THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Epidémiologie

École doctorale CBS2

Unité de recherche UMI-233 TransVIHMI

Analyse épidémio-génétique de la fonction rénale chez les personnes d'Afrique sub-Saharienne vivant avec le VIH

Présentée par Nongodo Firmin KABORE

Le 28 novembre 2019

Sous la direction de Amandine COURNIL et Nicolas MEDA

Devant le jury composé de

Pierre-Marie GIRARD, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, Hôpital Saint Antoine	Rapporteur
Didier EKOUEVI, Professeur des Universités, Université de Lomé	Rapporteur
Jean François ZAGURY, Professeur des Universités, CNAM	Président de jury
Moglie LEQUINTREC, Professeur des Universités-Praticien hospitalier, CHU Montpellier	Examinatrice
Amandine COURNIL, Ingénieur de Recherche, IRD	Directeur de thèse
Sophie LIMOU, Maître de Conférence, Université de Nantes	Encadrante de thèse

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Dédicace

Je dédie cette thèse à :

– mon épouse et mon fils ;

– mes parents.

Remerciements

Je tiens en tout premier lieu à remercier mes directeurs de thèse et les membres du jury.

A mes directeurs de thèse

- Dr Amandine COURNIL, ma Directrice de thèse. Tes conseils avisés, ta disponibilité et ta bienveillance m'ont permis de finaliser ce travail. Merci du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi.
- Pr Eric DELAPORTE, mon premier Directeur de thèse. Vous avez accepté m'accueillir dans votre laboratoire et m'accompagner jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Malgré votre agenda chargé, vous avez toujours été disponible à mes sollicitations. Je vous remercie sincèrement.
- Pr Nicolas MEDA, mon co-Directeur de thèse. Merci pour la confiance et l'accompagnement dont j'ai bénéficié de votre part

Aux membres du jury

- Pr Pierre-Marie GIRARD, vos ouvrages ont guidé mes premiers pas dans la prise en charge des PVVIH. Je suis très ravi de vous avoir comme rapporteur dans le jury de ma thèse. Merci d'avoir accepté de juger ce travail
- Pr, Didier EKOUEVI, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteur.
- Pr Jean François ZAGURY, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
- Pr Moglie LEQUINTREC, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
- Dr Sophie LIMOU, mon encadrante de thèse, tu n'as ménagé aucun effort pour me soutenir dans ce projet, notamment sur le volet génétique. Merci d'avoir accepté de juger ce travail et merci pour cette collaboration que tu as initiée entre l'équipe américaine et celle de l'IRD.

Aux équipes, institutions et organismes qui m'ont accompagné

- Je voudrais remercier sincèrement toute l'équipe de l'UMI 233 TranVIHMI de l'IRD de Montpellier pour l'accueil et l'accompagnement bienveillants dont j'ai bénéficié tout au long de cette thèse.
- Mes remerciements vont aussi à l'endroit du laboratoire « *Basic Research Laboratory* | *Molecular Genetics Epidemiology section, National Cancer Institute, National Institutes of Health* » à Frederick MD aux Etats-Unis d'Amérique. Merci à Cheryl WINKLER pour la prise en charge des frais des analyses génétiques par son laboratoire. Merci à toute son équipe, (Elizabeth BINNS-ROEMER, Victor DAVID, Sophie LIMOU) pour leur bienveillance à mon égard lors de mon stage dans le laboratoire.
- Aux investigateurs des études 2LADY/ANRS 12169 et METABODY/ANRS 12250, je leur dis merci pour m'avoir permis de travailler sur les données de ces études.
- Aux investigateurs de la collaboration IeDEA Afrique de l'Ouest, je leur dis merci pour m'avoir permis de travailler sur les données de cette collaboration.
- A mes collègues du Centre MURAZ et de l'Hôpital de Jour de Bobo-Dioulasso, je vous dis merci pour les soutiens multiformes que vous m'avez apportés.
- A l'ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites), je dis merci beaucoup pour la bourse qui m'a permis de faire cette thèse.
- Je remercie aussi la fondation HIV Research Trust pour la bourse de stage au « *Basic Research Laboratory »* aux Etats-Unis.

Aux autres

- Merci à toute ma famille, mes frères et mes sœurs
- Merci à tous mes amis de Montpellier et de Paris
- Merci à la communauté burkinabè résidant à Montpellier
- Merci aux PVVIH dont les données m'ont permis de faire ce travail.

Analyse épidémio-génétique de la fonction rénale chez les personnes d'Afrique sub-Saharienne vivant avec le VIH

Table des matières

Liste des sigles et abréviations ... 4
Liste des tableaux ... 6
Liste des figures ... 7
Résumé ... 8
Introduction ... 11
Contexte/justification de la recherche ... 11
Partie I : Revue de la littérature ... 15
1. L'infection à VIH ... 16
1.1. Epidémiologie de l'infection à VIH ... 16
1.2. Rappel sur la physiopathologie de l'infection à VIH ... 19
1.3. Le traitement antirétroviral ... 21
2. Débit de filtration glomérulaire et maladie rénale chronique ... 23
2.1. Le débit de filtration glomérulaire ... 23
2.2. La maladie rénale chronique ... 29
3. La maladie rénale chronique chez les personnes infectées par le VIH en Afrique subsaharienne ... 30
4. *APOL1*, *GSTM1*, trait drépanocytaire et maladie rénale chronique ... 32
Partie II : Objectifs ... 42
1. Objectif général ... 43
2. Objectifs spécifiques ... 43
Partie III : Méthodes ... 44
1. Sources des données ... 45
2. Type d'étude ... 49
3. Analyses génétiques ... 49
4. Définitions retenues et stratégies d'analyses ... 50
5. Considérations éthiques et règlementaires ... 52
Partie IV : Les résultats de nos travaux ... 54
1. Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a West African setting ... 55

2. *APOL1* et débit de filtration glomérulaire chez des personnes infectées par le VIH-1 en Afrique subsaharienne 66

3. Validation of the D:A:D chronic kidney disease risk score in sub-Saharan African HIV-infected patients - the IeDEA West Africa Cohort Collaboration 95

Partie V : Synthèse et discussion 115

Conclusion 123

Liste des sigles et abréviations

3TC *: Lamivudine*
AASK *: African American Study of Kidney Disease and Hypertension*
ABC *: Abacavir*
ADN *: Acide désoxyribonucléique*
ALAT *: Alanine aminotransférase*
ANRS *: France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites*
APOL1 : Apolipoprotéine L1
ARN *: Acide ribonucléique*
ARV *: Antirétroviraux*
ATV/r *: Atazanavir/ritonavir*
AZT *: Zidovudine*
BR *: Bas risque*
CCDE *: Comité consultatif de déontologie et d'éthique*
CCR5 *: C-C Motif Chemokine Receptor 5*
CEPREF *: Centre de prise en charge et de formation r*
CHUSO : Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio
CHU-SS *: Centre hospitalier universitaire Souro Sanou*
CIRBA : Centre intégré de recherches biocliniques d'Abidjan
CKD : *Chronic kidney disease*
CKD-EPI *: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
CNIL *: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*
CXCR4 *: C-X-C Motif Chemokine Receptor 4*
DALYS *: Disability Adjusted Life Year*
DFG *: Débit de filtration glomérulaire*
DFGe *: Débit de filtration glomérulaire estimé*
DFGm *: Débit de filtration glomérulaire mesuré*
DRV/r *Darunavir/ritonavir*
DSA *: Data sharing agreement*
DTG *: Dolutégravir*
EFV *: Efavirenz*
eGFR *: estimated Glomerular Filtration Rate*
ESOPE *: Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes d'ESTHER*
FTC *: Emtricitabine*
GSTM1 : Glutathion S-transférase mu 1
HDJ *: Hôpital de jour*
HIVAN *: HIV-associated nephropathy*
HIVICK *: HIV-immune-complex kideney disease*
HR *: Haut risque*
HSF *: Hyalinoses segmentaires et focales*
HTA *: Hypertension artérielle*
IC : *Intervalle de confiance*
IeDEA : International epidemiologic Database to Evaluate AIDS
IF *: Inhibiteurs de la fusion*
IIQ *Intervalle interquartile*
IMC *: Indice de masse corporelle*
INI *: Inhibiteurs de l'intégrase*
INNTI *:Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse*
INTI *: Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse*
IP *: Inhibiteurs de la protéase*

IP/r *: Inhibiteur de protéase/ritonavir*
IRC *Insuffisance rénale chronique*
IRD *: Institut de Recherche pour le Développement*
ISPED *: Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de développement*
KDIGO *: Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
KDOQI *: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*
LPVr *: Lopinavir/ritonavir*
MDRD *: Modification of Diet in Renal Disease Study*
MRC *: Maladie rénale chronique*
MTA *: Material transfer agreement*
MYH9 : Myosin, Heavy Chain 9
NVP *: Névirapine*
OMS *: Organisation Mondiale de la Santé*
ONUSIDA *: Le programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida*
OPALS *: Organisation Panafricaine de Lutte contre le Sida*
PLHIV : *People living with HIV*
PVVIH *: Personne vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine*
RAC *: Rapport albuminurie/créatinurie*
RAL *: Raltégravir*
RDC *: République Démocratique du Congo*
SCT *Sickle cell trait*
sida *: Syndrome de l'immunodéficience acquise*
TAF *: Ténofovir alafénamide*
TDF *Ténofovir Disoproxil Fumarate*
TransVIHMI *: Recherche translationnelle sur le VIH et les maladies infectieuses*
UMI *: Unité mixte international*
US : *United States*
USA *: United States of America*
VHB *: Virus de l'hépatite B*
VIH *: Virus de l'immunodéficience humaine*
WHO : World health organisation

Liste des tableaux

Tableau 1: Situation épidémiologique du VIH au Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Sénégal, Togo et Cameroun en 2018 17
Tableau 2: Stratégies thérapeutiques de première ligne de traitement ARV chez l'adulte, selon l'OMS 22
Tableau 3: Stratégies thérapeutiques de deuxième ligne de traitement ARV chez l'adulte, selon l'OMS 23
Tableau 4: Classification de la MRC en fonction du DFGe, selon le Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 29
Tableau 5: Les sources de données des travaux de la thèse 45

Liste des figures

Figure 1: Nombre de personnes vivant avec le VIH selon les régions OMS 17
Figure 2: Prévalence de l'infection à VIH par pays en Afrique 18
Figure 3: Evolution de la mortalité et de l'incidence de l'infection à VIH 18
Figure 4: Etapes de la réplication du VIH 20
Figure 5: Histoire naturelle de l'infection à VIH..... 21
Figure 6: Schéma d'un néphron 24
Figure 7: Facteurs influençant les niveaux de créatinine et cystatine C sériques..... 25

Résumé

Près de 500 millions de personnes dans le monde souffrent de maladies rénales chroniques (MRC) et environ 80% d'entre eux résident dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) sont exposées à un risque rénal accru en particulier en Afrique sub-Saharienne. Cette situation est probablement liée à une susceptibilité génétique conférée par des variants du gène de l'apolipoprotéine L1 (*APOL1*). Ces variants, dont la fréquence est élevée en Afrique et en particulier en Afrique de l'Ouest, ont été identifiés comme fortement impliqués dans la survenue de pathologies rénales graves rencontrées chez les PVVIH.

Ce travail de thèse avait pour objectif d'améliorer les connaissances sur l'évolution à long terme de la fonction rénale chez des PVVIH d'Afrique subsaharienne traités contre l'infection à VIH et sur le risque de complications rénales associé aux variants génétiques de *APOL1*. Nous avons analysé les données médicales et génétiques de plusieurs cohortes de PVVIH suivies dans différentes structures sanitaires d'Afrique de l'Ouest et du Centre.

Les prévalences et incidences de la MRC observées dans les différentes cohortes et estimées selon les recommandations du Kidney Disease Outcomes Quality Initiative sont faibles à modérées et contrastent avec les observations faites dans certains pays de la région avec des prévalences atteignant 30%.

Les fréquences des 2 variants à risque du gène *APOL1* sont également plus faibles qu'attendues, avec seulement 3 à 5% de porteurs du génotype à haut risque. L'observation de fréquences plus élevées en Afrique de l'Ouest qu'en Afrique Centrale est cependant confirmée.

En raison du faible nombre de porteurs du génotype à haut risque et des faibles prévalences de MRC, nous n'avons pas pu mettre en évidence un effet significatif des variants de *APOL1* sur le risque de complications rénales.

En revanche, nos travaux confirment le rôle des facteurs de risque connus tels que l'âge, l'immunodépression, l'hypertension artérielle et l'exposition au Ténofovir Disoproxil Fumarate. Et ces observations nous ont conduits à évaluer les performances d'un score prédictif de la MRC initialement développé pour les PVVIH occidentaux. Nous montrons qu'il peut être utilisé en Afrique sub-saharienne pour identifier les personnes à risque de développer une MRC et leur proposer un suivi et une prise en charge adaptés.

Ces travaux apportent des éléments rassurants quant à la santé rénale des PVVIH d'Afrique de l'Ouest suivis et traités pour leur infection VIH. Cependant, au regard des difficultés de prise en charge des maladies rénales sévères, la mise en place de stratégies de dépistage et de prévention doit constituer une priorité de santé publique.

Abstract

Nearly 500 million people worldwide suffer from chronic kidney disease (CKD) and about 80% of them live in low- and middle-income countries. Paeople living with HIV (PLHIV) are at increased risk of renal disease, particularly in sub-Saharan Africa. This situation is probably related to genetic susceptibility conferred by variants of the apolipoprotein L1 gene (*APOL1*). These variant highly prevalent in Africa, and particularly in West Africa, have been identified as being strongly implicated in the occurrence of serious renal diseases experienced by PLHIV.

The aim of this thesis was to provide data about the long-term evolution of renal function in sub-Saharan African PLHIV treated for HIV infection and assess the risk of kidney complications associated with *APOL1*. We analyzed the medical and genetic data of several cohorts of PLHIV followed in different health care facilities in West and Central Africa.

The prevalence and incidence of CKD in the different cohorts and estimated according to the recommendations of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative are low to moderate and contrast with the observations made in some countries of the region with prevalence reaching 30%.

The frequencies of the 2 risk variants of the *APOL1* gene are also lower than expected, with only 3 to 5% of carriers of the high-risk genotype. The observation of higher frequencies in West Africa than in Central Africa is, however, confirmed.

Due to the low number of carriers of the high-risk genotype and the low prevalence of CKD, we were unable to demonstrate a significant effect of *APOL1* variants on the risk of kidney complications.

However, our work confirms the role of other risk factors such as age, immunosuppression, hypertension and Tenofovir Disoproxil Fumarate exposure. These observations led us to evaluate the performance of a prediction score of CKD initially developed for Western PLHIV. We show that this score can be used in sub-Saharan Africa to identify people at risk of developing a CKD and provide them with targeted monitoring and prevention intervention.

These findings provide reassuring information about the evolution of renal function in West African PLHIV followed and treated for their HIV infection. However, given that management of severe kidney disease is a major challenge is these settings, the implementation of screening and prevention strategies must be a public health priority.

Introduction

Grâce aux traitements antirétroviraux (ARV), l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est devenue de nos jours une maladie chronique. L'espérance de vie des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) a considérablement augmenté depuis le début de l'épidémie (1). Aujourd'hui, les PVVIH vieillissent et la gestion des comorbidités liées au vieillissement et spécifiques à l'infection à VIH et à ses traitements devient une préoccupation majeure. Les comorbidités cardio-métaboliques telles que l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les dyslipidémies et les atteintes rénales sont en constante augmentation dans les cohortes de PVVIH (2). Les PVVIH d'Afrique sub-Saharienne ou d'origine noire africaine sont particulièrement susceptibles aux atteintes rénales en raison, en autres, d'une prédisposition génétique (3,4). La prévention et la gestion des atteintes rénales chez ces derniers méritent une attention particulière dans ces pays où les ressources sont limitées pour la prise en charge de la maladie rénale.

Contexte/justification de la recherche

La maladie rénale chronique (MRC) constitue de nos jours un problème de santé publique majeur dans le monde. Près de 500 millions de personnes dans le monde souffrent de MRC (stade 1 à 5) et environ 80% d'entre eux résident dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (5). Les pays africains sont particulièrement touchés du fait de la forte prévalence de maladies non transmissibles telles que l'HTA et le diabète, mais aussi de maladies transmissibles telles que l'infection à VIH, les hépatites virales B et C et les glomérulonéphrites (6). Chez les PVVIH, ces atteintes rénales sont associées à une mortalité importante et à une augmentation des comorbidités (HTA, diabète), même à l'ère des traitements antirétroviraux efficaces (7,8). Bien que les données épidémiologiques en Afrique Subsaharienne soient limitées, il apparaît que la prévalence de la MRC dans les populations infectées par le VIH varie de 6% à 48%, avec notamment des prévalences de plus de 30% rapportées au Nigeria (9,10). Notons toutefois que dans une même région, cette prévalence varie beaucoup d'une étude à une autre, du fait de la multiplicité des équations et des définitions utilisées (11). Pour que les données soient comparables, le *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) a proposé une définition précise de la MRC qui fait consensus jusqu'à

présent (12,13). En Afrique, très peu de données existent sur la fréquence de la MRC définie selon le K/DOQI.

Même si la part des néphropathies liées au VIH (HIVAN : *HIV-associated nephropathy*) a considérablement baissé avec l'introduction des traitements ARV (14), les facteurs influençant les lésions rénales chez les PVVIH restent multiples et comprennent notamment des traitements antirétroviraux et des facteurs métaboliques. De par son efficacité, son action simultanée sur le virus de l'hépatite B (VHB) et sa longue durée d'action, le Ténofovir Disoproxil Fumarate (TDF) est devenu aujourd'hui l'une des molécules les plus prescrites dans la lutte contre l'infection à VIH, que ce soit en pré-exposition, en cours d'infection ou en post-exposition (15). Cette molécule n'est pourtant pas toujours sans danger pour les reins (16,17). Dans la cohorte EuroSIDA par exemple, chaque année supplémentaire d'exposition au TDF, était associée à une augmentation de 16% de la MRC (18). En lien avec l'augmentation de l'espérance de vie (19), on observe une augmentation des maladies cardio-métaboliques telles que l'HTA, le diabète et les dyslipidémies dans les cohortes de PVVIH (2). Très peu de données longitudinales, avec suffisamment de recul, sont disponibles sur les atteintes rénales liées aux ARV ou aux troubles cardio-métaboliques chez les PVVIH en Afrique. La plupart des études de cohorte s'étalent rarement sur une durée excédant les trois ans.

Il existe une disparité ethnique dans l'altération de la fonction rénale et les individus d'origine africaine ont un risque plus accru de développer une MRC comparés à toutes les autres populations, y compris après avoir pris en compte l'accès au système de santé et le statut socio-économique (20). Chez les individus d'origine africaine, les variants génétiques codants G1 et G2 de *APOL1* ont été identifiés comme les responsables principaux des glomérulopathies non-diabétiques (21,22). Ils ont été associés aussi à un déclin accéléré de la fonction rénale, une augmentation de la protéinurie, et un risque accru de maladies cardiovasculaires (23,24). Le rôle joué par la protéine APOL1 dans les cellules rénales et le mécanisme par lequel les isoformes G1 et G2 contribuent à l'atteinte rénale ne sont pas clairement élucidés (25). Une interaction entre les variants à risque rénal de *APOL1* et une charge virale VIH élevée a récemment été décrite : les hommes portant ces variants et n'atteignant pas la suppression virale présentaient un déclin accéléré de la fonction rénale (26). Toutes ces études ont été conduites aux Etats-Unis, excepté quelques-unes en Afrique du

Sud. A ce jour, aucune étude n'a été menée sur l'association entre *APOL1* et les atteintes rénales chez les PVVIH dans un autre pays africain, notamment en Afrique de l'Ouest où les plus fortes prévalences des allèles à risque de *APOL1* sont observées (27).

En cas d'évolution de la MRC vers l'insuffisance rénale terminale (MRC stade 5), la dialyse et la transplantation rénale sont rarement accessibles géographiquement et/ou financièrement aux populations en Afrique subsaharienne (28). Par exemple, le coût annuel de la dialyse pour un patient est estimé entre 8 000 et 12 000 dollars US en Afrique, où la plupart des habitants vivent avec moins d'un dollars US par jour (29). Seulement 10% des adultes qui démarrent la dialyse arrivent à poursuivre les séances au-delà de trois mois (28). La transplantation rénale n'est possible en Afrique que dans quelques pays seulement et les dépenses sont estimées entre 15 000 et 20 000 dollars US au cours de la première année (30). Dans ce contexte africain où les ressources sont limitées, où il y a très peu de spécialistes et d'équipements adaptés pour la prise en charge des maladies rénales sévères, les stratégies de dépistage et de prévention doivent être optimisées (31). Les scores de prédiction sont un moyen simple et utile pour identifier les sujets à risque afin de leur proposer un suivi particulier. Un score de prédiction de la MRC a été développé pour les PVVIH des pays occidentaux et est disponible sur internet suivant le lien : https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores (32). Ce score a été validé dans des populations de PVVIH en Europe et en Australie, et n'a pas encore été validé chez les PVVIH d'Afrique subsaharienne (32,33).

Les PVVIH en Afrique subsaharienne vieillissent et le poids des comorbidités non infectieuses augmente dans cette population. Ajouté à cela, les dernières recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (34) pour le traitement de l'infection à VIH préconisent en première intention une combinaison thérapeutique comprenant du TDF, bien qu'une évaluation de la fonction rénale ne soit pas toujours possible dans les structures sanitaires en Afrique. Il nous paraît donc nécessaire de mener cette étude afin de 1) estimer la fréquence de la MRC chez des PVVIH d'Afrique subsaharienne ; 2) identifier les principaux facteurs associés aux atteintes rénales ; 3) déterminer la fréquence des allèles à risque du gène *APOL1* chez les PVVIH d'Afrique subsaharienne et l'implication de ce gène dans la survenue des atteintes rénales ; 4) évaluer les performances, chez des PVVIH Africains, d'un score

de prédiction de la MRC. Au regard des travaux récents sur l'implication du gène *GSTM1* (*Glutathion S-transférase mu 1*) (35) et de celui de la drépanocytose, *SCT* (Sickle cell trait) (36) dans la survenue des atteintes rénales, nous allons évaluer également l'impact de ces gènes sur la fonction rénale. Les résultats de cette recherche permettront de connaitre les principaux facteurs impactant négativement sur la fonction rénale des PVVIH d'Afrique subsaharienne afin d'orienter les actions de prévention.

Partie I : Revue de la littérature

1. L'infection à VIH

1.1. Epidémiologie de l'infection à VIH

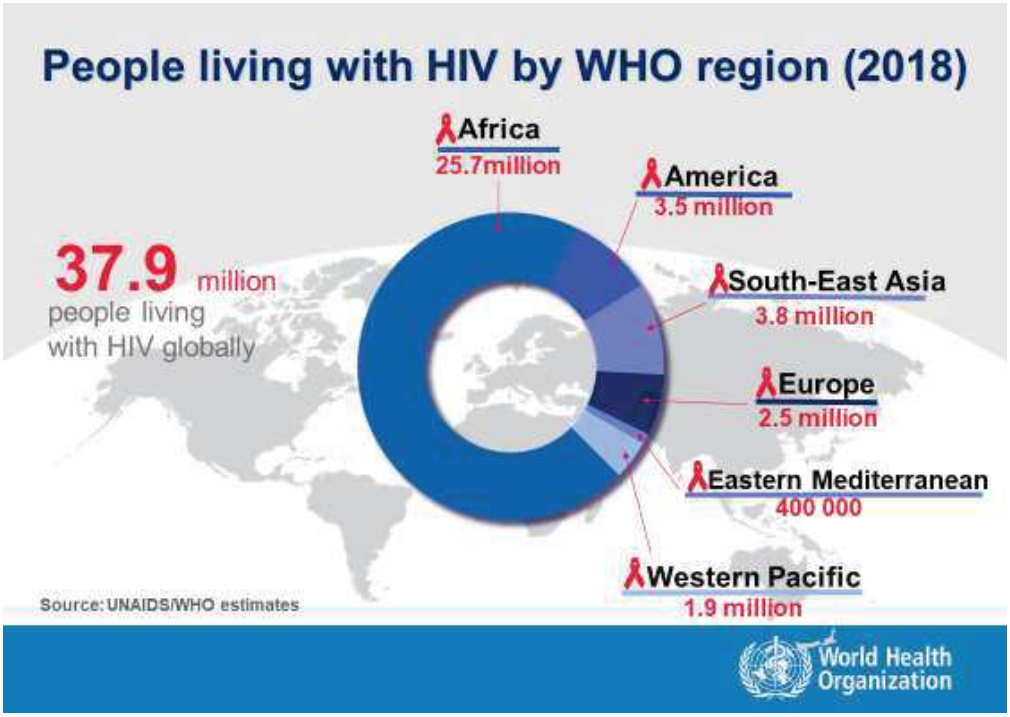
Le programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) estimait à 37,9 [32,7- 44,0] millions, le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde en 2018 et l'Afrique abritait deux tiers (25,7 millions) de ces personnes, essentiellement dans sa zone subsaharienne (**figures 1,2**). Le nombre de décès enregistré depuis le début de l'épidémie est estimé à 32 [23,6 – 43,8] millions (3).

Les luttes multiformes engagées depuis l'apparition du sida (syndrome de l'immunodéficience acquise) au début des années 1980 ont permis d'inverser la courbe épidémique. On note ainsi entre 2010 et 2018, une réduction de 33% du nombre de décès liés au sida et une réduction de 16% du nombre de nouvelles infections (**figure 3**) (3). Mais la bataille est loin d'être gagnée car pour l'année 2018 seulement, on a dénombré encore 770 000 [570 000 – 1,1 millions] décès liés au sida et 1,7 [1,4 – 2,3] millions de nouvelles infections (3). L'accès aux ARV n'est pas encore optimal dans toutes les régions et les besoins ne sont couverts qu'à 59% [42-78%] en Afrique de l'Ouest et du Centre (3).

Dans les pays de l'Afrique de l'Ouest et du Centre (Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Sénégal, Togo et Cameroun) où nous avons conduit notre recherche, les situations épidémiologiques étaient diverses avec des prévalences de l'infection à VIH variant entre 0,4% au Sénégal et 3,6% au Cameroun et des incidences, pour l'année 2018 variant entre 0,08‰ et 1,02‰ toutes tranches d'âge confondues (**Tableau 1**).

Tableau 1: Situation épidémiologique du VIH au Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Sénégal, Togo et Cameroun en 2018 (3).

Pays	Nombre de PVVIH	Prévalence % [IC à 95%]	Incidence annuelle ‰ [IC à 95%]
Burkina Faso	96 000 [78 000 – 120 000]	0,7 [0,6 – 0,9]	0,12 [0,08 – 0,19]
Côte d'Ivoire	460 000 [360 000–580 000]	2,6 [2,0 – 3,3]%	0,7 [0,37 – 1,32]
Sénégal	42 000 [37 000-47 000]	0,4 [0,4-0,5]	0,08 [0,05 – 0,12]
Togo	110 000 [100 000–120 000]	2,3 [2,1 – 2,5]	0,70 [0,65 – 0,75]
Cameroun	540 000 [470 000–590 000]	3,6 [3,1 – 4,0]%	1,02 [0,84 – 1,23]



WHO : World Health Organization

Figure 1: Nombre de personnes vivant avec le VIH selon les régions OMS (source : https://www.who.int/hiv/data/en/)

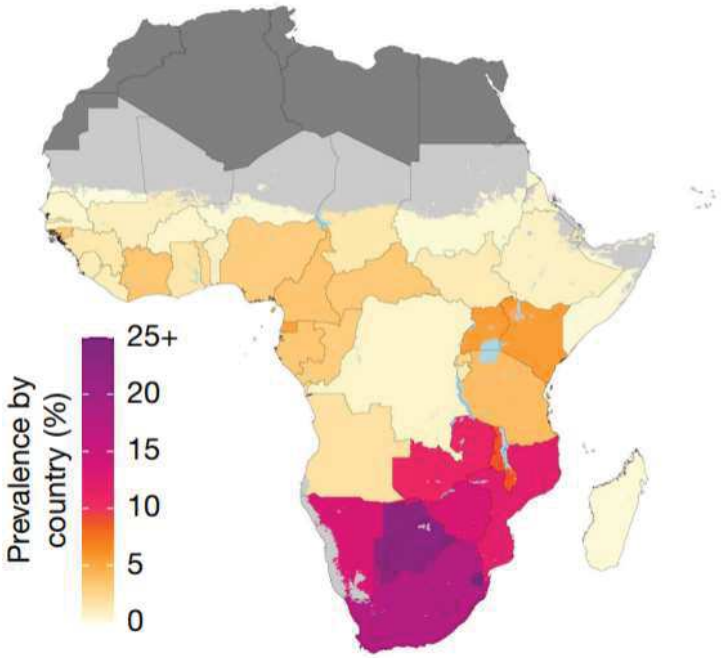


Figure 2: Prévalence de l'infection à VIH par pays en Afrique **(37)**

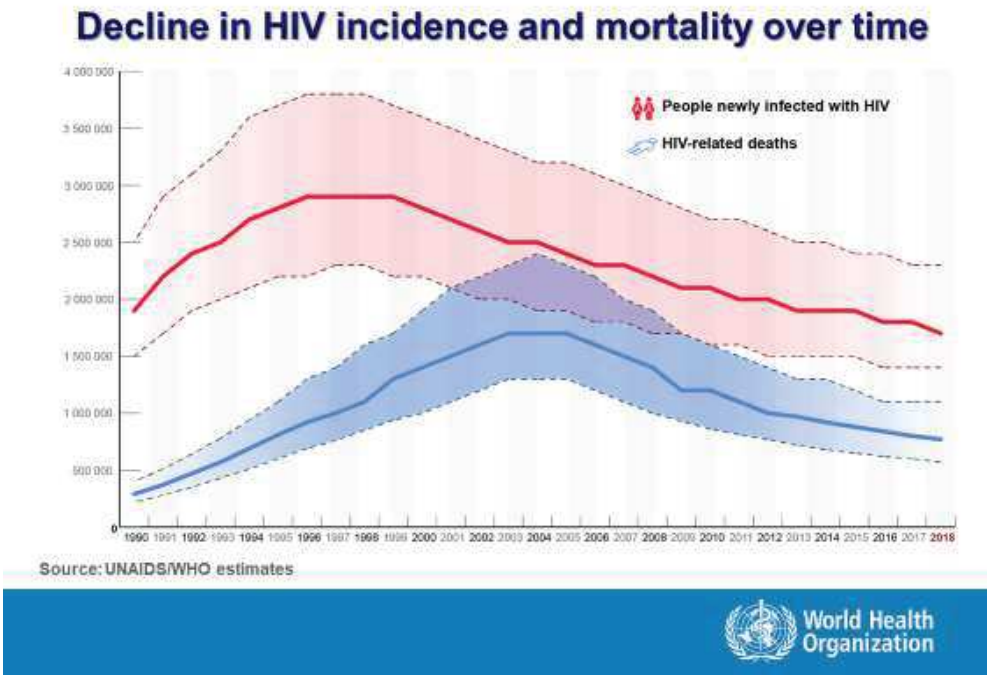


Figure 3: Evolution de la mortalité et de l'incidence de l'infection à VIH **(**source : https://www.who.int/hiv/data/en/)

1.2. Rappel sur la physiopathologie de l'infection à VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH est un lentivirus de la famille des rétrovirus. C'est un virus à acide ribonucléique (ARN) dont il existe deux souches principales : le VIH-1 qui est le type le plus répandu dans le monde (et responsable de la pandémie de l'infection à VIH) et le VIH-2 qui est surtout localisé en Afrique de l'Ouest et du Centre (38). La voie sexuelle est de loin la principale voie de transmission du VIH, mais le virus peut également être transmis de la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement et par contact avec les objets souillés, par exemple avec les seringues chez les usagers de drogues injectables (39).

Une fois à l'intérieur de l'organisme, le VIH peut se propager par deux mécanismes. Le premier mécanisme, le plus décrit, est l'infection de cellules hôtes par des virus libres : le virus passe principalement par les récepteurs CD4 des cellules qui en possèdent pour les infecter. La première étape est la reconnaissance du récepteur par l'enveloppe virale gp120 (glycoprotéine 120). Mais la reconnaissance du récepteur CD4 n'est pas suffisante pour permettre l'entrée du virus dans la cellule hôte ; il faut l'implication de corécepteurs. Les corécepteurs majeurs dans la transmission du VIH sont les molécules CXCR4 et CCR5 (40). Le deuxième mécanisme de propagation du VIH dans l'organisme a été découvert plus récemment. Il s'agit d'une contamination de cellules hôtes infectées à cellules hôtes saines par contact direct de cellules à cellules sans largage de virions dans le sang. Le transfert des virus se fait par des synapses virologiques (41). Les lymphocytes T CD4, acteurs majeurs du système immunitaire, sont particulièrement ciblés par le VIH (40). Une fois, à l'intérieur de la cellule hôte, l'ARN du VIH est rétro-transcrit en acide désoxyribonucléique (ADN), grâce à la transcriptase inverse, qui intègre l'ADN de la cellule hôte et profite de la synthèse cellulaire de cette dernière pour se répliquer. A la fin du processus, la cellule hôte est détruite et de nombreux virions sont largués dans l'organisme (**Figure 4**).

En dehors de toute intervention thérapeutique, l'évolution classique de l'infection à VIH est subdivisée en trois étapes (**Figure 5**). La première étape ou primo-infection est marquée par un tableau infectieux fugace qui dure quelques semaines. Elle passe le plus souvent inaperçue. Elle est suivie d'une phase asymptomatique qui va durer plusieurs années et au cours de laquelle la maladie évolue à bas bruit. La dernière phase ou sida survient avec l'effondrement du système immunitaire suite à la destruction massive des lymphocytes T CD4. On assiste alors à l'apparition des

infections opportunistes et des tumeurs (40). Sans traitement, l'issue du sida est fatale. A côté, de cette évolution classique, on peut observer une progression rapide (sida en moins de 3 ans d'évolution) ou une progression lente (pas de sida après 10 d'évolution). Les patients ayant une progression lente sont appelés non progresseurs à long terme. Quand cela est associé à une charge virale indétectable (<50 copies/ml), on parle de « *elites controllers* » (40).

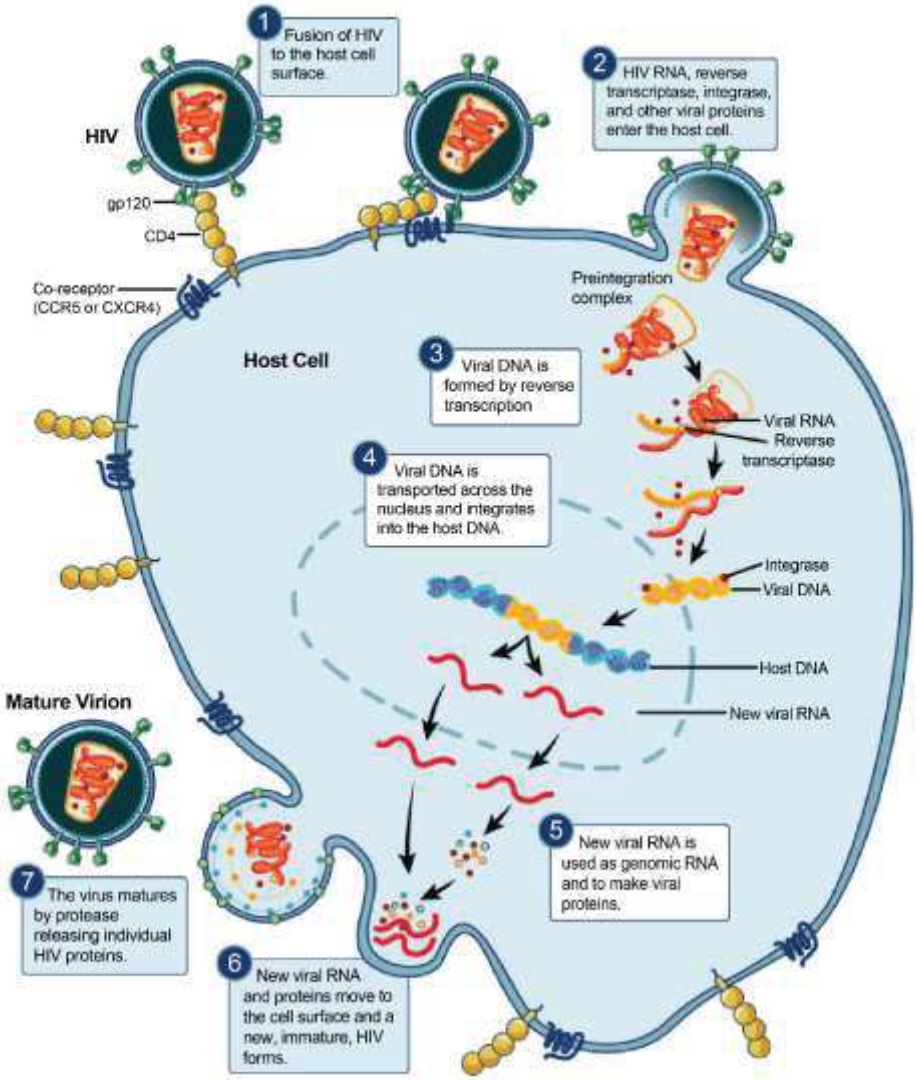


Figure 4: Etapes de la réplication du VIH

Source : https://www.flickr.com/photos/niaid/5057022555/in/album-72157625994990013/

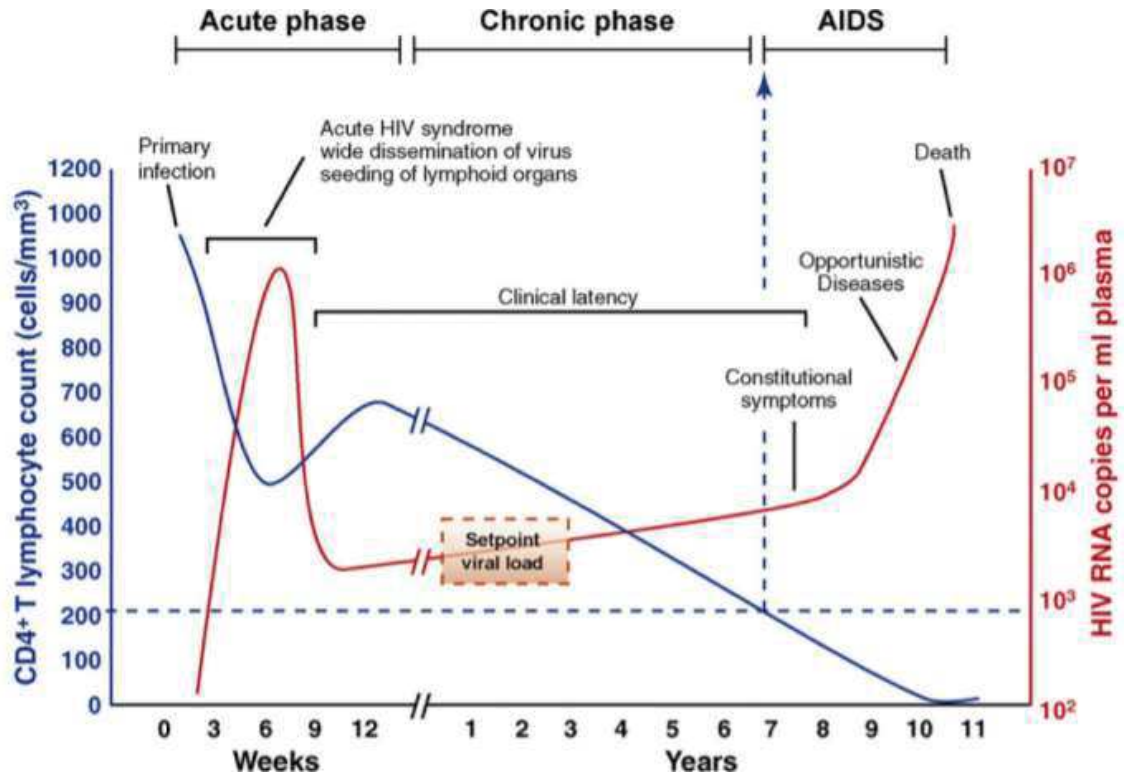


Figure 5: Histoire naturelle de l'infection à VIH
(source : http://genomebiology.com/2013/14/1/201)

1.3. Le traitement antirétroviral

La mise sous traitement antirétroviral (ARV) a pour objectif principal au plan individuel, l'obtention d'une suppression virologique (<50 copies/ml). Cette suppression virologique est gage d'une restauration optimale des fonctions immunitaires de l'organisme et l'arrêt de la progression de la maladie. Plus de 20 molécules d'ARV réparties en 6 classes médicamenteuses sont actuellement disponibles (42) :

- les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- les inhibiteurs de la protéase (IP)
- les inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- les inhibiteurs de la fusion (IF)
- les antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)

Ces molécules agissent chacune, sur une étape de la réplication virale pour empêcher celle-ci (**Figure 4**).

