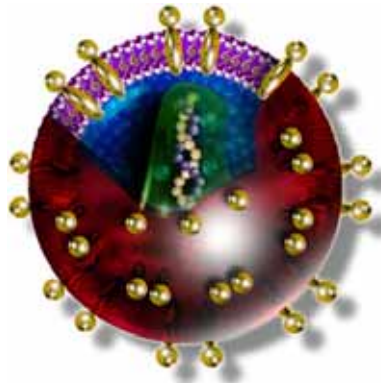


INFECTION PAR LE VIH ET TRANSPLANTATION RENALE

Marie-Noëlle Peraldi
Service de Néphrologie, Hôpital Saint Louis



Traitements de l'IRCT : dialyse ou greffe ?

- Jusqu'à 1999, la transplantation rénale était associée dans toutes les études à une amélioration importante de la qualité de vie sans avantage sur la survie des patients.
- L'étude de Wolfe (Etude de cohorte; New Engl J Med 1999), a été la première à démontrer une augmentation de la survie après greffe :
 - Médiane à 14 ans pour un patient en dialyse,
 - Médiane à 18 ans après greffe rénale.
- Cette surmortalité liée à la dialyse prolongée est essentiellement liée à la survenue d'accidents cardiovasculaires.

EPIDEMIOLOGIE

- **Aux USA:**
 - **3^{ième} cause** d'IRC chez l'homme noir américain entre 20 et 64 ans (*Winston, J Am Son Neph. 1998*)
 - prévalence chez les patients insuffisants rénaux: 3,5% à 8.9% selon les régions américaines
 - prévalence chez les hémodialysés: Patients VIH hémodialysés: 1.5% en 1994, 10% en 1998 (*Registre USRDS,US*)
- **En France:**
 - prévalence chez les hémodialysés
 - en 1999: 0.36% (82 pts dont 47 à Paris) (*Poignet JL et col. Néphrologie 1999*)
 - en 2002 : **0,63 % soit 192 patients** (dont plus de la moitié en Ile de France). Parmi eux, 54 % ont une charge virale indétectable (*Jérôme Touret, Mémoire de DES de néphrologie en 2004*)
 - en 2005 : environ 220 patients traités par hémodialyse

PHYSIOPATHOLOGIE

- **Facteurs génétiques:** prédisposition raciale chez l'homme. Chez la souris le locus de prédisposition est situé sur le chromosome 3.
- **Rôle pathogène propre du VIH-1:**
 - Infection des cellules tubulaires, des podocytes, des leucocytes infiltrant l'interstitium → rein réservoir du virus
 - Perte de la différenciation podocytaire (*nef, tat* transactivation)
 - Apoptose médiée par le TNF- α
- **Libération par les cellules rénales de facteurs pro fibrosants:**
 - Augmentation de l'expression de PDGF, de TGF- β , des IFNs et de cytokines
 - Stimulation de la prolifération cellulaire

Données provenant de modèles animaux et de biopsies rénales humaines

PHYSIOPATHOLOGIE

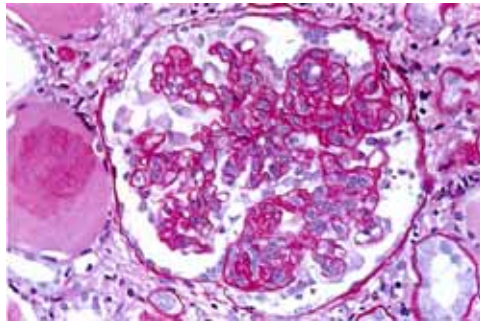
- Démonstration définitive du rôle du VIH par un modèle animal de greffe rénale
(Bruggeman and Klotmann, J Clin Invest, 1997)
- Récidives chez l'homme après transplantation rénale
 - 2 cas décrit aux USA (Kumar, Kidney Int 2005)
 - un cas à la Pitié (communication personnelle)

HISTOIRE NATURELLE (HIVAN)

