

# Défaillance rénale chez le patient infecté par le VIH

## Renal Failure in HIV-infected Patient

A. Bretagnol · F. Barbier

Reçu le 27 mai 2015 ; accepté le 22 juillet 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** La défaillance rénale est fréquente chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) hospitalisés en réanimation. L'amélioration de l'espérance de vie des malades traités par antirétroviraux (ARV) est associée à une prévalence croissante de l'insuffisance rénale chronique (IRC) dans cette population, compte tenu d'une exposition plus fréquente et plus prolongée aux comorbidités à risque rénal (notamment hépatiques et cardiovasculaires) et de la néphrotoxicité tardive de certains ARV. L'incidence de l'*HIV-associated nephropathy* (HIVAN) et des autres atteintes rénales directement liées au VIH ou au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) tend parallèlement à diminuer. Par ailleurs, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) à l'admission ou au cours du séjour concerne un à deux tiers des patients et augmente significativement le risque de décès en réanimation et d'évolution ultérieure vers l'IRC. Le sepsis et l'administration de médicaments néphrotoxiques sont les principales causes d'IRA dans ce contexte. La ponction-biopsie rénale doit être discutée en cas d'IRA organique sans étiologie confirmée par méthodes non invasives, en particulier lorsque le tableau est évocateur de néphropathie glomérulaire. Enfin, en l'absence de données, la gestion des ARV reste problématique chez les patients de réanimation avec fonction rénale instable : cet aspect essentiel de la prise en charge doit faire l'objet de travaux prospectifs spécifiques.

**Mots clés** VIH · Syndrome d'immunodéficience acquise · Traitement antirétroviral · Ténofovir · Insuffisance rénale chronique · Insuffisance rénale aiguë · Néphropathie associée au VIH · Réanimation · Épuration extrarénale · Biopsie rénale

**Abstract** Renal failure is common in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients admitted to the intensive care unit (ICU). Improved life expectancy in patients receiving combination antiretroviral therapy (cART) is associated with an increasing prevalence of chronic kidney diseases (CKD) in this population, as a result of extended exposure to comorbidities that may impair renal function (including hepatic and cardiovascular diseases) and late nephrotoxic effects of certain cART regimen. Meanwhile, a decreasing trend is observed in the incidence of HIV-associated nephropathy (HIVAN) and other kidney diseases directly related to HIV infection or the acquired immunodeficiency syndrome. Acute renal failure (ARF) is present upon admission or occurs during the ICU stay in one to two-thirds of patients, and significantly increases the risk of ICU death and subsequent progression to CKD. Sepsis and exposure to nephrotoxic drugs are the main causes of ARF in this context. Renal biopsy should be discussed in each ARF episode when non-invasive methods failed to identify the underlying nephropathy. Lastly, since published data are dramatically lacking, the management of cART remains challenging in critically ill patients with altered renal function. This crucial aspect of intensive care in HIV-infected patients should be the focus of further prospective works.

**Keywords** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) · Antiretroviral therapy · Tenofovir · Chronic renal failure · Acute renal failure · HIV-associated nephropathy · Intensive care · Renal replacement therapy · Kidney biopsy

## Introduction

Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représentent entre 1,5 et 3 % de l'ensemble des malades hospitalisés en réanimation [1]. En Europe et aux États-Unis, la proportion de patients sous traitement antirétroviral (ARV) à l'admission a augmenté de façon continue au cours de la dernière décennie et est actuellement

A. Bretagnol · F. Barbier (✉)  
Service de réanimation médicale,  
hôpital de la Source, centre hospitalier régional d'Orléans,  
14, boulevard de l'Hôpital, F-45100 Orléans, France  
e-mail : francois.barbier@chr-orleans.fr

comprise entre 40 et 70 %, avec une charge virale indétectable pour plus de la moitié d'entre eux [2–5]. Cette évolution s'accompagne d'une diminution nette des admissions liées aux complications infectieuses opportunistes du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) : celles-ci représentaient plus de 40 % des séjours au début des années 2000, et seulement 15 à 20 % dans les séries les plus récentes [1,4]. L'allongement de l'espérance de vie des patients traités par ARV s'accompagne d'une augmentation de la fréquence des pathologies liées à l'âge (diabète et hypertension artérielle en particulier), aux éventuelles co-infections par les virus des hépatites B et C et aux complications tardives de l'infection par le VIH, notamment l'artériosclérose et les cancers autres que ceux définissant le SIDA [6–8] : ces différents facteurs contribuent à l'augmentation de la prévalence des maladies rénales chroniques chez les patients séropositifs admis en réanimation [9]. Les complications du SIDA, celles du traitement ARV, et l'infection par le VIH en elle-même peuvent également être impliquées dans le développement de certaines pathologies rénales [10]. Par ailleurs, la survenue d'une défaillance rénale aiguë est une complication fréquente chez ces patients, à l'admission ou au cours du séjour en réanimation, a fortiori en cas de néphropathie chronique sous-jacente, de sepsis bactérien ou d'exposition à des médicaments néphrotoxiques autres que les ARV [11,12]. L'objectif de cette mise au point est de synthétiser les données disponibles sur l'épidémiologie, la présentation clinique et la prise en charge des défaillances rénales chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en réanimation.

## Données épidémiologiques

### Néphropathies chroniques

Le risque rénal est particulièrement élevé chez les patients infectés par le VIH [13]. Dans les pays occidentaux, la prévalence des néphropathies chroniques (définies par un débit de filtration glomérulaire [DFG] inférieur à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> et/ou une protéinurie supérieure à 1 g/l depuis au moins trois mois) dans cette population est actuellement comprise entre 4 et 15 % [14–16] : les valeurs les plus élevées sont rapportées dans les séries nord-américaines, en raison d'une surreprésentation des sujets originaires d'Afrique subsaharienne et des Antilles, particulièrement à risque de développement de maladies rénales [9,14]. Dans les séries longitudinales européennes, l'incidence globale des néphropathies chroniques est de l'ordre d'un nouveau cas pour 100 années-patients, donc largement supérieure à celle observée chez les sujets séronégatifs [15,16]. L'âge, le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC), une charge virale VIH élevée, un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> inférieur à 200/mm<sup>3</sup>,

l'exposition à certains ARV (en particulier ténofovir, atazanavir et indinavir) et un antécédent d'IRA augmentent significativement la probabilité de survenue d'une néphropathie chronique chez ces patients [15,17]. Un diagnostic de néphropathie associée au VIH (*HIV-associated nephropathy* [HIVAN]), un débit de protéinurie élevé et une immunodépression profonde sont associés à une progression plus fréquente et plus rapide vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) [9]. En Europe, la prévalence de l'IRCT (dialyse chronique ou transplantation rénale) dans cette population est estimée à 0,5 % [15].