Pour le premier traitement, le protocole thérapeutique conventionnel recommandé par l'OMS est l'association de 2 INTI à une 3è molécule de classe différente. Le premier traitement ARV du patient est qualifié de traitement de 1ère ligne. En cas d'échec thérapeutique, le traitement de 1ère ligne est remplacé par un traitement dit de 2ème ligne, qui doit comporter au moins 2 molécules actives sur les virus du patient. Ce traitement de 2è ligne aussi pourra être remplacé éventuellement par un traitement de 3è ligne (43). L'échec thérapeutique selon l'OMS est la persistance, après au moins 6 mois de traitement régulier, d'une charge virale plasmatique VIH > 1000 copies/ml à 2 mesures consécutives (44). Les tableaux ci-dessous (**Tableaux 2 et 3**) récapitulent les dernières recommandations de l'OMS (juillet 2019) sur les stratégies de prescriptions des traitement ARV de 1ère et de 2ème ligne (43) chez l'adolescent et l'adulte.

Tableau 2: Stratégies thérapeutiques de première ligne de traitement ARV chez l'adulte, selon l'OMS

Traitement de première intention	**Traitement alternatif**	**Autre traitement possible**
TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	TDF + 3TC + EFV 400 mg	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV 600 mg
		AZT + 3TC + EFV 600 mg
		TDF + 3TC (ou FTC) + IP/r
		TDF + 3TC (ou FTC) + RAL
		TAF + 3TC (ou FTC) + DTG
		ABC + 3TC + DTG

ARV : antirétroviraux ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate, 3TC : lamivudine, FTC : emtricitabine ; EFV : efavirenz ; AZT : zidovudine ; IP/r : inhibiteur de protéase boosté par du ritonavir ; RAL : raltégravir ; TAF : ténofovir alafénamide ; DTG : dolutégravir ; ABC : abacavir

Tableau 3: Stratégies thérapeutiques de deuxième ligne de traitement ARV chez l'adulte, selon l'OMS

Traitement de première ligne en échec	**Traitement de première intention pour la 2è ligne**	**Traitement alternatif pour la 2è ligne**
TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r
TDF + 3TC (ou FTC) + EFV (ou NVP)	AZT + 3TC + DTG	AZT + 3TC + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)
AZT + 3TC + EFV (ou NVP)	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	TDF + 3TC (ou FTC) + ATV/r (ou LPV/r ou DRV/r)

ARV : antirétroviraux ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate, 3TC : lamivudine, FTC : emtricitabine ; EFV : efavirenz ; NVP : névirapine ; AZT : zidovudine ; ATV/r : atazanavir/ritonavir ; LPV/r : lopinavir/ritonavir ; DTG : dolutégravir ; DRV/r : darunavir/ritonavir.

2. Débit de filtration glomérulaire et maladie rénale chronique

2.1. Le débit de filtration glomérulaire

Le rein est un organe pair, rétro-péritonéal situé dans la région lombaire supérieure. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron (**figure 6**). En moyenne chaque rein en contient environ 1 000 000 mais ce nombre peut varier de 600 000 à 2 000 000 en fonction de la taille du rein, qui est elle-même proportionnelle à la taille de l'individu (45). Toute incapacité, temporaire ou définitive, des néphrons à assurer leur fonction d'épuration du sang est appelée insuffisance rénale. L'évaluation de la fonction rénale se fait par une mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG).

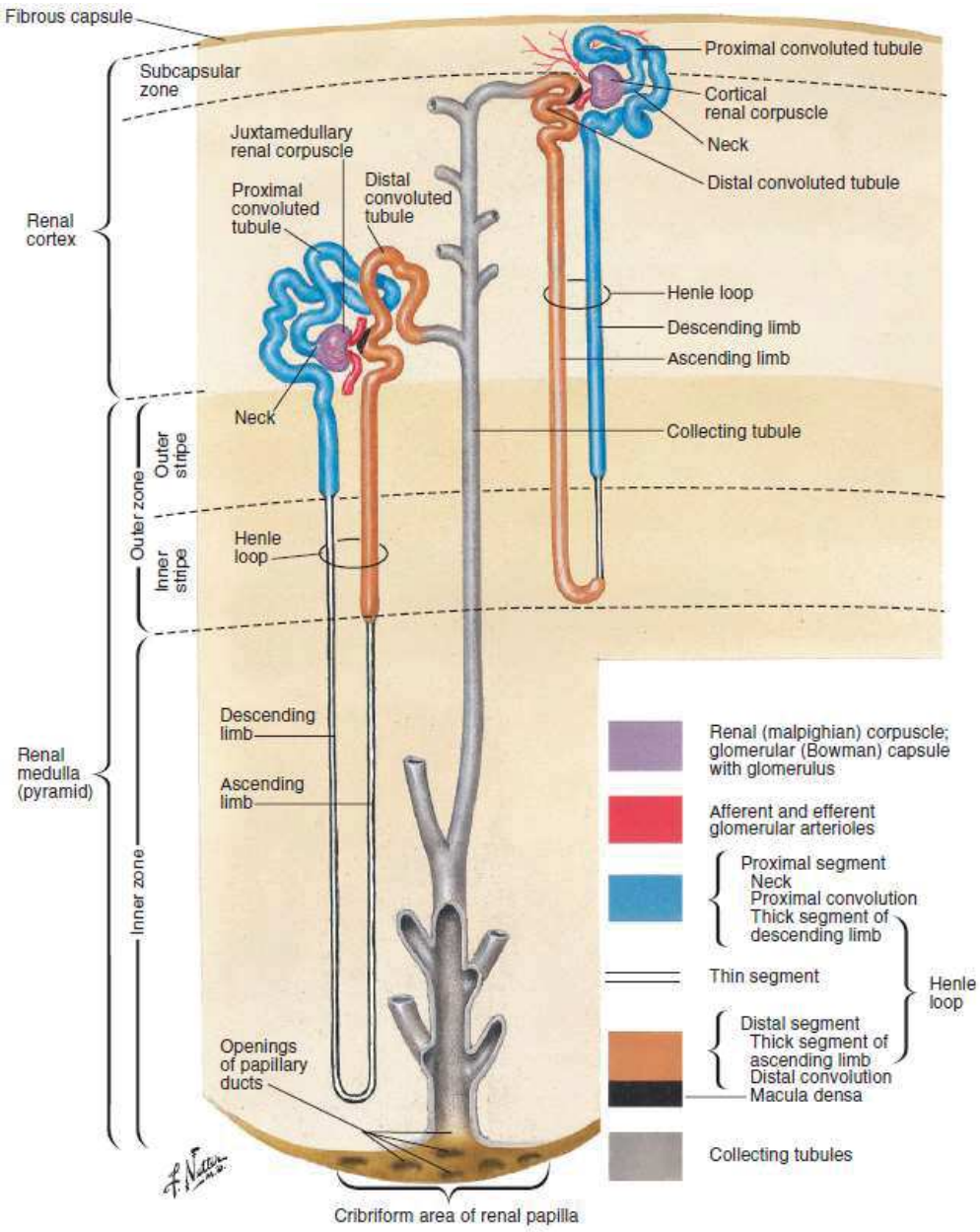


Figure 6: Schéma d'un néphron **(49)**

Le DFG peut être mesuré (DFGm) directement par la clairance de marqueurs exogènes qui sont filtrés par le glomérule, mais qui ne sont ni réabsorbés, ni métabolisés, ni sécrétés dans le tubule rénal. La clairance urinaire de l'inuline, qui a été décrite depuis les années 1930 (46), est toujours considérée comme la méthode de référence pour la mesure du DFG. Toutefois, cette mesure est relativement lourde à réaliser et des alternatives avec des méthodes isotopiques (EDTA-Cr^{51}) ou non isotopiques (iohexol et iothalamate) ont été proposées. Contrairement à l'inuline qui ne peut être utilisée qu'avec la clairance urinaire, ces marqueurs proposés peuvent

être utilisés dans les méthodes de clairance plasmatique. Il est admis de nos jours que la clairance urinaire du EDTA-Cr^{51} et de l'iothalamate ou la clairance plasmatique du EDTA-Cr^{51} et de l'iohexol sont des solutions alternatives acceptables à la clairance urinaire de l'inuline (47,48).

Malgré ces alternatives, la mesure directe du DFG reste toujours lourde et difficile à réaliser en pratique clinique courante. En effet, pour la mesure directe, après une perfusion intraveineuse de la substance, des prélèvements sanguins et des recueils d'urines sont effectués à des temps précis sur une durée pouvant aller jusqu'à 7 heures (47,50). C'est pourquoi on utilise couramment un DFG estimé (DFGe) à partir d'une équation. De même, on utilise des biomarqueurs endogènes faciles à doser et à faible coût à la place des marqueurs exogènes. Les deux biomarqueurs endogènes les plus utilisés pour estimer le DFG sont la créatinine sérique et la cystatine C sérique malgré leurs fluctuations sous l'influence de certains facteurs extra-rénaux. La clairance de la créatinine sérique, par exemple, est influencée par la masse musculaire, l'apport alimentaire (surtout en viande rouge), l'âge et le sexe. La cystatine C est moins influencée par ces facteurs mais plutôt par l'inflammation et les dysthyroïdies (**Figure 7**) (45).

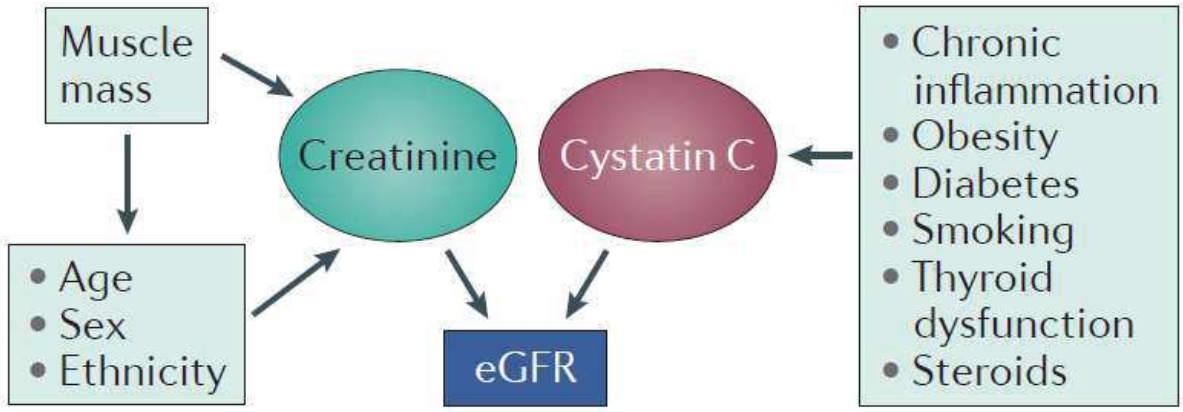


Figure 7: Facteurs influençant les niveaux de créatinine et cystatine C sériques **(51)**
eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate

Plusieurs équations existent pour l'estimation du DFG mais les plus utilisées sont celles de Cockcroft et Gault, du MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) et du CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). La formule de Cockcroft-Gault développée en 1976 est la plus ancienne et demeure celle sur laquelle sont basées les recommandations d'adaptation des posologies des médicaments. Elle mesure la clairance de la créatinine et non le DFG (52). La clairance de la créatinine est un marqueur biaisé du DFGe car elle surestime celui-ci d'environs 10 à 15%, du fait de la sécrétion tubulaire de créatinine (45). De plus, le fait d'introduire le poids dans le numérateur de la formule de Cockcroft-Gault, entraine une surestimation de la clairance chez les sujets obèses ou œdémateux. Inversement, les sujets maigres voient leurs clairances sous-estimées. La formule de Cockcroft-Gault sous-estime aussi la clairance de la créatinine chez les personnes âgées. A la recherche d'une meilleure estimation du DFG, une autre formule (MDRD) a été développée en 1999 à partir des données de l'étude sur la modification du régime alimentaire des patients suivis pour insuffisance rénale. Cette nouvelle formule, dénommée MDRD, est nettement plus précise que la formule de Cockcroft-Gault et donne un DFG directement indexé à la surface corporelle (53,54). Cependant, chez les patients ayant un DFG > 60ml/min/1,73m², on observe une surestimation du GDFe calculé avec la formule du MDRD (55). Toujours dans la même dynamique d'amélioration de l'estimation du DFG, une nouvelle formule, le CKD-EPI, développée plus récemment (2009), donne des mesures très proches de celles du MDRD mais est plus précise pour les valeurs du DFG > 60ml/min/1,73m². La formule du CKD-EPI passe pour le gold standard de nos jours (55). Une nouvelle étude a proposé une version de la formule du CKD-EPI qui combine les valeurs de la cystatine C à celles de la créatininémie. Cette formule combinée s'est révélée encore meilleure que les formules utilisant ces marqueurs isolement. Dans l'étude, les performances des formules utilisant uniquement la cystatine C ou la créatinine étaient comparables (56). La recommandation actuelle du *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* KDIGO est d'utiliser la formule combinée pour confirmer la MRC stade 3a (DFGe compris entre 45 et 60 ml/min/1,73m²) chez les patients qui ne présentent pas de lésion rénale (13). Les différentes équations proposées à partir de la créatinine sérique et de la cystatine C pour estimer le DFG chez l'adulte, sont représentées ci-dessous (**Encadrés 1-3**) (45).

Les formules du MDRD et du CKD-EPI basées sur la créatinine sérique intègrent un facteur de correction pour les sujets d'origine noire américaine. Ce facteur de correction est appliqué car chez ces derniers, la masse musculaire est en moyenne plus importante que celle des sujets d'origine caucasienne (51). Cette correction sur le facteur race qui était d'office appliquée à tous les sujets d'origine noire, même ceux du continent africain, est de plus en plus contestée. En effet, plusieurs auteurs ont démontré que la distribution de la masse musculaire chez le Noir Africain est différente de celle du Noir Américain et que la meilleure estimation du DFG chez le Noir Africain est obtenue avec la formule sans facteur de correction sur la race (57–60).

Encadré 1 : *Equations du débit de filtration glomérulaire, basées sur la créatinine sérique*

Cockcroft-Gault Formula (without standardized creatinine)

$$Ccr\ (mL/min) = (140 - age) \times weight/(72 \times Scr) \times 0.85\ [if\ female]$$

MDRD Study Equation without standardized creatinine (Four-Variable Equation)

$$GFR\ (mL/min\ per\ 1.73\ m^2) = 186 \times SCr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 0.742\ [if\ female] \times 1.210\ [if\ black]$$

MDRD Study Equation for Use With Standardized Serum Creatinine (Four-Variable Equation)

$$GFR\ (mL/min\ per\ 1.73\ m^2) = 175 \times SCr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times 0.742\ [if\ female] \times 1.210\ [if\ black]$$

CKD-EPI Equation (for Standardized Serum Creatinine)

$$GFR\ (mL/min\ per\ 1.73\ m^2) = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa, 1)^{1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018\ [if\ female] \times 1.157\ [if\ black]$$

where κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is −0.329 for females and −0.411 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.

Female	≤0.7	$GFR = 144 \times (Scr/0.7)^{-0.329}$	× $(0.993)^{Age}$ × 1.157 [if black]
	>0.7	$GFR = 144 \times (Scr/0.7)^{-1.209}$	
Male	≤0.9	$GFR = 141 \times (Scr/0.9)^{-0.411}$	
	>0.9	$GFR = 141 \times (Scr/0.9)^{-1.209}$	

Ccr : creatinine clearance, Scr : serum creatinine in mg/dL, age in years, weight in kg.

Encadré 2 : *Equation du débit de filtration glomérulaire, basée sur la cystatine C sérique*

CKD-EPI Cystatin C Eq. 2012 (for Standardized Serum Creatinine)

GFR (mL/min per 1.73 m^2) = $133 \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{Age} \times 0.932$ [if female]
where Scys is serum cystatin C, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.

Female	≤0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{Age} \times 0.932$
	>0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{Age} \times 0.932$
Male	≤0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{-0.499} \times 0.996^{Age}$
	>0.8	$GFR = 133 \times (Scys/0.8)^{-1.328} \times 0.996^{Age}$

Scys : cystatin C in mg/L, Scr : serum creatinine in mg/dL, age in years.

Encadré 3 : *Equation du débit de filtration glomérulaire, basée à la fois sur la créatinine sérique et la cystatine C sérique*

CKD-EPI Creatinine-Cystatin C Eq. 2012 (for Standardized Serum Creatinine)

GFR (mL/min per 1.73 m^2=$135 \times \min(Scr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-0.601} \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 0.969$ [if female] $\times$ 1.08 [if black]
where Scr is serum creatinine, Scys is serum cystatin C, κ is 0.7 for females and 0.9 for males, α is −0.248 for females and −0.207 for males, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.

Female	≤0.7	≤0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.248} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]
		>0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.248} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]
	>0.7	≤0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]
		>0.8	$GFR = 130 \times (Scr/0.7)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]
Male	≤0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.207} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]
		>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.207} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]
	>0.9	≤0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.375} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]
		>0.8	$GFR = 135 \times (Scr/0.9)^{-0.601} \times (Scys/0.8)^{-0.711} \times 0.995^{Age} \times 1.08$ [if black]

Scys : cystatin C in mg/L, Scr : serum creatinine in mg/dL, age in years.

2.2. La maladie rénale chronique

➢ Définition et classification

La maladie rénale chronique (MRC) est définie par la présence d'une atteinte rénale avec répercussion sur la santé ou d'un DFGe <60 ml/min/1,73m², persistant au-delà de trois mois (12,13).

L'atteinte rénale peut être : 1) une albuminurie (albuminurie des 24 heures ≥ 30 mg ou rapport albuminurie/créatinurie (RAC) >30mg/g) ; 2) des anomalies des sédiments urinaires (hématurie ou leucocyturie) ; 3) des anomalies des électrolytes et autres anomalies liées aux fonctions tubulaires ; 4) des anomalies à l'histologie ; (5) des anomalies morphologiques des reins ou des voies excrétrices détectées à l'imagerie ; (6) un antécédent de transplantation rénale (13).

La valeur normale du DFGe tourne autour de 130 ml/min/1,73m² de surface corporelle chez l'homme adulte et autour de 120 ml/min/1,73m² de surface corporelle chez la femme adulte. Le DFGe augmente avec l'âge chez l'enfant. Chez l'adulte, à partir de 40 ans on observe une baisse physiologique du DFGe d'environ 1 ml/min/1,73m² par an (45,61). Une classification de la MRC selon le DFGe, allant du stade le moins sévère (G1) au stade le plus sévère (G5) a été établie par le *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (**Tableau 4**).

Tableau 4: Classification de la MRC en fonction du DFGe, selon le Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

	GFR (ml/min/1.73m²)	**Terms**
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severe decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure

Source : *Kidney International Supplements (2013) 3, 19-62*

NB : la terminologie « insuffisance rénale chronique » en français est utilisée pour définir un DFG < 60 ml/min/1,73m² c'est-à-dire une MRC stade 3a à 5.

- **Epidémiologie et facteurs de risques**

Les estimations sur la fréquence de la MRC varient d'une étude à l'autre du fait de la multiplicité des équations et des définitions utilisées (11). La prévalence mondiale de la MRC est estimée entre 10 et 15% (62). Si en Europe cette prévalence varie entre 3.3% to 17.3% (63), elle est estimée à 14.8% aux Etats-Unis d'Amérique (USA) (64), à 10.8% en Chine (65) et entre 5 et 17% en Afrique sub-saharienne (6). Entre 1990 et 2013, la mortalité globale liée à la MRC a augmenté de 4,2 décès pour 100 000 habitants (66). Le nombre de DALYS (Disability Adjusted Life Year) associé à la MRC est passé de 19 millions en 1990 à 33 millions en 2013 (67). Près de deux millions de décès et 51 millions de DALYS étaient attribuables à la MRC dans le monde en 2015 (68) .

Les facteurs de risque de la MRC comprennent à la fois des facteurs non modifiables tels que l'âge avancé, une susceptibilité génétique et des facteurs potentiellement modifiables. Parmi ces derniers, viennent en tête, l'hypertension artérielle et le diabète (69). On a aussi certaines infections chroniques telles que l'infection à VIH et les hépatites virales B et C (70). Les MRC d'origine diabétique ou hypertensive sont, à elles seules, responsables de 36% de l'augmentation de la mortalité par MRC entre 1990 et 2013 (66).

3. La maladie rénale chronique chez les personnes infectées par le VIH en Afrique subsaharienne

La prévalence mondiale de la MRC stade 3a à 5 chez les PVVIH est estimée à 6,4%. Le continent africain a la plus forte prévalence, 7,9% et en son sein, la région ouest est la plus touchée, 14,6% (11). Le risque de décès chez les PVVIH est multiplié par deux en présence d'une MRC (7,71). En dehors des facteurs de risque communs tels que le vieillissement, le diabète et l'HTA, qui sont en constante progression dans les populations de PVVIH, le VIH lui-même et/ou les ARV peuvent être sources d'atteintes rénales.

Au cours de l'infection à VIH, avant l'arrivée des ARV, on observait une lésion rénale typique induite par la présence du virus : la néphropathie liée au VIH ou HIVAN.

L'HIVAN est une MRC d'origine glomérulaire qui se présente sur le plan clinique par une protéinurie et une insuffisance rénale. A l'histologie, la forme classique se présente sous forme d'une hyalinose segmentaire et focale avec collapsus des glomérules, plus une inflammation interstitielle et une dilatation tubulaire micro-kystique (72). L'HIVAN peut survenir à n'importe quel stade de l'infection à VIH mais elle est plus fréquente au stade sida (72). Avant 1995, sa prévalence variait de 3,5 à 10% chez les PVVIH aux Etats-Unis et les individus d'origine noire étaient particulièrement touchés (72). Les ARV ont considérablement réduit la fréquence de l'HIVAN mais le risque de développer une maladie rénale demeure toujours quatre fois plus élevé chez les PVVIH, comparé à la population générale (14,73). En dehors de l'HIVAN classique, on décrit aussi chez les PVVIH, la maladie rénale à complexe immunitaire liée au VIH ou HIVICK (HIV-immune-complex kideney disease) et des hyalinoses segmentaires et focales (HSF) sans collapsus des glomérules (74,75).

Certains traitements antirétroviraux, bien que globalement bien tolérés, peuvent être associés à une atteinte rénale. Dans la cohorte EuroSIDA, chaque année supplémentaire d'exposition au TDF, au LPVr, à l'indinavir et à l'atazanavir était associée respectivement à une augmentation de 16%, 8%, 11% et 22% de l'incidence de la MRC. Par contre l'exposition à l'abacavir, à l'éfavirenz, à la stavudine ou à la zidovudine n'augmentait pas l'incidence de la MRC (18). Dans la cohorte des vétérans aux Etats-Unis, l'exposition au TDF augmentait le risque de protéinurie de 34%, celui de la MRC de 33% et celui du déclin rapide du DFGe de 11% (76). Dans l'étude de Zhao sur la base de données du programme national chinois de traitement ARV, l'exposition au TDF+LPVr augmentait de trois, le risque de survenue de la MRC (77). Dans une étude de cohorte en Afrique du Sud (2002-2013), l'exposition au TDF était significativement associée à un déclin plus rapide du DFGe chez les patients qui avaient une fonction rénale normale à l'initiation du traitement ARV (78). L'effet néphro-toxique du TDF est accentué lorsqu'il est co-administré avec un inhibiteur de protéase, particulièrement le lopinavir boosté par du ritonavir (79,80). Cela serait lié à une augmentation des concentrations plasmatiques et intracellulaires du TDF induite par l'interaction avec l'inhibiteur de protéase (79).

Les PVVIH d'Afrique subsaharienne sont particulièrement exposés aux complications rénales et au décès liés à ces complications du fait de la forte prévalence de l'infection à VIH, de l'utilisation massive du TDF dans les combinaisons thérapeutiques, des co-

infections et du faible accès à des soins rénaux adaptés dans cette région du monde. Des infections particulièrement fréquentes dans la région telles que les hépatites virales B et C, la tuberculose et la syphilis sont associées à un risque élevé de développer une MRC chez les PVVIH (81,82).

4. *APOL1*, GSTM1, trait drépanocytaire et maladie rénale chronique

Aux États-Unis, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale est 2,5 à 3 fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs, même après prise en compte des facteurs socio-économiques (83,84). En 2008, la recherche a permis d'identifier des régions génomiques où les patients Noirs Américains atteints d'IRC avaient une ascendance africaine accrue par rapports témoins sains (85). Les analyses ont permis d'isoler une région spécifique du chromosome 22q, centrée sur le gène de la chaîne lourde 9 de la myosine (*MYH9* : *Myosin, Heavy Chain 9*). Ce gène semblait être responsable de la susceptibilité accrue des Noirs Américains à la néphropathie non diabétique et à la hyalinose segmentaire et focale (HSF) (85,86). En 2010, l'analyse des données du Projet 1000 Génomes a révélé de nouveaux variants du gène *APOL1* (G1 et G2), situés à une vingtaine de kilobases du gène *MYH9*. Ces variants présentaient des associations encore plus fortes avec la HSF et l'IRC terminale non diabétique, par rapport aux haplotypes à risque de MYH9 précédemment identifiés (4). G1 correspond au variant de codage non synonyme rs73885319 (p.S342G, NM_003661.3, 23 % dans la population Afro-Américaine) et G2 est la délétion rs71785313 de deux acides aminés (p.delN388/Y389, NM_003661.3, 13 % dans la population afro-américaine). Ces deux allèles sont apparus indépendamment sur des chromosomes opposés et n'ont jamais subi de recombinaison génétique, donc aucun haplotype n'est porteur simultanément de G1 et G2. L'association avec les pathologies rénales suit un mode récessif : seulement les Afro-Américains porteurs de deux allèles à risque rénal (homozygote G1/G1, homozygote G2/G2 et hétérozygote G1/G2) avaient un risque accru de MRC (24). Avant 2010, le gène *APOL1* était connu pour son action trypanolytique et on pense que l'apparition de ces deux variants découle d'une sélection positive qui a permis aux populations d'origine noire africaine d'échapper à la trypanosomiase humaine africaine qui était un fléau sur le continent (87,88). Les variants G1 et G2 n'ont été retrouvés que sur des chromosomes de sujets d'origine noire africaine et leurs fréquences sont particulièrement élevées en Afrique de l'Ouest

(plus de 40 % pour G1 et plus de 20 % pour G2) (24,89). Chez les PVVIH Noirs, on a une très forte association entre le portage du génotype à haut risque de *APOL1* (présence de deux allèles à risque : G1/G1, G2/G2 ou G1/G2) et la néphropathie liée au VIH (ou HIVAN : *HIV associated neprhopathy*), avec des Odds-ratio de 29 à 89 (21,23). Chez les individus ne présentant pas d'HIVAN, le génotype à haut risque de *APOL1* a également été associé à une HSF, à un déclin rapide de la fonction rénale, à trois fois plus de risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale, et à une protéinurie accrue (26,90,91). A la fin de ce chapitre, il est présenté un article spécifique sur le risque rénal associé aux variants à risque de *APOL1*.

Parmi les hypothèses avancées pour expliquer la toxicité rénale des variants à risque du gène *APOL1*, figure la voie du stress oxydatif. La synthèse intra-rénale et systémique de l'apolipoprotéine L1 influencerait le stress oxydatif, qui est un facteur commun dans la progression de la MRC (92). De ce fait, des gènes impliqués dans la régulation du stress oxydatif pourraient interférer avec le gène *APOL1* et la survenue de maladies rénales. Les variants du gène *GSTM1* ont été étudiés dans ce sens. Le gène *GSTM1* code pour des isoenzymes cytosoliques dimériques de classe mu. Ces enzymes détoxifient les carcinogènes chimiques, soit en se liant directement à eux, soit en conjuguant le glutathion aux sites électrophiles réactifs. Un déficit de ces enzymes entraîne un défaut de détoxification et à terme, une génotoxicité qui participe en partie à l'apparition de plusieurs maladies (93). Une délétion de GSTM1 (GSTM1 null allele) conduit à l'absence de synthèse de ces enzymes. Chez les patients de l'essai sur les traitements anti-hypertenseurs chez les Afro-Américains suivis pour HTA et maladie rénale (African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)), comparé à l'absence de l'allèle null de GSTM1 plus portage du génotype à bas risque (BR) de *APOL1*, le portage à la fois de l'allèle nul et du génotype à haut risque (HR), était associé à trois fois plus de risque de survenue d'une insuffisance rénale chronique (IRC) terminale (35). Chez les mêmes patients, une étude antérieure, focalisée sur le gène GSTM1 uniquement, avait montré que le portage de deux ou d'un allèle nul, était associé à presque deux fois plus de risque d'événement rénal ou de dialyse (94).

Un autre gène évoqué aussi dans le risque rénal des sujets d'origine noire africaine, est celui de la drépanocytose. En effet plusieurs études ont mis en évidence un risque rénal plus élevé chez les hétérozygotes AS (trait drépanocytaire) par rapport aux

homozygotes AA (36,95,96). Le mécanisme par lequel le trait drépanocytaire peut contribuer à la progression de la MRC est probablement multifactoriel. Les occlusions veineuses localisées répétées, dues aux érythrocytes falciformes, peuvent conduire à des lésions micro-vasculaires chroniques qui vont entraîner une hypoxie chronique et une fibrose tubulo-intestinale. Des études menées en population générale chez les Afro-Américains, ont montré que le trait drépanocytaire était associé à une prévalence plus élevée de l'IRC, une incidence plus élevée de l'IRC et de l'IRC terminale, un déclin plus rapide de la fonction rénale et un risque plus élevé de protéinurie (36,95). Une autre étude menée auprès de militaires américains avait montré également un risque d'IRC deux fois plus élevé chez les hétérozygotes AS par rapport aux homozygotes AA (96). Cependant, deux études menées en Afrique ne confirmaient pas ces résultats(97,98).

Néphrologie & Thérapeutique 15S (2019) S79–S84

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

APO-L1/APO-L2

Balancing the genetic risk of *APOL1* kidney disease variants

Nongodo Firmin Kaboré [a], Sophie Limou [b,c,d,*]

[a] *Department of Clinical Research, Centre MURAZ, 2054, avenue Mamadou-Konate, 01 BP 390, Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso*
[b] *Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie (CRTI) UMR1064, Inserm, Université de Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex 1, France*
[c] *Institut de Transplantation en Urologie-Néphrologie (ITUN), CHU Nantes, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex 1, France*
[d] *École centrale de Nantes, 1, rue de la Noë, 44300 Nantes, France*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Reçu le 5 février 2019
Accepté le 4 mars 2019

Keywords:
APOL1
Kidney disease
Selection
Trypanosome
Kidney transplantation

ABSTRACT

African-Americans exhibit an excess risk for chronic and end-stage kidney disease compared to the non-African populations. Two *APOL1* genetic variants were shown to account for the majority of this racial disparity in glomerulopathies and other non-diabetic kidney disease. The high-risk genotype has only been reported in populations with recent African ancestry (14 % in African-Americans and up to more than 30 % in West Africa). In less than 10 years, the community has accumulated extensive knowledge on *APOL1* and its genetic variants, from their positive selection for resistance against African trypanosomes to potential molecular mechanisms of podocyte injury. Finally, *APOL1* associations with kidney transplantation outcomes and with postdonation end-stage kidney disease in living donors have paved the way for a personalized medicine implementation of *APOL1* genotyping.
© 2019 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

The 2002 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) defined chronic kidney disease as the persistence for more than 3 months of kidney damage (including albuminuria, imaging or histology-detected abnormalities) or kidney function impairment (characterized by a glomerular filtration rate below 60 ml/min/1.73m^2) [1]. Chronic kidney disease severity is classified into five stages (from G1 to G5) based on glomerular filtration rates and albuminuria range [1,2]. Progression to stage G5 is known as end-stage kidney disease and is defined as kidney failure requiring renal replacement therapy (dialysis or kidney transplantation).

Chronic kidney disease represents a major and growing public health burden worldwide with 2 million deaths and 51 million disability-adjusted life-years (DALY) attributed to the disease in 2015 [3]. Chronic kidney disease prevalence is estimated around 10 to 15 % globally, and varies across populations with 3.3 to 17.3 % reported in Europe, 14.8 % in the United States of America (USA), 10.8 % in China, and 5–17 % in sub-Saharan Africa [4–9]. In France, approximately 6 million people (10 %) live with chronic kidney disease and 83,000 patients were treated for end-stage kidney disease in 2015 [10]. The incidence rate for end-stage kidney disease increases every year by 2 % and was of 166 per million inhabitants in France in 2015, which represents one of the highest values in Europe (mean incidence = 119pmp) [10]. Managing chronic kidney disease and its related complications has a considerable economic impact, with 3.4 billion euros spent in 2017 and more than 5 billion euros of projected costs for 2025 by the French national health insurance (CNAMTS) for end-stage kidney disease management alone [10,11].

The USA are even more affected by chronic and end-stage kidney disease, with an incidence of the latter of 378pmp and up to 7.2 % of Medicare costs dedicated to its management [12]. The total health insurance expenditure for chronic and end-stage kidney disease management exceeded $98 billion in 2015 only [13]. These high numbers notably conceal a major health disparity in kidney diseases with an increased risk for the African-American population, even after controlling for social economic status, life-style and other confounding factors [14,15]. African-Americans are overall 3.5 times more likely to develop end-stage kidney disease than their counterparts of European ancestry. When discriminating by aetiology, African-Americans are more at risk for developing end-stage kidney disease for every major cause: diabetes, hypertension and glomerulopathies [12]. These observations and the clustering of chronic and end-stage kidney disease among families supported the existence of genetic risk factors causing kidney diseases in African-Americans [16,17].

* Corresponding author.
Adresse e-mail : sophie.limou@univ-nantes.fr (S. Limou).

https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.03.007
1769-7255/© 2019 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Most of the increased risk for chronic kidney disease in African-Americans has been attributed to two genetic variants in the *APOL1* gene, named G1 and G2. This review summarizes the discovery of *APOL1* renal risk alleles, the evolutionary arms race with trypanosomes, and the clinical applications for kidney transplantation.

2. Discovery of *APOL1* renal risk variants

Considering the overt disparity for chronic kidney disease in African-Americans, two groups implemented a mapping by admixture linkage disequilibrium strategy to identify the genetic determinants for this racial disparity in the recently admixed African-American population [18,19]. The first group focused on non-diabetic end-stage kidney disease, when the second investigated two glomerulopathies, focal segmental glomerulosclerosis and human immunodeficiency virus (HIV)-associated nephropathy (or collapsing focal segmental glomerulosclerosis). Indeed, African-Americans are four to five times more likely to develop focal segmental glomerulosclerosis and have more than 18 times higher risk for developing HIV-associated nephropathy than European Americans [20,21]. Using ancestry-informative markers spread across the genome, mapping by admixture linkage disequilibrium can differentiate chromosome portions originating from European or African ancestry in African-American individuals. By scrutinizing the genomes of an African-American population affected with kidney disease, mapping by admixture linkage disequilibrium can therefore map the genetic loci with increased African ancestry, that are likely associated with kidney disease. Both groups identified a strong association on chromosome 22 in a locus encompassing more than 30 different genes and centred on the *MYH9* gene.

The culprit gene was discovered two years later with the advent of the 1000 Genomes Project in the vicinity of *MYH9*. Two common coding genetic variants in the *APOL1* gene (G1 and G2) exhibited even stronger associations with focal segmental glomerulosclerosis and non-diabetic end-stage kidney disease than previously described [22,23]. G1 corresponds to the rs73885319 nonsynonymous coding variant (p.S342G, NM_003661.3, 23 % in the African-American population), and G2 is the rs71785313 two amino acid deletion (p.delN388/Y389, NM_003661.3, 13 % in the African-American population). These two alleles appeared independently on opposing chromosomes and have never undergone genetic recombination, hence no haplotype carries simultaneously G1 and G2. The association with renal pathologies follows a recessive inheritance model [24]: only African-Americans carrying two renal risk alleles (G1/G1 homozygous, G2/G2 homozygous and G1/G2 compound heterozygous, also known as the high-risk genotypes) have an increased risk for chronic kidney disease (Fig. 1a). Approximately 14 % of the African-American population carries two *APOL1* risk variants.

APOL1 associations with focal segmental glomerulosclerosis (OR 17) and HIV-associated nephropathy (OR 29) represent the strongest associations ever reported for common variants with a complex disease [25]. Beyond focal segmental glomerulosclerosis/HIV-associated nephropathy, *APOL1* high-risk was further associated with numerous non-diabetic kidney phenotypes: hypertension-attributed end-stage kidney disease, sickle-cell nephropathy, lupus nephritis, microalbuminuria and faster kidney function decline [22,26–29]. Finally, although no association was reported with the onset of the diabetic nephropathy, *APOL1* high-risk was associated with a more rapid kidney function decline in AfricanAmericans with diabetes [29].

3. Geographic distribution of *APOL1* variants and recent selective pressure

APOL1 renal risk variants have only been reported on African-derived chromosomes from the Americas (USA African-Americans, Afro-Caribbeans, Central Americans, Brazilians from Salvador) and Africa [24,30]. G1 and G2 alleles are widely spread across sub-Saharan Africa, and reach very high frequencies in West Africa (over 40 % for G1 and over 20 % for G2) [24,30].

APOL1 G1 and G2 deleterious variants reached such high frequencies in West Africa due to recent positive selection events [22,31]. It is believed that a coevolutionary arms race occurred between *APOL1* and African trypanosomes. *Trypanosoma brucei* are parasites transmitted by the tsetse fly that cause African sleeping sickness or trypanosomiasis. The *T.b. rhodesiense* subspecies is responsible for the acute form of the disease and restricted to Eastern and Southern Africa, whereas the *T.b. gambiense* subspecies is responsible for the chronic form of the disease in Western and Central Africa [32]. APOL1 is known as the human trypanolytic factor that can kill *T.b. brucei*, but *T.b. rhodesiense* and *T.b. gambiense* have evolved resistance mechanisms against *APOL1* lysis [33,34]. Both G1 and G2 can restore in vitro APOL1 trypanolytic activity against *T.b. rhodesiense* (Fig. 1b) but have no impact on *T.b. gambiense* lysis [22,31]. Interestingly, G2 was recently associated with a five times decreased risk of *T.b. rhodesiense* infection in a Uganda population ($n = 184$ *T.b.r* infected vs. 180 controls) and G1 was associated with a protection against *T.b. gambiense* severity (OR 3) in Guineans ($n = 167$ *T.b. gambiense* clinical stage vs. 60 *T.b. gambiense* asymptomatic carriers) [35]. These reports clearly establish a role for *APOL1* G1 and G2 variants in the fight against African trypanosomiasis, and illustrate a perfect example of balancing selection between chronic kidney disease risk and trypanosomiasis protection (Fig. 1).

However, the evolution story of *APOL1* variants seems to be more complex than described above. There is indeed a geographic paradox between G2 high frequency in West Africa and *T.b. rhodesiense* distribution in Eastern and Southern Africa [24,35,36]. One hypothesis is that *T.b. rhodesiense* was the driving positive selection force for G2, and that its endemicity would have shifted toward East due to the rising G2 frequency or due to an environmental pressure. However, there is very little epidemiological data supporting this theory to date. In addition, G2 was found to confer an increased risk to *T.b. gambiense* severity (OR 3) in Guineans [35], which might seem in contradiction with the current West Africa endemicity of *T.b. gambiense*. An alternate hypothesis to explain this puzzle is that another pathogen would have driven G2 selection in West Africa. This model is supported by several piece of evidence indicating that APOL1 might play a broader innate immunity role against infections [37–39].

