

# Bien vieillir avec son virus et ses médicaments en ménageant ses reins

D.Lacoste, N.Bernard, Ph.Morlat et le  
GECSA

CHU-Bordeaux

Les patients vieillissent...

# GECSA et âge $\geq 50$ ans

File Active	1985-2004 n(%)	2005 n(%)	2006 n(%)
$\geq 50$ ans	644(10,6)	674(23,8)	714(26,2)

Inclusions 2001-2006 17% > 50 ans

# Consommation médicamenteuse du sujet âgé

- ◆ Sujets de plus de 65 ans = 20% de la population, consommation d'environ 30% des médicaments
- ◆ Environ 80% prennent au moins un médicament (60-80% cardio-vasculaires, 20-40% psychotropes dont env. 30% des benzodiazépines)
- ◆ Environ 50% plus de quatre médicaments différents
- ◆ Entre 10-20% des hospitalisations du sujet âgé sont la conséquence d'effets indésirables médicamenteux
- ◆ Souvent évitables : posologies trop élevées, interactions médicamenteuses, pathologies multiples

# Biodisponibilité des médicaments chez le sujet âgé

- ◆ Généralement peu modifiée par rapport à l'adulte jeune
- ◆ Ralentissement de la vidange gastrique : ↓ absorption des médicaments absorbés au niveau duodénal
- ◆ Réduction de la motilité gastrique et intestinale, diminution de la surface d'absorption ⇒ L-DOPA a une biodisponibilité x 3 chez le sujet âgé (↓ dopa carboxylase de la muqueuse gastrique)
- ◆ Ralentissement de la vitesse d'absorption ⇒ **allongement du t<sub>max</sub>** (digoxine, diazépam)
- ◆ Diminution de l'effet de premier passage hépatique ⇒ augmentation de la biodisponibilité

# Distribution des médicaments chez le sujet âgé

- ◆ Compartiment sanguin  $\Rightarrow$  compartiments tissulaires  $\Rightarrow$  **site d'action**
- ◆ Quantifiée par le **volume apparent de distribution**
- ◆ Chez le sujet âgé : augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire
- ◆  $\Rightarrow$  Augmentation du  $V_d$  de distribution des molécules lipophiles en raison d'une répartition plus importante dans les graisses (ex.: antidépresseurs tricycliques, benzodiazépines, anesthésiques, alcool), stockage dans les graisses, relarguage, prolongation de la demi-vie et donc de l'effet
- ◆  $\Rightarrow$  Diminution du  $V_d$  des molécules hydrophiles (ex.: paracétamol, digoxine)  $\Rightarrow$  concentration sérique plus élevée à posologies égales  $\Rightarrow$  possibles effets toxiques

# Fixation protéique des médicaments chez le sujet âgé

- ◆ Seule la **fraction libre** peut aller au site d'action ⇒ effet pharmacologique
- ◆ Hypoalbuminémie (env. - 20% / adulte jeune) ⇒ diminution de la liaison des médicaments acides (ex.: aspirine, warfarine, phénytoïne)
- ◆ Augmentation de l'alpha-glycoprotéine acide (orosomucoïde) ⇒ augmentation des capacités de fixation des molécules basiques (propranolol, lignocaine)
- ◆ + + + en cas de pathologies réduisant la synthèse d'albumine : stress, dénutrition, hypercatabolisme

# Métabolisme des médicaments chez le sujet âgé

- ◆ Métabolisme des médicaments **essentiellement hépatique**
- ◆ ↓ volume du foie, du nombre d'hépatocytes, de la perfusion Hépatique ↓ effet de premier passage hépatique (++ si bas débit, immobilisation)
- ◆ Ex.: propranolol, morphine
- ◆ ↓ env 30% capacités enzymatiques, spécifique de certains isoformes du CYP450
- ◆ Ex.: réduction du métabolisme de l'érythromycine et de la nifédipine dépendante du CYP3A4
- ◆ Tout aussi sensible que l'adulte jeune à des effets inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques



# Élimination des médicaments chez le sujet âgé

- ◆ Réduction du nombre de **néphrons fonctionnels**
- ◆ Diminution du flux sanguin rénal avec l'âge (environ 1% par an après 50 ans)
- ◆ Diminution de la filtration glomérulaire (2 à 10% par décennie), + + +
- ◆ Facteurs de risques vasculaires (ex.: HTA)
- ◆ Les médicaments hydrosolubles sont les plus affectés par ces modifications de la fonction rénale
- ◆ En cas d'insuffisance rénale : allongement de la demi-vie et augmentation des concentrations à l'équilibre
- ◆ Molécule à marge thérapeutique étroite : majoration du risque de dépassement des seuils toxiques
- ◆ Adaptation posologique / clairance à la créatinine

# Insuffisance rénale, Définitions

# STADES IRC

- ◆  $60 > \text{FG} > 90 \text{ ml/mn}$  +/- anomalies du sédiment urinaire = Maladie Rénale Chronique
- ◆  $\text{FG} < 60 \text{ ml/mn}$  ( $1\text{m}^2/73$ )  $> 3$  mois = IRC
  - 30-60 modérée
  - 15-29 sévère
  - $< 15$  terminale

# Formule de Cockcroft\*

- ◆  $\text{Clcr ml/mn} = \frac{F [140 - \text{age(ans)}] \times \text{poids(Kg)}}{\text{creatininémie}(\mu\text{mol/l})}$
- ◆  $F = 1,23$  chez les hommes
- ◆  $F = 1,04$  chez les femmes
- ◆ Permet de tenir compte de la diminution de la production de la créatinine en raison de la réduction de la masse musculaire

\*Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16:31-41

# Formule MDRD simplifiée (Modification of Diet in Renal Disease Study Group\*)

FG (ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>) = 186.3 x créatininémie (mg/dL)<sup>-1.154</sup> x Âge (ans)<sup>-0.203</sup> x (1.212 si race noire) x (0.742 si sexe féminin).

- ◆ Pour convertir la créatinine plasmatique de micromoles/l en mg/dl, diviser par 88.
- ◆ Au-delà de 75 ans, ces estimations ne sont pas validées et il est important de s'appuyer sur les autres marqueurs de la maladie rénale.
- ◆ Calcul comparé des deux méthodes sur internet par exemple:
  - <http://www.paris-nord-sftg.com/outils.cockroft.0212.php3>

\*Ann Int Med 1999; 130:461-470

# Prévalence des stades de FG en fonction de l'âge

	20-39 ANS	60-69	>70
>90	86%	38,5%	25,5%
60-89	13,7%	53,8%	48,5%
30-59		7,1%	24,6%
15-29			1,3%

# Néphropathie associée au VIH

- ◆ Rein et maladies virales aiguës, chroniques
- ◆ Prévalence faible... <3% (US)\*
- ◆ Facteurs favorisants:
  - Ethniques, co-morbidités, maladies cardiovasculaires, CD4<200, consommations médicamenteuses...
- ◆ \*Am J Nephrol, 1999;19:655-659