L'existence d'une comorbidité rénale chez un patient séropositif est associée à une augmentation de la probabilité d'hospitalisation en réanimation. Dans une cohorte nord-américaine incluant 3 410 patients (dont 73 % traités par ARV et 50 % avec charge virale indétectable), 6 % des malades ont été admis au moins une fois en réanimation dans les deux ans suivant l'inclusion : le DFG basal était inférieur à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> pour 27 % des patients admis en réanimation (< 30 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup> pour 40 % d'entre eux), versus 9 % pour ceux hospitalisés dans d'autres services et 5 % pour ceux non hospitalisés sur la période de suivi [18]. La prévalence des néphropathies chroniques à l'admission semble par ailleurs augmenter rapidement. Dans une série de 6 373 patients séropositifs hospitalisés dans 34 services de réanimation d'Île-de-France entre 1999 et 2010, un diagnostic de néphropathie chronique était associé à 4 % des séjours sur la période 1999–2001, versus 11 % des séjours sur la période 2008–2010, la proportion de patients en hémodialyse chronique à l'admission augmentant parallèlement de 0,2 à 1,5 % [1].

### Insuffisances rénales aiguës (IRA)

Le développement d'une IRA est une complication fréquente chez ces patients [10]. Dans une étude prospective incluant 754 patients suivis dans un service de maladies infectieuses nord-américain sur une période de deux ans, 111 cas d'IRA sont survenus chez 71 sujets, correspondant à un taux d'incidence de six pour 100 années-patients [19]. Dans un autre travail incluant 489 patients admis dans le service de maladies infectieuses d'un hôpital de Lisbonne entre 2005 et 2007, 18 % des malades ont présenté un épisode de défaillance rénale aiguë au cours de leur hospitalisation [12]. La fréquence élevée des lésions rénales chroniques asymptomatiques (glomérulopathies ou néphroangiosclérose) mise en évidence dans les séries autopsiques [20] pourrait contribuer à expliquer la susceptibilité particulière de ces malades au développement d'une défaillance rénale aiguë. L'existence d'une insuffisance rénale chronique (IRC), une immunodépression profonde, une co-infection par le VHC (avec ou sans cirrhose), le sepsis et l'exposition à des médicaments

néphrotoxiques sont des facteurs de risque indépendants de survenue d'une IRA dans cette population [12,19,21,22].

Les données disponibles sur l'épidémiologie des IRA chez les patients séropositifs hospitalisés en soins intensifs restent limitées, compte tenu du caractère émergent de cette problématique, et doivent être interprétées en tenant compte de l'absence de définition consensuelle de la défaillance rénale dans ces différents travaux (Tableau 1) [1-4,11,23-26]. Dans les séries multicentriques récentes, l'IRA constituait le diagnostic principal du séjour en réanimation pour 5 % des patients, sans évolution notable depuis le début des années 2000 [1,4]. La défaillance rénale représente donc un motif d'admission relativement rare par comparaison aux insuffisances respiratoires aiguës (35 à 50 % des admissions), au sepsis (15 à 35 %) et aux défaillances neurologiques (10 à 30 %) [1,3,4,24]. La survenue d'une IRA à l'admission ou au cours du séjour en réanimation semble cependant très fréquente. Dans une étude conduite dans un service londonien entre 1999 et 2012, 66 % des 223 patients admis ont présenté une défaillance rénale aiguë (définie selon les critères de l'Acute Kidney Injury Network) : parmi eux, 53 % ont développé une défaillance de grade 3 [11]. D'autres travaux ont rapporté le développement d'une IRA chez 32 à 46 % des patients pendant leur séjour en réanimation [12,26].

### Diversité des atteintes rénales au cours de l'infection par le VIH

La présentation clinique et histopathologique des maladies rénales est extrêmement diversifiée chez les patients séropositifs : néphropathies directement liées à l'infection par le VIH ou aux complications du SIDA, néphrotoxicité des traitements ARV, néphropathies liées à l'âge et aux comorbidités, mais dont la progression peut être impactée par le VIH (Tableau 2). Le sepsis et l'administration de médicaments néphrotoxiques représentent les causes d'IRA les plus fréquentes.

#### Néphropathies glomérulaires

Les premières descriptions d'HIVAN ont été publiées dans les années 1980, peu après le début de l'épidémie du VIH. Seuls les malades infectés par le VIH-1 sont concernés. Le tableau classique est celui d'une insuffisance rénale rapidement progressive dans un contexte de protéinurie de débit néphrotique chez un patient avec charge virale élevée, lymphocytes T CD4+ inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, le plus souvent naïf de traitement ARV et originaire d'Afrique subsaharienne dans la quasi-totalité des cas [10]. La ponction-biopsie rénale (PBR) met en évidence des lésions essentiellement glomérulaires à type d'hyalinose segmentaire et focale

(HSF) avec collapsus du flocculus, associées à un aspect de dilatation tubulaire kystique et à des lésions inflammatoires et fibrosantes de l'interstitium (Fig. 1). L'HIVAN résulte d'une infection directe des podocytes, des cellules pariétales glomérulaires et de celles de l'épithélium tubulaire par le VIH. Le risque d'HIVAN est en partie conditionné par le polymorphisme du gène codant l'apolipoprotéine L1 (*APOLI1*) exprimée dans le parenchyme rénal, mais dont le rôle physiopathologique n'est pas élucidé. La prévalence élevée des allèles à risque chez les sujets originaires d'Afrique subsaharienne (30 versus 1 % chez ceux d'ethnie caucasienne) contribue à expliquer leur susceptibilité particulière au développement d'une HIVAN [27]. Si cette pathologie reste une cause majeure d'IRCT chez les patients séropositifs dans les pays émergents, son incidence a fortement diminué dans les pays occidentaux depuis l'avènement des ARV [28,29]. Dans une série française de 88 patients séropositifs explorés par PBR pour un tableau de néphropathie glomérulaire entre 1995 et 2007, une HIVAN était diagnostiquée dans 35 % des cas sur la période 1995-1999 et seulement 18 % des cas sur la période 2004-2007 [30]. Dans le même temps, la proportion des HSF « classiques » — sans collapsus du flocculus — a augmenté de 10 à 47 %. Par comparaison avec les patients présentant une HIVAN, ceux avec HSF non collapsantes étaient caractérisés par un âge plus élevé, une prévalence accrue de facteurs de risque cardiovasculaire et de co-infection par le VHC, un traitement par ARV plus fréquent et une répllication virale mieux contrôlée avec lymphocytes T CD4+ le plus souvent supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> [30]. Dans cette série, les glomérulopathies à dépôts d'immuns complexes représentaient l'essentiel des autres néphropathies glomérulaires diagnostiquées, certaines étant directement induites par l'infection par le VIH (glomérulonéphrites à dépôts d'IgA ou de complexes Ig-VIH) [9].