4. *APOL1* cellular function

The mechanisms leading to APOL1 resistance against T. brucei infections have been largely studied. Briefly, APOL1 circulates in the bloodstream as a component of high-density lipoprotein particles. Upon receptor-mediated endocytosis, the progressive acidification of the endolysosomal compartment triggers a conformational change that drives APOL1 to the lysosomal membrane where it forms a pore provoking the parasite lysis [40,41]. To counteract APOL1 trypanolytic activity, both T.b. subspecies have evolved independent mechanisms to prevent APOL1 lethal membrane insertion: T.b. rhodesiense acquired a SRA glycoprotein that directly interacts with APOL1 C-terminal region, whereas T.b. gambiense-specific glycoprotein (TgsGP) stiffens the endolysosomal parasitic membrane [33,34].

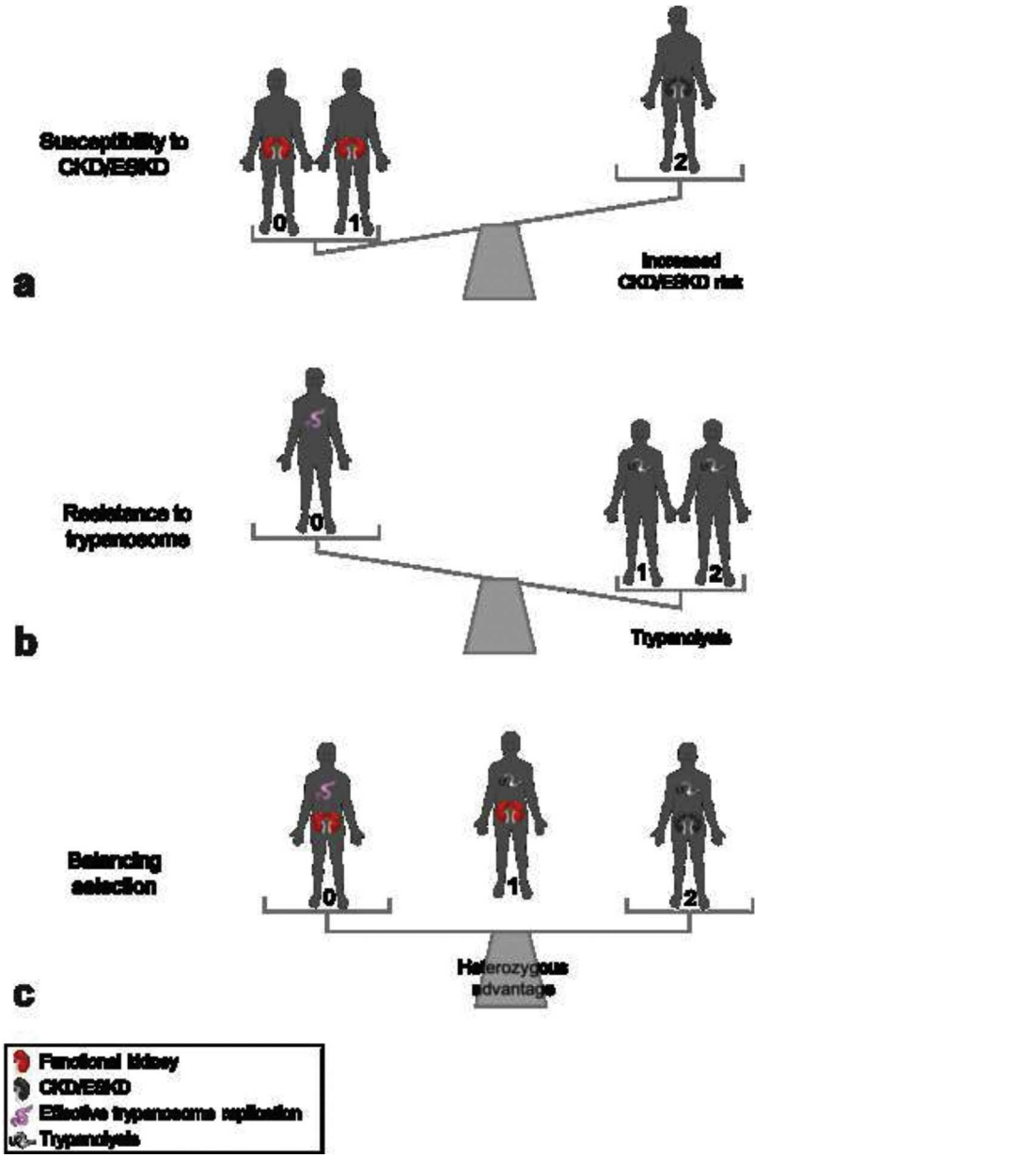


Fig. 1. *APOL1*, an example of balancing selection. a: African-Americans carrying two *APOL1* risk variants (recessive model) are at increased risk for non-diabetic chronic and end-stage kidney diseases [22,23,25–28]; b: *APOL1* renal risk variants showed a signature of recent positive selection in West Africa by African trypanosomes, especially *T.b. rhodesiense* [22,31]. Carriage of one *APOL1* allele is sufficient for protecting against trypanosome infection. However, the evolutive story might be more complex (see main text); c: Overall, *APOL1* alleles are a perfect example of balancing selection between chronic/end-stage kidney disease risk and trypanosomiasis protection. Individuals carrying only one *APOL1* allele present a fitness advantage compared to individuals carrying 0 or 2 risk alleles, as they are simultaneously protected from trypanosome infections and not at increased risk for chronic/end-stage kidney disease. The number of *APOL1* risk alleles is indicated under each individual. Zero risk allele: G0/G0 (or WT/WT); one risk allele: G0/G1 or G0/G2; two risk alleles: renal high-risk genotypes, G1/G1, G1/G2 or G2/G2. CKD, chronic kidney disease; ESKD, end-stage kidney disease.

Beyond its trypanolytic activity, APOL1 plays a broader protective role in innate immunity. It is upregulated by proinflammatory cytokines including interferon-γ and tumour necrosis factor-α, protects against *Leishmania* parasitic infection, and restricts HIV in vitro replication [37–39,42,43].

The investigation of APOL1 cellular function has been hampered by its high level of associated cytotoxicity [42,44,45], and the lack of proper animal models. *APOL1* is a member of the APOL family (*APOL1*-6) that arose by gene duplications in primates only. *APOL* homologs are found throughout the animal kingdom, but only humans, gorillas and baboons retained a functional *APOL1* gene, which suggest that the fitness cost is greater than the innate immunity benefit, and that APOL1 is not necessary for kidney development or normal function [46–48].

Most reports investigating APOL1 renal function are therefore based on cell models, but recently some transgenic mouse models were successfully established [36]. Numerous mechanisms have been proposed to explain APOL1-induced kidney injury, and the identification of the clinically relevant pathway(s) is yet to be confirmed. First, APOL1 renal risk variants were shown to impair mitochondrial function in cell models [49,50]. Second, autophagy and an alteration of vesicle trafficking were proven as major actors of APOL1-mediated cell death mechanism, both in cell and animal models

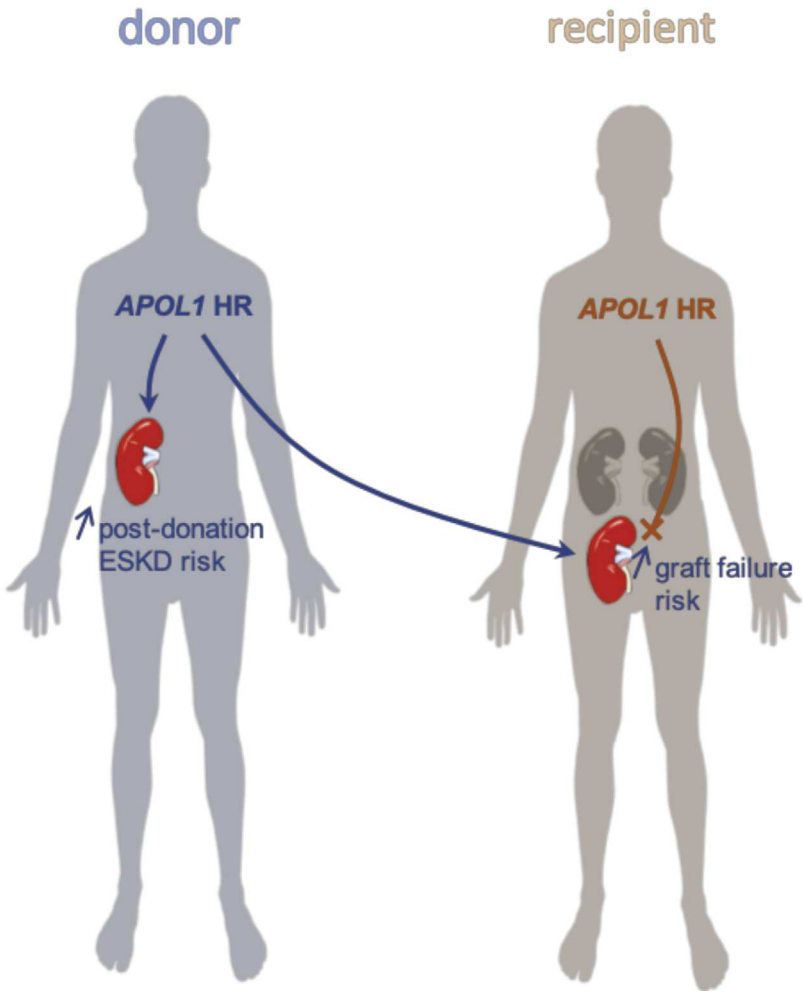


Fig. 2. *APOL1*-associated outcomes in kidney transplantation. Donor *APOL1* high-risk genotypes (and not recipient) were associated with a faster allograft failure [59–62] and with higher rates of post-donation end-stage kidney disease in living kidney donors [63,64]. *APOL1* HR: *APOL1* high-risk genotypes; ESKD: end-stage kidney disease.

[51–54]. Interestingly, the mouse model developed by Beckerman et al. successfully recapitulates proteinuria, podocyte effacement, and the molecular signature of human APOL1-related kidney disease [54]. Third, the soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) was reported to form a complex with APOL1 and $\alpha_v\beta3$ integrin on mouse podocytes causing proteinuria in a suPAR-dependent manner [55]. Similarly, suPAR levels were shown to modulate APOL1-related renal risk in two independent cohorts, but the implication of suPAR in chronic kidney disease remains controversial [55,56]. Finally, a surprising role for *APOL1* RNA was recently associated with podocyte damage through the activation of protein kinase R (PKR) in cells and transgenic mice [57].

Further studies will be necessary to discriminate the pathway(s) relevant for drug targeting. Ultimately, any molecular mechanism proposed for APOL1-driven kidney injury will have to:

- reconcile with the strong recessive pattern of inheritance observed in every epidemiological study;
- account for the fact that the majority of African-Americans carrying *APOL1* high-risk (14 % of African-Americans) do not develop chronic kidney disease, suggesting the intervention of a second factor [58].

5. *APOL1* and clinical translation–the kidney transplantation case

Shortly after the discovery of *APOL1* renal risk variants, several groups became interested in their potential impact on kidney allograft survival. If allograft survival is not affected by the recipient *APOL1* genotype, the donor *APOL1* high-risk genotype was significantly associated with shorter survival in three independent studies involving deceased donors (HR ~2) [59–62] (Fig. 2). In addition, *APOL1* high-risk was associated with an increased risk for post-nephrectomy end-stage kidney disease in living kidney donors [63,64].

These observations raise the question of systematic *APOL1* genotyping in potential African-American kidney donors (deceased or living). *APOL1* genotyping could contribute to upgrade donor-recipient matching to extend allograft survival and limit adverse kidney transplantation outcomes. *APOL1* genotyping could

also be beneficial for potential living kidney donors with African ancestry by assessing their future risk for end-stage kidney disease.

A recent study rose hope in potential positive impact of *APOL1* genotyping for kidney transplantation outcomes [65]. Before the identification of *APOL1* renal risk variants, racial disparities had been observed in kidney transplantation outcomes: allografts from African-American donors exhibit a shorter survival compared to organs donated by European Americans. Race was therefore one of the ten donor characteristics (along with age, body mass index, history of diabetes or hypertension, etc.) included in the kidney donor risk index that quantifies risk for allograft failure and enhances graft allocation from deceased donors [66]. The kidney donor risk index assigns the same negative weight to all African-American donors, whether they carry the *APOL1* high-risk genotype or not. Very interestingly, one group demonstrated that replacing donor race with *APOL1* genotype was improving the predictive power of the kidney donor risk index and graft allocation, while increasing the pool of potential functioning organs [65].

Beyond this study, very few data support a clinical benefit for *APOL1* genotyping. The National Institutes of Health (NIH) initiated the *APOL1* long-term kidney transplantation outcomes (APOLLO) network to provide prospective, objective and critical information on potential benefits and ethical considerations for genotyping African-American donors [67]. This project has the potential to:

- provide revised policies on donor-recipient matching, with positive consequences on prolonged allograft survival and reduced organ discard;
- provide critical safety data for potential living kidney donors regarding postdonation end-stage kidney disease risk.

6. Conclusion

The identification of *APOL1* renal risk variants has been a major discovery for the nephrology community in understanding most of the excess risk for non-diabetic chronic kidney disease in African-Americans. In less than 10 years, data have immensely mounted up on the *APOL1* gene and cellular function. *APOL1* is a perfect example of balancing selection between the chronic kidney disease susceptibility of high-risk carriers and the positive selection for resistance against trypanosome infections, even if the evolutive story might be more complex than anticipated. Investigating further cellular and animal models will be necessary to decipher the precise molecular mechanisms of *APOL1*-induced kidney injury and will be an essential step toward developing new therapeutic strategies. Finally, the community has hope to soon leverage *APOL1* genotyping for improving the management of kidney transplantation and living donation, as a promise of personalized medicine approach.

Authors' contribution

NFK and SL have compiled the literature and cowritten this review. SL realized the figures.

Funding

This work was realized in the context of the LabEX IGO program that is supported by the National Research Agency via the 'Investment Into The Future' program (ANR-11-LABX-0016-01). N.F. Kaboré is supported by the ANRS (France Recherche Nord & Sud sida-VIH hépatites) PhD program (ANRS 12169 B98).

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

[1] National Kidney, Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
[2] Anon.. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl 2013;3(1):19–62.
[3] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016 8;388(10053):1459-544.
[4] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet 2013;382(9888):260–72.
[5] Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. Lancet 2017;390(10105):1888–917.
[6] Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD prevalence varies across the european general population. J Am Soc Nephrol 2016;27(7):2135–47.
[7] Anon.. Chapter 1: CKD in the General Population. Am J Kidney Dis 2018;71(3):S9–30.
[8] Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. Lancet 2012;379(9818):815–22.
[9] Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH, Patel UD. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. Nephrol Dial Transplant 2016;31(6):868–74.
[10] Le Neindre C, Bricard D, Sermet C, Bayer F, Couchoud C, Lassalle M. Atlas de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Paris: Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes); 2018 [Available online at: http://www.irdes.fr/recherche/ouvrages/004-atlas-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france.pdf].
[11] Anon.. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe rénale en France - 2015. [Available online at: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/06-rein/synthese.htm] Saint-Denis: Agence de la Biomédecine; 2015.
[12] Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. Am J Kidney Dis 2017;69(3 suppl 1):S1–688.
[13] Anon.. Chapter 9: Healthcare expenditures for persons with ESRD. Am J Kidney Dis 2018;71(3):S433–40.
[14] Anon.. Chapter 1: Incidence, prevalence, patient characteristics, and treatment modalities. Am J Kidney Dis 2018;71(3):S247–76.
[15] Derose SF, Rutkowski MP, Crooks PW, Shi JM, Wang JQ, Kalantar-Zadeh K, et al. Racial differences in estimated GFR decline, ESRD, and mortality in an integrated health system. Am J Kidney Dis 2013;62(2):236–44.
[16] Freedman BI, Volkova NV, Satko SG, Krisher J, Jurkovitz C, Soucie JM, et al. Population-based screening for family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. Am J Nephrol 2005;25(6):529–35.
[17] Freedman BI, Soucie JM, Stone SM, Pegram S. Familial clustering of end-stage renal disease in blacks with HIV-associated nephropathy. Am J Kidney Dis 1999;34(2):254–8.
[18] Kao WHL, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. Nat Genet 2008;40(10):1185–92.
[19] Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet 2008;40(10):1175–84.
[20] Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. Am J Kidney Dis 2004;44(5):815–25.
[21] Kopp JB, Winkler C. HIV-associated nephropathy in African Americans. Kidney Int Suppl 2003;(83):S43–9.
[22] Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic *APOL1* variants with kidney disease in African Americans. Science 2010;329(5993):841–5.
[23] Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A, et al. Missense mutations in the *APOL1* gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the *MYH9* gene. Hum Genet 2010;128(3):345–50.
[24] Limou S, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. *APOL1* kidney risk alleles: population genetics and disease associations. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21(5):426–33.
[25] Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. *APOL1* genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol 2011;22(11):2129–37.
[26] Ashley-Koch AE, Okocha EC, Garrett ME, Soldano K, De Castro LM, Jonassaint JC, et al. MYH9 and *APOL1* are both associated with sickle cell disease nephropathy. Br J Haematol 2011;155(3):386–94.
[27] Larsen CP, Beggs ML, Saeed M, Walker PD. Apolipoprotein L1 risk variants associate with systemic lupus erythematosus-associated collapsing glomerulopathy. J Am Soc Nephrol 2013;24(5):722–5.

[28] Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, Lin F, Fornage M, Kopp JB, et al. *APOL1* genotype and race differences in incident albuminuria and renal function decline. J Am Soc Nephrol 2016;27(3):887–93.
[29] Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C, et al. *APOL1* risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. N Engl J Med 2013;369(23):2183–96.
[30] Nadkarni GN, Gignoux CR, Sorokin EP, Daya M, Rahman R, Barnes KC, et al. Worldwide frequencies of *APOL1* renal risk variants. N Engl J Med 2018;379(26):2571–2.
[31] Limou S, Nelson GW, Lecordier L, An P, O'hUigin CS, David VA, et al. Sequencing rare and common *APOL1* coding variants to determine kidney disease risk. Kidney Int 2015;88(4):754–63.
[32] Büscher P, Cecchi G, Jamonneau V, Priotto G. Human African trypanosomiasis. Lancet 2017;390(10110):2397–409.
[33] Vanhamme L, Paturiaux-Hanocq F, Poelvoorde P, Nolan DP, Lins L, Van Den Abbeele J, et al. Apolipoprotein L-I is the trypanosome lytic factor of human serum. Nature 2003;422(6927):83–7.
[34] Uzureau P, Uzureau S, Lecordier L, Fontaine F, Tebabi P, Homblé F, et al. Mechanism of *Trypanosoma brucei gambiense* resistance to human serum. Nature 2013;501(7467):430–4.
[35] Cooper A, Ilboudo H, Alibu VP, Ravel S, Enyaru J, Weir W, et al. *APOL1* renal risk variants have contrasting resistance and susceptibility associations with African trypanosomiasis. eLife 2017;6:e25461.
[36] Freedman BI, Limou S, Ma L, Kopp JB. *APOL1*-associated nephropathy: a key contributor to racial disparities in CKD. Am J Kidney Dis 2018;72(5S1):S8–16.
[37] Samanovic M, Molina-Portela MP, Chessler A-DC, Burleigh BA, Raper J. Trypanosome lytic factor, an antimicrobial high-density lipoprotein, ameliorates Leishmania infection. PLoS Pathog 2009;5(1):e1000276.
[38] Taylor HE, Khatua AK, Popik W. The innate immune factor apolipoprotein L1 restricts HIV-1 infection. J Virol 2014;88(1):592–603.
[39] McLaren PJ, Gawanbacht A, Pyndiah N, Krapp C, Hotter D, Kluge SF, et al. Identification of potential HIV restriction factors by combining evolutionary genomic signatures with functional analyses. Retrovirology 2015;12:41.
[40] Pérez-Morga D, Vanhollebeke B, Paturiaux-Hanocq F, Nolan DP, Lins L, Homblé F, et al. Apolipoprotein L-I promotes trypanosome lysis by forming pores in lysosomal membranes. Science 2005;309(5733):469–72.
[41] Molina-Portela M, del P, Lugli EB, Recio-Pinto E, Raper J. Trypanosome lytic factor, a subclass of high-density lipoprotein, forms cation-selective pores in membranes. Mol Biochem Parasitol 2005;144(2):218–26.
[42] Nichols B, Jog P, Lee JH, Blackler D, Wilmot M, D'Agati V, et al. Innate immunity pathways regulate the nephropathy gene Apolipoprotein L1. Kidney Int 2015;87(2):332–42.
[43] Horrevoets AJ, Fontijn RD, van Zonneveld AJ, de Vries CJ, ten Cate JW, Pannekoek H. Vascular endothelial genes that are responsive to tumor necrosis factor-alpha in vitro are expressed in atherosclerotic lesions, including inhibitor of apoptosis protein-1, stannin, and two novel genes. Blood 1999;93(10):3418–31.
[44] Lan X, Jhaveri A, Cheng K, Wen H, Saleem MA, Mathieson PW, et al. *APOL1* risk variants enhance podocyte necrosis through compromising lysosomal membrane permeability. Am J Physiol Renal Physiol 2014;307(3):F326–36.
[45] Olabisi OA, Zhang J-Y, VerPlank L, Zahler N, DiBartolo S, Heneghan JF, et al. *APOL1* kidney disease risk variants cause cytotoxicity by depleting cellular potassium and inducing stress-activated protein kinases. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113(4):830–7.
[46] Smith EE, Malik HS. The apolipoprotein L family of programmed cell death and immunity genes rapidly evolved in primates at discrete sites of host-pathogen interactions. Genome Res 2009;19(5):850–8.
[47] Poelvoorde P, Vanhamme L, Van Den Abbeele J, Switzer WM, Pays E. Distribution of apolipoprotein L-I and trypanosome lytic activity among primate sera. Mol Biochem Parasitol 2004;134(1):155–7.
[48] Thomson R, Molina-Portela P, Mott H, Carrington M, Raper J. Hydrodynamic gene delivery of baboon trypanosome lytic factor eliminates both animal and human-infective African trypanosomes. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106(46):19509–14.
[49] Ma L, Chou JW, Snipes JA, Bharadwaj MS, Craddock AL, Cheng D, et al. *APOL1* renal-risk variants induce mitochondrial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2017;28(4):1093–105.
[50] Granado D, Müller D, Krausel V, Kruzel-Davila E, Schuberth C, Eschborn M, et al. Intracellular *APOL1* risk variants cause cytotoxicity accompanied by energy depletion. J Am Soc Nephrol 2017;28(11):3227–38.
[51] Cheng D, Weckerle A, Yu Y, Ma L, Zhu X, Murea M, et al. Biogenesis and cytotoxicity of *APOL1* renal risk variant proteins in hepatocytes and hepatoma cells. J Lipid Res 2015;56(8):1583–93.
[52] Wan G, Zhaorigetu S, Liu Z, Kaini R, Jiang Z, Hu CA. Apolipoprotein L1, a novel Bcl-2 homology domain 3-only lipid-binding protein, induces autophagic cell death. J Biol Chem 2008;283(31):21540–9.
[53] Hu C-AA, Klopfer EI, Ray PE. Human apolipoprotein L1 (*APOL1*) in cancer and chronic kidney disease. FEBS Lett 2012;586(7):947–55.
[54] Beckerman P, Bi-Karchin J, Park ASD, Qiu C, Dummer PD, Soomro I, et al. Transgenic expression of human *APOL1* risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. Nat Med 2017;23(4):429–38.
[55] Hayek SS, Koh KH, Grams ME, Wei C, Ko Y-A, Li J, et al. A tripartite complex of suPAR, *APOL1* risk variants and αvβ3 integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. Nat Med 2017;23(8):945–53.
[56] Cathelin D, Placier S, Ploug M, Verpont M-C, Vandermeersch S, Luque Y, et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice. J Am Soc Nephrol 2014;25(8):1662–8.
[57] Okamoto K, Tokunaga K, Doi K, Fujita T, Suzuki H, Katoh T, et al. Common variation in GPC5 is associated with acquired nephrotic syndrome. Nat Genet 2011;43(5):459–63.
[58] Limou S, Dummer PD, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. *APOL1* toxin, innate immunity, and kidney injury. Kidney Int 2015;88(1):28–34.
[59] Lee BT, Kumar V, Williams TA, Abdi R, Bernhardy A, Dyer C, et al. The *APOL1* genotype of African American kidney transplant recipients does not impact 5-year allograft survival. Am J Transplant 2012;12(7):1924–8.
[60] Reeves-Daniel AM, DePalma JA, Bleyer AJ, Rocco MV, Murea M, Adams PL, et al. The *APOL1* gene and allograft survival after kidney transplantation. Am J Transplant 2011;11(5):1025–30.
[61] Freedman BI, Julian BA, Pastan SO, Israni AK, Schladt D, Gautreaux MD, et al. Apolipoprotein L1 gene variants in deceased organ donors are associated with renal allograft failure. Am J Transplant 2015;15(6):1615–22.
[62] Freedman BI, Pastan SO, Israni AK, Schladt D, Julian BA, Gautreaux MD, et al. *APOL1* genotype and kidney transplantation outcomes from deceased African American donors. Transplantation 2016;100(1):194–202.
[63] Zwang NA, Shetty A, Sustento-Reodica N, Gordon EJ, Leventhal J, Gallon L, et al. *APOL1*-associated end-stage renal disease in a living kidney transplant donor. Am J Transplant 2016;16(12):3568–72.
[64] Doshi MD, Ortigosa-Goggins M, Garg AX, Li L, Poggio ED, Winkler CA, et al. *APOL1* genotype and renal function of black living donors. J Am Soc Nephrol 2018;29(4):1309–16.
[65] Julian BA, Gaston RS, Brown WM, Reeves-Daniel AM, Israni AK, Schladt DP, et al. Effect of replacing race with apolipoprotein l1 genotype in calculation of kidney donor risk index. Am J Transplant 2017;17(6):1540–8.
[66] Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. Transplantation 2009;88(2):231–6.
[67] Freedman BI, Moxey-Mims M. The *APOL1* Long-Term Kidney Transplantation Outcomes Network-APOLLO. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13(6):940–2.

Partie II : Objectifs

1. Objectif général

Améliorer les connaissances sur l'évolution à long terme de la fonction rénale chez des patients d'Afrique subsaharienne traités contre l'infection à VIH et sur le risque de complications rénales associé aux variants génétiques d'*APOL1*.

2. Objectifs spécifiques

- Identifier les facteurs associés, en particulier l'impact du TDF sur l'évolution à long terme de la fonction rénale dans une cohorte ouest africaine de patients traités contre l'infection à VIH.

- Décrire la distribution des allèles à risque rénal du gène *APOL1* dans des populations d'Afrique subsaharienne infectées par le VIH.

- Evaluer le risque de déclin de la fonction rénale associé au génotype à haut risque du gène *APOL1* et clarifier l'interaction entre ce génotype et la charge virale.

- Proposer un score de risque pour l'insuffisance rénale chronique, adapté aux PVVIH d'Afrique subsaharienne.

Partie III : Méthodes

1. Sources des données

Notre étude a concerné des patients suivis dans des cohortes de PVVIH en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest. Il s'agissait de cohortes constituées dans des centres hospitaliers pour la prise en charge des patients. Les pays de l'Afrique de l'Ouest concernés étaient le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, le Sénégal et le Togo. L'Afrique centrale était représentée par le Cameroun. Les travaux de cette thèse ont fait appel à trois sources de données différentes qui sont présentées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 5**).

Tableau 5: Les sources de données des travaux de la thèse

	Cohorte HDJ **CHUSS Bobo Dioulasso**	**Cohorte ANRS 12169 2LADY**	**Cohorte IeDEA**
Population Source	Fichier médical informatisé	Essai clinique	Fichier médical informatisé
Pays	Burkina Faso	Cameroun, Burkina Faso Sénégal	Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Togo
Critères d'inclusion	Infection VIH-1 Inclusion dans la cohorte HDJ entre le 01/01/2007 et le 31/12/2016 Naïf de traitement ARV à la première visite à l'HDJ	Infection VIH-1 Echec de traitement de 1ère ligne Age ≥ 18 ans Charge virale > 1000 copies/ml Clairance rénale ≥ 50 ml/min	Infection VIH-1 et VIH-2 Inclusion dans la cohorte avant date de clôture (mai ou juillet 2018 selon le pays) Initiation d'un traitement ARV avant, à, ou après l'inclusion Age ≥ 16 ans
Taille de la population	5 552	451	27 739

<table>
<tr><td colspan="5">Population analysée</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Critères d'inclusion</td><td>Cohorte HDJ-1</td><td>Cohorte HDJ-2</td><td rowspan="2">Matériel biologique stocké

Génotypage</td><td rowspan="2">Au moins 3 mesures de créatinine au cours du suivi avec un DFGe ≥ 60 ml/min/1.73m² à la mesure de base

Durée de suivi ≥ 3 mois</td></tr>
<tr><td>Age ≥ 18 ans

Initiation du traitement ARV entre le 01/01/2007 et le 31/12/2016 à l'HDJ

Au moins trois mesures de créatinine dont une à l'initiation du traitement ARV</td><td>Age ≥ 18 ans

Suivi depuis au moins 2 ans et toujours présent dans la file active au moment de l'enquête

Au moins 3 mesures de créatinine

Prélèvement sanguin pour génotypage</td></tr>
<tr><td>Taille de l'échantillon</td><td>3138</td><td>413</td><td>369</td><td>15 528</td></tr>
<tr><td>Variables d'intérêt principal</td><td>Maladie rénale chronique (MRC)

DFGe</td><td colspan="2">Génotype APOL1

DFGe</td><td>Maladie rénale chronique (MRC)</td></tr>
<tr><td>Section de la thèse</td><td>Estimation de la fréquence de la MRC

Identification des facteurs de risque de la MRC au cours du traitement ARV

Identification des facteurs prédictifs de l'évolution du DFGe au cours du traitement ARV</td><td colspan="2">Estimation de la prévalence des allèles à risque rénal du gène APOL1

Evaluation de l'impact du génotype à haut risque de APOL1 sur le DFGe à la visite initiale et au cours du suivi (avec et sans ARV)

Identification des autres facteurs associés au DFGe à la visite initiale et au cours du suivi (avec et sans ARV)</td><td>Validation d'un score de risque de la MRC chez les PVVIH d'Afrique subsaharienne</td></tr>
<tr><td>Valorisation</td><td>Article: Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west african setting</td><td colspan="2">Manuscrit : APOL1 et débit de filtration glomérulaire chez des personnes infectées par le VIH-1 en Afrique subsaharienne</td><td>Manuscrit: Validation of the D:A:D chronic kidney disease risk score in sub-Saharan African HIV-infected patients - the leDEA West Africa Cohort Collaboration</td></tr>
</table>

Hôpital de jour de Bobo Dioulasso (Burkina Faso)

La première source est la cohorte de l'hôpital de jour (HDJ) de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso. L'HDJ est une unité du service des maladies infectieuses du Centre hospitalier universitaire Souro Sanou (CHU-SS), spécialisée dans la prise en charge médicale des adultes infectés par le VIH. C'est une structure qui a vu le jour à l'initiative de la Fondation Jacqueline BEYTOUT et de l'Organisation Panafricaine de Lutte contre le Sida (OPALS) en 2005. Avant l'ouverture de l'HDJ, la prise en charge des patients (initiée depuis 1997) se faisait à la permanence médico-sociale du service de médecine interne du CHU-SS. L'HDJ comptait plus de 4200 patients dans sa file active au 31 décembre 2016 dont 95% sous ARV. Au cours des consultations médicales, les données cliniques (état général, symptômes, syndromes, taille, poids, pression artérielle, température corporelle), paracliniques (numération formule sanguine, numération des lymphocytes T CD4, charge virale plasmatique VIH, glycémie, créatininémie, cholestérolémie, triglycérides, Alanine aminotransférase (ALAT)) et thérapeutiques (traitements antirétroviraux, prophylaxie au cotrimoxazole, autres traitements) sont renseignées en temps réel par les médecins sur le logiciel ESOPE (Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes d'ESTHER). ESOPE est un logiciel développé par Epi-concept à la demande du Fond de Solidarité Thérapeutique International en 2002 dans le cadre du programme d'accès aux ARV en Afrique. Les deux études de cohorte (cohorte HDJ-1 (n=3138) et cohorte HDJ-2 (n=413)) menées à l'HDJ ont porté sur des patients inclus et suivis entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2016. Pour les analyses génétiques (cohorte HDJ-2), un prélèvement sanguin spécifique a été effectué chez les patients consentants.

Essai clinique ANRS 12169

La deuxième source est la cohorte de l'essai ANRS 12169 / 2LADY (99). Cet essai avait pour objectif de tester l'efficacité et la tolérance de trois combinaisons antirétrovirales chez des sujets infectés par le VIH et en échec d'une première ligne de traitement. Un total de 451 patients ont été randomisés et inclus entre Janvier 2010 et Septembre 2012, dont 302 au Cameroun (hôpital central et hôpital militaire de Yaoundé), 90 au Burkina Faso (HDJ de Bobo-Dioulasso) et 59 au Sénégal (Centre de recherche et de formation et HDJ de Fann à Dakar). Ils ont été suivis sur une période

de plus cinq ans car 2LADY a été prolongé par l'étude ANRS 12286/MOBIDIP qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une monothérapie à base d'inhibiteur de protéase (IP) chez les patients de 2LADY qui étaient en succès virologique (100). Les analyses génétiques ont été réalisées sur 369 reliquats d'échantillons biologiques collectés dans le cadre de l'essai et stockés à -80°C dans le laboratoire de l'Unité Mixte Internationale pour la recherche translationnelle sur le VIH et les maladies infectieuses (UMI 233 TransVIHMI) de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) à Montpellier en France.

Collaboration Afrique de l'Ouest de l'International epidemiologic Database to Evaluate AIDS (IeDEA)

La troisième source, qui a servi pour la validation du score de prédiction de l'insuffisance rénale chronique, est celle de la collaboration IeDEA (International epidemiologic Database to Evaluate AIDS) Afrique de l'ouest (iedea.org). L'IeDEA recueille des données sur le VIH/sida auprès de cohortes suivies dans différents pays du monde. Ces données sont ensuite centralisées par région, puis analysées pour répondre aux questions de recherche hautement prioritaires et rationaliser la recherche sur le VIH/sida. Pour la région Afrique de l'Ouest, Le Centre de Coordination est situé à l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de développement (ISPED) de l'Université de Bordeaux en France. Il travaille conjointement avec le Bureau Régional (BR) à PAC-CI, une organisation non gouvernementale à visée de recherche, à Abidjan, Côte d'Ivoire. Son rôle est de centraliser les données provenant des différentes structures sanitaires impliquées, et mises en forme selon des formats standards pré-définis.

Nous avons analysé les données de 15528 patients issus de quatre cohortes provenant de trois pays d'Afrique de l'Ouest : 1) la cohorte de l'HDJ de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso, n=4970), 2) la cohorte du Centre de prise en charge et de formation (CEPREF, n=6092) d'Abidjan (Côte d'Ivoire), 3) la cohorte du Centre intégré de recherches biocliniques d'Abidjan (CIRBA, n=3184) (Côte d'Ivoire) et 4) la cohorte du Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio (CHUSO, n=1282) de Lomé (Togo). Les données de l'ensemble des cohortes ont été extraites entre mars et août 2018.

2. Type d'étude

Ces travaux s'inscrivent dans le cadre de la méthodologie des études observationnelles. Ils s'appuient sur l'analyse de données cliniques et biologiques qui ont été collectées d'une part dans le cadre d'un essai clinique et d'autre part, dans le cadre du suivi ordinaire des patients. Les données génétiques ont en revanche été obtenues spécifiquement pour les travaux de thèse à partir d'échantillons biologiques stockés (essai clinique 2LADY) ou collectés auprès des PVVIH de la cohorte de l'hôpital de jour de Bobo-Dioulasso.

3. Analyses génétiques

Toutes les analyses génétiques ont été réalisées au « *Basic Research Laboratory | Molecular Genetics Epidemiology section, National Cancer Institute, National Institutes of Health* » à Frederick MD aux Etats-Unis d'Amérique. J'ai bénéficié d'une bourse de la fondation HIV Research Trust pour réaliser un séjour d'un mois, dans ce laboratoire afin de me familiariser avec le traitement des données génétiques.

L'ADN a été extrait des échantillons biologiques et purifié à l'aide du kit Qiagen Plasmid Midi. Le génotypage des marqueurs G1 (rs73885319, p.S342G et rs60910145, p.I384M) et G2 (rs71785313, p.N388Y389/-) du gène *APOL1* a été réalisé à l'aide de la méthode Taqman. Le génotype à haut risque (HR) est défini par le portage de deux allèles à risque (G1/G1, G2/G2 ou G1/G2) et le génotype à bas risque (BR), le portage de zéro ou un allèle à risque (G0/G0, G0/G1 ou G0/G2) (24). Le génotype GSTM1 null du gène *GSTM1* est défini par le portage de l'allèle null, GSTM1(0) (GSTM1(1/0) ou GSTM1(0/0)) et le génotype GSTM1 actif, par l'absence de l'allèle null (homozygote GSTM1(1/1)) (35). Quant au gène de la drépanocytose, le trait drépanocytaire (SCT) est défini par le portage à la fois de l'hémoglobine S et de l'hémoglobine A (hétérozygote A/S) (36). L'absence du trait drépanocytaire concernait les patients homozygotes A/A. La loi d'équilibre de Hardy Weinberg était vérifiée pour les 3 gènes (*APOL1, GSTM1,* drépanocytose) dans les deux cohortes (p>0,05).

4. Définitions retenues et stratégies d'analyses

Trois jeux de données ont été analysés.

- Le premier jeu était celui des données de la cohorte HDJ-1. Cette étude a inclus tous les patients qui répondaient aux critères d'inclusion. Les variables d'intérêt était le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et la maladie rénale chronique (MRC) stade 3a à 5 (ou insuffisance rénale chronique : IRC) définie par un DFGe <60 ml/min/1,73m² à deux visites consécutives espacées d'au moins trois mois. La créatinine était mesurée par la méthode de Jaffé modifiée et l'équation du MDRD-4 avec correction sur le facteur racial a été utilisée pour l'estimation du DFG. Les variables indépendantes considérées étaient l'âge, le sexe, le stade clinique OMS, l'indice de masse corporelle (IMC), le taux de CD4, le protocole thérapeutique ARV, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète. Le plus grand nombre de données manquantes était observé au niveau du taux de CD4 (49/3138 = 1,6%). Les données manquantes n'ont pas fait l'objet d'un traitement spécifique. Les facteurs associés à l'évolution du DFGe ont été recherchés à l'aide d'une régression linéaire mixte et une interaction avec le temps a été testée pour identifier les facteurs modifiant l'évolution du DFGe au cours du temps. Les facteurs de risque de la MRC ont été recherchés à l'aide d'une régression de Cox.

- Le deuxième jeu regroupait les données de la cohorte HDJ-2 et celles de la cohorte 2LADY. Pour la cohorte 2LADY, tous les patients consentants qui disposaient d'un échantillon sanguin conservé valide, ont été inclus. A l'hôpital de Jour (HDJ) de Bobo, sur une liste de 2027 patients répondant aux critères d'inclusion, nous avons inclus de façon consécutive, les 492 premiers patients venus à la suite des appels téléphoniques (pour une taille d'échantillon calculée de 480 sujets). Les données de 79 patients n'ont pas été prises en compte dans les analyses (52 pour inclusion à tort, 4 pour génotypage *APOL1* non réussi et 23 pour absence de créatininémie à la visite initiale à l'HDJ). La variable d'intérêt était le DFGe. Les mesures de la créatinine étaient réalisées selon plusieurs méthodes dont des méthodes standardisées et non. Pour l'estimation du DFG, nous avons utilisé l'équation du CKD-EPI sans correction sur le facteur racial. La variable indépendante principale était le génotype de *APOL1* et les autres co-variables considérées étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le taux de CD4, la charge virale

plasmatique VIH, le protocole thérapeutique ARV, l'hypertension artérielle (HTA), la glycémie, la cholestérolémie (totale, HDL, LDL), les triglycérides, le syndrome métabolique, la protéinurie, le génotype du gène GSTM1 et le trait drépanocytaire. Le plus grand nombre de données manquantes concernait l'HTA (14/413 = 3,4%) pour la cohorte HDJ-2 et le génotype de GSTM1 (19/369=5,1%), pour la cohorte 2LADY. Les données manquantes n'ont pas fait l'objet d'un traitement spécifique. Les facteurs associés au DFGe à la visite initiale ont été recherchés à l'aide d'une régression linéaire multiple. Les facteurs associés à l'évolution du DFGe ont été recherchés à l'aide d'une régression linéaire mixte et une interaction avec le temps a été testée pour identifier les facteurs modifiant l'évolution du DFGe au cours du temps.