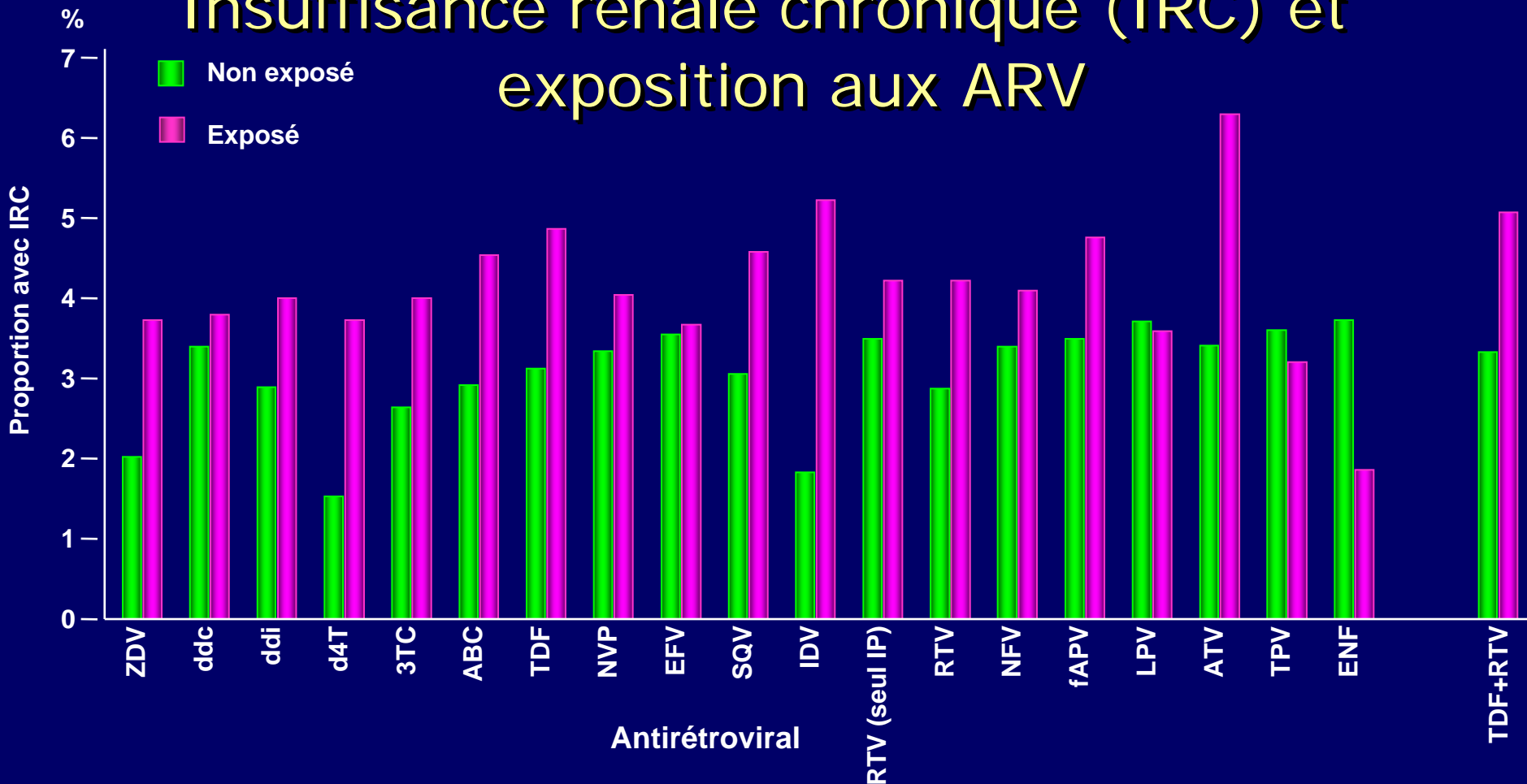
# ARV et rein

- ◆ Cristallurie: IDV, ATV, NFV
- ◆ Tubulopathies: TDF...
- ◆ Acidose lactique (cytopathies mitochondriales)
  
- ◆ Chez l'hémodialysé: adapter les posologies :
  - ◆ Tous NRTI sauf ABC
- ◆ Attention aux interactions!
- ◆ Et... aux plantes...
  