L'espérance de vie des patients avec répllication virale durablement contrôlée par le traitement ARV se rapproche désormais de celle de la population générale [31]. Ce vieillissement progressif implique une réduction du capital néphronique liée à l'âge et favorise le développement de comorbidités à risque rénal comme le diabète, l'HTA ou les cirrhoses virales [7]. L'infection par le VIH pourrait accélérer la progression de certaines glomérulopathies chroniques vers l'IRCT, en particulier la néphropathie diabétique et les atteintes rénales observées chez les patients co-infectés par le VHC [32,33]. Dans ce dernier groupe, les glomérulonéphrites membranoprolifératives et les HSF non spécifiques sont les glomérulopathies les plus fréquentes [34].

#### Néphrotoxicité aiguë et chronique des ARV

Le ténofovir, un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse du VIH, est le principal ARV concerné et cause jusqu'à 70 % des tubulopathies médicamenteuses observées

<b>Tableau 1</b> Défaillance rénale chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en réanimation : données épidémiologiques disponibles dans la littérature			
<b>Étude [référence]</b>	<b>Caractéristiques de l'étude</b>	<b>Patients, n</b>	<b>Défaillance rénale : données disponibles</b>
Coquet et al. [2]	France, 1996–2005, monocentrique	284 (ARV, 53 %)	Néphropathie chronique à l'admission : 7 % Insuffisance rénale comme diagnostic principal du séjour en réanimation : 16,5 % EER : 11 % des patients admis Mortalité en réanimation si insuffisance rénale chronique : 5 % Mortalité en réanimation si admission pour défaillance rénale : 32 % Mortalité en réanimation si EER : 48 % (Mortalité globale en réanimation : 14 %) Insuffisance rénale aiguë : facteur de risque indépendant de décès en réanimation (OR = 4,2, IC 95 % [1,6–10,9])
Morquin et al. [23]	France, 1997–2008, bicentrique	98 (ARV, 45 %)	SHU/MAT : 5 patients, tubulopathie au ténofovir : 1 patient EER : 15 % des patients admis (durée : 1,7 ± 6,4)
Dickson et al. [24]	Royaume-Uni, 1999–2005, monocentrique	102 (ARV, 37 %)	EER : 19 % des patients admis
Barbier et al. [1]	France, 1999–2010, multicentrique (34 réanimations)	6 373	Néphropathie chronique à l'admission : 7 % Insuffisance rénale comme diagnostic principal du séjour en réanimation : 5,5 % Sur l'ensemble de la période : 13 % des patients admis (augmentation de 10 à 17 % entre 1999–2000 et 2008–2010) Mortalité en réanimation si EER : 42 % (mortalité globale : 17 %) EER : facteur de risque indépendant de décès en réanimation (OR = 2,1, IC 95 % [1,7–2,5])
Randal et al. [11]	Royaume-Uni, 1999–2012, monocentrique	223 (ARV, 56 %)	Défaillance rénale définie selon les critères de l'Acute Kidney Injury (AKI) Network : 66 % (AKI de stade 3 : 35 %) EER : 21 % des patients admis (32 % si AKI, 60 % si AKI stade 3) Mortalité à J90 si AKI de stade 3 : 59 % Chez les survivants d'AKI de stade 3 : retour à une fonction rénale normale dans seulement 74 %, des cas
Meybeck et al. [25]	France, 2000–2009, monocentrique	91 (ARV, 35 %)	EER : 8 % des patients admis
Chiang et al. [3]	Taiwan, 2001–2010, monocentrique	135 (ARV, 36 %)	EER : 8 % des patients admis
Akgün et al. [4]	États-Unis, 2002–2010, multicentrique (8 réanimations)	539 (ARV, 71 %)	Insuffisance rénale comme diagnostic principal du séjour en réanimation : 5 % Insuffisance rénale comme cause principale de décès : <1 % (mortalité globale à J30 : 19 %)
Medrano et al. [26]	Espagne, 2005–2010, multicentrique (nationale)	1 891	Défaillance rénale au cours du séjour : 32 %

ARV : traitement antirétroviral (à l'admission en réanimation) ; EER : épuration extrarénale ; OR : odds ratio ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; MAT : microangiopathie thrombotique ; SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise.

**Tableau 2** Principales causes d'insuffisance rénale chez le patient infecté par le VIH (étiologies fonctionnelles et obstructives exclues)

#### Néphropathies directement liées au VIH

Néphropathie associée au VIH (*HIV-associated nephropathy* [HIVAN])

Microangiopathie thrombotique

Glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns Ig-VIH

Glomérulonéphrite à dépôts d'IgA

Glomérulonéphrite *lupus-like*

#### Néphropathies en rapport avec une toxicité du traitement antirétroviral

Tubulopathie proximale par toxicité directe : ténofovir, didanosine

Tubulopathie sur précipitation intratubulaire : indinavir, atazanavir, saquinavir, lopinavir, darunavir

Néphrite interstitielle aiguë : éfavirenz, névirapine, abacavir, indinavir, atazanavir, ténofovir

Insuffisance rénale aiguë (autres mécanismes) : ténofovir, atazanavir

#### Néphropathies en rapport avec le déficit immunitaire

Syndrome de lyse tumorale sur hémopathie lymphoïde

Syndrome d'activation lymphohistiocytaire en rapport avec une hémopathie lymphoïde ou une infection opportuniste (tuberculose, histoplasmosis, autres)

Lymphocytose CD8 infiltrative diffuse (*diffuse infiltrative lymphocytic syndrome* [DILS])

Néphrite interstitielle granulomateuse (mycobactérioses disséminées)

Syndrome de restauration immunitaire sous traitement antirétroviral

#### Néphropathies sans lien direct avec l'infection par le VIH

Hyalinose segmentaire et focale classique

Néphropathie diabétique

Néphroangiosclérose (hypertension artérielle)

Glomérulonéphrites extramembraneuses

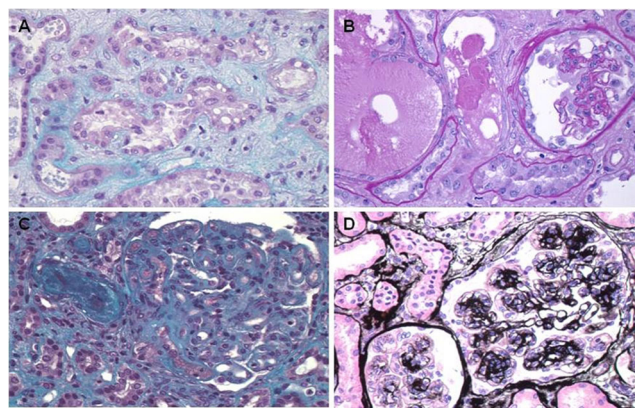
et membranoprolifératives

Toxicité tubulaire médicamenteuse (hors traitement antirétroviral) : aminosides, glycopeptides, amphotéricine B, foscarnet, produits de contraste iodés