- Enfin, le troisième jeu concernait les données de la collaboration IeDEA. Des données issues de 4 cohortes de 3 pays de l'Afrique de l'Ouest (Côte d'Ivoire (2 cohortes), Burkina Faso, Togo) ont été analysées. Tous les patients qui répondaient aux critères d'inclusion ont été inclus. La variable d'intérêt était la MRC stade 3a à 5 (ou IRC) définie par un DFGe ≤60 ml/min/1,73m² à deux visites consécutives espacées d'au moins trois mois. Les mesures de la créatinine étaient réalisées selon plusieurs méthodes dont des méthodes standardisées et non. Le DFGe a été calculé avec l'équation du CKD-EPI sans correction sur le facteur racial. La visite de base était définie comme la première visite du patient où on avait un DFGe>60 ml/min/1,73m². Nous avons construit le score selon la version réduite du modèle proposé par Mocroft (32). Les variables considérées dans ce modèle réduit étaient l'âge et le DFGe à la visite de base, le sexe et le nadir des CD4. Le score a été calculé à partir des coefficients fournis dans l'étude de Mocroft, et catégorisé en risque faible, moyen et élevé (0 ; 0-4 ; ≥5). Le plus grand nombre de données manquantes était observé au niveau du nadir des CD4 (5661/15528 = 36,5%). Nous avons considéré ces données manquantes comme un nadir de CD4<200 cellules/µl dans les analyses statistiques. Les performances prédictives de notre score par rapport au score de Mocroft ont été évaluées en termes de discrimination et de calibration. La capacité de discrimination était fournie par la statistique C et la calibration, par les ratios d'incidence standardisés calculés selon un modèle de Poisson.

Les variables continues ont été présentées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile (IIQ), et comparées entre elles à l'aide du test de Mann-Whitney ou du test de Kruskal-Wallis. Pour les variables catégorielles, les effectifs et les proportions ont été présentés. La comparaison des proportions s'est faite à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fischer. Toutes les variables qui avaient une p-value < 0,25 dans les analyses univariées ont été sélectionnées pour la construction des modèles multivariés. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata (version 14, Stata Corp, College Station, TX, USA). Les tests étaient jugés statistiquement significatifs pour p < 0,05.

5. Considérations éthiques et règlementaires

Pour l'étude génétique, qui implique des patients Camerounais, Burkinabé et Sénégalais, nous avons demandé et obtenu les avis favorables du comité national d'éthique de la recherche pour la santé humaine du Cameroun, du comité d'éthique pour la recherche en santé du Burkina Faso et du comité national d'éthique pour la recherche en santé du Sénégal. De même, nous avons obtenu les autorisations administratives du Cameroun et du Sénégal. L'implication du laboratoire et le traitement des données personnelles de santé au sein de l'UMI 233 TransVIHMI de l'IRD à Montpellier a nécessité l'obtention de l'avis favorable du Comité consultatif de déontologie et d'éthique (CCDE) de l'IRD. Nous avons obtenu également une autorisation de la CNIL. Cette recherche impliquant aussi un laboratoire américain pour les analyses biologiques, un *Data sharing agreement* (DSA) et un *Material transfer agreement* (MTA) ont été signés entre le laboratoire américain et les investigateurs principaux des différents sites de recrutement.

L'utilisation d'échantillons biologiques déjà prélevés avec un changement de finalité nécessite au préalable d'informer les personnes concernées. De ce fait, l'examen des caractéristiques génétiques des sujets a été subordonné au recueil de leur consentement éclairé. Pour les sujets perdus de vue, une dérogation au devoir d'informer a été demandée.

L'utilisation des données et des échantillons biologiques de 2LADY a reçu l'approbation du Conseil Scientifique des essais ANRS 12169 et de l'ANRS au cours

de la réunion du 21 avril 2016. L'utilisation des données de la cohorte IeDEA Afrique de l'ouest a reçu l'approbation des investigateurs principaux des sites concernés.

Partie IV : Les résultats de nos travaux

Kaboré et al. BMC Nephrology (2019) 20:155
https://doi.org/10.1186/s12882-019-1335-9

BMC Nephrology

RESEARCH ARTICLE Open Access

Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting

Nongodo Firmin Kaboré[1*], Armel Poda[2,3], Jacques Zoungrana[2,3], Ollo Da[4], Laura Ciaffi[5], Aoua Semdé[6], Issouf Yaméogo[2], Adrien B. Sawadogo[2], Eric Delaporte[5,7], Nicolas Meda[8], Sophie Limou[9,10,11,12] and Amandine Cournil[5]

Abstract

Background: It has been reported that people living with HIV in West Africa exhibited the highest risks for chronic kidney disease (CKD) in the world. Here, we aimed at determining the CKD frequency and changes in kidney function during antiretroviral treatment (ART) in a large cohort of HIV-patients followed in Burkina Faso.

Methods: We included ART-naive adults who initiated ART at the Day Care Unit of the Souro Sanou University Hospital between 01/01/2007 and 12/31/2016. We assessed the estimated glomerular filtration rate (eGFR) by serum creatinine using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. Following the K/DOQI recommendations, CKD was defined as eGFR < 60 ml/min/1.73m^2 at two consecutive measurements at least 3 months apart. The factors associated with eGFR decline or CKD were identified by mixed linear regression and Cox regression, respectively.

Results: Three thousand, one hundred and thirty-eight patients (72% women) were followed for a median (IQR) of 4.5(2.2–6.9) years. At baseline, median eGFR (IQR) was 110.7(94.4–128.4) ml/min/1.73m^2 and 93 (3%) patients exhibited eGFR < 60 ml/min/1.73m^2. The lowest-performing progressions of eGFR during the first year of ART were observed in patients with 40-49 yr. age range (− 8.3[− 11.7;-5.0] ml/min/1.73m^2, $p < 0.001$), age ≥ 50 yr. (− 6.2[− 10.7;-1.8] ml/min/1.73m^2, $p = 0.006$) and high blood pressure (HBP) (− 28.4[− 46.9;-9.9] ml/min/1.73m^2, $p = 0.003$) at ART initiation. Regarding the ART exposure in patients with normal baseline eGFR, zidovudine (AZT) with protease inhibitor (PI) (− 4.7[− 7.7;-1.6] ml/min/1.73m^2, $p = 0.002$), tenofovir (TDF) + PI (− 13.1[− 17.4;-8.7] ml/min/1.73m^2, $p < 0.001$), TDF without PI (− 3.2[− 5.0;-1.4] ml/min/1.73m^2, $p < 0.001$), stavudine (d4T) + PI (− 8.5[− 14.6–2.4] ml/min/1.73m^2, $p = 0.006$) and d4T without PI (− 5.0[− 7.6–2.4] ml/min/1.73m^2, $p < 0.001$) were associated with poorer eGFR progression. The prevalence of CKD was 0.5% and the incidence was 1.9 [1.3; 2.7] cases/1000 person-years. The risk of CKD was higher in patients with HBP (4.3[1.8;9.9], $p = 0.001$), 40-49 yr. patients (4.2[1.6;11.2], $p = 0.004$), ≥50 yr. patients (4.5[1.5;14.1], $p = 0.009$) and patients exposed to abacavir (ABC) or didanosine (ddI) based ART (13.1[4.0;42.9], $p < 0.001$).

Conclusions: Our findings do not confirm the high risk of CKD reported in previous studies of West Africans with HIV, but support the recommendations for early initiation of ART and close kidney function monitoring in patients with HBP or aged ≥40 yr.

Keywords: CKD, HIV, Antiretroviral treatment, Burkina Faso, Africa, Epidemiology

* Correspondence: firmin.kabore@centre-muraz.bf; nongodo@yahoo.fr
[1]Department of Clinical Research, Centre MURAZ, Nongodo Firmin KABORE, Bobo-Dioulasso BP 808, Burkina Faso
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Kidney impairments in HIV-infected patients are a major cause of morbidity and mortality [1–3]. In some studies, kidney diseases were reported double the risk of death in HIV-infected patients [4, 5]. On a worldwide scale, the prevalence of chronic kidney disease (CKD) among People living with HIV (PLHIV) is estimated at 6.4%. This prevalence varies across regions, with 7.9% in Africa, 7.1% in North America, 5.7% in Asia and 3.7% in Europe [6]. In the African continent, West Africa has highest rate with a prevalence of 14.6% and Southern Africa is the least affected with a prevalence of 3.2% [6]. The prevalence of HIV-associated nephropathy (HIVAN) decreased with use of antiretroviral treatment (ART) but there remains near a 4-fold increased risk of kidney disease, including CKD, in the PLHIV compared with the general population [7, 8].

Apart from traditional risk factors for CKD such as aging, high blood pressure (HBP) and diabetes, the increased-risk for CKD in PLHIV may be explained by HIV and ART-related factors [9–11]. Several studies have shown high viral load and low CD4 counts as risk factors for CKD or lower glomerular filtration rate (GFR) progression in PLHIV [9, 12–15]. Additionally, antiretroviral drugs are still under tight monitoring regarding their potential renal toxicity. The commonly prescribed Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) is considered the most nephrotoxic molecule among currently used antiretrovirals [16–19], especially over the short term [19–22]. Beyond TDF, the protease inhibitors (PI), especially lopinavir (LPV) and ritonavir (RTV), are often reported as nephrotoxic [19, 23].

Due to the variety of estimated GFR (eGFR) equations and CKD definitions, it can be challenging to precisely estimate and compare CKD prevalence across published studies. The most accepted definition today has been proposed by the *Kidney Disease Quality Outcome Initiative* (K/DOQI) which defines CKD by the presence of kidney damage or GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 for at least 3 months [24]. Based on this definition, there is very little data on CKD frequency in African cohorts of PLHIV. The objective of this study was to determine the frequency and risk factors for CKD as defined by K/DOQI, as well as the factors predicting the changes in kidney function in PLHIV on ART in sub Saharan Africa.

Methods

We performed the study at the Day Care Unit (DCU) of Sourô Sanou University Hospital in Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. The DCU, created in 2005, is part of the Infectious Disease Department and specializes in the care of PLHIV. The ESTHER (Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau) hospital partnership initiative has supported the implementation of ESOPE, an electronic medical database used to monitor the care of PLHIV. As of 2007, medical records of all patients attending the DCU were entered into the database. Routine clinical follow-up visits were done every 6 months, and all clinical and biological data were recorded in real time by the physician. Patients were included in the present analysis if they were at least 18 yr., had integrated and initiated treatment at the DCU between January 1, 2007 and December 31, 2016, had a serum creatinine measurement at baseline (at treatment initiation or before) and at least another one during the treatment (Fig. 1).

Serum creatinine was estimated by the modified Jaffe's method on a Konelab 20 (Thermo Electron Oy, Finlande). eGFR was determined using the abbreviated MDRD equation: $((eGFR = 186 \times (Scr(\mu mol) \times 0.011312)^{-1.154} \times age(years)^{-0.203} \times 0.742\ [if\ female] \times 1.212\ [if\ black])$, *where Scr is serum creatinine)* [25].

According to the K/DOQI CKD stage definition, analyses were stratified by baseline eGFR level: greater than or equal to 90 ml/min/1.73 m^2 (G1 stage), between 60 and 89 ml/min/1.73 m^2 (G2 stage) and less than 60 ml/min/1.73 m^2 (G3a-5 stages) [24, 26]. For simplicity, we have omitted the eGFR unit (ml/min/1.73m^2) in the remainder of the manuscript.

Baseline patient characteristics were compared between these three groups using the Kruskal-Wallis test for continuous variables and the Chi-square or Fisher exact test for categorical variables.

Data on proteinuria were not available and CKD was solely defined by eGFR G3a-5 stages (< 60 at two consecutive measurements at least 3 months apart) [24, 26]. Factors associated with CKD were identified using a Cox regression model with time to CKD defined as the time to the first value of eGFR < 60.

Factors associated with changes in kidney function were identified using a mixed linear regression model where the follow-up time after treatment initiation was split into two intervals, i.e. during and after the first year of treatment [27]. The coefficients presented correspond to the differences in slope between the reference category and the other modalities for each variable. Age, sex, body mass index (BMI), CD4 cells count, WHO clinical stage, ART, HBP, and diabetes were tested. Age, sex and the WHO clinical stage were recorded at baseline. BMI, CD4 cells count, ART, HBP, and diabetes were recorded at baseline and during follow-up.

The variables that met the criterion of $P < 0.25$ in a bivariate analysis for association with change in kidney function were retained in the multivariable analysis. All statistical analyses were performed using Stata software (version 14, Stata Corp, College Station, TX, USA). Tests were considered statistically significant for $P < 0.05$.

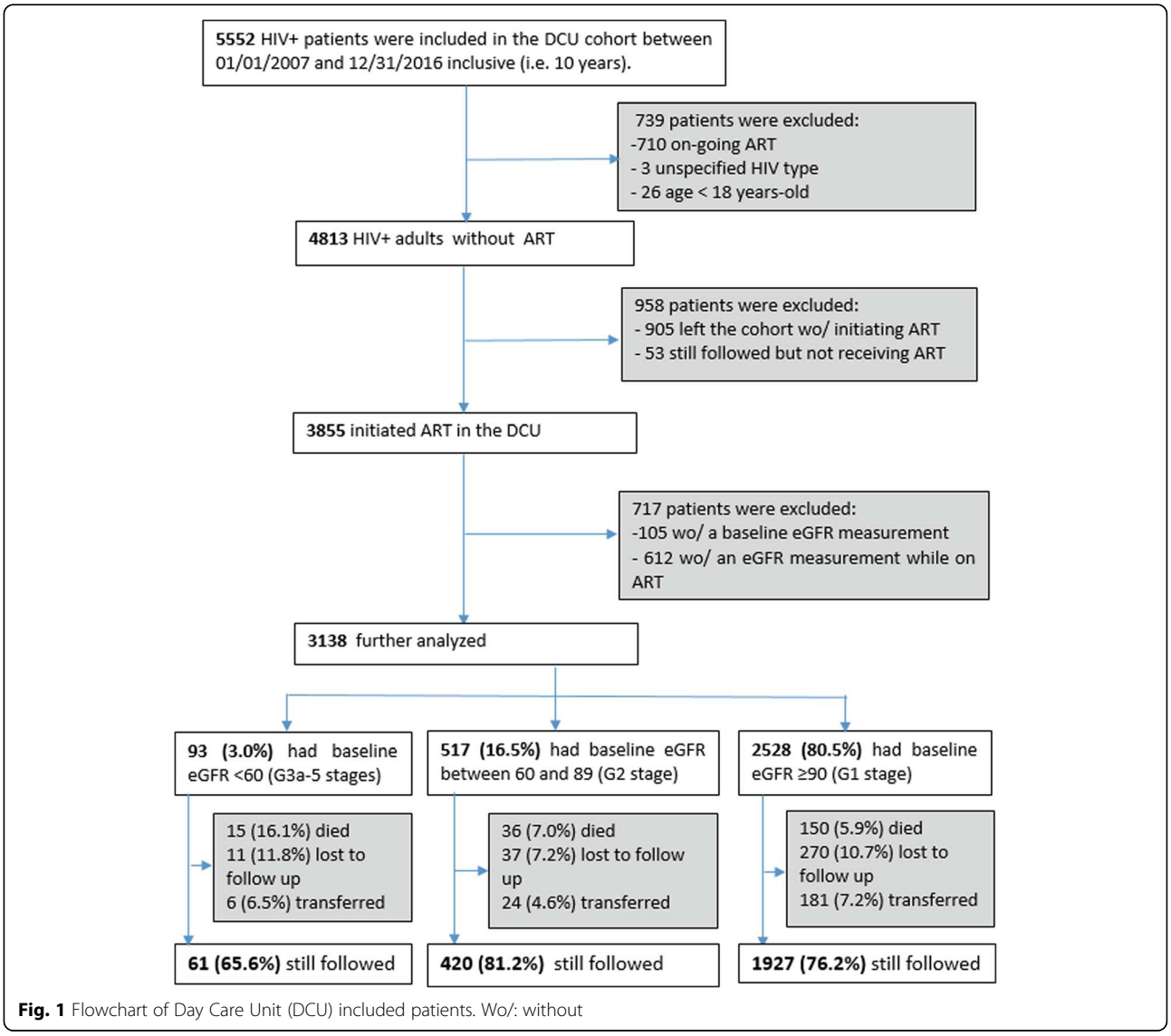


Fig. 1 Flowchart of Day Care Unit (DCU) included patients. Wo/: without

Results

Characteristics of patients at antiretroviral therapy initiation

The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. Seventy-two percent (72%) of the patients were women, and the median serum creatinine (IQR) was 71 (63–83) mmol/μl. The median eGFR (IQR) was 110.7 (94.4–128.4) and 93 (3.0%) patients had a baseline eGFR < 60. By calculating eGFR according to the Cockroft and Gault formula, this number increases to 337 (10.9%) patients. The patients who started ART with a normal baseline eGFR were younger, less immunosuppressed and with less HBP. The three most-prescribed treatment regimens for initial therapy were zidovudine + lamivudine + efavirenz or nevirapine (AZT + 3TC + EFV/NVP) (40.0%), tenofovir + emtricitabine (TDF + FTC) or (TDF + 3TC) + EFV/NVP (31.9%), and stavudine (d4T) + 3TC + EFV/NVP (15.4%). The combination abacavir (ABC) + 3TC + EFV/NVP was the most commonly prescribed protocol for patients initiating ART with eGFR < 60. Patients with impaired kidney function were preferentially prescribed ABC. Median eGFR (IQR) was 45.9 (31.7–67.2) for patients who started ART with therapy containing ABC compared to 109.1 (94.8–125.4), 110.9 (93.5–129.7) and 116.0 (100.0–134.7) respectively for patients who started ART with therapy that contained AZT, TDF and d4T.

From the 5552 HIV+ patients followed at DCU over the 10-year period, we excluded a total of 2414 patients (Fig. 1). Out of the 958 patients excluded because they had not initiated ART, 660 had at least one measurement of eGFR and the prevalence of eGFR< 60 among them was higher than that of the patients included in the analysis (5.3% vs 3.0%, $p = 0.002$). Out of the 3750 patients who initiated ART and had a baseline

Table 1 Baseline characteristics at antiretroviral therapy initiation

		eGFR (ml/min/1.73m^2)				
		≥ 90 *N* = 2528 (80.5%)	60–89 *N* = 517 (16.5%)	< 60 *N* = 93 (3.0%)	*P*-value	Total *N* = 3138
Age (years)		36.2 (30.7–43.2)	42.1 (36.2–48.1)	41.1 (35.8–47.6)	< 0.001	37.3 (31.4–44.5)
Female		1807 (71.5)	390 (75.4)	61 (65.6)	0.072	2258 (72.0)
Age (years)	< 30	546 (21.6)	45 (8.7)	4 (4.3)	< 0.001	595 (19.0)
	[30–40]	1108 (43.8)	168 (32.5)	37 (39.8)		1313 (41.8)
	[40–50]	598 (23.7)	199 (38.5)	34 (36.6)		831 (26.5)
	≥ 50	276 (10.9)	105 (20.3)	18 (19.3)		399 (12.7)
BMI (Kg/m^2)[a]		20.4 (18.3–23.1)	21.1 (18.6–24.1)	19.5 (17.4–22.2)	< 0.001	20.5 (18.3–23.3)
BMI (Kg/m^2)[a]	< 18.5	694 (27.5)	123 (24.0)	38 (40.9)	< 0.001	855 (27.3)
	[18.5–25]	1483 (58.8)	287 (55.9)	48 (51.6)		1818 (58.1)
	[25–30]	268 (10.6)	70 (13.7)	6 (6.4)		344 (11.0)
	≥ 30	77 (3.1)	33 (6.4)	1 (1.1)		111 (3.6)
HIV type	1	2371 (93.8)	476 (92.1)	91 (97.8)	0.326	2938 (93.6)
	1 + 2	92 (3.6)	23 (4.4)	1 (1.1)		116 (3.7)
	2	65 (2.6)	18 (3.5)	1 (1.1)		84 (2.7)
WHO stage[a]	1	638 (25.3)	99 (19.4)	8 (8.6)	< 0.001	745 (23.8)
	2	587 (23.3)	111 (21.7)	20 (21.5)		718 (23.0)
	3	1118 (44.3)	252 (49.3)	48 (51.6)		1418 (45.4)
	4	178 (7.1)	49 (9.6)	17 (18.3)		244 (7.8)
CD4 count (cells/μl)[a]		188 (91–288)	169 (93–253)	120 (56–206)	< 0.001	183 (89–279)
CD4 count < 200 cells/μl[a]		1331 (53.4)	295 (57.8)	64 (73.6)	< 0.001	1690 (54.7)
CD4 count < 100 cells/μl[a]		674 (27.1)	139 (27.3)	40 (46.0)	0.001	853 (27.6)
Hemoglobin (g/dL)[a]		10.7 (9.5–12)	10.9 (9.3–12.0)	9.0 (7.6–10.5)	< 0.001	10.7 (9.5–12)
Cholesterol (mmol/ml)[a]		3.5 (2.8–4.1)	3.9 (3.1–4.8)	3.7 (3.0–4.4)	< 0.001	3.5 (2.8–4.2)
Triglyceride (mmol/ml)[a]		1 (0.7–1.3)	1.1 (0.8–1.7)	1.5 (1.1–2.1)	< 0.001	1.0 (0.8–1.4)
ALT (U/L)[a]		18 (12–28)	18 (12–30)	19 (13–33)	0.406	18 (12–29)
Glycemia (mmol/ml)[a]		4.8 (4.4–5.2)	5 (4.6–5.5)	4.9 (4.5–5.4)	< 0.001	4.8 (4.4–5.3)
Diabetes[a]		10 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.1)	0.317	12 (0.4)
High blood pressure[a]		187 (7.5)	67 (13.2)	13 (14.0)	< 0.001	267 (8.6)
initial antiretroviral therapies						
AZT/3TC + NNRTI		1031 (40.8)	201 (38.9)	23 (24.7)	< 0.001	1255 (40.0)
AZT/3TC + PI		157 (6.2)	41 (7.9)	4 (4.3)		202 (6.4)
TDF/3TC or TDF/FTC + NNRTI		798 (31.5)	179 (36.6)	25 (26.9)		1002 (31.9)
TDF/3TC or TDF/FTC + PI		68 (2.7)	15 (2.9)	0 (0)		83 (2.6)
TDF/FTC + RAL		1 (0.0)	0 (0)	0 (0)		1 (0.0)
d4T/3TC + NNRTI		399 (15.8)	68 (13.1)	17 (18.3)		484 (15.4)
d4T/3TC + PI		68 (2.7)	6 (1.2)	0 (0)		74 (2.4)
ABC/3TC + NNRTI		4 (0.2)	6 (1.2)	23 (24.7)		33 (1.1)
ABC/3TC + AZT		1 (0.0)	1 (0.2)	0 (0)		2 (0.1)
ABC/3TC or ABC/ddI + PI		1 (0.0)	0 (0)	1 (1.1)		2 (0.1)

Data are median (IQR) or n (%); *eGFR* estimated Glomerular Filtration Rate, *BMI* body mass index, *WHO* World Health Organization, *ALT* alanine aminotransferase, *AZT* Zidovudine, *3TC* Lamivudine, *NNRTI* non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, *TDF* Tenofovir Disoproxil Fumarate, *FTC* emtricitabine, *d4T* Stavudine, *PI* protease inhibitor, *ABC* abacavir, *ddI* didanosine

[a]There were 2 missing data for marital status, 10 missing data for BMI, 13 missing data for WHO stage, 49 missing data for CD4 count, 76 missing data for hemoglobin, 34 missing data for blood pressure, 29 missing data for glycemia, 64 missing data for ALT, 1131 missing data for cholesterol and 1133 missing data for triglyceride

measurement of eGFR before starting ART, 612 were excluded because they did not have eGFR measurements during their follow-up on ART (Fig. 1). Those patients were older, more immunosuppressed and had also a prevalence of eGFR < 60 higher than that of patients included in the study (5.6% vs 3.0%, $p = 0.001$).

Exposures to antiretroviral treatment during follow-up

Patients had a total of 34,874 medical visits, but for statistical analyses, we only retained 34,753 events; the others (121 (0.3%)) being excluded because of nonstandard treatment regimens (bitherapy or monotherapy prescribed during the ANRS 12286 - MOBIDIP study [28].) Of the 34,753 medical visits, patients were exposed to AZT-containing therapy in 56.7% of cases, TDF-containing therapy in 33.3%, and a treatment containing a protease inhibitor in 16.6% of cases including LPVr in 15.9% of cases. The patients who started ART with eGFR < 60 were less exposed to AZT-based therapy (31% vs 57.3%) and more exposed to ABC or didanosine (ddI) based therapy (26.5% vs 2%). Exposures to ART protocols are shown in Table 2.

Estimated glomerular filtration rate changes over time

The median duration (IQR) of ART was 4.5 (2.2–6.9) years and 46% of patients had a treatment duration ≥5 years. As illustrated in Fig. 2, the changes in eGFR were more marked at the start of treatment and differed according to the level of baseline eGFR. In patients with normal baseline eGFR (≥90), eGFR decreased on average [$95_{\%}$ CI] by 6.8 [6.1; 7.5] in the first year of ART followed by a decrease of 0.4 [0.2; 0.5] per year. For patients with a baseline eGFR between 60 and 89, eGFR increased on average [$95_{\%}$ CI] by 11.7 [10.2; 13.2] in the first year, followed by a decrease of 0.5 [0.2; 0.9] per year. In those with a baseline eGFR < 60, eGFR increased on average [$95_{\%}$ CI] by 35.4 [30.3; 40.6] in the first year, followed by a decrease of 2.2 [0.3; 4.1] per year.

Changes in estimated glomerular filtration rate over time

Regardless of the level of eGFR at ART initiation, the major eGFR changes appeared during the first year of treatment. Factors influencing changes in eGFR (i.e., had significant interactions with time) are shown in Table 3.

In patients who initiated ART with normal eGFR, the predictive factors for greater eGFR decline in the first year were exposure to AZT + PI ($p = 0.002$), TDF without PI ($p < 0.001$), TDF + PI ($p < 0.001$), d4T without PI ($p < 0.001$) or d4T + PI ($p = 0.006$). Low CD4 cell counts (< 100 cells/μl) at the initiation of ART were associated with greater decline of eGFR during the first year of ART ($p = 0.002$) and beyond ($p = 0.015$).

For patients who had a baseline eGFR between 60 and 89, the predictive factors for poor eGFR progression in the first year of treatment were age: 40-49 yr. ($p < 0.001$) and ≥ 50 yr. ($p = 0.006$). Predictors of poor eGFR progression beyond the first year of treatment were low CD4 cell counts (< 100 cells/μl) at ART initiation ($p = 0.009$), and exposure to treatment containing both d4T and a PI ($p < 0.001$).

In patients who started ART with eGFR < 60, the predictive factors for poor eGFR progression in the first year were HBP ($p = 0.003$) at ART initiation and exposure to TDF-containing ART ($p = 0.014$) or ART containing ABC, ddI or both ($p = 0.020$). Exposure to d4T-containing ART was associated with poor eGFR progression in the first year of ART ($p = 0.024$) and beyond ($p = 0.045$).

Prevalence, incidence and risk factors for chronic kidney disease (CKD)

Among the 3138 patients, we observed 14 cases of CKD (eGFR < 60 at ART initiation and confirmed at least 3 months). The analyses therefore focused on 3124 patients who contributed to 14,318 person-years of follow-up. A total of 27 incident cases of CKD were recorded, namely 1.9 [1.3; 2.7] cases per 1000 person-years. In a multivariable

Table 2 Antiretroviral treatments exposure during follow-up

	eGFR (ml/min/1.73m^2)			
	≥ 90 *N* = 28,289(81.4%)	60–89 *N* = 5645 (16.2%)	< 60 *N* = 819 (2.4%)	Total *N* = 34,753
AZT based cART without PI, n(%)	13,737 (48.6)	2703 (47.9)	205 (25.0)	16,645 (47.9)
AZT based cART + PI, n(%)	2492 (8.8)	521 (9.2)	48 (5.9)	3061 (8.8)
TDF based cART without PI, n(%)	7708 (27.3)	1653 (29.3)	276 (33.7)	9637 (27.7)
TDF based cART + PI, n(%)	1645 (5.8)	284 (5.0)	2 (0.2)	1931 (5.6)
d4T based cART without PI, n(%)	1890 (6.7)	318 (5.6)	71 (8.7)	2279 (6.6)
d4T based cART + PI, n(%)	274 (0.9)	39 (0.7)	0	313 (0.9)
ABC or ddI based cART + PI, n(%)	395 (1.4)	57 (1.3)	16 (2.0)	468 (1.3)
ABC or ddI based cART without PI, n(%)	148 (0.5)	70 (1.0)	201 (24.5)	419 (1.2)

eGFR estimated Glomerular Filtration Rate, *cART* combination Antiretroviral Therapy, *AZT* Zidovudine, *PI* protease inhibitor, *TDF* Tenofovir Disoproxil Fumarate, *d4T* Stavudine, *ABC* abacavir

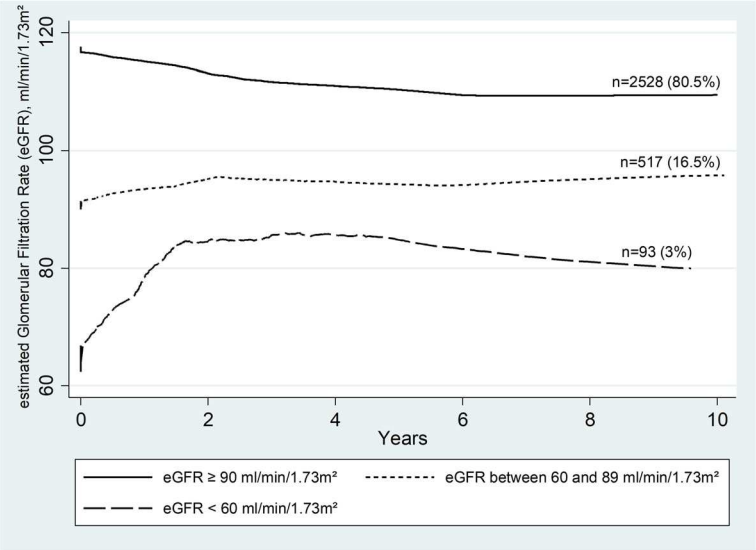


Fig. 2 Changes in estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) during antiretroviral therapy, by eGFR baseline. The curves are plotted using the running-mean smoothing

analysis, the risk of CKD was 4.3 [1.8;9.9] times higher in patients with HBP ($p = 0.001$). Compared with younger patients (40 yr), the risk of CKD was respectively 4.2 [1.6;11.2] times ($p = 0.004$) and 4.5 [1.5;14.1] times ($p = 0.009$) higher in the 40-49 yr. and ≥ 50 yr. age groups. Compared to patients who were on AZT-containing therapy without PI, those who were exposed to therapy containing ABC, ddI or both were 13.1 [4.0;42.9] times ($p < 0.001$) more likely to develop CKD. (Table 4).

Discussion

In our cohort of patients from Burkina Faso, followed for 10 years after therapy initiation, mean eGFR improved during the first year of treatment in patients with kidney impairment (eGFR < 90) at ART initiation. Baseline predictors for poor kidney function progression after initiation of ART were older age (≥40 yr), HBP and low CD4 counts (< 100 cells/μl). Exposure to treatments containing TDF or d4T, especially when associated with PI was also a predictor for poor kidney function evolution. The incidence of CKD was low (1.9 per 1000 patient-years) in our cohort as was CKD prevalence (0.5%). Patients over 40 and those with HBP were more likely to progress to CKD during follow-up. Patients who received ABC for their kidney impairment were also more likely to progress to CKD.

Consistently with the findings of previous reports in cohorts of adults initiating ART, we found that baseline eGFR was a strong predictor of subsequent changes and eGFR increased in individuals with impaired kidney function at treatment initiation [13, 29, 30]. The lower the baseline eGFR, the higher the improvement was, especially in the first year following ART initiation.

Of the three equations commonly used to estimate eGFR, the Cockcroft and Gault equation is the least accurate with a lower eGFR than those estimated by the MDRD and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations [31]. Therefore, we will not discuss here prevalences based on the Cockcroft and Gault equation.

Based on the confirmed CKD as defined (stage 3a-5 on 2 measurements), two African studies reported different prevalences. One in Burundi with a prevalence close to what we observed (1.7% = 5/300) [32] and the other in Nigeria, with a much higher prevalence (9.3%) [33]. In the Burundian study, nearly 30% of patients had not yet initiated ART and the prospective design allowed the second measurement of eGFR to be performed within 3 months. As for the Nigerian study, which is also based on a database analysis like ours, it was characterized by a very high prevalence of HBP compared to that observed in our cohort (45.7% vs 8.6%). In a cohort study of PLHIV in the United Kingdom (UK), the prevalence of CKD was 4.3% among people from West Africa. This prevalence derived from a population predominantly of Nigerian and Ghanaian origin (73%) and was higher than that observed in our cohort [34].

Based on the unconfirmed CKD defined by an eGFR < 60 on a single measurement, we find more studies in Africa. In our study, the prevalence of baseline eGFR< 60 is 3%. This prevalence is comparable to the prevalence found in a study that included Zimbabwe and Uganda patients (3.1%) [35] and in another Rwanda

Table 3 Predictors of changes in estimated glomerular filtration rate

		eGFR[a] (ml/min/1.73m^2/year)	$CI_{95\%}$	*p*-value	eGFR[a] (ml/min/1.73m^2/year)	$CI_{95\%}$	*p*-value
		During first year			After first year		
		Baseline eGFR ≥ 90 ml/min/1.73m^2, *N* = 2528					
Baseline age, years	Ref (< 40)	–	–	–	–	–	–
	40–49	1.7	[− 0.1;3.5]	0.060	0.2	[− 0.2;0.6]	0.242
	≥ 50	−0.7	[− 3.2;1.8]	0.590	0.6	[−0.2;1.0]	0.197
Baseline BMI ≥ 25 Kg/m^2		0.3	[− 1.9;2.5]	0.787	0.5	[0.0;1.0]	0.050
Baseline High Blood Pressure		0.3	[−2.5;3.1]	0.829	0.1	[−0.5;0.7]	0.738
WHO stage ≥3		0.4	[−1.1;2.0]	0.591	−0.2	[−0.5;0.1]	0.236
Baseline CD4 count < 100 cells/μl		−2.7	[−4.4;-1.0]	0.002	− 0.5	[− 0.8;-0.1]	0.015
cART exposure	Ref(AZT without PI)	–	–	–	–	–	–
	AZT + PI	−4.7	[−7.7;-1.6]	0.002	0.1	[−0.5;0.6]	0.856
	TDF without PI	−3.2	[−5.0;-1.4]	< 0.001	−0.2	[− 0.6;0.2]	0.326
	TDF + PI	−13.1	[− 17.4;-8.7]	< 0.001	− 0.1	[−0.7;0.6]	0.838
	d4T without PI	−5.0	[−7.6;-2.4]	< 0.001	2.7	[1.0;4.4]	0.002
	d4T + PI	−8.5	[− 14.6;-2.4]	0.006	3.4	[−1.4;8.2]	0.171
	ABC/ddI	0.2	[−12.8;13.1]	0.981	0.1	[−1.0;1.2]	0.884
		Baseline eGFR between 60 and 89 ml/min/1.73m^2, *N* = 517					
Baseline age, years	Ref (< 40)	–	–	–	–	–	–
	40–49	−8.3	[−11.7;-5.0]	< 0.001	0.9	[0.1;1.6]	0.028
	≥ 50	−6.2	[−10.7;-1.8]	0.006	0.7	[−0.4;1.9]	0.193
Baseline BMI ≥ 25 Kg/m^2		−2.2	[−6.1;1.7]	0.273	0.8	[−0.1;1.7]	0.076
Baseline High Blood Pressure		−2.7	[−7.4;2.0]	0.258	0.5	[−0.6;1.6]	0.362
WHO stage ≥3		2.5	[− 0.7;5.7]	0.121	−0.2	[−0.9;0.6]	0.652
Baseline CD4 count < 100 cells/μl		1.1	[−2.5;4.6]	0.549	−1.1	[−2.0;-0.3]	0.009
cART exposure	Ref(AZT without PI)	–	–	–	–	–	–
	AZT + PI	0.2	[−5.4;5.8]	0.947	− 0.7	[−1.9;0.5]	0.239
	TDF without PI	1.0	[−2.7;4.7]	0.590	−0.2	[−1.0;0.6]	0.631
	TDF + PI	−7.2	[−15.8;1.6]	0.111	−1.1	[− 2.6;0.5]	0.167
	d4T without PI	6.3	[0.5;12.1]	0.034	−1.3	[−6.6;3.6]	0.601
	d4T + PI	−0.3	[−16.7;16.1]	0.974	−20.7	[− 31.8;-9.5]	< 0.001
	ABC/ddI	−6.6	[−19.5;6.2]	0.313	2.4	[0.4;4.5]	0.018
		Baseline eGFR < 60 ml/min/1.73m^2, *N* = 93					
Baseline age, years	Ref (< 40)	–	–	–	–	–	–
	40–49	5.4	[−7.2;18.0]	0.398	2.5	[− 3.7;8.6]	0.435
	≥ 50	−5.6	[−22.1;10.9]	0.506	−2.4	[−10.3;5.6]	0.564
Baseline BMI ≥ 25 Kg/m^2		−14.8	[−41.2;11.6]	0.272	3.3	[−8.5;15.1]	0.581
Baseline High Blood Pressure		−28.4	[−46.9;-9.9]	0.003	−0.7	[−9.4;8.1]	0.879
WHO stage ≥3		6.4	[−6.7;19.5]	0.336	3.6	[−2.2;9.5]	0.223
Baseline CD4 count < 100 cells/μl		7.9	[−3.6;19.3]	0.179	4.8	[−0.8;10.4]	0.095
cART exposure[b]	Ref(AZT without PI)	–	–	–	–	–	–
	AZT + PI	9.3	[−20.3;38.9]	0.537	10.0	[− 0.3;20.3]	0.058
	TDF without PI	−18.9	[−33.9;-3.8]	0.014	1.4	[−2.8;5.6]	0.520
	d4T without PI	−22.2	[−41.5;-2.9]	0.024	−26.1	[−51.6;-0.5]	0.045
	ABC/ddI	−19.6	[−36.2;-3.0]	0.020	2.5	[−3.6;8.5]	0.425

eGFR estimated Glomerular Filtration Rate, *CI* confidence interval, *BMI* body mass index, *WHO* World Health Organization, *cART* combination Antiretroviral Therapy, *AZT* Zidovudine, *PI* protease inhibitor, *TDF* Tenofovir Disoproxil Fumarate, *d4T* Stavudine, *ABC* abacavir, *ddI* didanosine

[a]The coefficient gives the difference of eGFR change in each period between the modality of the variable presented in the table and the reference category. A positive coefficient indicates a more favorable evolution whereas a negative coefficient indicates a less favorable evolution

[b]2 patients only were exposed to TDF + IP containing therapy

Table 4 Risk factors for chronic kidney disease during antiretroviral therapy

		HR	$CI_{95\%}$	*p*-value
Baseline age (years)	Ref (< 40)	–	–	–
	40–49	4.2	[1.6;11.2]	0.004
	≥50	4.5	[1.5;14.1]	0.009
Baseline high blood pressure		4.3	[1.8;9.9]	0.001
cART exposure	AZT without PI	–	–	–
	AZT + PI	0.5	[0.1;4.2]	0.542
	TDF without PI	1.6	[0.6;4.2]	0.347
	TDF + PI	2.3	[0.5;10.4]	0.300
	d4T without PI	2.0	[0.4;9.8]	0.393
	d4T + PI	6.7	[0.8;55.9]	0.079
	ABC/ddI	13.1	[4.0;42.9]	< 0.001

HR hazard ratio, *CI* confidence interval, *cART* combination Antiretroviral Therapy, *AZT* Zidovudine, *PI* protease inhibitor, *TDF* Tenofovir Disoproxil Fumarate, *d4T* Stavudine, *ABC* abacavir, *ddI* didanosine

study (2.7%) [36]. Within West Africa, the prevalence observed in our study is lower than the ones reported in Ghana (13.7%) [37] and Nigeria (16.3 to 24%) [38, 39] even though a recent study reported a prevalence of 3% for eGFR < 60 in ART-naïve HIV-infected patients in Nigeria [40]. In West Africa, most studies on the prevalence of CKD among PLHIV have been performed in Ghana and Nigeria. Most of these studies report higher prevalence rates than those observed in our study [6, 37–39]. In the general population, the reported prevalences fluctuate with 1.8% in Côte d'Ivoire [41], 1.6% in Ghana [31] and 12.3% in Nigeria [42]. Additional studies in PLHIV in West African, including countries other than Ghana and Nigeria, are called for to assess CKD prevalence in this region.

