

## Nécrose papillaire bilatérale lors d'un traitement par indinavir

Josaphat Iba-Ba<sup>1</sup>, Jean Cyr Yombi<sup>2</sup>, Étienne Danse<sup>3</sup>, Benoît Van Beers<sup>3</sup>, Bernard Vandercam<sup>2</sup>

1. Service de médecine interne A, Centre Hospitalier de Libreville, B.P. 2228, Libreville, Gabon
2. Service de médecine interne générale et pathologies infectieuses, Cliniques universitaires Saint Luc, Avenue Hippocrate 10, BR-1200 Bruxelles, Belgique
3. Service d'imagerie médicale, Cliniques universitaires Saint Luc, Avenue Hippocrate 10, BR-1200 Bruxelles, Belgique

### Correspondance :

Josaphat Iba-Ba, Service de médecine interne A, Centre Hospitalier de Libreville, B.P. 2228, Libreville, Gabon.  
Tél. : +241 07 36 97 02  
Fax : +241 01 77 57 14  
ibabajose@yahoo.fr

Reçu le 29 novembre 2006  
Accepté le 6 mai 2007

Disponible sur internet le :  
11 janvier 2008

### ■ Summary

#### Bilateral papillary necrosis during indinavir treatment

*Introduction* > Papillary necrosis results from ischemia of the renal medulla and papillae, induced by a variety of mechanisms. Papillary necrosis is a rare adverse effect of continuous protease-inhibitor therapy with indinavir.

*Case* > We describe the case of a patient who developed bilateral papillary necrosis. It was reversible after treatment interruption and increased hydration.

*Conclusion* > This case shows the need to monitor kidney markers in patients under continuous treatment with indinavir.

### ■ Résumé

*Introduction* > La nécrose papillaire rénale est une ischémie des pyramides et de la papille rénale pouvant résulter de plusieurs mécanismes. Elle peut exceptionnellement apparaître sous un traitement prolongé par indinavir.

*Observation* > Nous rapportons la première observation de nécrose papillaire bilatérale de la littérature survenant lors d'un traitement par indinavir, avec une évolution favorable à l'arrêt de ce traitement couplée à une hyperhydratation.

*Conclusion* > Cette observation renforce la nécessité d'une surveillance des paramètres clinicobiologiques néphrologiques chez les patients recevant un traitement au long cours par indinavir.

L'indinavir est une antiprotéase de prescription courante dans l'affection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le plus fréquemment prescrit de cette famille d'anti-rétroviraux. Après métabolisation hépatique par l'iso-enzyme

CYP3A4 du cytochrome P450, sa biodisponibilité à jeun est voisine de 30 % avec moins de 20 % du principe actif excrété de manière inchangée dans les urines. Le passage par ces 2 voies explique les effets secondaires fréquemment rapportés à la prise de ce médicament associant augmentation des enzymes

hépatiques et formation de néphrolithiases ; avec complications urologiques potentielles : à savoir colique néphrétique, néphrite tubulo-interstitielle, insuffisance rénale voire nécrose papillaire. Nous rapportons un cas de nécrose papillaire bilatérale survenant après 7 années de prise continue d'indinavir.

## Observation

Un patient de 39 ans était hospitalisé pour hématurie totale. Sa séropositivité (VIH1) était connue depuis l'âge de 28 ans. Il recevait initialement une trithérapie associant zidovudine (500 mg/jour), zalcitabine (2,25 mg/jour), saquinavir (1 800 mg/jour) permettant un contrôle efficace de la charge virale restant < 400 copies/mL. La majoration à 17 000 copies/mL 4 ans plus tard faisait, après discussion collégiale, remplacer le saquinavir par l'indinavir (2 400 mg/jour). Cette nouvelle association, bien tolérée cliniquement et biologiquement concernant l'indinavir, se voyait compliquée à 3 ans d'une dégradation progressive de la fonction rénale (créatinine à 1,6 mg/dL [normale : < 1,3 mg/dL], clairance à 63 mL/min). Après une diminution significative à 795 copies/mL, la charge virale se majorait progressivement à 16 314 copies/mL. Une hématurie macroscopique totale apparaissait en l'absence de toute autre prise médicamenteuse potentiellement favorisante, notamment analgésique (paracétamol ou dérivés de la phénacétine), ou stupéfiants (cocaïne ou héroïne). La persistance de l'hématurie durant 72 heures motivait l'hospitalisation du patient dans le service de médecine interne.

Son état général était satisfaisant, il était apyrétique. L'examen clinique confirmait une hématurie macroscopique totale, le reste de l'examen était sans particularités. La biologie ne trouvait pas de syndrome inflammatoire ; l'hémoglobine était à 15,3 g/dL, avec un taux de leucocytes et de plaquettes normal. La créatinine plasmatique était à 1,4 mg/dL (normale < 1,2) pour une clairance de la créatinine de 72 mL/mn ; la protéinurie des 24 heures était à 1,76 g ; la densité urinaire normale, et le sédiment urinaire nul. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) confirmait une hématurie faite de 18 698 globules rouges/champ (normale  $\leq$  5), associée à une leucocyturie de 142 globules blancs (normale  $\leq$  25), sans germes à la culture notamment concernant le bacille de Koch. La sérologie bilharzienne était négative. L'électrophorèse de l'hémoglobine était normale. Il existait une dyslipidémie mixte portant sur le cholestérol total et les triglycérides, respectivement à 256 mg/dL (normale < 190 mg/dL) et 342 mg/dL (normale < 180), et la glycémie normale, de même que le bilan hépato-bilio-pancréatique et les LDH. Il existait une hyperhomocystéine plasmatique à jeun de 26,9  $\mu$ mol/L (normale ; 5–15  $\mu$ mol/L) sans autre anomalie du bilan d'hémostase (protéine S, C, résistance à la protéine C activée, anticoagulant du loup, facteur II, facteur VIII). Le dosage des anticorps antinucléaires et des ANCA étaient négatifs, le complément (CH 50) activé au niveau de la voie