Néphrite interstitielle aiguë médicamenteuse (hors traitement antirétroviral)

#### Défaillance rénale aiguë dans le cadre d'un sepsis sévère ou d'un choc septique

chez ces patients [35]. Cette molécule peut être responsable de lésions tubulaires proximales avec atteinte mitochondriale se traduisant, dans les formes complètes, par un syndrome de Fanconi avec acidose métabolique, hypophosphorémie par hyperphosphaturie, hypokaliémie par hyperkaliurèse, hypouricémie, protéinurie de profil tubulaire (< 1 g/l), glycosurie



**Fig. 1** Données de la ponction-biopsie rénale chez les patients infectés par le VIH avec insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive. A. Nécrose tubulaire aiguë (trichrome de Masson,  $\times 200$ ) : nécrose des cellules de l'épithélium tubulaire avec dénudement focal de la membrane basale. B. Néphropathie associée au VIH (HIVAN) [PAS,  $\times 400$ ] : glomérulosclérose focale avec collapsus du flocculus, associée à une dilatation pseudokystique des tubules. C. Microangiopathie thrombotique (trichrome de Masson,  $\times 400$ ) : occlusion thrombotique de l'artéiole glomérulaire afférente. D. Glomérulonéphrite membranoproliférative associée à une co-infection par le virus de l'hépatite C (imprégnation argentine de Jones,  $\times 400$ ) : prolifération endocapillaire avec aspect dédoublé de la membrane basale glomérulaire (dépôts endomembraneux d'immunoglobulines et de fractions du complément)

normoglycémique et diminution progressive du DFG [36,37]. Des stigmates de tubulopathie proximale sont observés chez 7 à 22 % des patients traités par ténofovir, en général dans les 12 à 18 mois suivant l'introduction du traitement, et régressent le plus souvent dans les semaines suivant son arrêt. Le risque de néphrotoxicité du ténofovir est plus élevé chez les patients âgés, chez ceux avec néphropathie préexistante (HIVAN en particulier) et en cas d'association avec un inhibiteur de la protéase virale « boosté » par le ritonavir (augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir). L'IRA est un mode de révélation possible d'une toxicité tubulaire du ténofovir, notamment quand d'autres facteurs d'agression rénale sont présents (sepsis, hypovolémie, administration concomitante de médicaments néphrotoxiques). Le ténofovir reste cependant une cause rare d'IRA [38]. Par ailleurs, des néphrites interstitielles immunoallergiques ont été décrites avec l'abacavir (inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse) et l'éfavirenz (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) : elles surviennent en général dans les premières semaines de traitement, régressent à l'arrêt de celui-ci et en contre-indiquent la réintroduction. Enfin, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (en particulier l'indinavir et l'atazanavir) peuvent être à l'origine d'IRA par précipitation intrarénale (cristallurie avec néphrite tubulo-interstitielle) et de lithiases récidivantes des voies excrétrices [35-37].

## Complications rénales spécifiques du SIDA

La tuberculose est la principale infection opportuniste responsable d'atteintes rénales au cours du SIDA. Cette localisation est le plus souvent observée chez des sujets avec déficit immunitaire profond (lymphocytes T CD4+ < 200/mm<sup>3</sup>), comme pour les autres formes extrapulmonaires de la maladie [39]. Le tableau est celui d'une néphrite interstitielle granulomateuse pouvant se présenter comme une IRA [40]. L'incidence de cette complication est élevée dans les pays émergents [41], mais elle semble très faible dans les pays occidentaux. Cependant, elle est probablement sous-estimée dans les infections disséminées à *Mycobacterium tuberculosis*, qui représentent jusqu'à 20 % des tuberculoses prises en charge en réanimation chez les patients séropositifs [42]. Des néphrites interstitielles sont occasionnellement documentées au cours des infections disséminées à *Mycobacterium avium* [35].

Des IRA ont été rapportées dans le cadre de la lymphocytose CD8 infiltrative diffuse (*diffuse infiltrative lymphocytic syndrome* [DILS]), une complication systémique rare de l'infection par le VIH [43]. Elles résultent d'une infiltration lymphocytaire massive de l'interstitium rénal. Les stigmates de tubulopathie aiguë sont au premier plan. Une néphromégalie bilatérale est classiquement observée. L'atteinte rénale est le plus souvent associée aux autres manifestations de la maladie (syndrome Sjögren-like) : pneumopathie interstitielle diffuse, neuropathie périphérique, atteinte infiltrative du foie et des glandes salivaires.

Le syndrome de restauration immunitaire (*immune reconstitution inflammatory syndrome* [IRIS]) est une cause exceptionnelle d'IRA, mais doit être évoqué devant un tableau de néphrite tubulo-interstitielle aiguë s'installant dans les semaines suivant l'introduction d'un traitement ARV. La PBR montre un infiltrat lymphocytaire de l'interstitium, éventuellement associé à des lésions granulomateuses. Une infection sous-jacente à *M. tuberculosis* (plus rarement à *M. avium*) était présente dans la quasi-totalité des cas rapportés [44-47].

Enfin, l'atteinte rénale est fréquente dans le syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) et peut comporter des lésions glomérulaires avec syndrome néphrotique (glomérulopathies à lésions glomérulaires minimales ou avec collapsus du flocculus), une néphrite tubulo-interstitielle, voire une nécrose tubulaire aiguë [48]. Les patients infectés par le VIH sont particulièrement exposés à la survenue de certaines pathologies responsables de SALH secondaires : lymphomes B, maladie de Castelman, infections opportunistes (tuberculose, toxoplasmose disséminée, infection à cytomégalovirus), infections bactériennes graves [49]. Le SALH doit donc être évoqué en cas d'IRA chez un patient séropositif lorsque le contexte est compatible avec ce diagnostic. Dans une série monocentrique incluant 95 patients de réani-

matation avec SALH secondaire, dont 36 (38 %) infectés par le VIH, une défaillance rénale aiguë est survenue chez 59 malades (66 %), dont 35 (59 %) ont nécessité un recours à l'épuration extrarénale (EER) au cours du séjour [50].