Studies in Africa on CKD incidence among PLHIV are based on unconfirmed CKD [13, 43]. To our knowledge, our study is the first on the continent to assess the incidence of CKD by two consecutive measures and we report here a MDRD-based CKD incidence of 1.9 [1.3;2.7] per 1000 person-years. Cohort studies performed in high income countries with a similar CKD definition, reported higher incidence in PLHIV with similar age range. In Europe, the MDRD-based CKD incidence was 3.9–16.1 cases per 1000 person-years in a French retrospective cohort study [14] and the CKD-EPI-based CKD incidence was 7.9[6.0–9.9] in participants from West Africa followed up in an UK cohort [34]. In two USA cohort studies including > 1/3 African-Americans, the CKD-EPI-based CKD incidences were 10.1 [8.3–12.3] and 5 [4.2;6.0] per 1000 person-years [9, 15]. People with baseline impaired kidney function and poor clinical condition are at higher risk for mortality [1, 37, 44]. Baseline median CD4 count in our cohort was lower than in American, UK and French cohorts. Low baseline CD4 count and delay in CKD diagnosis (biological assessment only every 6 months) may have contributed to an increased mortality in our most fragile kidney patients, before eventual confirmation of the chronicity of their kidney disease.

In accordance with our results, most studies found that older age and HBP are predictors of poor kidney function progression and of CKD [9, 11, 13–15, 29, 43]. Aging leads to a physiological decline in eGFR of about 8 ml/min/1.73 per decade after 40 years [45]. Over time, HBP damages the kidneys' blood vessels and leads to CKD [46]. History of kidney disease, hepatitis C and diabetes were also identified as predictors of CKD in some studies but we were unable to test these factors because this information not available in our cohort [9, 11, 14, 15]. Some reports also emphasized low CD4 cell count as a predictor of CKD, but in our analysis, CD4 count was associated with a decline in kidney function only in the group initiating ART with normal eGFR values [9, 11, 13–15]. Regarding the impact of antiretroviral drugs, we have confirmed the nephrotoxic effect of TDF [14–19, 47] and have reported that this nephrotoxicity was increased when the TDF was associated with PI, which suggests a potentiating effect of PI [48]. AZT compared to other nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), showed better kidney safety in our study. Several studies have suggested a possible nephrotoxicity of d4T and ddI, while ABC seems to be safe for the kidney [14, 49, 50]. For this reason, in our cohort, ABC was preferentially reserved for patients with kidney insufficiency and this could explain its association with kidney impairments in our study.

Limitations of study

In this study, we cannot rule out the contribution of a selection bias to explain the low prevalence and incidence of CKD in the cohort. Indeed, we showed that patients who were not included in the analysis because they died or were lost to follow-up before initiating ART or before having eGFR follow-up data while on ART, were more likely to have eGFR< 60 at baseline. This observation supports a selection or survival bias that would lead to underestimation of CKD prevalence and incidence in the population. This selection bias may have had a higher impact in this study compared to other studies because of the retrospective design of the study with less frequent biological monitoring. Another limitation of our study is the unavailability of certain data, including proteinuria and viral load at initiation of antiretroviral therapy. Similarly, information on concomitant medications including possible nephrotoxic drugs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional medicines, etc.), hepatitis C or a history of kidney disease were not available. This may have introduced confounding biases into our analyses.

Conclusions

Our study reports a CKD prevalence of 0.5% and an incidence of 1.9 per 1000 person-years in a cohort of PLVIH from Burkina Faso. These numbers are lower than previously reported. The retrospective design of our study with less frequent measurements of eGFR and the process of selecting our study population might have underestimated the CKD frequency in our cohort. HBP and age ≥ 40 yr. at ART initiation are both risk factors for CKD and predictors for poor eGFR progression during ART. Patients who started ART with kidney impairments had their kidney function improved but never recovered to an eGFR level similar to those who started ART with normal kidney function. In patients who started ART with a normal kidney function, exposure to ART containing both TDF and PI induced the most important loss of eGFR (− 13.1 [− 17.4;-8.7]) during the first year of treatment.

In conclusion, our results support the recommendations for early ART initiation before the onset of kidney impairment, which is concomitant with immunosuppression. We also suggest close kidney function monitoring in PLHIV with HBP and those aged ≥40 yr. The use of treatment containing both TDF and PI should be cautious in patients with renal risk. Finally, a prospective cohort study will be necessary to better estimate the prevalence and incidence of CKD among PLHIV in Africa.

Abbreviations

3TC: Lamivudine; ABC: Abacavir; ALT: Alanine aminotransferase; ART: Antiretroviral treatment; AZT: Zidovudine; BMI: Body Mass Index; cART: combination Antiretroviral Therapy; CI: Confidence Interval; CKD: Chronic kidney disease; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; d4T: Stavudine; DCU: Day Care Unit; ddI: didanosine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESTHER: Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière en Réseau; FTC: Emtricitabine; HBP: High blood pressure; HIVAN: HIV-associated nephropathy; IQR: Inter quartile range; K/DOQI: Kidney Disease Quality Outcome Initiative; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NNRTI: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; PI: Protease Inhibitor; PLHIV: People living with HIV; RTV: Ritonavir; SCr: Serum creatinine; TDF: Tenofovir Disoproxil Fumarate; UK: United Kingdom; WHO: World Health Organization

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge all the patients of the DCU of the Sourô Sanou University Hospital whose clinical data allowed this work to be done. We also thank « *France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites* » (ANRS) for the PhD scholarship (ANRS 12169 B98).

Funding

This paper received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials

Data cannot be made publicly available because patients did not consent to public sharing of their data. Access to data requires administrative authorization from the head of the infectious diseases department after examination of the request. Researchers who wish to access some of the data from this study must adress a request detailing the types of analyses they wish to perform. This request can be sent directly to the head of the infectious diseases department (Day Care Unit (DCU) of Sourô Sanou University Hospital 01 BP 586 Bobo-Dioulasso, Burkina Faso; Email: armelpoda@yahoo.fr) or to the corresponding author (firmin.kabore@centre-muraz.bf).

Authors' contributions

NFK contributed to the data collection and study design, performed data cleaning, statistical analysis and wrote the manuscrit. AP, JZ, OD, IY and ABS contributed to the data collection, to the discussion and reviewed/edited the manuscript. LC, AS, ED and NM contributed to the discussion and reviewed/edited the manuscript. SL contributed to the study design, to the discussion and reviewed/edited the manuscript. AC contributed to the study design, statistical analysis, discussion and reviewed/edited the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

This analysis of routine medical visits database, received approval from the Centre MURAZ Ethics Committee.

Consent for publication

No applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

[1]Department of Clinical Research, Centre MURAZ, Nongodo Firmin KABORE, Bobo-Dioulasso BP 808, Burkina Faso. [2]Department of Infectious Diseases, University Hospital Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. [3]Institut Supérieur des Sciences de la Santé, Université Nazi Boni, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. [4]Biochemistry Department, University Hospital Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. [5]Unité Mixte Internationale 233, Institut de Recherche pour le Développement, U1175-Inserm, University of Montpellier, Montpellier, France. [6]Department of nephrology, University Hospital Souro Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. [7]Department of Infectious Diseases, University Hospital of Montpellier, Montpellier, France. [8]Université Ouaga 1 Pr Joseph Ki-Zerbo, Ouagadougou, Burkina Faso. [9]Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie (CRTI) UMR1064, Inserm, Université de Nantes, Nantes, France. [10]Institut de Transplantation en Urologie-Néphrologie (ITUN), Nantes University Hospital, Nantes, France. [11]Ecole Centrale de Nantes, Nantes, France. [12]Basic Research Laboratory, NIH/NCI, Frederick National Laboratory, Leidos Biomedical Research, Inc, Frederick, MD, USA.

Received: 22 October 2018 Accepted: 15 April 2019
Published online: 07 May 2019

References

1. Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA. Baseline kidney function as predictor of mortality and kidney disease progression in HIV-positive patients. Am J Kidney Dis oct. 2012;60(4):539–47.
2. Wearne N, Swanepoel CR, Boulle A, Duffield MS, Rayner BL. The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc. 2012;27(11):4109–18.
3. Mallipattu SK, Salem F, Wyatt CM. The changing epidemiology of HIV-related chronic kidney disease in the era of antiretroviral therapy. Kidney Int. 2014;86(2):259–65.
4. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CCJ, Rompalo AM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;32(2):203–9.
5. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. Am J Kidney Dis. 2010;56(5):872–82.
6. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018;13(4):e0195443.
7. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2012;12:234.
8. Mallipattu SK, Wyatt CM, He JC. The new epidemiology of HIV-related kidney disease. J AIDS Clin Res. 2012;(Suppl 4):001.

9. Ganesan A, Krantz EM, Huppler Hullsiek K, Riddle MS, Weintrob AC, Lalani T, et al. Determinants of incident chronic kidney disease and progression in a cohort of HIV-infected persons with unrestricted access to health care. HIV Med. 2013;14(2):65–76.
10. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and nutrition examination survey. Am J Kidney Dis. 2003;41(1):1–12.
11. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:a:D study. PLoS Med. 2015;12(3).
12. Pongpirul W, Pongpirul K, Ananworanich J, Klinbuayaem V, Avihingsanon A, Prasithsirikul W. Chronic kidney disease incidence and survival of Thai HIV-infected patients. AIDS Lond Engl. 2018;32(3):393–8.
13. Reid A, Stöhr W, Walker AS, Williams IG, Kityo C, Hughes P, et al. Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008;46(8):1271–81.
14. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, Bagnis CI, Tack I, Cabié A, et al. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(7):1700–7.
15. Kalayjian RC, Lau B, Mechekano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. AIDS Lond Engl. 2012;26(15):1907–15.
16. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010;51(5):496–505.
17. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. AIDS Lond Engl. 2012;26(7):867–75.
18. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS Lond Engl. 2010;24(11):1667–78.
19. 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.
20. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. AIDS Lond Engl. 2014;28(13):1903–10.
21. Laprise C, Baril J-G, Dufresne S, Trottier H. Association between tenofovir exposure and reduced kidney function in a cohort of HIV-positive patients: results from 10 years of follow-up. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013;56(4):567–75.
22. Cournil A, Hema A, Eymard-Duvernay S, Ciaffi L, Badiou S, Kabore FN, et al. Evolution of renal function in African patients initiating second-line antiretroviral treatment: findings from the ANRS 12169 2LADY trial. Antivir Ther. 2017;22(3):195–203.
23. 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.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
25. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem. 2007;53(4):766–72.
26. Chapter 1. Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):19–62.
27. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata (3rd Edition). Volume I: continuous responses. College Station: Stata Press; 2012.
28. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. Lancet HIV. 2017;4(9):e384–92.
29. De Waal R, Cohen K, Fox MP, Stinson K, Maartens G, Boulle A, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate over time in south African HIV-1-infected patients receiving tenofovir: a retrospective cohort study. J Int AIDS Soc. 2017;20(1):21317.
30. Mulenga L, Musonda P, Mwango A, Vinikoor MJ, Davies M-A, Mweemba A, et al. Effect of baseline renal function on tenofovir-containing antiretroviral therapy outcomes in Zambia. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014;58(10):1473–80.
31. Eastwood JB, Kerry SM, Plange-Rhule J, Micah FB, Antwi S, Boa FG, et al. Assessment of GFR by four methods in adults in Ashanti, Ghana: the need for an eGFR equation for lean African populations. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc. 2010;25(7):2178–87.
32. Cailhol J, Nkurunziza B, Izzedine H, Nindagiye E, Munyana L, Baramperanye E, et al. Prevalence of chronic kidney disease among people living with HIV/AIDS in Burundi: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 2011;12:40.
33. Ekrikpo UE, Kengne AP, Akpan EE, Effa EE, Bello AK, Ekott JU, et al. Prevalence and correlates of chronic kidney disease (CKD) among ART-naive HIV patients in the Niger-Delta region of Nigeria. Medicine (Baltimore). 2018;97(16).
34. Jose S, Hamzah L, Jones R, Williams D, Winston A, Burns F, et al. Chronic kidney disease risk in African and Caribbean populations with HIV. J Infect Dis. 2018;218(11):1767–72.
35. Stöhr W, Walker AS, Munderi P, Tugume S, Gilks CF, Darbyshire JH, et al. Estimating glomerular filtration rate in HIV-infected adults in Africa: comparison of Cockcroft-gault and modification of diet in renal disease formulae. Antivir Ther. 2008;13(6):761–70.
36. Wyatt CM, Shi Q, Novak JE, Hoover DR, Szczech L, Mugabo JS, et al. Prevalence of kidney disease in HIV-infected and uninfected Rwandan women. PloS One. 2011;6(3):e18352.
37. Sarfo FS, Keegan R, Appiah L, Shakoor S, Phillips R, Norman B, et al. High prevalence of renal dysfunction and association with risk of death amongst HIV-infected Ghanaians. J Infect. 2013;67(1):43–50.
38. Ayokunle DS, Olusegun OT, Ademola A, Adindu C, Olaitan RM, Oladimeji AA. Prevalence of chronic kidney disease in newly diagnosed patients with human immunodeficiency virus in Ilorin, Nigeria. J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat Am Nefrol. 2015;37(2):177–84.
39. Adedeji TA, Adedeji NO, Adebisi SA, Idowu AA, Fawale MB, Jimoh KA. Prevalence and pattern of chronic kidney disease in antiretroviral-Naïve patients with HIV/AIDS. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015;14(5):434–40.
40. Abene EE, Gimba ZM, Agbaji OO, Agaba EI. Prevalence of chronic kidney disease among antiretroviral naïve human immunodeficiency virus-infected patients. Sahel Med J. 2018;21(1):42.
41. Yao KH, Guehi MC, Konan SD, Diopoh SP, Moudachirou MA, Sanogo S, et al. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease in general population of Yopougon (Côte d'ivoire); a cross-sectional study. J Ren Inj Prev. 2017;7(1):27–32.
42. Oluyombo R, Ayodele OE, Akinwusi PO, Okunola OO, Akinsola A, Arogundade FA, et al. A community study of the prevalence, risk factors and pattern of chronic kidney disease in Osun state, south West Nigeria. West Afr J Med. 2013;32(2):85–92.
43. Zachor H, Machekano R, Estrella MM, Veldkamp PJ, Zeier MD, Uthman OA, et al. Incidence of stage 3 chronic kidney disease and progression on tenofovir-based regimens. AIDS Lond Engl. 2016;30(8):1221–8.
44. Estrella MM, Parekh RS, Abraham A, Astor BC, Szczech LA, Anastos K, et al. The impact of kidney function at highly active antiretroviral therapy initiation on mortality in HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55(2):217–20.
45. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(4):302–7.
46. Mountokalakis TD. The renal consequences of arterial hypertension. Kidney Int. 1997;51(5):1639–53.
47. Choi AI, Shlipak MG, Hunt PW, Martin JN, Deeks SG. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. AIDS Lond Engl. 2009;23(16):2143–9.
48. Bagnis CI, Stellbrink H-J. Protease inhibitors and renal function in patients with HIV infection: a systematic review. Infect Dis Ther. 2015.
49. McLaughlin MM, Guerrero AJ, Merker A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. Drugs Context. 2018;7:212519.
50. Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. HIV and chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2015;83(7 Suppl 1):32–8.

2. *APOL1* et débit de filtration glomérulaire chez des personnes infectées par le VIH-1 en Afrique subsaharienne

[**Manuscrit 1 : non soumis**]

Résumé

Introduction : Plusieurs maladies rénales chroniques liées aux variants à risque du gène *APOL1* ont étés rapportées aux Etats-Unis d'Amérique et en Afrique du Sud chez des sujets d'origine noire africaine infectés par le VIH. Il n'y a pas de données sur la fréquence de ces variants à risque de *APOL1* et de leur implication dans les atteintes rénales chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en Afrique de l'Ouest où les plus fortes prévalences de ces variants en population générale sont observées.

Méthodes : Cette étude de cohorte a été faite à partir des données des PVVIH suivis à l'hôpital de jour (HDJ) de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) et des données de l'essai ANRS-12169/2LADY (Cameroun, Sénégal, Burkina Faso). Les analyses génétiques ont été réalisées sur des reliquats d'échantillons conservés dans le cadre de l'essai 2LADY et sur des prélèvements sanguins complémentaires chez les patients de l'HDJ. Le génotypage du gène *APOL1* a été réalisé à l'aide des dosages TaqMan. Le génotype à haut risque (HR) est défini par le portage de 2 allèles à risque (G1/G1, G2/G2 ou G1/G2) et le génotype à bas risque (BR), le portage de zéro ou un allèle à risque (G0/G0, G0/G1 ou G0/G2). Le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été calculé par la formule du CKD-EPI.

Résultats : Sur 413 patients inclus à l'HDJ, 302 (73,2%) étaient des femmes. L'âge médian (intervalle interquartile) était de 37(31-43) ans, le taux médian de CD4, de 202 (103-342) cellules/µl et le DFGe médian, de 99 (86-112) ml/min/1,73m². Pour 2LADY, on avait 369 patients inclus dont 71,3% de femmes. L'âge médian était de 38 (33-46) ans, le taux médian de CD4, de 176 (78-288) cellules/µl, la charge virale VIH médiane, de 4,5 (4-5) log/ml et le DFGe médian, de 96 (81-111) ml/min/1,73m². Les prévalences des allèles à risque de *APOL1* étaient, toutes cohortes confondues, en Afrique de l'Ouest (Burkina Faso + Sénégal) de 13,3 [11,3 ; 15,6]% et 10,7 [8,9 ; 12,8]% pour G1 et G2, respectivement. En Afrique centrale, représentée par le Cameroun, ces prévalences étaient respectivement de 8,7 [6,7 ; 11,3]% et 8,9 [6,8 ; 11,5]%. Le portage du génotype HR était de 4,9 [3,3 ; 7,2]% en Afrique de l'Ouest contre 3,4 [1,8 ; 6,2]% au Cameroun. Dans la cohorte HDJ, à la visite initiale, le génotype HR était associé à un DFGe plus bas chez les patients qui avaient un taux de CD4<200cellules/µl (β=-16,5 [-28,9 ; -4,0] ml/min/1,73m², p=0,010). Chez les patients avec un taux de CD4≥200cellules/µl, il n'y avait pas de différence de DFGe selon le génotype de *APOL1* (p=0,767). Aucune autre association statistiquement significative n'a été trouvée entre le génotype HR de *APOL1* et le DFGe, que ce soit à la visite initiale ou au cours du suivi, quelque soit la cohorte.

Conclusion : Les prévalences des allèles à risque du gène *APOL1* chez les PVVIH, sont plus fréquentes en Afrique de l'Ouest qu'en Afrique centrale, surtout pour G1 mais plus faibles que les prévalences observées au Nigeria autour de 40%. Notre étude n'a pas mis en évidence d'association forte entre *APOL1* et atteintes rénales chez les PVVIH suivies et traitées depuis plusieurs années en contexte Africain.

Introduction

L'ONUSIDA estimait à 37,9 [32,7- 44,0] millions, le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dans le monde en 2018 et l'Afrique abritait deux tiers (25,7 millions) de ces personnes, essentiellement dans sa zone subsaharienne (1). Les traitements antirétroviraux (ARV) ont considérablement fait baisser la morbidité et la mortalité liées au VIH, et avec l'augmentation de leur espérance de vie, les PVVIH sont de plus en plus confrontées à des comorbidités non infectieuses telles que les maladies cardiovasculaires et les maladies métaboliques (1,2). Au titre de ces comorbidités, on note les complications rénales avec une prévalence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) estimée à 6,4% dans le monde et à 14,6% en Afrique de l'Ouest (3). La présence d'une maladie rénale chronique (MRC) multiplie par deux, le risque de décès chez les PVVIH, et les sujets d'origine noire africaine sont particulièrement exposés (4,5). Aux Etats-Unis, les Afro-Américains sont 10 à 18 fois plus susceptibles de développer la néphropathie liée au VIH (ou HIVAN : *HIV associated nephropathy*) que leurs compatriotes d'origine caucasienne (6,7). Les études génétiques ont mis en évidence chez les PVVIH Noirs, une très forte association entre le portage du génotype à haut risque du gène *APOL1* (présence de deux allèles à risque : G1G1, G2G2 ou G1G2) et l'HIVAN, avec des Odds ratio allant de 29 à 89 (8,9). La relation entre *APOL1* et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en l'absence de néphropathie diagnostiquée est cependant très peu connue alors qu'elle pourrait permettre de détecter plus précocement les atteintes rénales. D'ailleurs une étude récente, dans une cohorte de PVVIH Afro-Américains, a montré que le portage du génotype à haut risque combiné à une absence de suppression virologique soutenue, étaient associés à un déclin plus rapide de la fonction rénale (10). En dehors du Nigéria, la fréquence des allèles à risque du gène *APOL1* est très peu connue dans les pays de l'Afrique de l'Ouest et du centre. C'est pour pallier à ce manque d'information que nous avons mené cette étude pour, dans un premier temps, estimer la fréquence des allèles à risque de *APOL1* chez des PVVIH d'Afrique de l'Ouest (Burkina Faso, au Sénégal) et du centre (Cameroun) et dans un second temps, évaluer leur impact sur la fonction rénale dans le contexte de la prise en charge de l'infection à VIH de ces pays. Au regard des travaux récents sur l'implication du gène *GSTM1* (*Glutathion S-transférase mu 1*) (11) et de celui de la drépanocytose, *SCT* (Sickle cell trait) (12) dans la survenue

des atteintes rénales, nous allons évaluer également l'impact de ces gènes sur la fonction rénale.

Méthodes

Cohorte HDJ

Notre étude a été réalisée sur deux cohortes différentes. La première cohorte est celle de l'hôpital de jour (HDJ) du Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou (CHUSS) de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso. L'HDJ est une unité du service des maladies infectieuses du CHUSS, spécialisée dans la prise en charge médicale des adultes infectés par le VIH. C'est une structure qui a vu le jour à l'initiative de la Fondation Jacqueline BEYTOUT et de l'Organisation Panafricaine de Lutte contre le Sida (OPALS) en 2005. Avant l'ouverture de l'HDJ, La prise en charge des patients (initiée depuis 1997) se faisait à la permanence médico-sociale du service de médecine interne du CHUSS. L'HDJ comptait plus de 4200 patients dans sa file active au 31 décembre 2016 dont 95% sous ARV. Au cours des consultations médicales, les données cliniques (état général, symptômes, syndromes, taille, poids, pression artérielle, température corporelle), paracliniques (numération formule sanguine, numération des lymphocytes T CD4, charge virale plasmatique VIH, glycémie, créatininémie, cholestérolémie, triglycérides, Alanine aminotransférase (ALAT)) et thérapeutiques (traitements antirétroviraux, prophylaxie au cotrimoxazole, autres traitements) sont renseignées en temps réel par les médecins sur le logiciel ESOPE (Evaluation et Suivi Opérationnel des Programmes d'ESTHER).

Nous avons inclus dans notre étude, des patients âgés d'au moins 18 ans, infectés par le VIH-1, suivis dans la cohorte depuis au moins deux ans, disposant d'au moins trois mesures plasmatiques de la créatinine. Les patients étaient naïfs de tout traitement ARV à leur arrivée à l'HDJ et ont été suivis du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2016.

Sur 5552 patients inclus à l'HDJ entre janvier 2007 et décembre 2016, 2027 patients répondaient à nos critères d'inclusion. A partir de la liste de ces 2027 patients, nous

avons inclus de façon consécutive, les 492 premiers patients venus à la suite des appels téléphoniques (pour une taille d'échantillon calculée de 480 sujets). Les données de 79 patients n'ont pas été prises en compte dans les analyses (52 pour inclusion à tort, 4 pour génotypage *APOL1* non réussi et 23 pour absence de créatininémie à la visite initiale à l'HDJ) (Figure 1a).

Cohorte 2LADY

La deuxième cohorte est celle de l'essai ANRS 12169/2LADY (13). Cet essai avait pour objectif de tester l'efficacité et la tolérance de trois combinaisons antirétrovirales chez des sujets infectés par le VIH-1 et en échec d'une première ligne de traitement en Afrique (Cameroun, Sénégal et Burkina Faso). Les participants étaient âgés d'au moins 18 ans, en échec d'un traitement ARV de première ligne qui ne contenait pas du ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ni un inhibiteur de protéase (IP). La clairance de la créatinine (équation de Cockcroft-Gault) était ≥50 ml/min à la visite d'inclusion. Au total 451 patients avaient été randomisés pour recevoir soit du TDF/FTC+DRVr ou du TDF/FTC+LPVr ou de l'ABC+ddI+LPVr entre Janvier 2010 et Septembre 2012. Ils ont été suivis sur une période de plus cinq ans car 2LADY a fait suite à la sous-étude ANRS 12286/MOBIDIP qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une monothérapie à base d'IP chez les patients de 2LADY qui étaient en succès virologique (14). Des échantillons sanguins des patients étaient stockés à -80°C dans le laboratoire de l'Unité Mixte Internationale pour la recherche translationnelle sur le VIH et les maladies infectieuses (UMI 233 TransVIHMI) de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) à Montpellier en France. Tous les patients consentants qui disposaient d'un échantillon sanguin conservé valide, ont été inclus (Figure 1b).

Analyses génétiques

Un prélèvement sanguin complémentaire a été effectué chez les patients de la cohorte HDJ pour les analyses génétiques. Pour les patients de la cohorte 2LADY, Les analyses génétiques ont été réalisées sur des reliquats d'échantillons biologiques collectés dans le cadre de l'essai et stockés à -80°C dans le laboratoire de l'UMI 233 TransVIHMI de l'IRD à Montpellier en France.

Toutes les analyses génétiques (*APOL1*, *GSTM1*, trait drépanocytaire) ont été réalisées au « *Basic Research Laboratory* | *Molecular Genetics Epidemiology section, National Cancer Institute, National Institutes of Health* » à Frederick MD aux Etats-Unis

d'Amérique. L'ADN a été extrait des échantillons sanguins et purifié à l'aide du kit Qiagen Plasmid Midi. Le génotypage des marqueurs G1 (rs73885319, p.S342G et rs60910145, p.I384M) et G2 (rs71785313, p.N388Y389/-) du gène *APOL1* a été réalisé à l'aide de la méthode TaqMan. Le génotype à haut risque (HR) est défini par le portage de deux allèles à risque (G1/G1, G2/G2 ou G1/G2) et le génotype à bas risque (BR), le portage de zéro ou un allèle à risque (G0/G0, G0/G1 ou G0/G2) (15). Le génotype GSTM1 nul du gène GSTM1 est défini par le portage de l'allèle nul, GSTM1(0) (GSTM1(1/0) ou GSTM1(0/0)) et le génotype GSTM1 actif, par l'absence de l'allèle nul (homozygote GSTM1(1/1)) (11). Quant au gène de la drépanocytose, le trait drépanocytaire (SCT) est défini par le portage à la fois de l'hémoglobine S et de l'hémoglobine A (hétérozygote A/S) (12). L'absence du trait drépanocytaire concernait les patients homozygotes A/A. Les homozygotes S/S n'ont pas été inclus dans les analyses.

Estimation du débit de filtration glomérulaire

Nous disposions de mesures de la créatinine réalisées selon plusieurs méthodes dont des méthodes standardisées (IDMS) et non. Le DFGe a été estimé par l'équation du CKD-EPI sans correction sur le facteur race (16,17). L'insuffisance rénale chronique (IRC) a été définie par la persistance d'un DFGe <60ml/min/1,73m² au-delà de trois mois. Ce qui correspond à la définition de la maladie rénale chronique (MRC) stade 3a à 5 selon la classification du « *Kidney Disease Quality Outcome Initiative* » (K/DOQI) (18,19).

Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients ont été décrites selon le génotype de *APOL1* (HR vs BR). Les variables continues ont été présentées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile (IIQ), et comparées entre elles à l'aide du test de Mann-Whitney. Pour les variables catégorielles, les effectifs et les proportions ont été présentés. La comparaison des proportions s'est faite à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fisher. Les facteurs associés au DFGe à la visite initiale ont été recherchés à l'aide d'une régression linéaire multiple. Les facteurs associés à l'évolution du DFGe ont été

recherchés à l'aide d'une régression linéaire mixte et une interaction avec le temps a été testée pour identifier les facteurs modifiant l'évolution du DFGe au cours du temps. Les coefficients présentés correspondent aux différences de pente entre la catégorie de référence et les autres modalités pour chaque variable. Les caractéristiques communes testées étaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la numération des cellules CD4, la glycémie, la cholestérolémie (totale, LDL, HDL), les triglycérides, le syndrome métabolique (critères IDF/AHA/NHLBI (20)) et l'hypertension artérielle (HTA). Quant aux facteurs génétiques, il s'agissait du gène *APOL1*, du gène de la drépanocytose et du gène GSTM1. Toutes les variables qui avaient une p-value < 0,25 dans les analyses univariées ont été sélectionnées pour la construction des modèles multivariés. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata (version 15, Stata Corp, College Station, TX, USA). Les tests étaient jugés statistiquement significatifs pour $p < 0,05$.

Résultats

Caractéristiques des populations

Au total, 413 patients de la cohorte HDJ et 369 patients de la cohorte 2LADY dont 293 à Yaoundé (Cameroun), 29 à Dakar (Sénégal) et 47 à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso), ont été inclus. Les caractéristiques des patients à la visite initiale sont présentées dans les **tableaux 1 et 2**. La cohorte HDJ comptait 73,2% de femmes, l'âge médian (IIQ) des patients était de 37 (31,0-43,4) ans, le DFGe médian, de 99,3 (86,1 -111,7) ml/min/1,73m², la proportion de DFGe<60 ml/min/1,73m² était de 1,9% et celle de l'HTA, de 6%. Il n'y avait pas de différence dans la distribution des caractéristiques entre génotype HR et génotype BR de *APOL1* sauf pour le trait drépanocytaire où on avait une fréquence plus élevée chez les HR (22,7% vs 8,1%, p=0,036). Le délai médian de la mise sous traitement ARV était de 1,1 (0,6-5) mois. Quant à la cohorte 2LADY, la proportion des femmes y était de 71,2%, l'âge médian, de 38,4 (33,2-46,3) ans. Le DFGe médian y était de 95,7 (80,9-111,2) ml/min/1,73m². Les proportions de DFGe<60 ml/min/1,73m² et d'HTA étaient respectivement de 2,1 [0,9 ; 4,5]% et 6,1

[3,9 ; 9,6]% pour le Cameroun, 17,2 [7,3 ; 35,4]% et 17,2 [7,3 ; 35,4]% pour le Sénégal, 0% et 8,5 [3,2 ; 20,6]% pour le Burkina Faso. Il n'y avait pas de différence dans la distribution des caractéristiques selon le génotype de *APOL1*. Les patients de la cohorte 2LADY avaient une durée médiane (IIQ) d'exposition aux traitements ARV de première ligne de 4,3 (3,0-5,9) ans.

Prévalence des allèles à risque du gène APOL1

La loi d'équilibre de Hardy Weinberg est vérifiée pour les 3 gènes (*APOL1, GSTM1,* drépanocytose) dans les deux cohortes (p>0,05). Dans la cohorte HDJ, la prévalence de l'allèle G1 [intervalle de confiance à 95%] était de 13,7 [11,5 ; 16,2]% et celle de l'allèle G2, de 10,8 [8,8 ; 13,1]% (**tableau 3**). Le portage d'au moins un allèle à risque était de 38,3 [33,7 ; 43,1]% et le portage de deux allèles à risque (génotype HR), de 5,3 [3,5 ;8,0]% (**tableau 4**). Il n'y avait pas de différence sur le nombre d'allèles à risque portés selon le pays dans la cohorte 2LADY (p=0,451). La prévalence globale du génotype HR y était de 3,3 [1,9 ; 5,6]%. La prévalence de G1 qui semble plus élevée au Burkina Faso dans la cohorte 2LADY, est confortée par l'étude de la cohorte HDJ (**tableau 3**). Quand on regroupe les données de l'Afrique de l'Ouest (Burkina Faso (HDJ + 2LADY) et Sénégal) on a une prévalence de 13,3 [11,3 ; 15,6]% pour G1 et une prévalence de 10,7 [8,9 ; 12,8]% pour G2. L'Afrique du centre représentée par le Cameroun avait une prévalence de 8,7 [6,7 ; 11,3]% pour G1 et 8,9 [6,8 ; 11,5]% pour G2 (**tableau 3**). La prévalence de G1 était significativement plus élevée en Afrique de l'Ouest (p=0,006) par rapport à l'Afrique du centre. Le portage du génotype HR était de 4,9 [3,3 ; 7,2]% en Afrique de l'ouest, et 3,4 [1,8 ; 6,2]% au Cameroun.

APOL1 et débit de filtration glomérulaire estimé à la visite initiale

Chez les patients de la cohorte HDJ où tous les sujets étaient naïfs de traitement ARV à leur visite initiale, il n'y avait pas de lien entre le génotype HR de *APOL1* et le niveau du DFGe à l'analyse univariée (p=0,355). Cependant quand on considérait l'interaction entre *APOL1* et le taux de CD4, on trouvait une association significative (p=0,010) (données non présentées). Dans le modèle multivarié, cette interaction demeurait significative (p=0,022) et chez les sujets qui avaient à la fois un génotype HR et un

taux de CD4 bas (<200 cellules/µl), le DFGe était plus faible de 17,8 [2,6 ; 33,0] ml/min/1,73m² par rapport aux sujets qui avaient le génotype BR et un taux de CD4 ≥200 cellules/µl (**tableau 5**). Dans le groupe des sujets qui avaient un taux de CD4 bas , le portage du génotype HR était associé à un plus faible DFGe (β= -16,5 [-28,9 ; -4,0] ml/min/1,73m², p=0,010). Ce qui n'était pas le cas avec le portage du génotype BR (p=0,767)

Pour les patients de la cohorte 2LADY qui avaient une longue histoire de traitement ARV, ni le génotype HR de *APOL1* (p=0,251), ni l'interaction entre *APOL1* et le taux de CD4 (p=0,319), ni l'interaction entre *APOL1* et la charge virale (p=0,620), n'était associé au DFGe initial à l'analyse univariée (données non présentées). Dans le modèle multivarié, aucun de ces trois facteurs non plus n'était associé au DFGe initial.

Facteurs associés au débit de filtration glomérulaire estimé à la visite initiale

Chez les patients de la cohorte HDJ, le seul autre facteur associé au DFGe initial était l'âge. En effet plus l'âge était avancé, plus le DFGe était bas. Par exemple, chez les sujets âgés de 50 ans et plus, le DFGe moyen était plus bas de 23,7 [17,5 ; 29,9] ml/min/1,73m² (p<0,001) par rapport au DFGe moyen initial des sujets de moins de 30 ans (**tableau 5**).

Pour les patients de la cohorte 2LADY, les facteurs associés au DFGe initial étaient l'âge, le LDL-cholestérol, les triglycérides, le taux de CD4 et la charge virale VIH (**tableau 5**). L'âge avancé et le taux de LDL-cholestérol élevé étaient associés à un plus faible DFGe. Chaque augmentation de 1 mmol/l de LDL-cholestérol était associée à une baisse de 2,5 [0,9 ; 4,2] ml/min/1,73m² (p=0,003) de DFGe. Par contre les triglycérides élevés, le taux de CD4 bas (<200 cellules/µl) et la charge virale élevée (≥5 log/ml) étaient associés à un plus haut DFGe. Chaque augmentation de 1 mmol/l de triglycérides était associée à une hausse de 4,6 [1,9 ; 7,3] ml/min/1,73m² (p=0,001) de DFGe.

APOL1 et évolution du débit de filtration glomérulaire estimé au cours du suivi

Les patients de la cohorte HDJ ont été suivis sur une durée médiane de7,2 (IIQ : 5,1-8,8] ans et ont bénéficié de 6281 visites médicales au cours desquelles 4824 mesures

de la créatinine ont été effectuées. Chaque patient a eu en moyenne 1,9 mesures de la créatininémie par an. Sur l'ensemble du suivi, le DFGe moyen a baissé de 0,8 [0,6 ; 1,0] ml/min/1,73m² par an et 14 cas incidents d'IRC (5,7 [3,4 ; 9,7] cas pour 1000 personnes-années à risque) dont 1 chez les porteurs du génotype HR de *APOL1* ont été en registrés (**tableau 6**). Ni le génotype HR, ni l'interaction entre *APOL1* et le taux de CD4, n'était associé à l'évolution du DFGe. Les seuls facteurs associés à l'évolution du DFGe au cours du suivi, sont présentés dans le tableau 7.

Pour les patients de la cohorte 2LADY, la durée médiane de suivi sous traitement ARV de deuxième ligne était de 4,9 (IIQ : 4,3-5,5) ans. Au total, les patients ont bénéficié de 7597 visites médicales au cours desquelles 4919 mesures de la créatinine ont été effectuées. Chaque patient a eu en moyenne 2,9 mesures de la créatininémie par an. Sur l'ensemble du suivi, le DFGe moyen a augmenté de 2,0 [1,7 ; 2,3] ml/min/1,73m² par an et 16 cas incidents d'IRC (10,3 [6,3 ; 16,8] cas pour 1000 personnes-années à risque) (**tableau 6**), tous chez les porteurs du génotype BR de *APOL1* ont été enregistrés. L'incidence de l'IRC était de 4,8 [2,2 ; 10,7], 114,0 [59,3 ; 219,2] et de 4,3 [0,6 ; 30,3] cas pour 1000 personnes-années à risque respectivement, au Cameroun, au Sénégal et au Burkina Faso. Les facteurs associés à l'évolution du DFGe au cours du suivi, sont présentés dans le tableau 7.

Facteurs associés à l'évolution du débit de filtration glomérulaire estimé au cours du suivi

Dans la cohorte HDJ, le sexe féminin et l'excès pondéral (IMC ≥ 25 kg/m²) étaient associés à un DFG plus bas au cours du suivi. Par exemple, sur toutes les années du suivi, les femmes avaient en moyenne un DFGe plus bas de 3,9 [2,2 ; 5,7] ml/min/1,73m² que les hommes, tout en gardant une évolution de DFGe parallèle à celle de ces derniers (p<0,001). Les facteurs qui modifiaient l'évolution du DFGe au cours du temps étaient le niveau de DFGe et l'âge de départ. Chaque 10 ml/min/1,73m² de DFGe de plus au départ, entrainait une perte plus rapide de 0,5 [0,4 ; 0,6] ml/min/1,73m² par an de DFGe (p<0,0001). De même, pour chaque année de plus au départ, le DFGe baissait plus vite de 0,04 [0,01 ; 0,07] ml/min/1,73m² par an (**tableau 7**).

Pour les patients de la cohorte 2LADY, l'âge, le portage d'un trait drépanocytaire, la randomisation dans un traitement de deuxième ligne contenant du TDF et la longue durée d'exposition aux ARV (1ère ligne + 2éme ligne) étaient associés à un DFGe plus bas au cours du suivi. Le taux initial de LDL-cholestérol élevé et l'excès pondéral initial (IMC>=25 kg/m²) modifiaient l'évolution du DFGe en faveur d'une hausse plus rapide. Par contre, le DFGe initial élevé, la glycémie initiale élevée et les triglycérides initiaux élevés modifiaient l'évolution du DFGe au cours du temps dans le sens d'une hausse plus faible (**tableau 7**).