- ◆ Cf Clin J Am Soc Nephrol 1:117-129, 2006



# Insuffisance rénale chronique dans la cohorte EuroSida : fréquence et facteurs de risque (1)

## Insuffisance rénale chronique (IRC) et exposition aux ARV



n	497	3296	1846	337	1551	2723	3213	2782	2431	2911	2118	3651	2017	2881	4101	3142	4114	4409	4362	3670
	3977	1178	2628	4137	2923	1751	1261	1692	2043	1563	2356	823	2457	1593	373	1332	360	65	112	804

# Insuffisance rénale chronique dans la cohorte EuroSida : fréquence et facteurs de risque (2)

Analyse multivariée des facteurs associés à l'existence  
d'une insuffisance rénale chronique

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
<b>Europe de l'Est</b>	0,92	0,57-1,50	0,74	<b>2,45</b>	<b>1,35-4,45</b>	<b>0,0033</b>
Antécédent de sida	1,82	1,32-2,51	0,0002	<b>1,34</b>	<b>0,88-2,02</b>	<b>0,17</b>
<b>Age</b>	4,90	4,08-5,88	< 0,0001	<b>5,47</b>	<b>4,45-6,72</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Nadir CD4	0,90	0,84-0,96	0,0023	<b>0,90</b>	<b>0,82-0,99</b>	<b>0,028</b>
CD4 J0	1,57	1,07-2,29	0,022	<b>1,65</b>	<b>1,04-2,62</b>	<b>0,033</b>
CV J0	0,92	0,63-1,35	0,68	<b>1,54</b>	<b>0,98-2,41</b>	<b>0,062</b>
HTA	3,25	2,36-4,48	< 0,0001	<b>1,34</b>	<b>0,92-1,95</b>	<b>0,12</b>
<b>Utilisation TDF</b>	1,59	1,14-2,21	0,0057	<b>2,18</b>	<b>1,25-3,81</b>	<b>0,0061</b>
<b>Utilisation IDV</b>	2,94	2,03-4,25	< 0,0001	<b>2,49</b>	<b>1,62-3,83</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Utilisation ENF	0,49	0,12-2,00	0,32	<b>0,13</b>	<b>0,03-0,65</b>	<b>0,013</b>
Utilisation RTV (seul IP)	1,23	0,83-1,81	0,30	<b>0,77</b>	<b>0,39-1,50</b>	<b>0,44</b>
Utilisation RTV (comme booster)	1,47	1,06-2,05	0,021	<b>0,89</b>	<b>0,56-1,43</b>	<b>0,64</b>
Utilisation TDF + RTV	1,52	1,05-2,20	0,026	<b>1,27</b>	<b>0,82-1,98</b>	<b>0,29</b>

# Que montre la Cohorte Aquitaine?

# Contexte

---

- ◆ L'insuffisance rénale: une problématique croissante au cours de l'infection VIH
  - ◆ Etiologies d'atteinte rénale multiples: néphropathies liées au VIH, iatrogénie, facteurs de risque en rapport avec la chronicité de l'infection (âge, HTA, comorbidités..)
  - ◆ Peu d'études de cohortes de sujets infectés par le VIH se sont intéressées à la fonction rénale
-

# Objectifs

---

- ◆ Estimer la prévalence de l'insuffisance rénale au sein d'une cohorte d'adultes infectés par le VIH
  - ◆ En étudier les facteurs associés
-

# Population et méthodes(1)

---

- ◆ Schéma d'étude

Etude transversale au sein d'une cohorte hospitalière

- ◆ Population étudiée

Patients infectés par le VIH, inclus dans la cohorte Aquitaine-ANRS C03, et vus au moins une fois entre janvier 2004 et août 2006

Critères d'exclusion

Age < 18 ans, indice de masse corporelle < 18 kg/m<sup>2</sup> ou > 30 kg/m<sup>2</sup>, grossesse, ascite.