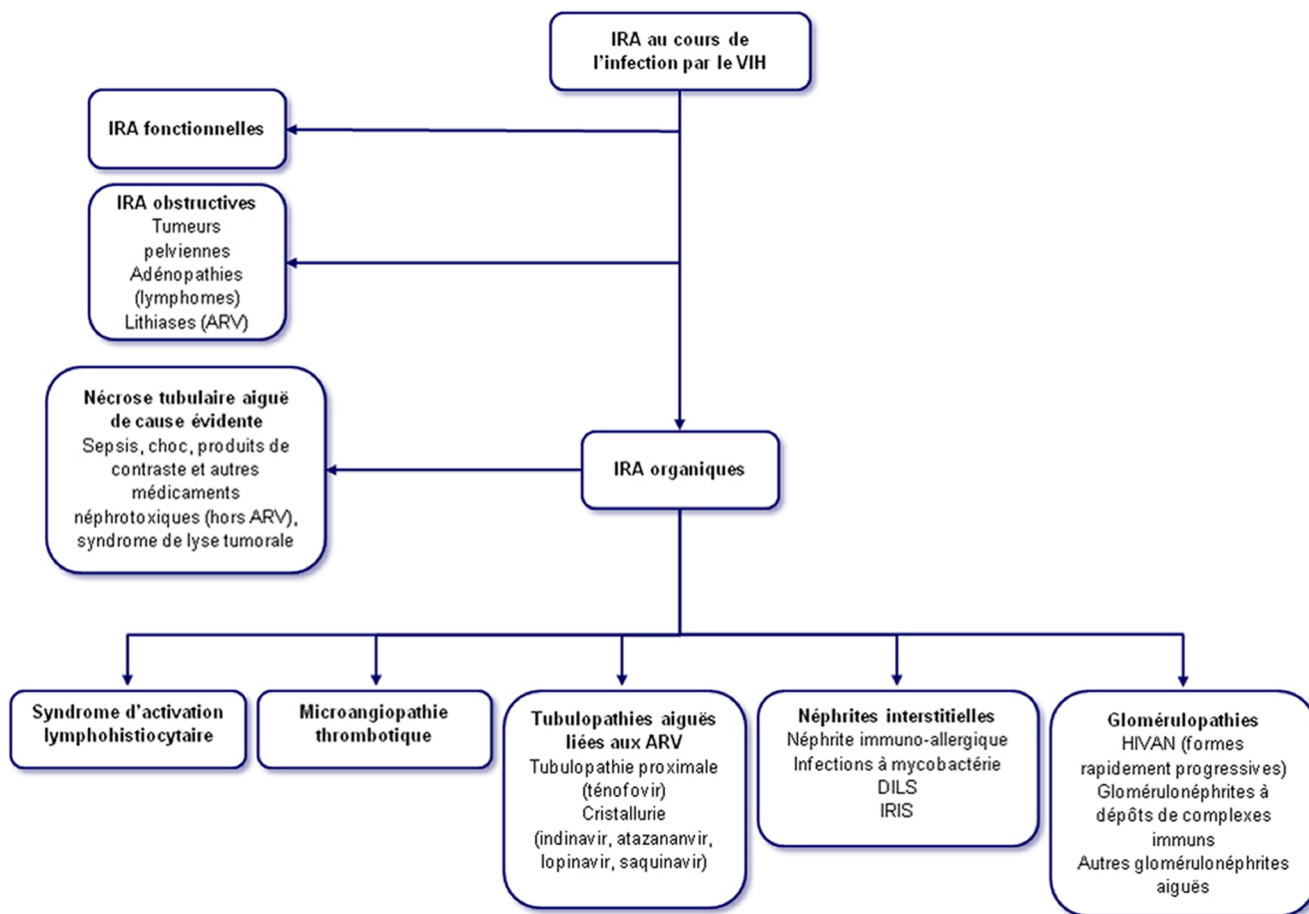
## Autres causes d'IRA

Dans une série de 111 cas d'IRA survenus chez 71 patients, le mécanisme était prérénal pour 38 % des patients (sepsis, déshydratation sur pertes digestives ou syndrome hépatorenal sur cirrhose dans la majorité des cas), rénal pour 46 % (essentiellement nécrose tubulaire ischémique ou par toxicité médicamenteuse, plus rarement néphrite interstitielle ou microangiopathie thrombotique), post-rénal pour 7 % (lithiases obstructives dans deux tiers des cas), et inconnu pour 9 % des patients. Tous mécanismes confondus, le sepsis (52 %) et l'iatrogénie (36 %) étaient les deux principales causes d'IRA dans cette cohorte [19]. Un autre travail incluant 88 patients avec IRA (multifactorielle dans 49 % des cas) a confirmé le rôle essentiel du sepsis et de l'administration de médicaments néphrotoxiques autres que les ARV (respectivement 59 et 37 % des cas) [12]. Des résultats comparables ont été rapportés chez les patients admis en réanimation [11]. Les IRA toxiques liées au traitement de certaines infections opportunistes (foscarnet ou amphotéricine B notamment) sont probablement amenées à se raréfier à l'ère des ARV. L'augmentation de la prévalence des comorbidités néoplasiques dans cette population doit également être mentionnée : les patients avec cancers solides ou hémopathies malignes semblent en effet avoir un risque accru de développer une IRA au cours du séjour en réanimation [1], probablement en raison de facteurs d'agression rénale spécifiques (chimiothérapies néphrotoxiques, syndrome de lyse tumorale, compression des voies excrétrices). Enfin, il convient de souligner la fréquence des IRA liées à certaines pathologies infectieuses (notamment dengue, leptospirose et leishmaniose viscérale) dans les études réalisées en régions intertropicales [41].

## Aspects spécifiques de la prise en charge en réanimation

### Démarche diagnostique devant une IRA chez un patient infecté par le VIH

La prise en charge diagnostique d'une IRA chez un patient séropositif est complexe compte tenu de la multiplicité des étiologies possibles (Fig. 2). Indépendamment de l'existence ou non d'une néphropathie chronique sous-jacente, la démarche sera fondée sur la recherche d'éléments d'orientation spécifiques et non spécifiques de l'infection par le VIH :



**Fig. 2** Insuffisances rénales aiguës chez le patient infecté par le VIH. IRA : insuffisance rénale aiguë ; ARV : médicament antirétroviral ; DILS : *diffuse infiltrative lymphocytic syndrome* ; IRIS : *immune reconstitution inflammatory syndrome* ; HIVAN : *HIV-associated nephropathy*

- éléments non spécifiques : rapidité de l'installation de la défaillance rénale, tableau orientant vers une IRA fonctionnelle, recherche systématique d'une obstruction des voies excrétrices (notamment lithiasique ou tumorale), sepsis, administration de produits de contraste ou d'autres médicaments néphrotoxiques (hors ARV), rhabdomyolyse, contexte compatible avec une néphrite interstitielle immunoallergique (exposition récente à un médicament incriminable, fièvre, hyperéosinophilie), syndrome de microangiopathie thrombotique (MAT), présence de comorbidités à risque rénal (notamment hépatique, vasculaire ou néoplasique). La recherche d'une protéinurie et sa caractérisation (profil glomérulaire ou tubulaire) sont essentielles à l'orientation diagnostique en cas d'IRA organique ;
- éléments spécifiques : ancienneté de l'infection par le VIH, charge virale, profondeur du déficit immunitaire (évalué par le taux de lymphocytes T CD4+), complications infectieuses ou tumorales du SIDA, traitement par ARV (molécules et dates d'introduction) et arguments

pour une néphrotoxicité des ARV. L'échographie rénale peut également apporter des éléments d'orientation (hyperéchogénicité classique au cours de l'HIVAN).