Discussion

Prévalence des allèles à risque du gène APOL1

Cette étude conduite dans deux cohortes différentes en Afrique de l'Ouest et du centre nous indique des prévalences hétérogènes du portage des allèles à risque rénal du gène *APOL1*. Le portage de G1 était plus fréquent chez les PVVIH de l'étude en Afrique de l'Ouest (13,3% vs 8,7%, p=0,006). Pour G2, on avait aussi une tendance à un portage plus fréquent en Afrique de l'Ouest mais la différence n'était pas significative (10,7% vs 8,9%, p=0,235). Quant au portage du génotype à haut risque de *APOL1*, il était de 4,9% en Afrique de l'Ouest contre 3,4% au Cameroun (Afrique du centre) (p=0,321).

La prévalence des allèles du gène *APOL1* chez les PVVIH n'avait jusqu'alors pas été rapportée dans les trois pays de notre étude. Au Cameroun, les prévalences de G1 et G2 variaient respectivement de 0,8 à 16,4% et 3,3 à 12,3% en population générale (21). Dans un autre pays de l'Afrique centrale, la République Démocratique du Congo (RDC), les prévalences de G1 et G2 dans une cohorte d'enfants infectés par le VIH, étaient respectivement de 13,5% et 9,6% (22). Ces prévalences sont proches de celles que nous avons trouvées au Cameroun.

Dans des études précédentes en population générale au Sénégal, on avait une prévalence de 5% pour G1 et 20% pour G2 (21). Aucune étude n'avait été précédemment réalisée sur *APOL1* dans la population du Burkina Faso. Dans notre étude, sur l'ensemble des données du Burkina Faso, on a une prévalence de 13,6% pour G1 et 10,4% pour G2. Dans une autre population générale d'Afrique de l'Ouest,

au Ghana, les prévalences de G1 et G2, variaient respectivement de 11,4% à 43% et de 11% à 21,4% (21). Ces prévalences allaient de 38% à 49% pour G1 et de 8 à 17% pour G2 au Nigeria (21). Les prévalences de G2 trouvées dans notre étude au Burkina Faso et au Sénégal sont comparables à celles trouvées en population générale en Afrique de l'Ouest. Par contre la prévalence de G1 au Nigéria est supérieure à celle observée dans notre étude, de même qu'à celles observées dans tous les autres pays de la région. De façon globale, les prévalences des allèles à risque du gène *APOL1* que nous avons trouvées chez les PVVIH sont comparables à celles de la population générale de la région. Notre étude confirme ainsi la plus grande fréquence des allèles à risque de *APOL1*, surtout G1, en Afrique de l'Ouest par rapport à l'Afrique centrale.

Pendant que la prévalence du génotype HR de *APOL1* est estimée à 14% chez les Afro-américains, sur le continent africain, très peu de données existent sur sa prévalence (15). Dans une population pédiatrique en RDC, la prévalence du génotype HR était de 5,7% chez les PVVIH contre 7% en population générale (22). Nos résultats sont comparables à ceux de la RDC. Cependant, ils restent inférieurs au 23% de portage du génotype HR observé chez les Igbo au Nigéria (23). A ce jour, le Nigeria est le pays où l'on observe les fréquences les plus élevées des allèles à risque et du génotype HR de *APOL1*. Malgré les études menées dans plusieurs groupes ethniques du pays tels que les Yoruba, les Esan et les Igbo, ces prévalences restent constantes (21,24). Cette particularité du Nigéria vis-à-vis du gène *APOL1,* et du variant G1 en particulier, reste à élucider

APOL1 et débit de filtration glomérulaire estimé

L'association entre le gène *APOL1* et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a été observée uniquement à la visite initiale dans la cohorte de l'hôpital de jour (HDJ) de Bobo. Et même à cette visite, l'association entre le génotype à haut risque (HR) et le DFGe n'était pas directe mais médiée par le taux de lymphocytes T CD4. Ainsi chez les patients fortement immunodéprimés (taux de CD4 <200 cellules/µl), le portage du génotype HR était associé à une baisse du DFGe de 16,5 ml/min/1,73m² (p=0,010).

En dehors de l'interaction entre *APOL1* et le taux de CD4 chez les patients naïfs de traitement ARV, nous n'avons pas trouvé une autre association quelconque entre les génotypes de *APOL1* et le DFGe dans notre étude. Estrella et al. avaient mis en

évidence une interaction entre *APOL1* et la charge virale dans l'évolution du DFGe chez des hommes infectés par le VIH aux Etats-Unis. Dans son étude, chez les hommes qui n'avaient pas une suppression soutenue de la charge virale, le génotype HR était associé à un déclin plus rapide du DFGe au cours du temps (10). Chez les patients naïfs de traitement ARV, le taux de CD4 peut être considéré comme un proxy de la charge virale dans la mesure où les patients qui ont un taux de CD4 très bas ont tendance à avoir une charge virale très élevée. Ces résultats suggéreraient une potentialisation de l'effet délétère du génotype HR sur le DFGe par une virémie élevée comme dans le cas de l'HIVAN. Cependant, dans notre étude, l'interaction entre le taux de CD4 et le génotype de *APOL1* n'était pas associée à l'évolution du DFGe au cours du suivi. De même, rappelons que l'étude Américaine a été conduite dans une cohorte composée uniquement d'hommes. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour éventuellement confirmer cette observation. Très peu d'études se sont intéressées à l'évolution du DFGe selon le génotype de *APOL1*. Dans la cohorte des Afro-Américains suivis pour hypertension et maladie rénale, Parsa et al. avaient trouvé un déclin plus rapide de la fonction rénale chez les sujets porteurs du génotype HR par rapport aux porteurs du génotype BR. Dans le sous-groupe des diabétiques, la différence de pente était de -1,07 ml/min/1,73m²/an. Chez les non diabétiques, la différence de pente était de -1,21 ml/min/1,73m²/an (25). De même, dans une autre étude de cohorte aux Etats-Unis, le portage du génotype HR était associé à un déclin plus rapide du DFGe de 0,38% chez les Afro-Américains (26).

La plupart des études se sont plutôt intéressées au risque de survenue d'une maladie rénale chronique (MRC) selon le génotype de *APOL1*. C'est ainsi qu'on a mis en évidence, chez les PVVIH d'origine noire africaine, une association entre le génotype HR et l'HIVAN avec des Odds ratio de 29 à 89, respectivement aux Etats-Unis et en Afrique du Sud (8,9). Chez les patients ne présentant pas d'HIVAN à la biopsie, le risque de progression vers l'IRC terminale (MRC stade 5) était presque trois fois plus élevé (hasard ratio=2,9) en cas de portage du génotype HR (27). Dans une étude cas-témoins au Nigéria en population générale sans biopsie rénale préalable, Ulasi et al. avaient trouvé que le portage du génotype HR était associé à une fréquence plus élevée (OR=4,8) de la MRC (23). Le peu d'études de cohorte menées sur l'incidence de l'IRC en rapport avec le gène *APOL1*, ont été conduites aux Etats-Unisoù l'incidence de l'IRC et de l'IRC terminale dans la population générale afro-américaine

était respectivement une fois et demie et près de deux fois plus élevée en cas du portage du génotype HR (28) ((25,28). Dans notre étude nous n'avons pas pu évaluer le risque de survenue de l'IRC selon le génotype de *APOL1* par manque de puissance. En effet, sur l'ensemble des deux cohortes, nous n'avons enregistré qu'un seul cas incident d'IRC chez les porteurs du génotype HR.

Autres facteurs génétiques associés au débit de filtration glomérulaire estimé

En plus du gène *APOL1*, nous avons étudié l'association entre le DFGe et deux autres variations génétiques dans les gènes *GSTM1* et de la drépanocytose, précédemment associées à des atteintes rénales. Le gène GSTM1 est impliqué dans la régulation du stress oxydatif et pourrait interférer avec le gène *APOL1* dans la survenue de maladies rénales (29). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre les génotypes du gène *GSTM1* et le DFGe. Pourtant, dans la cohorte des Afro-Américains suivis pour HTA et maladie rénale (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK)), *GSMT1* était associé aux atteintes rénales dans deux études différentes. La première avait montré que le portage d'un ou de deux allèles null, était associé à presque deux fois plus de risque d'événement rénal ou de dialyse (30). La deuxième quant à elle, avait montré une association entre l'IRC terminale et l'interaction *APOL1-GSTM1* où le portage à la fois de l'allèle null et du génotype HR, était associé à trois fois plus de risque de survenue d'une IRC terminale (11). Notre population d'étude qui était constituée de moins de 10% de patients hypertendus et avec très peu de cas d'atteinte rénale, est très différente de celle de la cohorte américaine qui était constituée uniquement de patients hypertendus et souffrant de néphropathies d'origine hypertensive. Il est donc nécessaire de mener plusieurs autres études pour mieux comprendre le lien éventuel entre *GSTM1* et les atteintes rénales.

Pour le gène de la drépanocytose, nous avons trouvé qu'au cours du traitement ARV de deuxième ligne, le portage du trait drépanocytaire était associé à un retard de 2,4 ml/min/1,73m² par an, dans la progression globale du DFGe. Des études menées en population générale chez les Afro-Américains, ont montré que le trait drépanocytaire était associé à une prévalence plus élevée de l'IRC, une incidence plus élevée de l'IRC et de l'IRC terminale, un risque plus élevé de déclin de la fonction rénale et de

protéinurie (12,31). Une autre étude menée auprès de militaires américains avait montré également un risque d'IRC deux fois plus élevé chez les hétérozygotes AS par rapport aux homozygotes AA (32). Le mécanisme par lequel le trait drépanocytaire peut contribuer à la progression de la MRC est probablement multifactoriel. Les occlusions veineuses localisées répétées, dues aux érythrocytes falciformes, peuvent conduire à des lésions micro-vasculaires chroniques qui vont entraîner une hypoxie chronique et une fibrose tubulo-intestinale. Si la relation entre drépanocytose et atteintes rénales est clairement établie de nos jours, la controverse demeure sur la relation entre trait drépanocytaire et atteintes rénales (33). Dans deux autres études menées sur le continent africain, il n'y avait pas une quelconque association entre le trait drépanocytaire et la MRC (34,35).

Autres facteurs associés au débit de filtration glomérulaire estimé

Que ce soit chez des patients naïfs (HDJ) ou avec une histoire thérapeutique antirétrovirale (2LADY), l'âge avancé était associé à un plus faible DFGe à la première visite. Après un échec thérapeutique à l'issue de plus de quatre années de traitement ARV de première ligne, l'immunodépression sévère et la charge virale VIH élevée (≥ 5log/ml) étaient, de façon surprenante, associées à une meilleure fonction rénale de base dans la cohorte 2LADY. Les triglycérides élevés étaient associés positivement au DFGe chez ces patients tandis le taux élevé de LDL-cholestérol était associé négativement.

Au cours du suivi, chez les patients qui étaient à leur première expérience thérapeutique antirétrovirale, l'âge avancé, le sexe féminin, l'excès pondéral (IMC ≥ 25 kg/m²) et un DFGe initial élevé étaient associés négativement à l'évolution du DFGe. Pour les patients sous traitement ARV de deuxième ligne, l'âge avancé, le portage du trait drépanocytaire (hétérozygote AS), la longue durée d'exposition aux ARV, l'initiation d'un traitement de deuxième ligne contenant du TDF, un DFGe initial élevé, une glycémie initiale élevée, et des triglycérides initiaux élevés étaient associés négativement au DFGe au cours du suivi. Les facteurs associés positivement au DFGe au cours du suivi chez ces patients étaient un taux initial de LDL élevé et un excès pondéral initial.

En ce qui concerne les facteurs spécifiques à l'infection à VIH, nous avons trouvé de façon inattendue qu'un taux de CD4 bas (<200 cellules/µl) et une charge virale élevée (≥5log/ml) étaient associés à une meilleure fonction rénale initiale chez les patients en échec d'une première ligne de traitement ARV. Cela est paradoxal car toutes les études antérieures ont démontré une altération de la fonction rénale avec l'immunodépression et les charges virales élevées (6,36). Une hypothèse pour expliquer nos résultats contre-intuitifs pourrait être un biais de sélection qui a conduit à l'inclusion, dans notre étude, de patients particulièrement robustes sur le plan rénal. Les atteintes rénales sont associées à une forte mortalité, que ce soit avant ou pendant le traitement ARV (4–6). Dans la cohorte 2LADY, nous avons inclus des patients qui avaient survécu dans un premier temps à la période pré-ARV pour pouvoir bénéficier du traitement de première ligne, puis qui ont survécu sur une durée médiane de 4,3 ans sous ARV de première ligne. Au cours de ce long processus de sélection, il se pourrait que les patients les plus fragiles sur le plan rénal n'aient pas survécu. En plus de cela, un des critères d'inclusion dans l'étude 2LADY était d'avoir une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min/1,73m². Au cours du suivi, toujours dans la cohorte 2LADY, la randomisation dans un bras de traitement contenant du TDF et la durée totale d'exposition aux ARV (1ère ligne + 2éme ligne) étaient associées à une moins bonne évolution du DFGe. La néphrotoxicité du TDF a été largement décrite, même si c'est une molécule qui reste dans l'ensemble, relativement bien tolérée(37–40).

Parmi les facteurs communs que nous avons étudiés, l'âge avancé était associé à un DFGe initial plus bas et à une moins bonne évolution du DFGe au cours du temps. En fait, l'âge est physiologiquement associé au DFGe et à partir de 40 ans, on observe une perte physiologique d'environ 1 ml/min/1,73m² de DFGe par an (33,41). Un DFGe initiale élevé était associé à une perte plus rapide du DFGe, comme illustré dans de nombreuses études qui montrent une baisse surtout marquée au cours de la première année de traitement (42–45). Quant aux lipides, à la visite initiale des patients en échec d'une première ligne de traitement ARV (cohorte 2LADY), la corrélation avec le DFGe était négative pour le LDL-cholestérol et positive, pour les triglycérides. Si la corrélation entre le DFGe et le LDL-cholestérol est variable, il est classiquement décrit une élévation des triglycérides chez les patients atteints d'une MRC (46,47). L'hypertriglycéridémie dans la MRC est due à la fois au retard du catabolisme et à la

production hépatique accrue de lipoprotéines riches en triglycérides (47). En ce qui concerne les autres facteurs, l'association au DFGe variait d'une cohorte à l'autre.

Limites de notre étude

La première limite de notre étude est un manque de puissance dans les analyses statistiques, du fait des faibles fréquences du portage du génotype à haut risque de *APOL1*. Sur la base des fortes prévalences observées au Nigéria, nous avions estimé le portage du génotype à haut risque à 20% dans notre population d'étude, et nos calculs de taille d'échantillon et de puissance ont été faits sur cette base. Nous nous sommes retrouvés avec moins de 6% de génotype à haut risque, toute cohorte confondue, et nos analyses statistiques ont probablement manqué de puissance pour mettre en évidence un effet délétère de ce génotype sur la fonction rénale. Le manque de donnée sur la charge virale avant le démarrage du traitement ARV, dans la cohorte de l'hôpital du jour, a également constitué une limite.

Conclusion

La prévalence des allèles à risque du gène *APOL1* sont plus élevées au Sénégal et au Burkina Faso (Afrique de l'Ouest) qu'au Cameroun (Afrique du centre). Cependant, les prévalences trouvées dans ces deux pays de l'Afrique de l'Ouest, restent plus faibles que celles observées au Nigéria, surtout pour G1. Nous n'avons pas trouvé un lien direct entre le génotype à haut risque du gène *APOL1* et le débit de filtration glomérulaire mais notre étude a souffert d'un manque de puissance pour répondre définitivement à cette problématique. Le trait drépanocytaire était associé, de façon marginale, à une moins bonne évolution du DFGe au cours du temps et des études supplémentaires méritent d'être conduites pour mieux appréhender cette observation.

En attendant de larges études épidémio-génétiques complémentaires pour mieux comprendre le surrisque rénal chez les PPVIH d'origine noire africaine, la bonne santé de leurs reins passe aussi et surtout par une bonne prise en charge des comorbidités telles que l'HTA et le diabète, qui sont les premières causes de maladies rénales

chroniques. Un suivi rénal plus rapproché devrait être proposé aux patients âgés de plus de 40 ans et à ceux qui débutent un traitement contenant du ténofovir (TDF).

Références bibliographiques

1. Fiche d'information 2019 — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet

2. Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, et al. Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. Clin Infect Dis. 3 avr 2018;66(8):1230-8.

3. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2018;13(4):e0195443.

4. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CCJ, Rompalo AM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 févr 2003;32(2):203-9.

5. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. nov 2010;56(5):872-82.

6. Kopp JB, Winkler C. HIV-associated nephropathy in African Americans. Kidney Int Suppl. févr 2003;(83):S43-49.

7. Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, Tahir F, Fine DM, Moore RD, et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. sept 2013;8(9):1524-32.

8. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol JASN. nov 2011;22(11):2129-37.

9. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. J Am Soc Nephrol JASN. nov 2015;26(11):2882-90.

10. Estrella MM, Li M, Tin A, Abraham AG, Shlipak MG, Penugonda S, et al. The association between APOL1 risk alleles and longitudinal kidney function differs by HIV viral suppression status. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2015;60(4):646-52.

11. Bodonyi-Kovacs G, Ma JZ, Chang J, Lipkowitz MS, Kopp JB, Winkler CA, et al. Combined Effects of GSTM1 Null Allele and APOL1 Renal Risk Alleles in CKD Progression in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. J Am Soc Nephrol JASN. oct 2016;27(10):3140-52.

12. Naik RP, Irvin MR, Judd S, Gutiérrez OM, Zakai NA, Derebail VK, et al. Sickle Cell Trait and the Risk of ESRD in Blacks. J Am Soc Nephrol JASN. juill 2017;28(7):2180-7.

13. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo A, le Moing V, Eymard-Duvernay S, Izard S, et al. Efficacy and safety of three second-line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. AIDS Lond Engl. 31 juill 2015;29(12):1473-81.

14. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. Lancet HIV. 2017;4(9):e384-92.

15. Limou S, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. APOL1 kidney risk alleles: population genetics and disease associations. Adv Chronic Kidney Dis. sept 2014;21(5):426-33.

16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 5 mai 2009;150(9):604-12.

17. Eastwood JB, Kerry SM, Plange-Rhule J, Micah FB, Antwi S, Boa FG, et al. Assessment of GFR by four methods in adults in Ashanti, Ghana: the need for an eGFR equation for lean African populations. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juill 2010;25(7):2178-87.

18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. févr 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

19. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl. janv 2013;3(1):19-62.

20. Syndrome métabolique, IDF, ATP III [Internet]. Medscape. [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: http://francais.medscape.com/viewarticle/3017913

21. Cooper A, Ilboudo H, Alibu VP, Ravel S, Enyaru J, Weir W, et al. APOL1 renal risk variants have contrasting resistance and susceptibility associations with African trypanosomiasis. Tishkoff S, éditeur. eLife. 24 mai 2017;6:e25461.

22. Ekulu PM, Nkoy AB, Betukumesu DK, Aloni MN, Makulo JRR, Sumaili EK, et al. APOL1 Risk Genotypes Are Associated With Early Kidney Damage in Children in Sub-Saharan Africa. Kidney Int Rep. juill 2019;4(7):930-8.

23. Ulasi II, Tzur S, Wasser WG, Shemer R, Kruzel E, Feigin E, et al. High population frequencies of APOL1 risk variants are associated with increased prevalence of non-diabetic chronic kidney disease in the Igbo people from south-eastern Nigeria. Nephron Clin Pract. 2013;123(1-2):123-8.

24. Thomson R, Genovese G, Canon C, Kovacsics D, Higgins MK, Carrington M, et al. Evolution of the primate trypanolytic factor APOL1. Proc Natl Acad Sci U S A. 20 mai 2014;111(20):E2130-2139.

25. Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. N Engl J Med. 5 déc 2013;369(23):2183-96.

26. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, Lin F, Fornage M, Kopp JB, et al. APOL1 Genotype and Race Differences in Incident Albuminuria and Renal Function Decline. J Am Soc Nephrol JASN. mars 2016;27(3):887-93.

27. Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, Atta MG, Kuperman M, Shemer R, et al. APOL1 Risk Variants Predict Histopathology and Progression to ESRD in HIV-Related Kidney Disease. J Am Soc Nephrol JASN. févr 2012;23(2):343.

28. Foster MC, Coresh J, Fornage M, Astor BC, Grams M, Franceschini N, et al. APOL1 variants associate with increased risk of CKD among African Americans. J Am Soc Nephrol JASN. sept 2013;24(9):1484-91.

29. Fornoni A, Merscher S, Kopp JB. Lipid biology of the podocyte--new perspectives offer new opportunities. Nat Rev Nephrol. juill 2014;10(7):379-88.

30. Chang J, Ma JZ, Zeng Q, Cechova S, Gantz A, Nievergelt C, et al. Loss of GSTM1, a NRF2 target, is associated with accelerated progression of hypertensive kidney disease in the African American Study of Kidney Disease (AASK). Am J Physiol Renal Physiol. 15 févr 2013;304(4):F348-355.

31. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, Franceschini N, Auer PL, Peloso GM, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. JAMA. 26 nov 2014;312(20):2115-25.

32. Hu J, Nelson DA, Deuster PA, Marks ES, O'Connor FG, Kurina LM. Sickle cell trait and renal disease among African American U.S. Army soldiers. Br J Haematol. mai 2019;185(3):532-40.

33. Bomback AS, Gilbert SJ, Perazella MA, Tonelli M, Weiner DE, National Kidney Foundation. National Kidney Foundation's primer on kidney diseases. 2018.

34. Mukendi K, Lepira FB, Makulo JR, Sumaili KE, Kayembe PK, Nseka MN. Sickle cell trait is not associated with chronic kidney disease in adult Congolese patients: a clinic-based, cross-sectional study. Cardiovasc J Afr. juin 2015;26(3):125-9.

35. Akinbodewa AA, Ogunleye A, Adejumo OA, Daomi VO, Okunola O, Oluwafemi TT, et al. Study of association between sickle cell trait and renal dysfunction among young adults in South-west Nigeria. Niger J Clin Pract. févr 2019;22(2):201-7.

36. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-Associated Nephropathy 25 Years Later. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. juill 2007;2 Suppl 1:S20-24.

37. Mtisi TJ, Ndhlovu CE, Maponga CC, Morse GD. Tenofovir-associated kidney disease in Africans: a systematic review. AIDS Res Ther. 6 juin 2019;16(1):12.

38. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS Lond Engl. 17 juill 2010;24(11):1667-78.

39. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. AIDS Lond Engl. 24 avr 2012;26(7):867-75.

40. Zhao Y, Zhang M, Shi CX, Zhang Y, Cai W, Zhao Q, et al. Renal Function in Chinese HIV-Positive Individuals following Initiation of Antiretroviral Therapy. PloS One. 2015;10(8):e0135462.

41. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis. juill 2010;17(4):302-7.

42. Kaboré NF, Poda A, Zoungrana J, Da O, Ciaffi L, Semdé A, et al. Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting. BMC Nephrol. 7 mai 2019;20(1):155.

43. Cournil A, Hema A, Eymard-Duvernay S, Ciaffi L, Badiou S, Kabore FN, et al. Evolution of renal function in African patients initiating second-line antiretroviral treatment: findings from the ANRS 12169 2LADY trial. Antivir Ther. 2017;22(3):195-203.

44. Reid A, Stöhr W, Walker AS, Williams IG, Kityo C, Hughes P, et al. Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 avr 2008;46(8):1271-81.

45. De Waal R, Cohen K, Fox MP, Stinson K, Maartens G, Boulle A, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate over time in South African HIV-1-infected patients receiving tenofovir: a retrospective cohort study. J Int AIDS Soc. 10 avr 2017;20(1):21317.

46. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol JASN. avr 2007;18(4):1246-61.

47. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. Int J Nephrol Renov Dis. 2017;10:35-45.

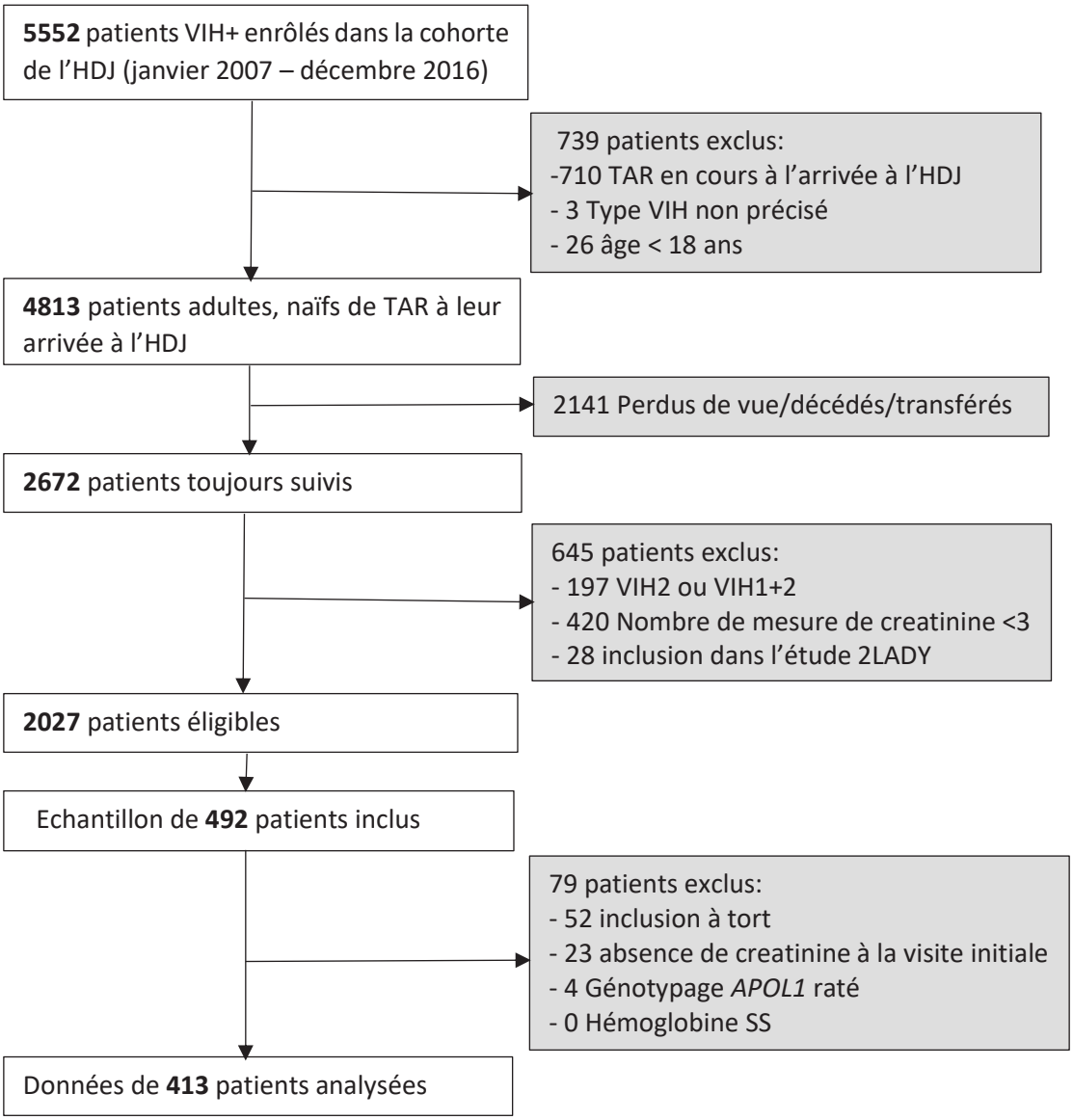


Figure 1a : flowchart des patients inclus à partir de la cohorte de l'hôpital de jour (HDJ) de Bobo-Dioulasso

TAR : traitement antirétroviral

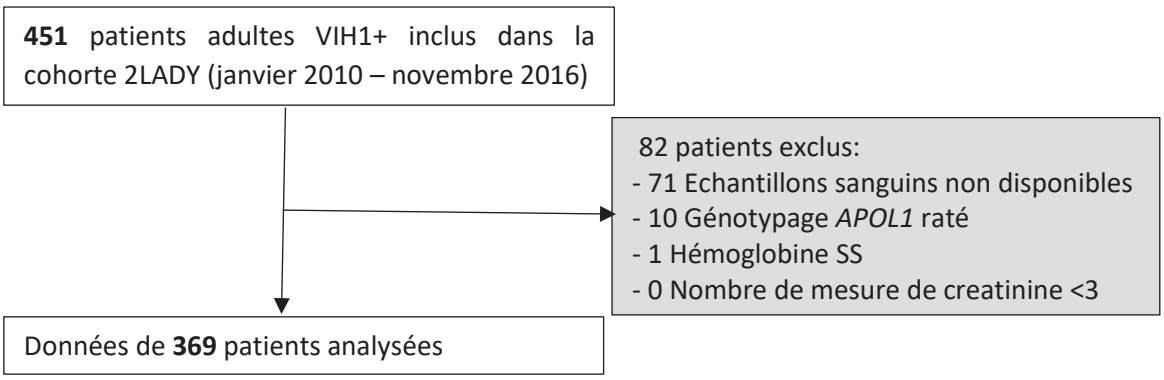


Figure 1b : flowchart des patients inclus à partir de la cohorte de l'étude ANRS-12169 / 2LADY

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de la cohorte HDJ à la visite initiale

		Génotype BR N=391 (94,7%)	Génotype HR N= 22 (5.3%)	p-value	Total N= 413
Femmes		286 (73,2)	16 (72,7)	0,966	302 (73,2)
Age (ans)		36,9 (31,0-43,4)	38,1 (30,8-43,7)	0,889	37,0 (31,0-43,4)
Catégories d'âge	**<30**	83 (21,2)	5 (22,7)	0,951	88 (21,3)
	30-39	168 (43,0)	10 (45,5)		178 (43,1)
	40-49	102 (26,1)	6 (27,3)		108 (26,2)
	>=50	38 (9,7)	1 (4,5)		39 (9,4)
IMC (kg/m²)*		20,8 (18,3-23,6)	22,4 (19,5-24,2)	0,094	20,8 (18,4-23,7)
IMC >= 25 km/m²*		69 (17,8)	5 (22,7)	0,569	74 (18,1)
Taux de CD4 (cells/µl)*		199 (99-332)	289 (141-395)	0,146	202 (103-342)
Taux de CD4 <200cells/µl*		192 (50,3)	7 (31,8)	0,092	199 (49,3)
DFGe (ml/min/1,73m²)		99,4 (86,0-112,4)	97,2 (87,4-107,2)	0,499	99,3 (86,1-111,7)
DFGe<60 ml/min/1,73m²		7 (1,8)	1 (4,6)	0,357	8 (1,9)
Glycémie (mmol/ml)		4,8 (4,4-5,2)	4,9 (4,6-5,4)	0,313	4,8 (4,4-5,2)
Créatininémie (µmol/ml)		70 (63-82)	73 (66-82)	0,398	70 (63-82)
Diabète		1 (0,3)	0	1,000	1 (0,2)
Hypertension artérielle*		22 (5,8)	2 (10,5)	0,319	24 (6,0)
Trait drépanocytaire*		31 (8,1)	5 (22,7)	0,036	36 (8,9)
Génotype GSTM1 null*		311 (80,6)	11 (72,7)	0,408	327 (80,2)

Présentation des données : - variables continues : médiane (Intervalle interquartile) ; - variables catégorielle : n (%).

HDJ : Hôpital de jour de Bobo-Dioulasso ; BR : bas risque ; HR : haut risque ; IMC : indice de masse corporelle ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

*Données manquantes : 3 pour IMC ; 9 pour taux de CD4 et trait drépanocytaire ; 14 pour hypertension artérielle ; 5 pour le génotype GSTM1 null

Tableau 2 : Caractéristiques des patients de la cohorte ANRS-12169/2LADY à la visite initiale

		Génotype BR N=357 (96,7%)	Génotype HR N= 12 (3,3%)	p-value	Total N= 369
	Burkina Faso	46 (97,9)	1 (2,1)	1,000	47 (12,7)
Site d'inclusion	**Cameroun**	283 (96,6)	10 (3,4)		293 (79,4)
	Sénégal	28 (96,6)	1 (3,4)		29 (7,9)
Femmes		254 (71,2)	9 (75,0)	1,000	264 (71,3)
Age (ans)		38,4 (33,3-46,3)	36,1 (31,1-45,5)	0,678	38,4 (33,2-46,3)
Catégories d'âge	**<30**	42 (11,8)	2 (16,7)	0,921	44 (11,9)
	30-39	153 (42,9)	5 (41,6)		158 (42,8)
	40-49	103 (28,8)	3 (25,0)		106 (28,7)
	>=50	59 (16,5)	2 (16,7)		61 (16,5)
IMC (kg/m²)		23,5 (21,3-26,4)	22,0 (20,6-26,5)	0,577	23,5 (21,2-26,4)
IMC >= 25 km/m²		122 (34,2)	4 (33,3)	1,000	126 (34,2)
Taux de CD4 (cellules/µl)		176 (78-283)	241 (152-323)	0,350	176 (78-288)
Taux de CD4 <200cellules/µl		208 (58,3)	5 (41,7)	0,252	213 (57,7)
Charge virale (log10/ml)		4,5 (4,1-5,1)	4,2 (3,6-4,7)	0,075	4,5 (4,1-5,1)
Charge virale ≥ 5log/ml		96 (26,9)	3 (25,0)	1,000	99 (26,8)
DFGe (ml/min/1,73m²)		95,6 (80,4-110,5)	105,4 (85,2-115,9)	0,188	95,7 (80,9-111,2)
DFGe<60 ml/min/1,73m²		10 (2,8)	1 (8,3)	0,308	11 (3,0)
Cholestérolémie (mmol/ml) *		4,8 (4,1-5,5)	4,6 (4,0-5,5)	0,805	4,7 (4,1-5,5)
LDL cholestérolémie (mmol/ml) *		2,8 (2,1-3,5)	2,3 (2,0-2,9)	0,210	2,8 (2,1-3,5)
HDL cholestérolémie (mmol/ml) *		1,3 (1,1-1,7)	1,3 (1,1-2,2)	0,721	1,3 (1,1-1,7)
Triglycéridémie (mmol/ml*		1,0 (0,7-1,3)	1,2 (0,9-1,9)	0,186	1,0 (0,7-1,4)
Glycémie (mmol/ml) *		4,4 (4,1-4,9)	4,2 (4,0-4,4)	0,106	4,4 (4,1-4,9)
Créatininémie (µmol/ml)		70,7 (61,9-87,5)	68,8 (58,6-75,2)	0,140	70,7 (61,9-85,9)
Diabète		2 (0,6)	0	1,000	2 (0,5)
Hypertension artérielle		25 (7,0)	2 (16,7)	0,216	27 (7,3)
Trait drépanocytaire*		61 (17,7)	3 (25,0)	0,458	64 (18,0)
Génotype GSTM1 null*		234 (68,8)	7 (70,0)	1,000	241 (68,9)
Syndrome métabolique		51 (14,3)	2 (16,7)	0,685	53 (14,4)
Protéinurie ≥ + *		38 (10,8)	0	0,622	38 (10,4)
Durée traitement ARV de 1ère ligne (mois)		51,7 (34,6-70,6)	54,6 (44,2-75,0)	0,442	51,7 (35,7-70,9)

Présentation des données : - variables continues : médiane (Intervalle interquartile) ; - variables catégorielle : n (%).

BR : bas risque ; HR : haut risque ; IMC : indice de masse corporelle ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

*Données manquantes : 1 pour cholestérolémie totale, triglycéridémie et glycémie; 2 pour HDL et LDL-cholestérolémie ; 13 pour trait drépanocytaire ; 19 génotype GSTM1 null et 4 pour protéinurie.

Tableaux 3 : Prévalence des allèles à risque du gène APOL1

		Allèles à risque				Total
		G1		G2		G0+G1+G2
		N	P [IC_{95}] (%)	N	P [IC_{95}] (%)	N
Cohorte 2LADY	**Burkina Faso**	12	12,8 [7,4 ; 21,2]	7	7,4 [3,6 ; 14,8]	94
	Sénégal	5	8,6 [3,6 ; 19,1]	9	15,5 [8,3 ; 27,2]	58
	Cameroun	51	8,7 [6,7 ; 11,3]	52	8,9 [6,8 ; 11,5]	586
Total cohorte 2LADY		68	9,2 [7,3 ; 11,5]	68	9,2 [7,3 ; 11,5]	738
Cohorte HDJ		113	13,7 [11,5 ; 16,2]	89	10,8 [8,8 ; 13,1]	826
Total Burkina Faso		125	13,6 [11,5 ; 16,0]	96	10,4 [8,6 ; 12,6]	920
Total Burkina Faso + Sénégal		130	13,3 [11,3 ; 15,6]	105	10,7 [8,9 ; 12,8]	978

HDJ : Hôpital de jour de Bobo-Dioulasso ; 2LADY : étude ANRS-12168

Tableaux 4 : Répartition des patients selon le nombre d'allèles à risque porté

		Nombre d'allèles à risque porté				
		0 (G0/G0)	1 (G0/G1+G0/G2)		2 (G1/G1+G2/G2+G1/G2)	
		N	N	P [IC_{95}] (%)	N	P [IC_{95}] (%)
Cohorte 2LADY	**Burkina Faso**	29	17	36,2 [23,5 ; 51,1]	1	2,1 [0,3 ; 14,3]
	Sénégal	16	12	41,4 [24,6 ; 60,4]	1	3,4 [0,2 ; 22,3]
	Cameroun	200	83	28,3 [23,4 ; 33,8]	10	3,4 [1,8 ; 6,2]
Total cohorte 2LADY		245	112	30,4 [25,9 ; 35,3]	12	3,3 [1,9 ; 5,6]
Cohorte HDJ		233	158	38,3 [33,7 ; 43,1]	22	5,3 [3,5 ; 8,0]
Total Burkina Faso		262	175	38,0 [33,7 ; 42,6]	23	5,0 [3,3 ; 7,4]
Total Burkina Faso + Sénégal		278	187	38,2 [34,0 ; 42,6]	24	4,9 [3,3 ; 7,2]

HDJ : Hôpital de jour de Bobo-Dioulasso ; 2LADY : étude ANRS-12168

Tableau 5 : Facteurs associés au débit de filtration glomérulaire estimé, à la visite initiale (modèle multivarié)

		Cohorte HDJ			Cohorte 2LADY		
		DFGe (ml/min/1,73m²)	**$IC_{95\%}$**	**p-value**	**DFGe (ml/min/1,73m²)**	**$IC_{95\%}$**	**p-value**
Age initial (ans)	**Ref (<30)**	**---**			**---**		
	30-39	-13,1	[-17,4 ; -8,9]	<0,0001	-8,0	[-13,8 ; -2,1]	0,0077
	40-49	-19,5	[-24,2 ; -14,8]	<0,0001	-14,1	[-20,2 ;- 8,0]	<0,0001
	≥ 50	-23,7	[-29,9 ; -17,5]	<0,0001	-24,0	[-30,7 ; -17,2]	<0,0001
Génotype APOL1 HR#		-17,8	[-33,0 ; -2,6]	0,0218	---		
CD4<200 cel/µl							
LDL-cholestérolémie (mmol/l)		**---**			-2,5	[-4,2 ;-0,9]	0,0030
Triglycéridémie (mmol/l)		**---**			4,6	[1,9 ; 7,3]	0,0008
Taux de CD4 <200 cells/µl		**---**			4,6	[0,9 ; 8,3]	0,0147
Charge virale ≥ 5log/ml		**---**			5,4	[1,2 ; 9,5]	0,0114

HDJ : Hôpital de jour de Bobo-Dioulasso ; 2LADY : étude ANRS-12168 ; HR : haut risque

Tableaux 6 : Données de suivi selon la cohorte

	Cohorte HDJ	Cohorte 2LADY
Durée médiane de suivi en années, (IIQ)	7,2 (5,1-8,8)	4,9 (4,3-5,5)
Nombre de personnes-années de suivi, n	2440	1560
Nombre de visites réalisé, n	6281	7597
Nombre de mesure de la créatinine, n	4824	4919
Nombre moyen de mesures de la créatinine par patient, [$IC_{95\%}$]	1,9 [1,9 ; 2,0]	2,9 [2,9 ; 3,0]
Variation annuelle moyenne du DFGe en ml/min/1,73m², [$IC_{95\%}$]	-0,8 [-1,0 ; -0,6]	+2,0 [1,7 ; 2,3]
Nombre de cas incident d'IRC, n	14	16
Incidence de l'IRC (nombre de cas pour 1000 personnes-années), [$IC_{95\%}$]	5,7 [3,4 ; 9,7]	10,3 [6,3 ; 16,8]

HDJ : Hôpital de jour de Bobo-Dioulasso ; 2LADY : étude ANRS-12168

Tableau 7 : Facteurs associés à l'évolution moyenne annuelle du débit de filtration glomérulaire estimé (modèle multivarié)

	Cohorte HDJ			Cohorte 2LADY		
	DFGe* (ml/min/1,73m²)	**$IC_{95\%}$**	**p-value**	**DFGe* (ml/min/1,73m²)**	**$IC_{95\%}$**	**p-value**
Age initial (ans)				-0,4	[-0,5 ; -0,3]	<0,0001
Femmes	-3,9	[-5,7 ; -2,2]	<0,0001	---		
Trait drépanocytaire	---			-2,4	[-4,7 ; -0,1]	0,0453
Bras contenant du TDF	---			-4,8	[-6,7 ; -2,8]	<0,0001
Durée d'exposition aux ARV				-0,5	[-1,0 ; -0,1]	0,0144
IMC initial ≥ 25Kg/m²	-2,7	[-4,7 ; -0,7]	0,0071	---		
Age initial#temps	-0,04	[-0,07 ; -0,01]	0,0025	---		
DFGe initial (/10 ml/min/1,73m²)#temps	-0,6	[-0,7 ; -0,5]	<0,0001	-0,4	[-0,6 ; -0,3]	<0,0001
Glycémie initiale (mmol/l)#temps	**---**			-0,6	[-1,1 ; -0,2]	0,0019
Triglycéridémie initiale (mmol/l)#temps	**---**			-0,6	[-1,1 ; -0,1]	0,0184
LDL-cholestérolémie initiale (mmol/l)#temps				0,4	[0,1 ; 0,7]	0,0189
IMC initial ≥ 25Kg/m²#temps	**---**			0,9	[0,2 ; 1,7]	0,0095

HDJ : Hôpital de jour de Bobo-Dioulasso ; 2LADY : étude ANRS-12168 ; HR : haut risque ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; TDF : ténofovir disoproxil fumarate ; ARV : antirétroviraux ; IMC : indice de masse corporelle.