- HIVAN = atteinte rénale la plus fréquente (99 % de l'atteinte rénale des sujets de race noire), typiquement chez un sujet jeune de race noire (association avec la toxicomanie IV ?)
- Survient à toutes les phases de l'infection
- Tableau clinique :
 - syndrome néphrotique,
 - hypoalbuminémie sévère,
 - reins de taille augmentée et d'aspect hyperéchogène
 - pas d'hématurie, pas d'HTA
 - PAS D'OEDEMES +++
- Descriptions initiales : évolution rapidement progressive (<12 mois) vers l'IRCT en l'absence de traitement

HIVAN : HISTOLOGIE

- Hyalinose segmentaire et focale avec collapsus glomérulaire (*collapsing glomerulopathy*)
- Dilatations microkystiques tubulaires
- Infiltrat interstitiel lymphoplasmocytaire
- Faibles dépôts IgM, C3 et C1q



Autres néphropathies

- Sujets **caucasiens**
- **Atteintes rénales fréquentes** :
 - Glomérulopathie « lupus-like »
 - Cryoglobulinémie (HCV)
 - SHU
- **Néphropathies sans lien avec l'infection** : diabète, maladie de Berger, PKR ...
- **Liste de l'hôpital Saint-Louis (n = 13):**

- HIVAN	n=7
- Glomérulopathie « lupus-like »	n=1
- Maladie de Berger	n=3
- PKR	n=1
- NIC	n=1

THERAPEUTIQUE

- **IRC non terminale :**
 - HAART : ralentissement certain de la progression, mais 5 à 10 % des patients traités par HAART continuent à progresser vers l'IRC terminale (*Kumar, Kidney Int, 2005*)
 - Bénéfice certain des IEC
 - Corticoïdes ? Retardent de quelques mois le stade de l'IRCT.
- **Stade IRCT**
 - Survie en dialyse plus courte chez le sujet VIH (âge, stade de l'infection)
 - Pré-HAART pronostic sévère en dialyse
 - Post-HAART augmentation du taux de survie en dialyse
taux de décès 20% en 28 ±17 mois versus 57% en 13±10 mois (*Spital, Transplantation 1998*)

HISTORIQUE

Avant la « multi thérapie efficace » (HAART) et jusqu'à 2001, l'infection par le VIH était une contre-indication absolue à la transplantation d'organes

- o Pour des raisons **médicales** (morbi-mortalité élevée)
- o Et pour des raisons **éthiques** (on ne rend pas service au receveur et on « utilise » un organe en période de pénurie)

Réponse de 148 centres américains
de transplantation rénale concernant
le patient HIV asymptomatique

Question	oui %	non %	ne sait pas %	pas de réponse %
envisageriez vous la greffe à partir envisageriez vous d 'un rein de cadavre	9	88	1	2
la greffe à partir d'un donneur vivant	5	91	1	3

Spital Transplantation 1998. 65-1187

Ethique

- Objet de plusieurs débats, notamment aux Etats-Unis (*Halpern SD. et col N Engl J Med 2002*).
- Recommandation émise par le Comité d'Ethique de l'Etablissement français des Greffes (EfG) en 2001 :

« Il ne semble pas exister de raison médicale d'exclure un patient infecté par le VIH du recours à la greffe d'organes du seul fait de sa séropositivité, à condition toutefois qu'il présente les critères requis de stabilisation de la maladie due au VIH ».

Principales questions liées à la greffe rénale chez les patients HIV+

- la transplantation et l'immunosuppression thérapeutique aggravent-elles la progression de l'infection ?
- l'infection modifie-t-elle la réactivité allo-immune ?
- les interactions des immunosuppresseurs avec les anti-rétroviraux justifient-elles des choix thérapeutiques spécifiques ?

Pourquoi ne faut-il pas utiliser d'IS ?

- Les principaux immunosuppresseurs sont ciblés contre le lymphocyte T
 - Accélération de la déplétion des LT CD4+ Infectés (traitements d'induction)
 - Augmentation de la dysfonction des LT CD4+ (traitements d'entretien)
- Développement d'infections opportunistes
- Perte du contrôle de la réplication du VIH

Peut-on utiliser des IS ?