La détection d'autoanticorps circulants (notamment ANCA, anticorps antimembrane basale glomérulaire et cryoglobulinémie) est extrêmement fréquente chez les patients séropositifs en l'absence de maladie auto-immune évolutive et reflète les phénomènes dysimmunitaires induits par l'infection par le VIH [51]. Ces marqueurs d'auto-immunité peuvent donc manquer de spécificité chez les patients présentant un tableau compatible avec une glomérulonéphrite extracapillaire.

Il n'existe pas à notre connaissance de recommandation spécifique sur les indications de la PBR dans l'IRA du patient infecté par le VIH. La diversité des étiologies possibles, leur intrication éventuelle et leurs spécificités thérapeutiques incitent cependant à établir un diagnostic histologique précoce. En dehors des situations où les explorations non invasives orientent fortement vers l'étiologie en cause

(syndrome de Fanconi sous ténofovir par exemple), la réalisation d'une PBR au cours du séjour en réanimation devra donc être discutée avec l'équipe de néphrologie devant toute IRA organique, que le profil soit celui d'une néphropathie aiguë glomérulaire (protéinurie > 1 g/l, hématurie microscopique, syndrome néphrotique impur, syndrome néphritique) ou tubulaire. Les données sur le rapport bénéfice/risque de la PBR chez les malades de soins intensifs sont actuellement rares [52,53]. Dans la seule série publiée d'IRA chez des patients séropositifs hospitalisés en réanimation, six des 147 malades inclus ont été biopsiés au cours de leur séjour : la PBR a permis de diagnostiquer une nécrose tubulaire aiguë chez deux patients, une HIVAN méconnue avant l'admission chez deux autres, un cas d'amylose AA et un cas de glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns [11].

### Traitements spécifiques

Le traitement de l'HIVAN prouvée histologiquement repose sur les ARV, le contrôle de la réplication virale intrarénale permettant de stabiliser, voire de faire partiellement régresser les lésions [13]. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou ceux du récepteur de l'angiotensine II sont habituellement prescrits à visée néphroprotectrice. Les autres glomérulopathies liées à l'infection par le VIH (Tableau 1) et, d'une manière générale, l'existence d'une néphropathie chronique chez un patient séropositif sont des indications aux ARV, dans le but de ralentir la progression vers l'IRCT [13].

La réalisation d'une PBR permettra de documenter les étiologies d'IRA ou d'insuffisance rénale subaiguë relevant d'une corticothérapie, essentiellement la lymphocytose CD8 infiltrative diffuse, le syndrome de restauration immunitaire en rapport avec une tuberculose rénale méconnue ou insuffisamment traitée (en association avec le traitement antituberculeux et sans nécessité d'interrompre les ARV, sauf cas particulier) et les néphrites interstitielles aiguës immunoallergiques (évitement définitive du médicament en cause). Le traitement des autres atteintes rénales spécifiques (MAT, SALH graves, glomérulopathies liées à la co-infection VHC, hémopathies malignes) ne sera pas abordé dans cette mise au point.

### Gestion du traitement ARV

La gestion des ARV chez un patient avec insuffisance rénale impose une collaboration étroite entre réanimateurs et infectiologues en raison de la diversité des situations rencontrées, des multiples interactions médicamenteuses potentielles, de la variabilité de l'absorption après administration par voie entérale et de la fréquence des défaillances hépatiques aiguës ou chroniques associées [54]. Trois situations peuvent être schématiquement distinguées en cas de défaillance rénale, en soulignant l'absence de recommandations des sociétés savantes

sur la conduite du traitement ARV dans le contexte spécifique de la réanimation.

#### *Patient non traité par ARV avant l'admission en réanimation*

Hors réanimation, la mise en route d'un traitement ARV est actuellement recommandée par le groupe d'experts CNS-ANRS pour tout patient séropositif, quel que soit le taux de lymphocytes T CD4+ [55]. En réanimation, les très rares travaux publiés suggèrent un bénéfice de l'introduction précoce des ARV sur le pronostic à moyen terme en cas d'infection opportuniste évolutive [23,56]. Cependant, en l'absence de données spécifiques et de recommandations, la mise en route d'un traitement ARV doit rester exceptionnelle chez le patient avec IRA.

#### *Patient avec IRA en rapport avec la néphrotoxicité des ARV*

Le traitement par ténofovir devra être définitivement interrompu en cas de syndrome de Fanconi ou d'IRA imputable à ce médicament [13] : l'avis de l'infectiologue sera indispensable pour le choix de la molécule de remplacement et l'adaptation des posologies des autres ARV si leur poursuite en réanimation est décidée. Les rares cas de néphrite interstitielle aux ARV impliqueront également une modification de la thérapie ARV.

#### *Patient préalablement traité et développant une IRA non liée aux ARV*

L'arrêt non programmé d'un traitement ARV expose aux risques d'émergence de souches virales résistantes et de reprise de la réplication virale, bien que ceux-ci semblent faibles si l'interruption est limitée à quelques jours chez un patient avec virémie indétectable [54]. En cas d'IRA, la poursuite ou la réintroduction rapide des ARV devra être discutée chaque fois que possible, y compris en cas de recours à l'EER. Une adaptation posologique des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (hormis l'abacavir) est nécessaire lorsque le DFG est inférieur à 60 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>. Les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (éfavirenz, névirapine, étravirine) et le raltégravir, dont le métabolisme est hépatique, ne nécessitent pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. Les ARV dialysables doivent être administrés en fin de séance. Les dosages plasmatiques peuvent être nécessaires à l'adaptation des posologies sous EER continue. Le Tableau 3 indique les posologies recommandées des principaux ARV selon le degré d'insuffisance rénale.



