés
Financement de l'étude	Plus fréquemment financée par l'industrie	Études indépendantes
Au total	Patients plus susceptibles de bénéficier du traitement ARV (y compris du point de vue rénal) du fait de l'action antivirale	Patients plus à risque de développer les complications vasculaires et rénales des patients traités et infectés au long cours

Tableau 2 : Résumé des éléments pouvant participer aux différences de conclusion entre les essais cliniques et les études de cohorte. IR : insuffisance rénale, ARV : antirétroviral, NNRTI : Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, IP : inhibiteur de la protéase.

## Légendes des figures

Fig. 1 : Microscopie électronique détaillant des mitochondries d'une cellule tubulaire épithéliale présentant des signes de toxicité due au ténofovir. Grossissement x 8000 : des mitochondries considérablement augmentées de taille (\*) sont visibles au côté de mitochondries de taille normale (+). Les grosses mitochondries pathologiques apparaissent presque totalement dépourvues de crêtes (\*), alors que d'autres ont des crêtes normales (+). Lorsque des crêtes sont visibles dans les mitochondries pathologiques, elles sont regroupées à un pôle. Photographie gracieusement fournie par Leal C. Herlitz, M.D., Department of Pathology, Columbia University Medical Center in New York, New York, États-Unis d'Amérique, auteur de (53).

Fig. 2 : Représentation schématique de la néphrotoxicité tubulaire du TFV. Le TFV circulant pénètre dans une cellule épithéliale tubulaire proximale par les récepteurs hOAT1 et hOAT3 situés au pôle basolatéral. Il est activement excrété dans la lumière tubulaire par le récepteur MRP4. La concentration intracellulaire en TFV peut être modulée par les molécules inhibant spécifiquement certains de ces récepteurs.

Dans la mitochondrie, le TFV peut inhiber l'ADN polymérase gamma ce qui résulte en une déplétion progressive en ADN mitochondrial, une diminution de la synthèse de certaines des protéines de la chaîne respiratoire et des anomalies morphologiques mitochondriales (perte des crêtes, grossissement de la mitochondrie). Certaines protéines de la chaîne respiratoire sont relarguées dans le cytoplasme, ce qui peut induire l'apoptose par la stimulation de la voie des caspases.

hOAT : human Organic Anion Transporter ; MRP : Multidrug Resistance Protein ; ADNm : ADN mitochondrial ; Poly : ADN polymérase  $\gamma$  ; CytC : cytochrome C ; AINS : Anti-Inflammatoire non Stéroïdien.

Figure 1 :

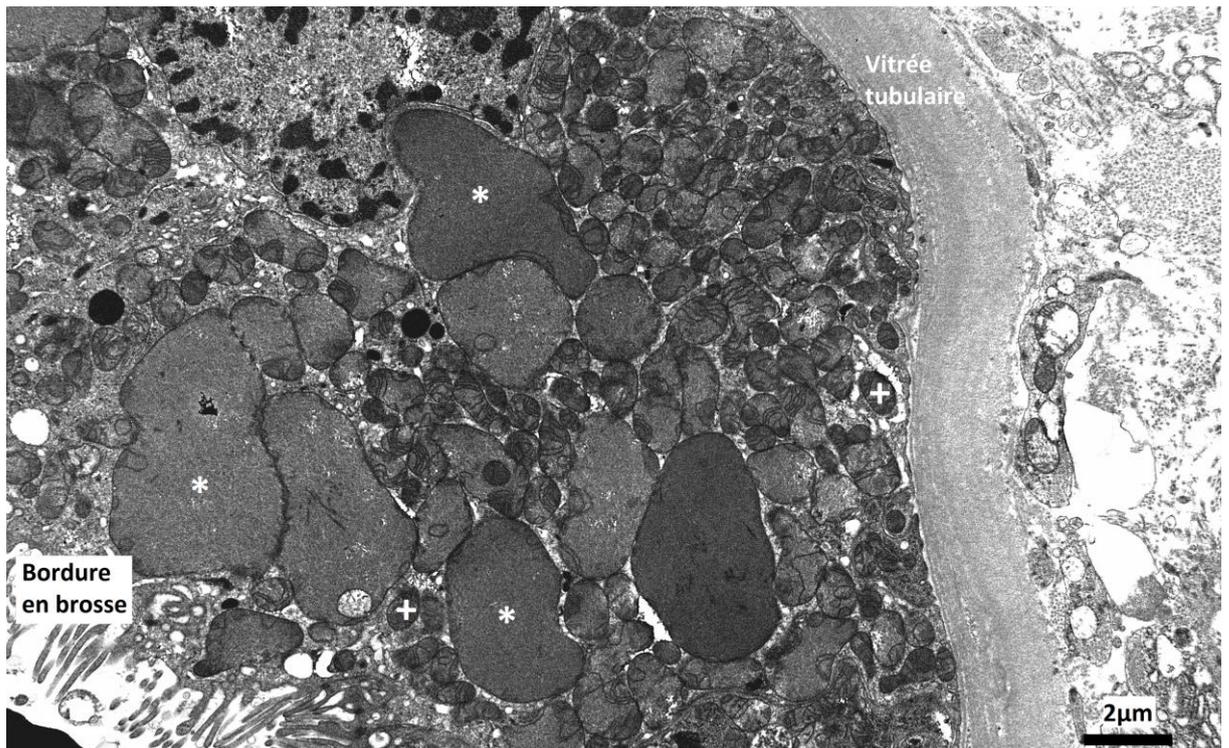


Figure 2 :

Pôle urinaire