* L'évolution moyenne annuelle du débit de filtration glomérulaire a été estimée par une régression linéaire mixte

3. Validation of the D:A:D chronic kidney disease risk score in sub-Saharan African HIV-infected patients - the IeDEA West Africa Cohort Collaboration

[**Manuscrit 2 : non soumis**]

Abstract

Background

A risk score for chronic kidney disease (CKD) in persons living with HIV (PLHIV) has been developed using data from the D:A:D cohort but this score has not been validated in sub-Saharan Africa. We assessed performance of the D:A:D risk score in a large cohort of PLHIV in West Africa.

Methods

We used longitudinal data from 15,528 PLHIV initiating antiretroviral treatment between 1996 and 2018 in 4 clinics located in Burkina Faso (n=1), Côte d'Ivoire (n=2), Togo (n=1) participating in the International epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa collaboration. Participants included had ≥3 creatinine measurements and a follow-up in the cohort ≥3 months. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI equation. CKD was defined as a confirmed (>3 months apart) decrease in eGFR to ≤ 60 ml/min/1.73m².

The risk score (short version) was calculated based on age, gender, nadir CD4 and baseline eGFR and categorized as low (<0), medium (0-4) and high (≥5) risk groups.Discrimination was assessed by the C-statistics and calibration parameters were expressed as ratio of observed / expected events.

Results

In 15,528 participants (71% % female, median age: 38 years; median nadir CD4: 186 cells/mm^3) followed for a median duration of 6 years (interquartile range: 3 to 9), 692 (4.5%) progressed to CKD, with an incidence (95% CI) of 7.6 (7.9;10.7) per 1,000 person-years (PY). The D:A:D score ranged from -7 to 17 with a median of -2. Incidence increased markedly across the risk score groups: 2.4 (2.0;2.8); 8.3 (7.0;9.8) and, 30.1 (27.3;33.2) per 1,000 PY in the low, medium and high-risk groups, respectively. In the high-risk group, 14.6 % (95% CI: 13.1;16.2) had progressed to CKD at 5 years.

Discrimination was acceptable with a C-statistics of 0.80 (0.79-0.82). In predicting CKD at 5 years, score ≥ 0 and ≥ 5 performed at sensitivities of 78% and 59% and specificities of 67% and 85%, respectively.

Conclusions

The performance of the D:A:D score in predicting CKD using 4 predictors was acceptable. PLHIV with a score ≥0 could benefit from a closer monitoring of renal function to prevent progression to end-stage renal disease. Introduction of additional predictors such as hepatitis C, hypertension or diabetes should improve the performance of the D:A:D score.

Introduction

In the pre-ART era, kidney disease (or HIV-associated nephropathy) was a common complication of HIV infection. The introduction of ART has dramatically reduced HIV-related kidney disease, such as HIV-related nephropathy (HIVAN), but CKD remains a major health concern in people living with HIV in all parts of the world and particularly in sub-Saharan Africa, with both high prevalence of HIV and high rates of CKD (1–4). CKD is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and may progress to end-stage renal disease, necessitating renal replacement therapy which cost is high or even prohibitive in low-income countries. It is thus critical to identify people at risk of developing CKD to implement targeted intervention to prevent the deterioration of renal function.

Mocroft et al. have developed a simple risk score for CKD in HIV-infected individuals using data from the D:A:D cohort (5). An online tool for this score is available at https://www.chip.dk/Tools-Standards/Clinical-risk-scores. This score was externally validated in three cohorts from high income countries, but was not validated in cohorts in sub-Saharan Africa (5,6).

In this paper, we aimed to assess the performance of the D:A:D risk score to predict CKD in PLHIV in sub-Saharan Africa using data from the International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration.

Methods

Source of data

The International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) West Africa Collaboration was launched in 2006 as part of the global IeDEA collaboration of the US National Institutes of Health (https://www.iedea.org/regions/west-africa/). The seventh merger compiles data for HIV-infected patients who had reached 16 years of age at ART initiation in 7 clinics from 5 countries (Benin, Burkina Faso, Ivory Coast, Togo and Senegal). Data were prospectively and retrospectively collected from 2006 to 2018.

In this analysis, we used data for 4 of the 7 sites with comprehensive information for creatinine measurements and with a median follow-up > 3 years. These sites included

the CHU Sourô Sanou in Bobo Dioulasso, Burkina Faso; the Centre de Prise en charge, de Recherche et de Formation (CePReF) and the Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan (CIRBA) in Abidjan, Côte d'Ivoire and the CHU Sylvanus Olympio (CHUSO) in Lomé, Togo.

Eligibility criteria

Renal function follow-up was based on creatinine measurements available during the patient's follow-up in the clinic. Baseline was defined as the first estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 60 ml/min/1.73m². Individuals with <3 eGFR measurements (including baseline) or with a renal function follow-up shorter than 3 months were excluded.

Outcome

In accordance with the D:A:D study, CKD was defined as a confirmed (>3 months apart) eGFR to ≤ 60 ml/min/1.73m². eGFR was estimated using the CKD-EPI equation without including the ethnic correction for black people, consistently with a recent study conducting in a population of healthy Congolese adults and showing that CKD-EPI equation was more accurate without the ethnic correction (7).

Predictors

Four predictor variables for the short version risk score (age at baseline, gender, nadir CD4 count + eGFR baseline) were extracted from the database for each patient. The score was calculated using coefficients available in Mocroft and al. (5) and assuming that no one had hepatitis C or was an intraveneous drug use as these information were not routinely recorded in the IeDEA cohort. Missing values for nadir CD4 count were set as count ≤ 200 cells/mm^3 (coefficient=0). The score was categorized as low, medium and high as per cut-offs provided in the D:A:D cohort (< 0; 0-4; ≥ 5).

Statistical analysis

Probability of progression to CKD at 5 years was estimated using Kaplan-Meier approach.

We assessed the predictive performance of the D:A:D risk score by examining measures of discrimination and calibration. Discrimination refers to the ability of the model to distinguish patients who will develop CKD from those will not. It was assessed

with C-statistics for binary outcomes. Calibration which refers to the agreement between probabilities of the outcome as predicted by the model and observed outcome frequencies was assessed using the model-based approach proposed by Crowson et al (8). Probability of progression to CKD during the follow-up of the individual was calculated using the exact coefficients of the model provided in Mocroft et al. Standardized incidence ratios were estimated using Poisson models. These ratios are equivalent to the ratio between observed number of events and expected number of events according to the model; and were estimated for the total population and within risk score groups.

Sensitivity analyses were conducted to assess the validity of the model using MDRD equation for non-standardized measures of creatinine to estimate renal function and define CKD. We also assessed the validity in participants enrolled after 2010 when TDF was first recommended as part of the preferred first-line antiretroviral regimen for HIV

We used Stata (version 14.0) for statistical analyses. We followed the recommendations for reporting a score validation provided in the TRIPOD statement (9).

Results

Four HIV clinics contributing to the IeDEA West Africa collaboration were retained for this analysis (Table 1). Of 27,739 individual files recorded in the database, 23,930 (86%) had at least one eGFR measurement. Of these, 23,040 (96%) had at least one eGFR > 60 ml/min/1.73m². 7,512 individuals were excluded because they had < 3 eGFR measurements or had < 3 months of follow-up, leaving 15,528 (56%) who verified the eligibility criteria and were further analyzed (Table 2).

The proportion of individuals included in the analysis varied between sites : 73% (n=4,970) of the individuals in the file of CHU Sourô Sanou in Bobo Dioulasso, Burkina Faso were included; 62% (n=6,092) in CEPREF and 62% (3,184) in CIRBA in Abidjan, Côte d'Ivoire and only 21% (1,282) in CHUSO in Lome, Togo because follow-up

duration was shorter with less frequent renal assessment in this clinic. Overall, participants included were more likely to be female, were enrolled more recently, were younger and had higher CD4 nadir and BMI than non-included individuals (Table2). Median eGFR was also higher among included individuals.

The baseline and follow-up characteristics of individuals included in the analysis are shown in Table 3 and 4. The median age at baseline was 38.1 [32.1;45.1]. 31% were still ART-naïve at baseline and almost half of them had a nadir CD4 count < 200 cells/mm^3. The median eGFR at baseline was 104 [87;116]; 6.9% had a baseline eGFR between 60 and 70 ml/min/1.73m².

The renal follow-up duration (from baseline eGFR to last eGFR measurement) was 6.0 years in median with some differences between clinics. The follow-up duration was the shortest in CHUSO with 4.7 years and longest in CHU Sourô Sanou (6.7 years). There was a total of 164,185 eGFR available with a median frequency of 1.8 [1.5;2.2] measurements per year. A total of 692 (4.5%) individuals developed a CKD during the follow-up; and the CKD incidence was 7.6 per 1,000 person-years of follow-up (PYFU). The highest incidence was observed in the CIRBA clinic with 9.2 per 1,000 PYFU.

Compared with the D:A:D risk score development cohort, the IeDEA cohort enrolled a higher proportion of women. The IeDEA participants had lower nadir CD4 count, they were enrolled later but the median duration of follow-up were similar in both cohorts with more frequent renal assessment in the D:A:D cohort (Table 3 and 4).

During the follow-up, 692 participants developed CKD, with an incidence of 7.6 (95%CI : 7.9 ;10.7) per 1000 PYFU, which is slightly higher than in the D:A:D cohort.

The distribution of the risk score in the IeDEA cohort was similar to the distribution in the D:A:D cohort for the total population; but lower in the IeDEA cohort than in the D:A:D cohort among people who developed CKD. Incidence increased markedly across the score categories (low, medium and high) but not as much as in the D:A:D cohort. At 5 years, 3.6 % (95% CI: 3.6;3.9) had developed CKD, the proportion reached 14.6 % (95% CI: 13.1;16.2) for the high risk group (Table 5).

Incidence rates differed across the clinics, but were in the same order of magnitude. The aIRR associated with an increase in the risk score of one point was similar in the four clinics and lower than in the D:A:D cohort.

The calibration parameters, expressed as standardized incidence ratio and representing the number of observed events divided the expected number of events according to the model, indicates modest calibration of the model with underestimation of the risk (parameter > 1) in all clinics but CHUSO, where calibration was 0.66 (95% CI: 0.49-0.89) (Table 6). Calibration by score categories indicated underestimation for low risk group and over-estimation for medium and high risk categories.

Performance data of the D:A:D score are presented in Table 6. The C-statistics, ranging from 0.79 to 0.80, indicated an acceptable-to-good discrimination of the D:A:D score in all cohorts.

Sensitivity and specificity at the cut-offs defining the three risk categories (≥ 0 and ≥ 5) were reported. Overall, sensitivity and specificity were 78.5% and 67.4% for a cut-off at 0 and 59.0% and 85.5% for a cut-off at 5 (Table 6).

Sensitivity analysis

The results obtained with the use of MDRD equation to estimate eGFR led to poorer discrimination. The validation of the D:A:D score improved slightly when enrollment date was restricted to year ≥ 2010.

Discussion

In this analysis, we used a large cohort of about 15,500 people living with HIV and followed in four HIV clinics in West Africa (IeDEA cohort) to assess the performance of the D:A:D short risk score for predicting CKD at medium to long term. This score, based on limited information that are routinely available in HIV care in most resources-constrained settings, is readily calculable and can be used to identify people at highest risk to provide targeted monitoring and prevention intervention. To our knowledge, this is the first validation study of a score predicting CKD in HIV infection conducted in sub-Saharan Africa.

The D:A:D risk score showed good-to-acceptable discrimination in the IeDEA dataset with an overall C-statistic of 0.80 (95% CI 0.79;0.82). We assessed sensibility and specificity at the risk groups cutoffs (0 and 5) and found that a threshold of 0 led to

acceptable discrimination with 78.5% of people who progressed to CKD during their follow-up were screened at baseline (sensitivity) and 67.4% of people screened did progressed to CKD (specificity). At a score of 5, specificity was very good but the sensitivity was poor and too many people at risk of developing CKD were not screened.

The performance of the model with regards to discrimination was similar across the four clinics. The CHUSO site displayed the lowest discrimination with a C-statistics of 0.79 but this site had also the shortest median follow-up and the lowest frequency of creatinine measurements, with less than one measurement per year. We also assessed the performance of the model only among people enrolled in HIV care after 2010 because these patients were better representatives of the current population. Indeed, in 2010, the eligibility criteria for ART as recommended in WHO guidelines were expanded from a CD4 count < 200 cells/mm^3 to < 350 cells/mm^3 and TDF was first introduced as part of the preferred first line option (10). Discrimination was good in this sub-population.

Calibration parameters indicated overall underestimation of the risk in three of the four sites. In CHUSO the predicted number of events was higher than the observed number and this supports the hypothesis that events were under diagnosed in this site. Calibration across risk score groups showed substantial underestimation in the low risk group while overestimation was observed in the medium and high risk groups. This calibration issue was found consistently in all sites and may be partly explained by the lack of information on two predictors of the score, hepatitis C co-infection and intravenous drug use. Miscalibration of the model with overall underestimation could also indicate that other important risk factors are missing and hypertension is one of them. In a recent study conducted in people initiating ART in the Bobo Dioulasso clinic, we found that hypertension was strongly associated with progression to CKD (11). Another risk factor which could be considered is the APOL1-linked genetic predisposition. Two risk variants of the APOL1 gene, G1 and G2, were found to be strongly associated with HIVAN and other chronic renal diseases (12). Interestingly, these risk variants are exclusively found among Africans and African descent individuals and several studies have reported high prevalence of these mutations in West Africa (13). This genetic factor may explain higher incidence rate of CKD in the IeDEA compared with the US or Europeans data. We have conducted a study to determine the frequency of APOL1 risk variants and its association with renal function

in several populations of PLHIV in West and Central and found a prevalence of APOL1 risk variant G1 of 13.3% and 8.7%, respectively in West and Central. The prevalence of G2 variant was 10.7% and 8.9%, respectively. However, the number of individuals carrying two risk alleles (i.e. high risk genotype) was small and the impact of this genotype on renal function could not be evidenced (unpublished data).

Comparaison with other external validation studies

To our knowledge, three scores have been developed for use in HIV infection to identify individuals with preserved renal function (eGFR > 60ml/min/1.73m2) who are at increased risk of developing CKD later (5,14,15). In addition to the D:A:D risk score, the Scherzer score was developed using data from HIV-positive male veterans in the US and including age, glucose, systolic blood pressure (SBP), hypertension, triglyceride level, proteinuria and CD4 cell count as predictors (15). Another score was developed in a Japanese HIV cohort to predict CKD at one year using baseline eGFR, age, diabetes, proteinuria and CD4 (14). None of these scores has been validated in sub-Saharan African populations, although this part of the world hosts about two-third of PLHIV.

The D:A:D risk score was externally validated within the original publication using 2 datasets, the Royal Free Hospital Clinic Cohort(16)) including patients living in UK and the control arms of two international multicentric trials (SMART(17) and ESPRIT(18)) but with only 26 participants from sub-Saharan Africa. The short risk (in the Royal Free Hospital) as well as in the full risk score (in the trials) had good discrimination (C-statistic > 0.85). The D:A:D score showed better discrimination performance in an Australian cohort than the Scherzer score (6). Calibration was not formally evaluated in these reports.

Clinical implementation of the score

The D:A:D risk score could be easily implemented in HIV care in most African settings to screen the patients who would benefit for closer CKD monitoring and prevention intervention. The use of score could help to align resources with risk, with potential high benefits in settings where resources are constrained. We believe that the performance of the model is good enough to be used without recalibration at least in a

first stage. The performance of the model should first be assessed in datasets where all predictors are available before further updating if miscalibration of the D:A:D model is confirmed in African settings. Addition of hypertension, a well-known risk factor of CKD, may significantly improve the performance of the model as hypertension is highly prevalent and poorly controlled in Africa.

Strenghts and limitations

There are several strengths to this study. First, its large sample size with data from four different sites located in three different countries in West Africa, allowed us to highlight the stability and robustness of the results. Second, this study is based on data routinely collected in the medical files in standard HIV clinics; showing that the score is implementable in theses settings. Several limitations should also be acknowledged. First, hepatitis C and intravenous drug use predictors were not consistently available and the score was calculated using only 4 out of 6 predictors for the short version of the risk score. In a recent systematic review, prevalence of HCV co-infection in people living with HCV was estimated to 3.6% in West Africa based on 11 studies. In Burkina Faso, the estimate reached 9.6% (19).

Second, we used the CKD-EPI equation to estimate eGFR, however this equation should be used with standardized creatinine measurements (20). Detailed information about laboratory methods used in the different sites were not available; and standardized creatinine measurements have only been available for a short time in these settings. To account for this, we assessed the performance of the model using MDRD equation for non standardized creatinine measurements and found that the model performed slightly less well than with CKD-EPI equation. Although the CKD-EPI equation is generally preferred because it estimates more accurately GFR (21), several reports have shown that the performance of a score for CKD prediction or diagnosis was not influenced by the choice of the equation (5,22). Finally, about half of the population did not verify the eligibility criteria and was therefore excluded for the analysis. As people excluded had lower nadir CD4 and lower eGFR, we cannot exclude the contribution of a selection or survival bias for people at high risk.

Conclusion

The performance of the D:A:D score in predicting CKD using 4 predictors was acceptable. This score, based on limited information that are routinely available in HIV care in most resources-constrained settings, is readily calculable and can be used to identify people at highest risk to provide targeted monitoring and prevention intervention. We found that the threshold of 0 can be used to identify the individuals who could benefit the most from a closer monitoring of renal function to prevent progression to end-stage renal disease. This will help to align risk and resources in constrained-resources settings of sub-Saharan Africa. Further validation after introduction of additional predictors such as hepatitis C, hypertension or diabetes is warranted to improve the performance of the D:A:D score.

Abbreviations

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; **APOL1**: Apolipoprotein L1; **ART**: Antiretroviral treatment; **BMI**: Body mass index; **CePReF** : Centre de Prise en charge, de Recherche et de Formation; **CIRBA** : Centre Intégré de Recherches Biocliniques d'Abidjan; **IeDEA** : International epidemiology Databases to Evaluate AIDS**; CKD**: Chronic kidney disease; **CKD-EPI**: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; **CHU** : Centre hospitalier universitaire ; **CHUSO**: Centre hospitalier universitaire Sylvanus Olympio; **eGFR**: estimated glomerular filtration rate; **HCV** : Hepatitis C virus ; **HIV** : Human immunodeficiency virus ; **HIVAN**: HIV-associated nephropathy; **MDRD**: Modification of Diet in Renal Disease; **PLHIV**: People living with HIV; **PY** : person-years ; **PYFU** : person-years of follow-up; **SBP**: systolic blood pressure; **UK**: United Kingdom ; **US** : United States

References

1. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. N Engl J Med. 14 déc 2017;377(24):2363‑74.

2. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. mars 2015;11(3):150‑60.

3. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 1 mars 2018;93(3):545‑59.

4. ElHafeez SA, Bolignano D, D'Arrigo G, Dounousi E, Tripepi G, Zoccali C. Prevalence and burden of chronic kidney disease among the general population and high-risk groups in Africa: a systematic review. BMJ Open. 1 janv 2018;8(1):e015069.

5. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. PLoS Med. mars 2015;12(3):e1001809.

6. Woolnough E, Hoy J, Cheng A, Walker R, Chrysostomou A, Woolley I, et al. Predictors of chronic kidney disease and utility of risk prediction scores in HIV-positive individuals. Aids. 24 août 2018;32(13):1829‑35.

7. Bukabau JB, Sumaili EK, Cavalier E, Pottel H, Kifakiou B, Nkodila A, et al. Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction. PloS One. 2018;13(3):e0193384.

8. Crowson CS, Atkinson EJ, Therneau TM. Assessing calibration of prognostic risk scores. Stat Methods Med Res. août 2016;25(4):1692‑706.

9. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. J Clin Epidemiol. févr 2015;68(2):134‑43.

10. WHO | Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents [Internet]. WHO. [cité 9 oct 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/

11. Kaboré NF, Poda A, Zoungrana J, Da O, Ciaffi L, Semdé A, et al. Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting. BMC Nephrol. déc 2019;20(1):1‑10.

12. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. APOL1 Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. J Am Soc Nephrol JASN. nov 2015;26(11):2882‑90.

13. Limou S, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. APOL1 kidney risk alleles: population genetics and disease associations. Adv Chronic Kidney Dis. sept 2014;21(5):426‑33.

14. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. A simple model for predicting incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. Clin Exp Nephrol. 1 avr 2011;15(2):242‑7.

15. Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM, Tien PC, Deeks SG, Grunfeld C, et al. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. AIDS Lond Engl. 1 juin 2014;28(9):1289‑95.

16. Sabin C, Smith C, Youle M, Lampe F, Bell D, Puradiredja D, et al. Deaths in the era of HAART: contribution of late presentation, treatment exposure, resistance and abnormal laboratory markers. Aids. janv 2006;20(1):67‑71.

17. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. N Engl J Med. 2006;14.

18. Interleukin-2 Therapy in Patients with HIV Infection. N Engl J Med. 2009;12.

19. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 1 juill 2016;16(7):797‑808.

20. Florkowski CM, Chew-Harris JS. Methods of Estimating GFR – Different Equations Including CKD-EPI. Clin Biochem Rev. mai 2011;32(2):75‑9.

21. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate. JAMA. 9 mai 2012;307(18):1941‑51.

22. Mogueo A, Echouffo-Tcheugui JB, Matsha TE, Erasmus RT, Kengne AP. Validation of two prediction models of undiagnosed chronic kidney disease in mixed-ancestry South Africans. BMC Nephrol. 4 juill 2015;16:94.

Table 1. Characteristics of the IeDEA West Africa collaboration cohorts

Country	Burkina Faso		Côte d'Ivoire		Togo		Côte d'Ivoire	
City	Bobo-Dioulasso		Abidjan		Lome		Abidjan	
Site	CHU Sourô Sanou		CEPREF		CHUSO		CIRBA	
Closing date	13/07/2018		05/05/2018		13/07/2018		02/07/2018	
No.	6764		9782		6066		5127	
Follow-up duration, years	4.8	[1.5-8.6]	3.4	[0.6-7.9]	2.8	[0.9-5.9]	4.1	[1.2-8.6]
Attrition at closing date, %	31.0		41.3		38.3		41.1	

Table 2. Characteristics of participants excluded and included in the analysis

	Excluded								**Included**	
	no creatinine measurement		no eGFR > 60		< 3 eGFR measurements or follow-up < 3 months		**Total excluded**			
no. participants	3809[a]		890[b]		7512[c]		12211[d]		15528[e]	
Sites										
CHU Sourô Sanou	411	10.8	124	13.9	1259	16.8	1794	14.7	4970	32.0
CEPREF	1135	29.8	243	27.3	2312	30.8	3690	30.2	6092	39.2
CHUSO	1146	30.1	421	47.3	3217	42.8	4784	39.2	1282	8.3
CIRBA	1117	29.3	102	11.5	724	9.6	1943	15.9	3184	20.5
Sex										
Male	1384	36.3	337	37.9	2539	33.8	4260	34.9	4554	29.3
Female	2424	63.6	553	62.1	4973	66.2	7950	65.1	10974	70.7
ART-naïve at entry										
No	524	13.8	96	10.8	902	12.0	1522	12.5	1862	12.0
Yes	1780	46.7	312	35.1	2904	38.7	4996	40.9	9501	61.2
Missing	1505	39.5	482	54.2	3706	49.3	5693	46.6	4165	26.8
Year at entry	2007	[2004-2011]	2012	[2009-2015]	2012	[2009-2015]	2011	[2007-2015]	2009	[2006-2012]
Age at entry	37.0	[30.9-44.1]	44.2	[36.5-51.8]	37.3	[31.0-44.6]	37.6	[31.3-45.1]	37.1	[31.1-44.1]
BMI at entry	20.3	[18.1-23.2]	19.1	[16.9-21.6]	19.7	[17.2-22.5]	19.8	[17.3-22.6]	20.5	[18.3-23.2]
Nadir CD4 count, cells/mm^3	116.0	[44.0-217.0]	126.0	[50.0-241.0]	153.0	[57.0-278.0]	144.0	[53.0-263.0]	186.0	[90.0-290.0]
no. visits			2195		10678		43480		164185	
Creatinine, µmol/L	-	-	168.0	[128.0-274.0]	70.7	[60.1-85.5]	77.9	[61.9-97.2]	70.7	[60.3-81.0]
eGFR, ml/min/1.73m²	-	-	34.8	[18.8-47.7]	100.3	[82.2-115.8]	93.4	[69.5-113.0]	99.0	[83.5-111.5]

[a]1023 and 169, [b]358 and 785, [c]3357 and 6676, [d]4738 and 9154, [e]9867 and 13287 available data for nadir CD4 and BMI; respectively

Table 3. Baseline characteristics of included participants by clinic

	CHU Sourô Sanou		CEPREF		CHUSO		CIRBA		Total		D:A:D Cohort	
no. participants	4970		6092		1282		3184		15528		17954	
Date of baseline visit, year	2009	[2007;2012]	2010	[2007;2012]	2011	[2010;2013]	2010	[2009;2012]	2010	[2008;2012]	2005	[2004;2007]
On ART												
No	997	20.1	1519	24.9	627	48.9	1633	51.3	4776	30.8	9837	54.8
Yes	3973	79.9	4573	75.1	655	51.1	1551	48.7	10752	69.2	8117	45.2
Sex												
Male	1333	26.8	1499	24.6	412	32.1	1310	41.1	4554	29.3	13130	73.1
Female	3637	73.2	4593	75.4	870	67.9	1874	58.9	10974	70.7	4824	26.9
Age, year	36.9	[31.1;43.9]	37.4	[31.6;44.2]	39.3	[33.4;46.3]	41.0	[34.6;47.8]	38.1	[32.1;45.1]	40	[34;47]
≤35	2039	41.0	2421	39.7	397	31.0	835	26.2	5692	36.7		
> 35 à ≤50	2398	48.2	2939	48.2	676	52.7	1746	54.8	7759	50.0		
>50 à ≤60	455	9.2	621	10.2	163	12.7	505	15.9	1744	11.2		
>60	78	1.6	111	1.8	46	3.6	98	3.1	333	2.1		
DFGe, ml/min/1.73m²	98.5	[84.4;111.6]	111.0	[93.9;120.9]	87.9	[75.6;102.5]	105.2	[89.5;115.9]	104.2	[87.1;116.5]	104	[90;120]
>60 à ≤70	380	7.6	306	5.0	195	15.2	194	6.1	1075	6.9		
>70 à ≤90	1323	26.6	949	15.6	488	38.1	623	19.6	3383	21.8		
>90	3267	65.7	4837	79.4	599	46.7	2367	74.3	11070	71.3		
Nadir CD4 count, cells/mm^3	178.0	[90.0;273.0]	191.0	[88.0;290.0]	167.0	[79.0;262.0]	230.0	[106.3;346.8]	186.0	[90.0;290.0]	290	[169;434]
≤200	1990	42.6	2848	47.5	420	40.5	896	56.5	6154	46.3		
>200	2679	57.4	3148	52.5	617	59.5	689	43.5	7133	53.7		
Body Mass Index, kg/m²	20.8	[18.6;23.6]	20.4	[18.3;23.0]	22.2	[19.6;25.0]	22.4	[19.8;25.7]	20.8	[18.6;23.5]		

Table 4. Follow-up characteristics

	CHU Sourô Sanou		CEPREF		CHUSO		CIRBA		Total		D:A:D Cohort	
no. participants	4970		6092		1282		3184		15528		17954	
Follow-up duration, years	6.7	[3.5;9.7]	6.0	[3.3;8.2]	4.7	[3.0;6.1]	6.1	[3.3;8.5]	6.0	[3.3;8.6]	6.1	
Frequency of renal assessment, per year	1.9	[1.8;2.3]	1.8	[1.4;2.1]	0.8	[0.7;1.1]	2.0	[1.8;2.2]	1.9	[1.5;2.2]	3	[2;4]
Creatinine, µmol/L	73.0	[64.0;83.0]	61.9	[53.0;79.6]	79.6	[70.7;88.4]	69.0	[57.5;83.1]	70.7	[60.3;81.0]		
eGFR, ml/min/1.73m²	94.3	[81.1;106.5]	105.4	[87.8;115.6]	86.6	[74.0;101.1]	100.5	[84.8;111.7]	99.0	[83.5;111.5]		
CKD												
Developed CKD	238	4.8	246	4.0	43	3.4	165	5.2	692	4.5	641	3.6
Incidence of CKD, per 1000 PYFU [95% CI]	7.5	[6.6;8.5]	6.8	[6.0;7.7]	7.5	[5.5;10.1]	9.2	[7.9;10.7]	7.6	[7.0;8.1]	6.2	[5.7;6.7]

Table 5. Risk score model outcomes

	CHU Sourô Sanou		CEPREF		CHUSO		CIRBA		Total		D:A:D Cohort	
Baseline score, median [IQR]	-2	[-5 to 4]	-2	[-5 to 0]	1	[-2 to 5]	-1	[-3 to 2]	-2	[-5 to 2]	-2	[-4 to 2]
Baseline score for those who developed CKD, median [IQR]	6	[1 to 11]	5	[-1 to 10]	8	[5 to 11]	7	[1 to 11]	6	[1 to 11]	10	[5 to 13]
CKD incidence, per 1000 PYFU [95% CI]												
Low (score < 0)	2.37	[1.79-3.15]	2.41	[1.89-3.07]	1.57	[0.59-4.17]	2.67	[1.89-3.77]	2.41	[2.05-2.83]	0.56	[0.38-0.75]
Medium (score 0-4)	7.05	[5.25-9.48]	9.58	[7.26-12.64]	3.98	[1.79-8.87]	10.56	[7.58-14.70]	8.29	[7.01-9.82]	4.67	[3.80-5.53]
High (score ≥ 5)	27.29	[23.20-32.10]	33.85	[28.53-40.18]	19.48	[13.85-27.41]	37.20	[30.52-45.35]	30.12	[27.33-33.19]	36.05	[32.86-39.23]
Incidence rate ratio [95% CI]												
Low (score < 0)	0.34	[0.22-0.51]	0.25	[0.17-0.36]	0.39	[0.11-1.39]	0.25	[0.16-0.41]	0.29	[0.23-0.37]	0.12	[0.08-0.18]
Medium (score 0-4)	1		1		1		1				1	
High (score ≥ 5)	3.87	[2.76-5.42]	3.53	[2.55-4.89]	4.89	[2.05-11.67]	3.52	[2.40-5.18]	3.63	[2.99-4.41]	7.73	[6.29-9.49]
Kaplan-Meier percent progressed at 5 years [95% CI]												
Low (score < 0)	0.78	[0.5-1.22]	0.95	[0.68-1.34]	0.8	[0.3-2.14]	0.85	[0.5-1.43]	0.87	[0.69-1.10]	0.19	[0.10-0.27]
Medium (score 0-4)	2.95	[1.98-4.39]	4.47	[3.19-6.26]	1.76	[0.71-4.34]	3.50	[2.21-5.52]	3.43	[2.76-4.27]	1.62	[1.19-2.05]
High (score ≥ 5)	13.54	[11.31-16.16]	16.75	[13.93-20.07]	9.21	[6.45-13.08]	17.44	[14.07-21.51]	14.57	[13.11-16.17]	15.33	[13.82-16.84]
aIRR per unit increase score [95% CI]	1.23	[1.20-1.26]	1.23	[1.21-1.26]	1.21	[1.15-1.28]	1.22	[1.19-1.25]	1.22	[1.21-1.24]	1.32	[1.31-1.34]

Table 6. Performance of the D:A:D risk score

	CHU Sourô Sanou		CEPREF		CHUSO		CIRBA		Total	
Discrimation										
C-statistics	0.81	[0.78-0.83]	0.81	[0.79-0.84]	0.79	[0.73-0.86]	0.81	[0.77-0.84]	0.80	[0.79-0.82]
	≥0	≥5	≥0	≥5	≥0	≥5	≥0	≥5	≥0	≥5
Sensitivity	79.8	61.3	73.6	53.2	90.7	76.7	80.6	59.4	78.5	59.0
Specificity	64.4	83.6	75.0	89.8	44.3	71.3	67.2	85.8	67.4	85.5
Calibration										
Calibration (O/E)										
Low (score < 0)	2.52	[1.90-3.34]	2.52	[1.98-3.21]	1.50	[0.56-3.99]	2.43	[1.72-3.44]	2.46	[2.09-2.88]
Medium (score 0-4)	0.64	[0.42-0.96]	0.16	[1.23-]	0.58	[0.16-2.06]	0.95	[0.59-1.53]	0.76	[0.60-0.95]
High (score ≥ 5)	0.41	[0.29-0.56]	0.47	[0.35-0.64]	0.40	[0.14-1.12]	0.45	[0.30-0.67]	0.42	[0.35-0.50]
Total	1.26	[1.11-1.43]	1.55	[1.37-1.76]	0.66	[0.49-0.89]	1.40	[1.20-1.63]	1.30	[1.21-1.40]

Table 7. Sensitivity analyses

	All (CKD-EPI)		All (MDRD) 15471		≥ 2010 6938		D:A:D Cohort	
Baseline score, median [IQR]	-2	[-5 to 2]	-1	[-5 to 4]	-2	[-5 to 2]	-2	[-4 to 2]
Baseline score for those who developed CKD, median [IQR]	6	[1 to 11]	5	[1 to 10]	7	[1 to 11]	10	[5 to 13]
CKD incidence, per 1000 PYFU [95% CI]								
Low (score < 0)	2.41	[2.05-2.83]	2.94	[2.51-3.45]	2.57	[1.94-3.41]	0.56	[0.38-0.75]
Medium (score 0-4)	8.29	[7.01-9.82]	8.43	[7.28-9.76]	10.08	[7.64-13.31]	4.67	[3.80-5.53]
High (score ≥ 5)	30.12	[27.33-33.19]	28.35	[25.94-30.98]	38.70	[33.08-45.28]	36.05	[32.86-39.23]
Incidence rate ratio [95% CI]								
Low (score < 0)	0.29	[0.23-0.37]	0.35	[0.28-0.43]	0.05	[0.17-0.38]	0.12	[0.08-0.18]
Medium (score 0-4)							1	
High (score ≥ 5)	3.63	[2.99-4.41]	3.36	[2.83-3.99]	3.62	[2.79-5.28]	7.73	[6.29-9.49]
Kaplan-Meier percent progressed at 5 years [95% CI]								
Low (score < 0)	0.87	[0.69-1.10]	1.18	[0.95-1.47]	1.26	[0.9-1.75]	0.19	[0.10-0.27]
Medium (score 0-4)	3.43	[2.76-4.27]	3.30	[2.71-4.02]	4.28	[3.13-5.84]	1.62	[1.19-2.05]
High (score ≥ 5)	14.57	[13.11-16.17]	13.92	[12.65-15.30]	17.66	[15.09-20.62]	15.33	[13.82-16.84]
aIRR per unit increase score [95% CI]	1.22	[1.21-1.24]	1.21	[1.19-1.22]	1.22	[1.20-1.25]	1.32	[1.31-1.34]
C-statistics	0.80	[0.79-0.82]	0.78	[0.76-0.80]	0.81	[0.79-0.84;)		

Supplementary table 1. Models for risk score for CKD : full risk score and short risk score (provided by Mocroft at al.)

Characteristic	Subcategory	Full Risk Score Model		Example of Calculation for Full Risk Score Model		Short Risk Score Model (Unknown Cardiovascular Risk)	
		Exact Coefficient	Coefficient to Use in Risk Score Calculation	Characteristic	Contribution	Exact Coefficient	Coefficient to Use in Short Risk Score Calculation
Intercept[1]		−6.2406	0			−6.2059	
HIV exposure	Not intravenous drug user	0		X	0	0	
	Intravenous drug user	0.6556	2			0.6481	2
Hepatitis C coinfection	Negative	0		X	0	0	
	Positive	0.3395	1			0.3288	1
Age (years)	≤35	0				0	
	>35 to ≤50	1.0813	4	X	4	1.1114	4
	>50 to ≤60	2.0276	7			2.1166	7
	>60	2.7841	10			2.9537	10
Baseline eGFR (ml/min/1.73 m^2)	>60 to ≤70	1.6475	6	X	6	1.6254	6
	>70 to ≤90	0				0	
	>90	−1.6365	−6			−1.6242	−6
Gender	Male	0				0	
	Female	0.3982	1	X	1	0.3701	1
Nadir CD4 count (cells/mm^3)	≤200	0				0	
	>200	−0.2848	−1	X	−1	−0.2931	−1
Hypertension[2]	No	0		X	0		
	Yes	0.2386	1				
Prior CVD[2]	No	0		X	0		
	Yes	0.4097	1				
Diabetes[2]	No	0					
	Yes	0.5764	2	X	2		

* Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, et al. Development and validation of a risk score for chronic kidney disease in HIV infection using prospective cohort data from the D:A:D study. *PLoS Med*. 2015;12(3):e1001809.