**Tableau 3** Adaptation posologique des principaux antirétroviraux à élimination urinaire chez les patients avec défaillance rénale (d'après la référence [55])

Molécule	Clairance de la créatinine (ml/min)				Hémodialyse	HFVVC
	> 50	30-49	10-29	< 10		
Didanosine ≥ 60 kg	400 mg/24 h	200 mg/24 h	150 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h
Didanosine < 60 kg	250 mg/24 h	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg/48 h	200 mg/72 h	200 mg/96 h	200 mg	NE
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/ 24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg puis 50 mg/24 h		50 mg/24 h	50 à 150 mg/ 24 h
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12h	150 mg/12 h	100 mg/8 h
Ténofovir	300 mg/24 h	300 mg/48 h	300 mg 2 fois par semaine	300 mg par semaine	300 mg par semaine	ND
<b>Coformulations</b>						
Zidovudine + lamivudine ou zidovudine + lamivudine + abacavir ou abacavir + lamivudine	1 cp/24 h	Non recommandé. Administrer séparément les molécules (voir ci-dessus)				N
Ténofovir + emtricitabine	1 cp/24 h	1 cp/48 h	Non recommandé. Administrer séparément les molécules (voir ci-dessus)			NE
Éfavirenz + ténofovir + emtricitabine	1 cp/24 h	Non recommandé				NE
Maraviroc + IP/r	150 mg × 2/24 h	150 mg × 2/24 h	NE		NE	
Maraviroc + autres ARV	300 mg × 2/24 h	300 mg × 2/24 h	300 mg × 2/24 h	300 mg × 2/24 h	300 mg × 2/24 h	NE
Maraviroc + inducteur CYP3A	600 mg × 2/24 h	600 mg × 2/24 h	NE		NE	
HFVVC : hémofiltration veineuse continue ; IP/r : inhibiteur de protéase « boosté » par le ritonavir ; ARV : médicament anti-rétroviral ; NE : non évalué.						

### Épuration extrarénale

Entre 8 et 20 % de l'ensemble des patients vont être traités par EER au cours de leur séjour en réanimation [3,11,23] : cette proportion atteint 32 % chez les malades avec défaillance rénale aiguë, tous stades confondus [11]. La fréquence du recours à l'EER semble en augmentation : dans les services participant au réseau CUB-Réa, celle-ci a évolué de 9 % pour la période 1999-2001 à 17 % pour la période 2008-2010 [1]. Cette tendance est probablement liée à la plus grande prévalence de l'IRC, facteur de risque de recours à l'EER en cas d'IRA [21], mais aussi aux modifications des pratiques des réanimateurs, l'amélioration du pronostic à long terme de ces patients les incitant à majorer le niveau de soins.

### Pronostic

La mortalité hospitalière des patients infectés par le VIH admis en réanimation est actuellement de l'ordre de 25 %,

donc comparable à celle des malades séronégatifs [1,4] : elle est comprise entre 45 et 60 % en cas de défaillance rénale aiguë, les taux les plus élevés étant observés chez les patients nécessitant un recours à l'EER [2,11,12,57]. Le pronostic associé aux IRA dialysées s'est cependant amélioré au cours de la dernière décennie. Dans l'étude multicentrique française, la mortalité en réanimation des patients traités par EER a globalement diminué de 50 à 35 % entre 1999 et 2010, et de 80 à 62 % chez les malades avec défaillance multiviscérale (traitement par EER, ventilation mécanique et vasopresseurs au cours du séjour) [1]. Cette évolution est comparable à celle observée dans la population générale des malades de soins intensifs et reflète probablement une amélioration des pratiques de réanimation non spécifiques à l'infection par le VIH, dont les caractéristiques propres (taux de lymphocytes T CD4+, charge virale, ancienneté de l'infection, traitement par ARV, admission pour une complication du SIDA) n'ont que peu d'impact sur le pronostic immédiat [58].

La survenue d'une IRA impacte également le pronostic à moyen et à long terme de ces patients, comme dans la

population générale des malades de réanimation. Dans une série longitudinale incluant 17 325 patients séropositifs, les 3 060 malades ayant survécu à un épisode d'IRA (stade 1 : 80 %, stade 2 et stade 3 sans recours à l'EER : 9 %, recours à l'EER : 11 %) avaient un risque accru de développer une insuffisance cardiaque (16 versus 3 nouveaux cas pour 1 000 années-patients) ou une pathologie vasculaire (17 versus 9 nouveaux cas pour 1 000 années-patients) et une probabilité de décès plus élevée (188 versus 88 décès pour 1 000 années-patients) que ceux sans antécédent d'IRA (durée moyenne du suivi :  $5,7 \pm 4,8$  ans) [57]. Ce travail a par ailleurs montré un risque de progression vers l'IRCT 16 fois supérieur chez les patients avec antécédent d'IRA traitée par EER par comparaison avec ceux n'ayant jamais développé de défaillance rénale aiguë (56 versus 4 nouveaux cas d'IRCT pour 1 000 années-patients). Le poids des comorbidités à risque rénal et la non-récupération ad integrum de la fonction rénale à distance de l'épisode d'IRA pourraient expliquer cet effet pronostique à long terme. En réanimation, environ 25 % des patients survivant à un épisode d'IRA gardent une insuffisance rénale séquellaire, avec dépendance chronique à l'EER dans la moitié des cas [11].

## Transplantation rénale chez les patients infectés par le VIH

Les premières transplantations rénales réalisées chez des patients séropositifs ont été rapportées au début des années 2000 [59]. Dans une série incluant 150 patients transplantés entre 2003 et 2009 (lymphocytes T CD4+ > 200/mm<sup>3</sup> et charge virale indétectable sous ARV), les taux de survie à un et à trois ans étaient de 96 et 88 %, respectivement, avec des taux correspondants de survie du greffon de 90 et 74 % [60]. Des taux de survie similaires ont récemment été rapportés chez 27 patients infectés par le VIH recevant des greffons de donneurs séropositifs [61]. Ces résultats sont comparables à ceux observés chez les patients séronégatifs, en dépit d'une fréquence des rejets aigus plus élevée [60]. Certains ARV inhibiteurs (ritonavir) ou inducteurs (névirapine, éfavirenz) du cytochrome P450 peuvent modifier le métabolisme des anticalcineurines. Le contrôle de la réplication VIH par les ARV ne semble pas altéré par le traitement immunosuppresseur. L'allongement de l'espérance de vie des patients équilibrés par le traitement ARV et la prévalence croissante de l'IRCT vont probablement conduire à élargir les indications de la transplantation dans cette population.

## Conclusion

La défaillance rénale est fréquente chez les patients infectés par le VIH hospitalisés en réanimation. La prévalence des

néphropathies chroniques à l'admission varie actuellement entre 10 et 25 % : elle devrait augmenter dans les années à venir, compte tenu de l'évolution épidémiologique induite par les ARV, avec une progression des pathologies liées à l'âge, aux comorbidités et à la toxicité chronique de certaines molécules ARV, et une raréfaction progressive des atteintes rénales directement en rapport avec les complications du SIDA. Par ailleurs, la survenue d'une IRA concerne un à deux tiers des patients au cours de leur séjour en réanimation et aggrave lourdement leur pronostic : la protection rénale dans les situations à risque (sepsis, néphrotoxicité potentielle) doit être un objectif essentiel chez ces malades. L'amélioration spectaculaire de la survie à long terme des patients traités par ARV incite probablement les réanimateurs à élargir les indications de l'EER dans les IRA graves. En l'absence de données, la gestion des ARV reste une problématique majeure chez ces malades, en particulier lorsque l'IRA s'intègre dans un syndrome de défaillance multiviscérale et impose une collaboration étroite entre infectiologues et réanimateurs.