- **Tacrolimus et ciclosporine:**

Inhibition de l'importation nucléaire de l'ADN du VIH et de sa réplication (in vitro):

- Inhibition du complexe cyclophiline A / VIH-1 p24 gag
- Inhibition de NFAT → inhibition de la transcription de VIH-1 LTR et de l'expression de p24 gag

Bénéfice à long terme de l'association CSA et HAART ? Restauration du taux de CD4 ? (*Rizzardi et al, J Clin Invest. 2002*)

- **MMF:**

En association à l'abacavir: inhibition de la réplication virale (*Weiner et al, Kid Int, 2003. Sankatsing et al. AIDS 2004*)

anti CD3 et ATG :

stimulent la réplication du VIH

anti CD 25 :

diminuent l'aptitude des CD8⁺/CD28⁺
à supprimer la réplication virale,

corticoïdes

- effet favorable conflictuel, mais pas d'augmentation de la réplication virale
- toxicité corticoïdes accrue
(ex : ostéonécrose têtes fémorales)

Rapamycine

- inhibe la réplication virale et diminue l'expression de CCR5
- difficulté d'utilisation en association avec les anti protéases (hyperlipidémie) et les anti-calcineurines (rein)

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs de la protéase

- métabolisés par le cytochrome P4503A et l'inhibent entraînant une augmentation des taux de CsA, de Tacrolimus et Sirolimus

- **La diminution requise des doses peut atteindre 95%**

Expérience clinique préliminaire:

Tacrolimus : 1-2 mg/semaine

Sirolimus: 1-2 mg/semaine

Ciclosporine : 25-200 mg tous les 2 jours

- Ritonavir : le plus fort inhibiteur (Kaletra= Ritonavir+lopinavir)
- effets secondaires : troubles digestifs, hyperlipidémie, syndrome lipodystrophique

Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

- Pas d'interaction pharmacocinétique avec les anticalcineurines et la Rapamycine.
- L'abacavir (Ziagen) a une action synergique avec le MMF sur la réplication virale.
- Effets secondaires : toxicité médullaire, mitochondriale (neuropathies, myopathies), pancréatites, acidose lactique, hypersensibilité.

TRANSPLANTATION PRE-HAART (I)

- 25 patients (10 enfants) de 1981 à septembre 1988
11 VIH avant transplantation, 14 VIH en post opératoire
- TH= 15, TC = 5, TR = 5
- Suivi 2.75 ans (moyenne, 0.7-6.6 ans),
- Survie: 50 % (7 TH, 2 TC, 4 TR)
- Cause de décès: SIDA
- → Transplantation et IS raccourcissent la phase pré SIDA

Tzakis AG et coll. Transplantation 1990

TRANSPLANTATION PRE-HAART (II)

- 88 patients
- 20 VIH avant transplantation, 66 VIH en post opératoire
- Evolution infection VIH: 17%
Evolution stade pré-SIDA: 10%
Evolution vers stade SIDA: 28% (25 pts), dont 80 % décès en 2 ans

Erice A et coll. Rev infect Dis 1991

TRANSPLANTATION POST- HAART

CRITERES D'INCLUSION

- Critères standards de faisabilité d'une transplantation
- Virémie indétectable pendant 3 mois
- Taux de CD4+ > à 200/mm³ pendant 6 mois
- Absence d'antécédents de néoplasie ou d'infections opportunistes

TRANSPLANTATION POST- HAART (I)

- 4 patients
- Bithérapie immunosuppressive sans stéroïdes
- Suivie 1, 2, 3 ans
- Survie patient 100%
- Survie greffon 100%
- Rejet 25% modéré à sévère
- Charge virale indétectable et taux CD4+ >200/mm³
- Pas de progression du VIH, pas d'effet du VIH sur la fonction du greffon

Fung JJ et coll. Abstract JASN 2002

TRANSPLANTATION POST- HAART (II)

- 23 patients, 16 reins de cadavres, 7 reins de donneurs vivants
- Bithérapie immunosuppressive sans stéroïdes
- Suivie 378 jrs $\pm$ 65.9
- Survie patient 100%
- Survie greffon 87%
- Rejet 34.8%
- Charge virale indétectable 91%
- Taux CD4+ : $497 \pm 63/\text{mm}^3$

Murphey B et coll. Abstract JASN 2002

TRANSPLANTATION POST- HAART (III)