FIGURE 1  
TDM avec injection de produit de contraste intraveineux

Temps précoce de l'injection montrant l'aspect irrégulier des contours rénaux (flèches).

alterne à 8 U/mL (normale ; 15 à 25 U/mL). La cystoscopie était normale. La tomodynamométrie des voies urinaires trouvait une nécrose papillaire extensive bilatérale d'allure récente (figures 1 et 2), avec des reins de taille normale et de contours irréguliers ; l'échoDoppler des artères rénales était normal. Le fond d'œil, la capillaroscopie et le frottis sanguin ne trouvaient pas d'arguments pour une micro-angiopathie.

Devant une forte suspicion de toxicité liée à l'indinavir, le traitement antirétroviral était suspendu et une hyperhydratation



FIGURE 2  
TDM avec injection de produit de contraste intraveineux

Temps tardif (remplissage des cavités rénales) montrant la délimitation des pyramides hypodenses nécrosées par le produit de contraste localisé dans les tiges calicielles (flèches).

(3 L/24 h) initiée, dont la conjonction permettait en une semaine une normalisation de la coloration des urines et de la créatinine. La remise sous un traitement antirétroviral excluant l'indinavir ne faisait pas réapparaître l'hématurie.

## Discussion

La nécrose papillaire survenant sous indinavir demeure exceptionnelle. Seul un cas de nécrose papillaire unilatérale est à ce jour rapporté dans la revue de la littérature [1]. Le caractère bilatéral de ce type de nécrose papillaire survenant sous indinavir n'a pas été rapporté à ce jour. La nécrose papillaire est habituellement la conséquence d'une ischémie ; mais quand une lithiase en est à l'origine, c'est avant tout par le biais d'une dilatation des cavités rénales, comme retrouvée chez l'adulte, avec une incidence qui varierait de 4 à 43 % [2,3]. Cette précipitation est le plus souvent favorisée par une posologie élevée, un pic d'excrétion urinaire au cours des 2 à 3 heures suivant chaque prise, une faible solubilité en milieu aqueux avec un pH > 5,5 et une hydratation insuffisante [4]. De même, Méraviglia *et al.* rapportent dans leur série que les patients de faible poids et de faible index de masse corporelle (IMC) avec augmentation du rapport concentration d'indinavir/IMC, seraient plus à risque de développer des néphrolithiases [5].

Même si la physiopathologie de cette nécrose papillaire n'est pas encore bien comprise, l'hypothèse d'une microangiogra-

phie rénale secondaire à une précipitation intravasculaire de l'indinavir dans les artères distales de la médullaire rénale est évoquée. Dieleman *et al.* l'expliqueraient par l'existence lors d'un traitement par indinavir d'une néphrite tubulo-interstitielle habituellement retrouvée sous la forme d'une leucocyturie sans germes [1], fréquemment associée à la nécrose. En effet, des cas de néphrites interstitielles avec calcification médullaire et atrophie corticale unilatérale ont déjà été observés chez des patients ayant, avec un traitement par indinavir, une leucocyturie > 100 cellules [6].

Le bilan radiologique contribue à l'identification des lésions rénales. L'urographie intraveineuse permet de reconnaître ces lésions plus volontiers au stade de nécrose [7]. Le recours à la tomodensitométrie permet d'identifier les lésions à un stade plus précoce [7,8]. Sur les coupes pratiquées sans contraste, on visualise de fines calcifications dans le territoire des pyramides. Les reins présentent des contours irréguliers. Les séquences pratiquées sous contraste intraveineux montrent des zones hyporehaussantes des pyramides. Au temps de remplissage des cavités pyélocalicelles, le produit de contraste dans les cavités entoure la papille en ischémie [7].

La nécrose papillaire est une complication rare pouvant survenir sous traitement prolongé par indinavir. Elle fait discuter la nécessité sous ce traitement d'un suivi régulier clinique, biologique et morphologique des voies urinaires.

Conflits d'intérêts : aucun

## Références

- [1] Dieleman JP, Van Der Feltz M, Bangma CH, Stricker CH, Van Der En ME. Papillary necrosis associated with the HIV protease inhibitor indinavir. *Infection* 2001;29:232-3.
- [2] Kopp BJ, Miller KD, Mican JA, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C *et al.* Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann Intern Med* 1997;127:119-25.
- [3] 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* 2000;164:1895-7.
- [4] Pastor J. Les lithiases urinaires médicamenteuses : le point de vue de la pharmacovigilance. *Réanim Urgences* 1999;8:607-12.
- [5] Meraviglia P, Angeli E, Del Sorbo F, Rombola G, Viganò P, Orlando G *et al.* Risk factors for indinavir-related renal colic in HIV patients: predictive value of indinavir dose/body mass index. *AIDS* 2002;16:2089-93.
- [6] Merck and Co. Indinavir sulfate (Crixivan) package insert. West Point, Pennsylvania, 1996.
- [7] Lang EK, Macchia RJ, Thomas R, Davis R, Ruiz-Deya G, Watson RA *et al.* Detection of medullary and papillary necrosis at an early stage by multiphasic helical computerized tomography. *J Urol* 2003;170(1):94-8.
- [8] Saifuddin A, Bark M. Case report: computed tomography demonstration of renal papillary necrosis. *Clin Radiol* 1991;44:275-6.