Partie V : Synthèse et discussion

De la fréquence de la maladie rénale chronique chez les PVVIH en Afrique subsaharienne

La fréquence de la maladie rénale chronique (MRC) chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en Afrique subsaharienne varie d'une étude à l'autre du fait de la multiplicité des équations et des définitions utilisées (11). Pour une meilleure comparabilité des études, le K/DOQI (*Kidney Disease Quality Outcome Initiative*) a donné une définition et une classification de la MRC, qui font office de référence actuellement (12,13). Le K/DOQI définit la MRC par la présence d'une atteinte rénale avec répercussion sur la santé ou d'un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) <60 ml/min/1,73m², persistant au-delà de trois mois. Les équations recommandées pour l'estimation du DFG sont le CKD-EPI et le MDRD. La MRC est classée en 5 stades de gravité croissante (1 ; 2 ; 3a ; 3b ; 4 ; 5). Dans les études épidémiologiques, il n'est pas toujours possible de rechercher toutes les atteintes rénales et la définition de la MRC est basée sur le DFGe et/ou la protéinurie. Le DFGe <60 ml/min/1,73m² correspond aux stades 3a à 5 de la MRC et à la terminologie : insuffisance rénale chronique (IRC), en français. Une méta-analyse à partir de données sur la MRC définie à la fois sur la base d'une seule mesure (sans une deuxième mesure de confirmation au bout de trois mois) et d'au moins deux mesures du DFGe, a estimé la prévalence de la MRC (3a -5) chez les PVVIH dans différentes régions du monde (11). Avec les équations du CKD-EPI et du MDRD, on avait respectivement 4,8% et 6,4% de MRC chez les PVVIH dans le monde. Pour le continent africain, cette prévalence était respectivement de 7% et 7,9%. En Afrique subsaharienne, elle variait respectivement de 2,3% et 3,2% en Afrique australe à 9,2% et 14,6% en Afrique de l'Ouest. Dans notre étude sur la cohorte HDJ-1, la prévalence de la MRC était de 0,5%. Cette prévalence était un peu plus basse que celle trouvée au Burundi, 1,7% et beaucoup plus basse que celle observée au Nigéria, 9,3% (101,102). Dans une étude conduite au Royaume-Unis, la prévalence de la MRC était 4,3% chez les PVVIH originaires de l'Afrique de l'Ouest. La faible prévalence de la MRC dans notre étude pourrait être liée à un biais de sélection dans notre processus de recrutement des patients, qui a conduit à une sous-représentation des patients ayant des troubles rénaux, étant donnée la forte mortalité associée aux atteintes rénales (7,71). En effet, nous n'avons analysé que des données de patients qui ont survécu jusqu'à l'initiation du traitement ARV, et qui ont été suivis suffisamment longtemps pour avoir au moins deux mesures de la

créatininémie sous ARV, sachant que cette mesure était effectuée en moyenne tous les six mois dans notre cohorte. De plus dans l'étude nigériane, la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) était de 45,7% contre 8,6% dans notre étude, alors que l'HTA est connue pour être une des premières causes de MRC (103). La plupart des études conduites en Afrique ont estimé la prévalence de la MRC à partir d'une seule mesure du DFGe. L'absence d'une deuxième mesure qui indique une altération persistance du DFG ne permet pas de prendre en compte le caractère chronique de la pathologie. Malgré tout, avec cette définition, les prévalences que nous avons trouvées au Burkina Faso (cohorte HDJ-1 et cohorte HDJ-2) ne dépassent pas les 3% et restent inférieures à celle de la région ouest africaine, notamment au Ghana et au Nigéria. Au Ghana, la prévalence du DFGe<60 ml/min/1,73m² chez les PVVIH était de 13,7% (104). Pour le Nigeria, cette prévalence allait de 16,3% à 24% (105,106). Par contre, la prévalence observée au Burkina Faso était comparable à celles de certains pays de l'Afrique australe et de l'Est. Dans une étude incluant des patients du Zimbabwe et de l'Ouganda, on avait une prévalence de 3,1% (107). Au Rwanda, cette prévalence était de 2,7% (108). La prévalence de la MRC estimée en Afrique de l'Ouest est basée essentiellement sur des données du Nigéria et de quelques données du Ghana.

Quant à l'incidence de la MRC chez les PVVIH, à notre connaissance, nous sommes les premiers à l'avoir estimé dans une cohorte africaine sur la base de la définition du K/DOQI (DFGe<60 ml/min/1,73m² à deux mesures consécutives espacées d'au moins trois mois). Au cours du traitement ARV de deuxième ligne dans la cohorte 2LADY, l'incidence annuelle de la MRC était de 4,8 [2,2 – 10,7]‰ au Cameroun, 4,3 [0,6 – 30,3]‰ au Burkina Faso et de 114 [59,3 – 219,2]‰ au Sénégal. La plus forte incidence au Sénégal pourrait être liée à la plus forte prévalence de l'HTA dans la cohorte, étant donné le lien étroit qu'il y a entre ces deux pathologies (103). Au début de l'étude 2LADY, alors qu'au Cameroun et au Burkina Faso, on avait respectivement 6,1% et 8,5% d'hypertendus, au Sénégal, la prévalence de l'HTA était de 17,2%. Dans les études menées dans la cohorte de l'HDJ sur des patients ayant initié leur traitement ARV au sein de l'HDJ (tous les transferts entrant sous ARV ont été exclus), l'incidence annuelle de la MRC était de 1,9 [1,3 – 2,7]‰ quand elle était mesurée à partir du début du traitement ARV (cohorte HDJ-1) (109). Quand les visites pré-ARV étaient prises en compte, l'incidence passait à 5,7 [3,4 – 9,7]‰ (cohorte HDJ-2). De même, dans la

cohorte IeDEA où toutes les visites (avec et sans traitement ARV) étaient prises en compte, on avait une incidence annuelle de la MRC de 7,5 [6,6 – 8,5]‰ pour le site du Burkina Faso (données IeDEA) et de 7,6 [7,0-8,1] ‰ pour l'ensemble de la cohorte regroupant les 4 sites. Ces observations confirment l'effet bénéfique du traitement ARV sur la fonction rénale chez les PVVIH.

Des facteurs de risque de la maladie rénale chronique chez les PVVIH d'Afrique subsaharienne

Les facteurs de risque spécifiques à l'infection à VIH qui sont couramment décrits, tels que l'immunodépression sévère (taux de CD4 <200 cellules/µl) et l'exposition au ténofovir disoproxil fumarate (TDF) ont été retrouvés dans nos travaux. L'effet délétère du TDF sur l'évolution de la fonction rénale, était plus accentué au cours de la première année de traitement. Les niveaux de perte n'étaient pas cliniquement significatifs et se voyaient surtout chez les patients qui démarraient le traitement avec une fonction rénale normale (78,109); et cet effet était potentialisé par l'adjonction d'un inhibiteur de protéase (79,109). Les lésions rénales induites par le TDF sont de type dysfonctions tubulaires proximales peu sévères et réversibles à l'arrêt du traitement (17,110). Les complications sévères telles que le syndrome de Fanconi sont rares (111,112). Dans la cohorte 2LADY, à la visite initiale, on avait paradoxalement une meilleure fonction rénale chez les patients qui présentaient une immunodépression sévère (taux de CD4<200 cellules/µl) et une charge virale élevée (≥5 log/ml). Une hypothèse pour expliquer cette association paradoxale pourrait être un biais de sélection. Parmi les patients les plus fragiles sur le plan immuno-virologique, seuls les plus robustes sur le plan rénal auraient survécu et auraient été inclus dans l'essai 2LADY. Dans la cohorte 2LADY, nous avons en effet inclus des patients qui avaient survécu dans un premier temps à la période pré-ARV pour pouvoir bénéficier du traitement de première ligne, puis qui ont survécu sur une durée médiane de 4,3 ans sous ARV de première ligne. Au cours de ce long processus de sélection, il se pourrait que les patients à la fois les plus immunodéprimés et les plus fragiles sur le plan rénal n'aient pas survécu car les atteintes rénales sont associées à forte mortalité, que ce soit avant ou pendant le traitement ARV (7,71,113).

En ce qui concerne les facteurs de risque communs, nous avons confirmé l'effet délétère de l'HTA, de l'hyperglycémie (proxy du diabète dans nos travaux) et du vieillissement sur la fonction rénale. Dans notre première étude sur l'incidence de la MRC dans la cohorte HDJ-1, chez les patients hypertendus et chez ceux âgés de 40 ans et plus, il y avait quatre fois plus de risque de survenue d'une MRC (109). La perte physiologique de la fonction rénale à partir de 40 ans est bien décrite ; elle représente une perte physiologique d''environ 1 ml/min/1,73m² par an (45,61). L'HTA, de même que le diabète, provoque des lésions microvasculaires au niveau des reins qui vont aboutir à terme à la MRC (103,114). Au cours du traitement ARV de deuxième ligne dans la cohorte 2LADY, une glycémie initiale élevée était associée à une moins bonne évolution du DFGe.

De la distribution des allèles à risque du gène APOL1 chez les PVVIH d'Afrique subsaharienne

Notre étude est la première à s'intéresser à la prévalence des variants à risque du gène *APOL1* chez les PVVIH en Afrique de l'Ouest et au Cameroun. Dans des études précédentes en population générale au Cameroun, les prévalences de G1 et G2 variaient respectivement de 0,8 à 16,4% et de 3,3 à 12,3% (27). Au Sénégal, on avait une prévalence de 5% pour G1 et 20% pour G2 (27). Aucune étude n'avait été faite sur *APOL1* au Burkina Faso. Sur l'ensemble des données de génotypage de APOL1 réalisé à Bobo-Dioulasso (cohorte HDJ-2 + données HDJ de la cohorte 2LADY), on a une prévalence de 13,6% pour G1 et de 10,4%, pour G2. Dans un autre pays de l'Afrique centrale, la République Démocratique du Congo (RDC), les prévalences de G1 et G2 dans une cohorte d'enfants infectés par le VIH, étaient respectivement de 13,5% et 9,6% (115). Ces prévalences sont proches de celles que nous avons trouvées au Cameroun (8,7% et 8,9% respectivement pour G1 et G2). En Afrique de l'Ouest, en population générale au Ghana, les prévalences de G1 et G2, variaient respectivement de 11,4% à 43% et de 11% à 21,4% (27). Ces prévalences allaient de 38% à 49% pour G1 et de 8 à 17% pour G2 au Nigeria (27). Les prévalences de G2 trouvées dans notre étude au Burkina Faso (10,4%) et au Sénégal (15,5%) sont comparables à celles trouvées en population générale en Afrique de l'Ouest. Par contre la prévalence de G1 au Nigéria est supérieure à celle observée dans notre

étude, de même qu'à celles observées dans tous les autres pays de la région. De façon globale, les prévalences des allèles à risque du gène *APOL1* que nous avons trouvées chez les PVVIH sont comparables à celles de la population générale de la région. Notre étude confirme ainsi la plus grande fréquence des allèles à risque de *APOL1*, surtout G1, en Afrique de l'Ouest par rapport à l'Afrique centrale.

Très peu de données existent sur la prévalence du génotype à haut risque (HR) de *APOL1* en Afrique. Dans une population pédiatrique en RDC, la prévalence du génotype HR était de 5,7% chez les PVVIH contre 7% en population générale (115). Nos résultats sont comparables à ceux de la RDC. Cependant, ils restent inférieurs au 23% de portage du génotype HR observé chez les Igbo au Nigéria (116). A ce jour, le Nigeria est le pays où l'on observe les fréquences les plus élevées des allèles à risques et du génotype HR de *APOL1*. Malgré les études menées dans plusieurs groupes ethniques du pays tels que les Yoruba, les Esan et les Igbo, ces prévalences restent constantes (27,117). Cette particularité du Nigéria vis-à-vis du gène *APOL1* reste à élucider.

De l'apport des tests génétiques dans la prédiction de la maladie rénale chronique chez les PVVIH d'Afrique subsaharienne

A ce jour, les plus fortes associations entre un gène et des lésions rénales ont été retrouvées entre APOL1 et les glomérulopathies non diabétiques de type hyalinose segmentaire et focale (HSF) (avec et sans collapsus) dans les populations Afro-Américaine et Sud-Africaine. Le génotype à haut risque du gène APOL1 est associé à l'HIVAN avec des odds ratio allant de 29 à 89 (21,23). En population générale, il est associé à la HSF primaire et à l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale d'origine hypertensive avec des odds ratio respectifs de 17 et 7 (21,118). Avec les traitements ARV, l'HIVAN a presque disparu, réduisant ainsi l'intérêt de sa prédiction (119). Mais des auteurs ont montré que, chez les PVVIH d'origine noire africaine souffrant de néphropathies non HIVAN, le génotype à haut risque de APOL1 était associé à presque trois fois plus de risque d'évolution vers l'IRC terminale (91). Parmi ces néphropathies non HIVAN, on avait la maladie rénale à complexe immunitaire liée au VIH ou HIVICK (HIV-immune-complex kideney disease) (74,75,120). L'HIVICK est de plus en plus décrite malgré le traitement ARV et il serait intéressant d'étudier sa

relation avec le gène APOL1. Nous avons trouvé quelques études qui ont mis en évidence un déclin rapide du DFGe associé au génotype à haut risque de APOL1. Mais dans toutes ces études, le niveau de déclin était très faible pour avoir un impact clinique réel (26,121,122). Dans notre étude, il n'y avait pas de différence dans l'évolution du DFGe selon le génotype de APOL1.

En ce concerne le gène GSTM1 et le trait drépanocytaire, des études supplémentaires doivent être menées dans les populations de PVVIH. L'association entre le portage de l'allèle null de GSTM1 et des événements rénaux, n'a été mise en évidence que chez les Afro-Américains suivis pour HTA et maladie rénale (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension* (AASK)) (35,94). Il s'agit d'une population très particulière et les résultats ne sont pas forcément extrapolables à la population des PVVIH d'origine noire africaine. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une relation entre le portage de l'allèle null de GSTM1 et le DFGe. Pour le trait drépanocytaire, nous avons mis en évidence une moins bonne évolution du DFGe au cours du traitement ARV de deuxième ligne. Les études conduites en population générale aux Etat-Unis montrent un risque élevé d'atteintes rénales associé au trait drépanocytaire (36,95), tandis que celles conduites en Afrique ne montrent pas d'association entre trait drépanocytaire et fonction rénale (97,98). La relation entre drépanocytose et atteintes rénales est clairement établie de nos jours, mais celle entre trait drépanocytaire et atteintes rénales, reste à établir (45).

De la prévention et la prise en charge de la maladie rénale chronique chez les PVVIH d'Afrique subsaharienne

Les traitements ARV ont largement montré leur efficacité dans la réduction de la morbidité et la mortalité globales liées au sida (19,119). Ils demeurent de nos jours, un rempart contre certaines complications rénales sévères chez les PVVIH. Même si des complications rénales ont été associées à l'utilisation de certaines molécules, il y a un développement continu des ARV et des molécules de moins en toxiques sont mises sur le marché. L'indinavir par exemple, qui était associé à des calculs rénaux, n'est plus utilisé (123). Parmi les molécules couramment utilisées actuellement, c'est le TDF

qui est la plus citée pour sa néphrotoxicité et il s'agit d'une toxicité qui est le plus souvent réversible à l'arrêt de la molécule (110). Mieux, il existe aujourd'hui le ténofovir alafenamide (TAF) qui est une pro-drogue moins néphrotoxique que le TDF (124). Un autre volet important dans la prévention de la MRC chez les PVVIH est une bonne prise en charge des comorbidités non infectieuses telles que l'HTA et le diabète. Ces deux comorbidités constituent la première cause de MRC en population générale et leurs prévalences sont en constante augmentation dans les cohortes de PVVIH en Afrique subsaharienne (125,126). Dans la cohorte 2LADY où la prévalence de l'HTA était deux fois plus élevée au Sénégal par rapport au Burkina Faso et au Cameroun, l'incidence de la MRC y était beaucoup plus élevée aussi. Il existe aussi dans la région, de nombreuses comorbidités infectieuses associées à des complications rénales. Les plus connues sont les hépatites virales B et C, la tuberculose et la bilharziose, qui doivent aussi faire l'objet d'une prise en charge adéquate (82).

Les données de la cohorte IeDEA Afrique de l'Ouest nous ont permis de valider un score de risque de la MRC chez les PVVIH de la région. Il s'agit d'un score développé par Mocroft sur les données de l'étude D:A:D pour les PVVIH occidentaux (32). Nous avons trouvé que ce score était valable aussi pour les PVVIH Africains. Pour un score >0, la probabilité de développer une MRC au cours du suivi, était de 80 [79 ; 82]%. L'utilisation de ce score prédictif pourra aider les cliniciens à identifier les patients à risque et leur proposer un suivi rénal rapproché.

La plupart des pays de l'Afrique subsaharienne sont des pays à ressources limitées où il n'y a pas suffisamment d'infrastructures sanitaires et de spécialistes pour la prise en charge adéquate des maladies rénales (28,31). L'accent doit être mis sur la prévention afin d'éviter la survenue de l'insuffisance rénale terminale dont la prise en charge, qui passe par la dialyse ou la transplantation rénale, est lourde et couteuse. Une séance de dialyse coûte environ 100 dollars US au Nigeria et le coût annuel de la dialyse pour un patient en Afrique est estimé entre 8 000 et 12 000 dollars US (29). Les gouvernements des pays de l'Afrique subsaharienne doivent accorder dans leurs programmes, une place importante à la formation des ressources humaines, à la construction et équipement des infrastructures sanitaires afin de mieux lutter contre les maladies en général et les maladies rénales en particulier.

Forces et limites de nos travaux

Notre travail donne pour la première fois, l'incidence de la maladie rénale chronique (MRC), telle que définie par le K/DOQI, dans des cohortes de PVVIH en Afrique. Il est aussi le premier à estimer la prévalence des variants à risque du gène *APOL1* chez les PVVIH en Afrique de l'Ouest, région où l'on rencontre les plus fortes prévalences de ces variants à risque. Nous avons validé pour la première fois, en Afrique, un score prédictif de la MRC chez les PVVIH, que les cliniciens pourraient s'approprier pour améliorer leur pratique. L'ensemble de ces résultats aiderons à mieux cerner la question des atteintes rénales chez les PVVIH en Afrique subsaharienne et à définir des stratégies adéquates pour la lutte.

Notre travail comporte aussi des limites parmi lesquelles, l'irrégularité dans les cohortes, de données telles que la protéinurie, la charge virale VIH et les hépatites virales B et C, qui sont pourtant des variables importantes décrites dans les études sur les atteintes rénales chez les PVVIH. Nous ne pouvons pas non plus exclure un biais de sélection dans nos estimations de la fréquence de la MRC, du fait de nos critères d'inclusion qui amenait à ne retenir que les patients qui étaient suivis dans les cohortes sur une longue période. Enfin, nous avons manqué de puissance pour évaluer vraiment l'impact du génotype à haut risque de *APOL1* sur la fonction rénale, du fait de la surestimation de la fréquence de ce génotype dans le calcul de la taille de nos échantillons. En effet, au regard des fortes prévalences observées au Nigéria (23% en population générale), nous avions estimé la prévalence du génotype à haut risque à 20% dans nos cohortes, pour nous retrouver finalement avec une prévalence <6%, toutes cohortes confondues.

Conclusion

A l'image de ce qui est observé en population générale, les fréquences les plus élevées de maladie rénale chronique chez les PVVIH sont retrouvées en Afrique de l'Ouest. Toutefois, la plupart des données de la région proviennent du Nigeria et quelques fois du Ghana. Il y a nécessité de mener des études dans les autres pays de la région pour mieux cerner cette problématique. Notre étude confirme les fréquences plus élevées des allèles à risque du gène *APOL1* en Afrique de l'Ouest par rapport à l'Afrique centrale. Cela nous paraît un élément important à prendre en compte dans la compréhension du surrisque rénal chez les Africains de l'Ouest même si dans notre

étude, nous avons manqué de puissance pour évaluer la relation entre le génotype à haut risque et les atteintes rénales. Les facteurs de risque des complications rénales chez les PVVIH de l'Afrique de l'Ouest et du Centre, que nous avons trouvés sont pratiquement les mêmes que ceux observés dans les autres cohortes de PVVIH. L'âge n'étant pas un facteur modifiable, les actions de luttes doivent être centrées sur la prise en charge adéquate de l'hypertension artérielle et du diabète. En ce qui concerne les facteurs de risque comme l'immunodépression sévère (taux de lymphocytes T CD4<200 cellules/µl) et la prise concomitante de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et de lopinavir/ritonavir, la mise sous ARV sans délai et le développement de molécules moins néphrotoxiques, permettront de juguler cela. Au regard du contexte de rareté de ressources qui caractérise la majorité des pays de l'Afrique subsaharienne, la détection précoce des patients à risque rénal doit être encouragée à travers l'utilisation d'outils de prédiction performants comme le score de risque développé par Mocroft. Le trait drépanocytaire (hétérozygote A/S) était associé à une moins bonne évolution du débit de filtration glomérulaire estimé et cette autre piste génétique mérite d'être explorée d'avantage, au regard de la prévalence de l'hémoglobine S en Afrique subsaharienne.

Références bibliographiques

1. McManus H, O'Connor CC, Boyd M, Broom J, Russell D, Watson K, et al. Long-Term Survival in HIV Positive Patients with up to 15 Years of Antiretroviral Therapy. Polis MA, éditeur. PLoS ONE. 7 nov 2012;7(11):e48839.

2. Gallant J, Hsue PY, Shreay S, Meyer N. Comorbidities Among US Patients With Prevalent HIV Infection-A Trend Analysis. J Infect Dis. 19 2017;216(12):1525-33.

3. UNAIDS data 2019 [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf

4. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A, et al. Missense mutations in the *APOL1* gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. Hum Genet. sept 2010;128(3):345-50.

5. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int. nov 2015;88(5):950-7.

6. Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH, Patel UD. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2016;31(6):868-74.

7. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CCJ, Rompalo AM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1 févr 2003;32(2):203-9.

8. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Goozé L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 oct 2004;39(8):1199-206.

9. Fabian J, Naicker S. HIV and kidney disease in sub-Saharan Africa. Nat Rev Nephrol. oct 2009;5(10):591-8.

10. Abene EE, Gimba ZM, Agbaji OO, Agaba EI. Prevalence of chronic kidney disease among antiretroviral naïve human immunodeficiency virus-infected patients. Sahel Med J. 1 janv 2018;21(1):42.

11. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. PloS One. 2018;13(4):e0195443.

12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. févr 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

13. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl. janv 2013;3(1):19-62.

14. Mallipattu SK, Wyatt CM, He JC. The New Epidemiology of HIV-Related Kidney Disease. J AIDS Clin Res. 2012;Suppl 4:001.

15. Gilead 2006 Annual Report [Internet]. 2016 [cité 3 mars 2016]. Disponible sur: http://www.gilead.ca/AR2006/hiv_aids.php

16. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. AIDS Lond Engl. 24 août 2014;28(13):1903-10.

17. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. Am J Kidney Dis. 1 mai 2011;57(5):773-80.

18. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS Lond Engl. 17 juill 2010;24(11):1667-78.

19. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet Lond Engl. 26 juill 2008;372(9635):293-9.

20. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. juill 2015;66(1 Suppl 1):Svii, S1-305.

21. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. *APOL1* genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. J Am Soc Nephrol JASN. nov 2011;22(11):2129-37.

22. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. mars 2018;93(3):545-59.

23. Kasembeli AN, Duarte R, Ramsay M, Mosiane P, Dickens C, Dix-Peek T, et al. *APOL1* Risk Variants Are Strongly Associated with HIV-Associated Nephropathy in Black South Africans. J Am Soc Nephrol JASN. nov 2015;26(11):2882-90.

24. Limou S, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. *APOL1* kidney risk alleles: population genetics and disease associations. Adv Chronic Kidney Dis. sept 2014;21(5):426-33.

25. Limou S, Dummer P, Nelson GW, Kopp JB, Winkler CA. APOL1 Toxin, Innate Immunity and Kidney Injury. Kidney Int. juill 2015;88(1):28-34.

26. Estrella MM, Li M, Tin A, Abraham AG, Shlipak MG, Penugonda S, et al. The association between *APOL1* risk alleles and longitudinal kidney function differs by HIV viral suppression status. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2015;60(4):646-52.

27. Cooper A, Ilboudo H, Alibu VP, Ravel S, Enyaru J, Weir W, et al. *APOL1* renal risk variants have contrasting resistance and susceptibility associations with African trypanosomiasis. Tishkoff S, éditeur. eLife. 24 mai 2017;6:e25461.

28. Ashuntantang G, Osafo C, Olowu WA, Arogundade F, Niang A, Porter J, et al. Outcomes in adults and children with end-stage kidney disease requiring dialysis in sub-Saharan Africa: a systematic review. Lancet Glob Health. 2017;5(4):e408-17.

29. Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. Adv Chronic Kidney Dis. mai 2010;17(3):215-24.

30. El Matri A. ESRD management in Africa during the last decade. Clin Nephrol. 2015;83(7 Suppl 1):11-3.

31. Pozo ME, Leow JJ, Groen RS, Kamara TB, Hardy MA, Kushner AL. An overview of renal replacement therapy and health care personnel deficiencies in sub-Saharan Africa. Transpl Int. 2012;25(6):652-7.

32. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. Development and Validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV Infection Using Prospective Cohort Data from the D:A:D Study. PLoS Med [Internet]. mars 2015 [cité 14 mai 2018];12(3). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380415/

33. Woolnough E, Hoy J, Cheng A, Walker R, Chrysostomou A, Woolley I, et al. Predictors of chronic kidney disease and utility of risk prediction scores in HIV-positive individuals. Aids. 24 août 2018;32(13):1829-35.

34. WHO | Data and statistics [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/hiv/data/en/

35. Bodonyi-Kovacs G, Ma JZ, Chang J, Lipkowitz MS, Kopp JB, Winkler CA, et al. Combined Effects of GSTM1 Null Allele and *APOL1* Renal Risk Alleles in CKD Progression in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial. J Am Soc Nephrol JASN. oct 2016;27(10):3140-52.

36. Naik RP, Irvin MR, Judd S, Gutiérrez OM, Zakai NA, Derebail VK, et al. Sickle Cell Trait and the Risk of ESRD in Blacks. J Am Soc Nephrol JASN. juill 2017;28(7):2180-7.

37. Dwyer-Lindgren L, Cork MA, Sligar A, Steuben KM, Wilson KF, Provost NR, et al. Mapping HIV prevalence in sub-Saharan Africa between 2000 and 2017. Nature. juin 2019;570(7760):189-93.

38. Sousa JD, Temudo MP, Hewlett BS, Camacho RJ, Müller V, Vandamme A-M. Male Circumcision and the Epidemic Emergence of HIV-2 in West Africa. PloS One. 2016;11(12):e0166805.

39. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet Lond Engl. 19 juill 2014;384(9939):258-71.

40. Girard P-M. VIH. Rueil-Malmaison: Doin; 2011.

41. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell Binding and Entry. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. août 2012 [cité 2 oct 2019];2(8). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405824/

42. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ». 2018;57.

43. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15) [Internet]. [cité 3 oct 2019]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1

44. Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy. Geneva: World Health Organization; . [Internet]. 2017 [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK475977/

45. Bomback AS, Gilbert SJ, Perazella MA, Tonelli M, Weiner DE, National Kidney Foundation. National Kidney Foundation's primer on kidney diseases. 2018.

46. Shannon JA, Smith HW. THE EXCRETION OF INULIN, XYLOSE AND UREA BY NORMAL AND PHLORIZINIZED MAN. J Clin Invest. juill 1935;14(4):393-401.

47. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, Gaspari F, Mariat C, Cavalier E, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: How to measure glomerular filtration rate with iohexol? Clin Kidney J. oct 2016;9(5):682-99.

48. Soveri I, Berg UB, Björk J, Elinder C-G, Grubb A, Mejare I, et al. Measuring GFR: A Systematic Review. Am J Kidney Dis. 1 sept 2014;64(3):411-24.

49. Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell MF, éditeurs. Campbell-Walsh urology: editor-in-chief, Alan J. Wein ; [editors, Louis R. Kavoussi ... et al.]. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. 4 p.

50. Sterner G, Frennby B, Mansson S, Nyman U, Van Westen D, Almén T. Determining « true » glomerular filtration rate in healthy adults using infusion of inulin and comparing it with values obtained using other clearance techniques or prediction equations. Scand J Urol Nephrol. 2008;42(3):278-85.

51. Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. Nat Rev Nephrol. févr 2017;13(2):104-14.

52. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.

53. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 16 mars 1999;130(6):461-70.

54. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. Clin Chem. avr 2007;53(4):766-72.

55. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 5 mai 2009;150(9):604-12.

56. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. Nephrol Dial Transplant. juin 2014;29(6):1195-203.

57. van Deventer HE, George JA, Paiker JE, Becker PJ, Katz IJ. Estimating Glomerular Filtration Rate in Black South Africans by Use of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations. Clin Chem. 1 juill 2008;54(7):1197-202.

58. Eastwood JB, Kerry SM, Plange-Rhule J, Micah FB, Antwi S, Boa FG, et al. Assessment of GFR by four methods in adults in Ashanti, Ghana: the need for an eGFR equation for lean African

populations. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. juill 2010;25(7):2178-87.

59. Wyatt CM, Schwartz GJ, Owino Ong'or W, Abuya J, Abraham AG, Mboku C, et al. Estimating Kidney Function in HIV-Infected Adults in Kenya: Comparison to a Direct Measure of Glomerular Filtration Rate by Iohexol Clearance. Bochud M, éditeur. PLoS ONE. 8 août 2013;8(8):e69601.

60. Bukabau JB, Sumaili EK, Cavalier E, Pottel H, Kifakiou B, Nkodila A, et al. Performance of glomerular filtration rate estimation equations in Congolese healthy adults: The inopportunity of the ethnic correction. Bjornstad P, éditeur. PLOS ONE. 2 mars 2018;13(3):e0193384.

61. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis. juill 2010;17(4):302-7.

62. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner J-A, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. Lancet Lond Engl. 21 oct 2017;390(10105):1888-917.

63. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. J Am Soc Nephrol JASN. juill 2016;27(7):2135-47.

64. Chapter 1: CKD in the General Population. Am J Kidney Dis. mars 2018;71(3):S9-30.

65. Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. Lancet Lond Engl. 3 mars 2012;379(9818):815-22.

66. Jager KJ, Fraser SDS. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 1 avr 2017;32(suppl_2):ii121-8.

67. Murray CJL, Barber RM, Foreman KJ, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. The Lancet. nov 2015;386(10009):2145-91.

68. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Lond Engl. 8 oct 2016;388(10053):1459-544.

69. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet Lond Engl. 20 juill 2013;382(9888):260-72.

70. Mocroft A, Neuhaus J, Peters L, Ryom L, Bickel M, Grint D, et al. Hepatitis B and C co-infection are independent predictors of progressive kidney disease in HIV-positive, antiretroviral-treated adults. PloS One. 2012;7(7):e40245.

71. Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. nov 2010;56(5):872-82.

72. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. mars 2015;11(3):150-60.

73. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 23 mars 2012;12:234.

74. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology, and epidemiology in the era of antiretroviral therapy. Semin Nephrol. nov 2008;28(6):513-22.

75. Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. Nat Rev Nephrol. mai 2016;12(5):291-300.

76. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection: AIDS. avr 2012;26(7):867-75.

77. Zhao Y, Zhang M, Shi CX, Zhang Y, Cai W, Zhao Q, et al. Renal Function in Chinese HIV-Positive Individuals following Initiation of Antiretroviral Therapy. PloS One. 2015;10(8):e0135462.

78. De Waal R, Cohen K, Fox MP, Stinson K, Maartens G, Boulle A, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate over time in South African HIV-1-infected patients receiving tenofovir: a retrospective cohort study. J Int AIDS Soc. 10 avr 2017;20(1):21317.

79. Bagnis CI, Stellbrink H-J. Protease Inhibitors and Renal Function in Patients with HIV Infection: a Systematic Review. Infect Dis Ther. 8 janv 2015;

80. Pruvost A, Negredo E, Théodoro F, Puig J, Levi M, Ayen R, et al. Pilot pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF): investigation of systemic and intracellular interactions between TDF and abacavir, lamivudine, or lopinavir-ritonavir. Antimicrob Agents Chemother. mai 2009;53(5):1937-43.

81. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 1 mars 2018;93(3):545-59.

82. Jha V, Prasad N. CKD and Infectious Diseases in Asia Pacific: Challenges and Opportunities. Am J Kidney Dis. 1 juill 2016;68(1):148-60.

83. Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. Am J Kidney Dis. mars 2018;71(3):S247-76.

84. Derose SF, Rutkowski MP, Crooks PW, Shi JM, Wang JQ, Kalantar-Zadeh K, et al. Racial differences in estimated GFR decline, ESRD, and mortality in an integrated health system. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. août 2013;62(2):236-44.

85. Kao WHL, Klag MJ, Meoni LA, Reich D, Berthier-Schaad Y, Li M, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. Nat Genet. oct 2008;40(10):1185-92.

86. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet. oct 2008;40(10):1175-84.

87. Vanhamme L, Paturiaux-Hanocq F, Poelvoorde P, Nolan DP, Lins L, Van Den Abbeele J, et al. Apolipoprotein L-I is the trypanosome lytic factor of human serum. Nature. 6 mars 2003;422(6927):83-7.

88. Uzureau P, Uzureau S, Lecordier L, Fontaine F, Tebabi P, Homblé F, et al. Mechanism of Trypanosoma brucei gambiense resistance to human serum. Nature. 19 sept 2013;501(7467):430-4.

89. Nadkarni GN, Gignoux CR, Sorokin EP, Daya M, Rahman R, Barnes KC, et al. Worldwide Frequencies of *APOL1* Renal Risk Variants. N Engl J Med. 27 2018;379(26):2571-2.

90. Estrella MM, Wyatt CM, Pearce CL, Li M, Shlipak MG, Aouizerat BE, et al. Host *APOL1* genotype is independently associated with proteinuria in HIV infection. Kidney Int. oct 2013;84(4):834-40.

91. Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, Atta MG, Kuperman M, Shemer R, et al. *APOL1* Risk Variants Predict Histopathology and Progression to ESRD in HIV-Related Kidney Disease. J Am Soc Nephrol JASN. févr 2012;23(2):343.

92. Fornoni A, Merscher S, Kopp JB. Lipid biology of the podocyte--new perspectives offer new opportunities. Nat Rev Nephrol. juill 2014;10(7):379-88.

93. Pearson WR, Vorachek WR, Xu SJ, Berger R, Hart I, Vannais D, et al. Identification of class-mu glutathione transferase genes GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13. Am J Hum Genet. juill 1993;53(1):220-33.

94. Chang J, Ma JZ, Zeng Q, Cechova S, Gantz A, Nievergelt C, et al. Loss of GSTM1, a NRF2 target, is associated with accelerated progression of hypertensive kidney disease in the African American Study of Kidney Disease (AASK). Am J Physiol Renal Physiol. 15 févr 2013;304(4):F348-355.

95. Naik RP, Derebail VK, Grams ME, Franceschini N, Auer PL, Peloso GM, et al. Association of sickle cell trait with chronic kidney disease and albuminuria in African Americans. JAMA. 26 nov 2014;312(20):2115-25.

96. Hu J, Nelson DA, Deuster PA, Marks ES, O'Connor FG, Kurina LM. Sickle cell trait and renal disease among African American U.S. Army soldiers. Br J Haematol. mai 2019;185(3):532-40.

97. Mukendi K, Lepira FB, Makulo JR, Sumaili KE, Kayembe PK, Nseka MN. Sickle cell trait is not associated with chronic kidney disease in adult Congolese patients: a clinic-based, cross-sectional study. Cardiovasc J Afr. juin 2015;26(3):125-9.

98. Akinbodewa AA, Ogunleye A, Adejumo OA, Daomi VO, Okunola O, Oluwafemi TT, et al. Study of association between sickle cell trait and renal dysfunction among young adults in South-west Nigeria. Niger J Clin Pract. févr 2019;22(2):201-7.

99. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo A, le Moing V, Eymard-Duvernay S, Izard S, et al. Efficacy and safety of three second-line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. AIDS Lond Engl. 31 juill 2015;29(12):1473-81.

100. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. Lancet HIV. 2017;4(9):e384-92.

101. Cailhol J, Nkurunziza B, Izzedine H, Nindagiye E, Munyana L, Baramperanye E, et al. Prevalence of chronic kidney disease among people living with HIV/AIDS in Burundi: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 24 août 2011;12:40.

102. Ekrikpo UE, Kengne AP, Akpan EE, Effa EE, Bello AK, Ekott JU, et al. Prevalence and correlates of chronic kidney disease (CKD) among ART-naive HIV patients in the Niger-Delta region of Nigeria. Medicine (Baltimore) [Internet]. 20 avr 2018 [cité 15 mai 2018];97(16). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5916672/

103. Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage: Implications for Therapy. Hypertension. nov 2004;44(5):595-601.

104. Sarfo FS, Keegan R, Appiah L, Shakoor S, Phillips R, Norman B, et al. High prevalence of renal dysfunction and association with risk of death amongst HIV-infected Ghanaians. J Infect. juill 2013;67(1):43-50.

105. Ayokunle DS, Olusegun OT, Ademola A, Adindu C, Olaitan RM, Oladimeji AA. Prevalence of chronic kidney disease in newly diagnosed patients with Human immunodeficiency virus in Ilorin, Nigeria. J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol. juin 2015;37(2):177-84.

106. Adedeji TA, Adedeji NO, Adebisi SA, Idowu AA, Fawale MB, Jimoh KA. Prevalence and Pattern of Chronic Kidney Disease in Antiretroviral-Naïve Patients with HIV/AIDS. J Int Assoc Provid AIDS Care. oct 2015;14(5):434-40.

107. Stöhr W, Walker AS, Munderi P, Tugume S, Gilks CF, Darbyshire JH, et al. Estimating glomerular filtration rate in HIV-infected adults in Africa: comparison of Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulae. Antivir Ther. 2008;13(6):761-70.

108. Wyatt CM, Shi Q, Novak JE, Hoover DR, Szczech L, Mugabo JS, et al. Prevalence of kidney disease in HIV-infected and uninfected Rwandan women. PloS One. 28 mars 2011;6(3):e18352.

109. Kaboré NF, Poda A, Zoungrana J, Da O, Ciaffi L, Semdé A, et al. Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: findings from a 10-year cohort study in a west African setting. BMC Nephrol. 7 mai 2019;20(1):155.

110. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Reiss P, Ross M, Smith C, et al. Predictors of estimated glomerular filtration rate progression, stabilization or improvement after chronic renal impairment in HIV-positive individuals. AIDS Lond Engl. 01 2017;31(9):1261-70.

111. 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 Lond Engl. 19 juin 2007;21(10):1273-81.

112. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 sept 2010;51(5):496-505.

113. Kopp JB, Winkler C. HIV-associated nephropathy in African Americans. Kidney Int Suppl. févr 2003;(83):S43-49.

114. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 7 déc 2017;12(12):2032-45.

115. Ekulu PM, Nkoy AB, Betukumesu DK, Aloni MN, Makulo JRR, Sumaili EK, et al. *APOL1* Risk Genotypes Are Associated With Early Kidney Damage in Children in Sub-Saharan Africa. Kidney Int Rep. juill 2019;4(7):930-8.

116. Ulasi II, Tzur S, Wasser WG, Shemer R, Kruzel E, Feigin E, et al. High population frequencies of *APOL1* risk variants are associated with increased prevalence of non-diabetic chronic kidney disease in the Igbo people from south-eastern Nigeria. Nephron Clin Pract. 2013;123(1-2):123-8.

117. Thomson R, Genovese G, Canon C, Kovacsics D, Higgins MK, Carrington M, et al. Evolution of the primate trypanolytic factor APOL1. Proc Natl Acad Sci U S A. 20 mai 2014;111(20):E2130-2139.

118. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science. 13 août 2010;329(5993):841-5.

119. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-Associated Nephropathy 25 Years Later. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. juill 2007;2 Suppl 1:S20-24.

120. Foy MC, Estrella MM, Lucas GM, Tahir F, Fine DM, Moore RD, et al. Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV-associated nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. sept 2013;8(9):1524-32.

121. Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C, et al. *APOL1* risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. N Engl J Med. 5 déc 2013;369(23):2183-96.

122. Peralta CA, Bibbins-Domingo K, Vittinghoff E, Lin F, Fornage M, Kopp JB, et al. *APOL1* Genotype and Race Differences in Incident Albuminuria and Renal Function Decline. J Am Soc Nephrol JASN. mars 2016;27(3):887-93.

123. Saltel E, Angel JB, Futter NG, Walsh WG, O'Rourke K, Mahoney JE. Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. J Urol. déc 2000;164(6):1895-7.

124. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. Medicine (Baltimore). oct 2016;95(41):e5146.

125. Benzekri NA, Seydi M, N. Doye I, Toure M, Sy MP, Kiviat NB, et al. Increasing prevalence of hypertension among HIV-positive and negative adults in Senegal, West Africa, 1994-2015. Uthman O, éditeur. PLOS ONE. 31 déc 2018;13(12):e0208635.

126. Smit M, Olney J, Ford NP, Vitoria M, Gregson S, Vassall A, et al. The growing burden of noncommunicable disease among persons living with HIV in Zimbabwe. AIDS Lond Engl. 27 mars 2018;32(6):773-82.