---

# Population et méthodes(2)

## ♦ Mesures effectuées

Clairance de la créatinine (CL)

[estimée selon la formule de Cockcroft et Gault]

- Insuffisance rénale (IR) si  $CL < 80$  ml/min.
- IR légère 60-80 ml/min, modérée 30-60 ml/min, sévère 10-30 ml/min, terminale  $< 10$  ml/min

Caractéristiques socio-démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques

## ♦ Analyse des facteurs associées

Univariée puis multivariée par méthode de régression logistique

# Résultats(1)

---

- ◆ 2588 patients
  - ◆ Sex-ratio 3:1
  - ◆ Age médian 42 ans
  - ◆ IMC médian 22,13 kg/m<sup>2</sup>
  - ◆ Transmission VIH : homosexualité (42%)  
hétérosexualité (31%) toxicomanie IV (18%)
  - ◆ Ancienneté médiane diagnostic VIH 9,9 ans
  - ◆ Stade sida 22%
  - ◆ Traitement actuel ou passé par ARV 92%
  - ◆ Charge virale <50 copies/ml 61%
  - ◆ CD4  $\geq 500/\text{mm}^3$  40%;  $< 200/\text{mm}^3$  12%
-



# Résultats(2)

---

- ◆ Analogues nucléosidiques 77 %
  - ◆ Analogue nucléotidique (ténofovir) 25 %
  - ◆ Inhibiteurs non nucléosidiques RT 50 %
  - ◆ Inhibiteurs de la protéase 54 %
  
  - ◆ HTA 7 %
  - ◆ Diabète 3 %
  - ◆ Hyperlipidémie 22 %
-

# Résultats(3)

Prévalence de l'IR 22,6% (IC95%: 21,0-24,1)

Fonction rénale	Nombre	Pourcentage
Normale	2003	77,4
IR légère	458	17,7
IR modérée	113	4,4
IR sévère	8	0,3
IR terminale	5	0,2
Total	2588	100

# Résultats (4)

- ◆ Facteurs associés à l'insuffisance rénale en **analyse univariée**

(par odds ratio décroissants) :

Age, sexe féminin, IMC < 22, diabète, HTA, exposition aux antirétroviraux, CV < 50 copies/ml, stade SIDA, transmission sexuelle VIH, hyperlipidémie, CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

# Résultats (5)

Variables explicatives		Analyse multivariée		
		Odds ratio	IC à 95%	p
Sexe (réf = homme)	femme	3,22	2,52 – 4,12	<10 <sup>-4</sup>
Age (ans) (réf <41)	41-50	2,47	1,87 – 3,24	<10 <sup>-4</sup>
	> 50	13,20	9,82 – 18,07	<10 <sup>-4</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (réf ≥ 22)	< 22	3,84	3,01 – 4,90	<10 <sup>-4</sup>
Transmission VIH (réf = toxico)	non toxico	1,43	1,05 – 1,95	0,0245
Stade VIH (réf = non SIDA)	sida	1,32	1,02 – 1,70	0,0334
Charge Virale (réf >10 000)	< 50	1,57	1,17 – 2,10	0,0025
	50 – 10 000	1,21	0,88 – 1,67	0,2424
Exposition ténofovir (ans) (réf = 0)	0 – 1	1,19	0,84 – 1,68	0,3251
	> 1	1,62	1,20 – 2,19	0,0016

# Conclusions

---

- ◆ Prévalence élevée de l'IR
  - ◆ Formes graves rares
  - ◆ Nombreux facteurs associés (souvent liés à la durée d'infection)
  - ◆ Nécessité d'une "prise en charge" des facteurs de risques contrôlables et d'une surveillance de la fonction rénale au cours du suivi
-

# Perspectives

---

- ◆ Augmentation prévisible de la prévalence compte tenu de la chronicité de l'infection: intérêt d'un suivi longitudinal
  - ◆ Facteurs associés aux formes graves et rôle des antirétroviraux à approfondir
-

# **Remerciements:**

**EK DETI, S LAWSON-AYAYI, F BONNET,  
F DAUCHY, E LAZARO, S GEFFARD,  
M DECOIN, S TCHAMGOUE, F DABIS,  
P.MORLAT pour le Groupe d'Epidémiologie  
Clinique du SIDA en Aquitaine  
(CHU Bordeaux, CH Bayonne, Dax et Libourne,  
INSERM U 589, COREVIH Aquitaine)**