**Remerciements** Au Dr Rémy Kerdraon, anatomopathologiste au centre hospitalier régional d'Orléans.

**Liens d'intérêts** : A. Bretagnol et F. Barbier déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Barbier F, Roux A, Canet E, et al (2014) Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999–2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med* 40:1906-15
2. Coquet I, Pavie J, Palmer P, et al (2010) Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 14:R107
3. Chiang HH, Hung CC, Lee CM, et al (2011) Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Crit Care* 15:R202
4. Akgun KM, Tate JP, Pisani M, et al (2013) Medical ICU admission diagnoses and outcomes in human immunodeficiency virus-infected and virus-uninfected veterans in the combination antiretroviral era. *Crit Care Med* 41:1458–67
5. Adlakha A, Pavlou M, Walker DA, et al (2011) Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 22:498–504
6. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al (2014) Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 384:241–8
7. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV (2013) The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 382:1525–33
8. Akgun KM, Huang L, Morris A, et al (2011) Critical illness in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc* 8:301–7
9. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM (2014) The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 86:259–65

10. Ross MJ (2014) Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases. *Kidney Int* 86:266–74
11. Randall D, Brima N, Walker D, et al (2014) Acute kidney injury among HIV-infected patients admitted to the intensive care unit. *Int J STD AIDS* (doi: 10.1177/0956462414561034)
12. Lopes JA, Melo MJ, Viegas A, et al (2011) Acute kidney injury in hospitalized HIV-infected patients: a cohort analysis. *Nephrol Dial Transplant* 26:3888–94
13. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al (2014) Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 59:e96–e138
14. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, et al (2007) Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 21:2101–3
15. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al (2010) Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 24:1667–78
16. Deti EK, Thiebaut R, Bonnet F, et al (2010) Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 11:308–17
17. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al (2013) Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 207:1359–69
18. Akgun KM, Gordon K, Pisani M, et al (2013) Risk factors for hospitalization and medical intensive care unit (MICU) admission among HIV-infected Veterans. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62:52–9
19. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ Jr., et al (2005) Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 67:1526–31
20. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, et al (2009) The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 75:428–34
21. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME (2006) Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 20:561–5
22. Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E, et al (2010) Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS* 24:2239–44
23. Morquin D, Le Moing V, Mura T, et al (2012) Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Ann Intensive Care* 2:25
24. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, et al (2007) Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 62:964–8
25. Meybeck A, Lecomte L, Valette M, et al (2012) Should highly active antiretroviral therapy be prescribed in critically ill HIV-infected patients during the ICU stay? A retrospective cohort study. *AIDS Res Ther* 9:27
26. Medrano J, Alvaro-Meca A, Boyer A, et al (2014) Mortality of patients infected with HIV in the intensive care unit (2005 through 2010): significant role of chronic hepatitis C and severe sepsis. *Crit Care* 18:475
27. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al (2011) APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 22:2129–37
28. Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, et al (2008) Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol* 28:478–86
29. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB (2015) HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 11:150–60
30. Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, et al (2012) HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 27:2349–55
31. Wada N, Jacobson LP, Cohen M, et al (2013) Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984–2008. *Am J Epidemiol* 177:116–25
32. Medapalli RK, Parikh CR, Gordon K, et al (2012) Comorbid diabetes and the risk of progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: data from the Veterans Aging Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 60:393–9
33. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, et al (2008) The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 22:1799–807
34. Mohan S, Herlitz LC, Tan J, et al (2013) The changing pattern of glomerular disease in HIV and hepatitis C co-infected patients in the era of HAART. *Clin Nephrol* 79:285–91
35. Zaidan M, Lescure FX, Brocheriou I, et al (2013) Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:930–8
36. Daugas E, Rougier JP, Hill G (2005) HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int* 67:393–403
37. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, et al (2014) Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS* 28:621–32
38. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, et al (2010) Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 78:1171–7
39. The Centers for Disease Control and Prevention tNLoH, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (2015) Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (available at [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov), last access on May 20, 2015).
40. Fallouh B, Nair H, Langman G, Baharani J (2010) The case: Unusual cause of acute renal failure in a patient with HIV. Diagnosis: Tuberculous granulomatous interstitial nephritis. *Kidney Int* 78:117–8
41. Daher Ede F, Junior Silva GB, Vieira AP, et al (2014) Acute kidney injury in a tropical country: a cohort study of 253 patients in an infectious diseases intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop* 47:86–9
42. Lanoix JP, Gaudry S, Flicoteaux R, et al (2014) Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a low-burden country. *Int J Tuberc Lung Dis* 18:581–7
43. Zafrani L, Coppo P, Dettwiler S, et al (2007) Nephropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Kidney Int* 72:219–24
44. Daugas E, Plaisier E, Boffa JJ, et al (2006) Acute renal failure associated with immune restoration inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:594–8; quiz 599
45. Martin-Blondel G, Debard A, Laurent C, et al (2011) Mycobacterial-immune reconstitution inflammatory syndrome: a cause of acute interstitial nephritis during HIV infection. *Nephrol Dial Transplant* 26:2403–6
46. Croucher A, Vera J, Akolo C, et al (2010) Acute renal failure due to immune reconstitution inflammatory interstitial nephritis in an HIV-positive patient. *AIDS* 24:1788–90
47. Jehle AW, Khanna N, Sigle JP, et al (2004) Acute renal failure on immune reconstitution in an HIV-positive patient with miliary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 38:e32–e5
48. Thauinat O, Delahousse M, Fakhouri F, et al (2006) Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int* 69:1892–8

49. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al (2010) Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 36:1695–702
50. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, et al (2014) Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis* 65:851–9
51. Hernandez GT, Critchfield JM, Rodriguez RA (2006) Interpretation of serologic tests in an HIV-infected patient with kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:708–12
52. Philipponnet C, Guerin C, Canet E, et al (2013) Kidney biopsy in the critically ill patient, results of a multicentre retrospective case series. *Minerva Anestesiol* 79:53–61
53. Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, et al (2012) Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 38:1826–33
54. Gallien S, Molina JM (2011) Ce que le réanimateur doit connaître des antirétroviraux. *Réanimation* 20:234–241
55. Groupe d'experts ANS-CNRS (2015) Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : actualisation 2014 du rapport 2013 (available at [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr), last access on May 20, 2015).
56. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S (2009) Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 37:1605–11
57. Choi AI, Li Y, Parikh C, et al (2010) Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int* 78:478–85
58. Powell K, Huang L (2009) The ART of caring for patients with HIV infection in the ICU. *Intensive Care Med* 35:1659–61
59. Roland ME, Stock PG (2003) Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 75:425–9
60. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al (2010) Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 363:2004–14
61. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D (2015) HIV-positive-to-HIV-positive kidney transplantation--results at 3 to 5 years. *N Engl J Med* 372:613–20