- 7 patients
- 4 reins de cadavres tacrolimus-MMF-stéroïdes sans induction
- 3 reins de donneurs vivants tacrolimus seul (To à 10 ng/ml) avec induction par alemtuzumab (Campath)
- Suivie 480 jrs,
- Survie patient 88 % (1 décès)
- Survie greffon 75% DC 100% DVA
- Rejet 75%
- Charge virale indétectable et taux CD4+ stable
- Pas de progression du VIH, pas d'effet du VIH sur la fonction du greffon

Tan HP et coll. Transplantation 2004

TRANSPLANTATION POST- HAART (IV)

- 14 patients, 10 greffes rénales, 4 greffes hépatiques
- IS: CSA-MMF-stéroïdes
- suivie 480 jrs TR, 380 jrs TH
- survie patient: 100% TR, 75% TH
- survie greffon: 100% TR, 100% TH
- Rejet: 50% TR, Absence de rejet TH
- Charge virale indétectable
- Taux CD4+ stable en dehors des épisodes de rejet
- Sous IP 25% de la dose de CSA par rapport au patient sous INNTI
- Pas de progression du VIH, pas d'effet du VIH sur la fonction du greffon

Stock PG et coll. Transplantation 2003

TRANSPLANTATION POST- HAART (V)

- 45 patients: 26 greffes rénales, 19 greffes hépatiques
- IS: CSA-MMF-stéroïdes
- Suivi: 314 jours (intervalle 3-1696)
- Décès: 2 TR, 4 TH
- IO: 1 TR oesophagite à candidas , 1 TH oesophagite CMV
- Taux CD4+ stable
- Charge virale indétectable
- Retransplantation: 1 TH
- Perte de greffon: 3 TR (2 rejets, 1 thrombose)
- Rejet: 38% TR, 21% TH

Roland MC et coll. Topics in HIV Medecine 2004

Les études

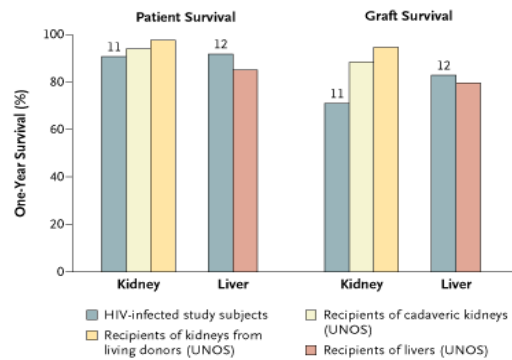
	Fung JJ 2002	Murphey B 2002	Tan HP 2004	Stock PG 2003	Roland MC 2004
Nombre	n = 4	n= 23	n= 7	n= 10	n=26
IS	CNI + MMF	CNI + MMF	Tacro + MMF Stéroïdes	CSA ,MMF Stéroïdes	CSA + MMF + Stéroïdes
Survie patients	100 % (2 ans)	100 % (2 ans)	1 décès (18 mois)	100% (18 mois)	93 % (1 an)
Survie greffons	100 % (2 ans)	87 % (2 ans)	85 % (18 mois)	100 % (18 mois)	90 % (1 an)
Rejets aigus	25 %	34,8 %	57 %	50 %	38 %
Charge virale indétect	100% des cas	91 % des cas	100 % des cas	100 % des cas	100 % des cas

TRANSPLANTATION POST- HAART (VI)

- Transplantation hépatique orthotopique sous HAART
- 16 patients, VHC et VHB chronique, hépatite fulminante
- IS: tacrolimus- stéroïdes
- Suivie > 1 an (15 pts),
- Survie patients 14/16
- Taux CD4+ stable (<200/mm³)
- Toxicité du tacrolimus en association aux IP (6pts)
- Rejet aigu 6pts (38%)

Neff GW et coll. Liver Transplantation 2004

TRANSPLANTATION POST- HAART



Roland ME et col. N ENGL J MED 2003

La plus grande étude et la moins optimiste ..

(Kumar, Kidney Int 2005)

- 40 patients greffés entre 2001 et 2004
- Etude **rétrospective**
- Traitement d'induction : anti r-IL2
- Traitement d'entretien : ciclosporine, sirolimus et stéroïdes
- HAART non modifié
- Néphropathie initiale : HIVAN dans 13 cas

Résultats

	1 an	2 ans
Survie patients	85 %	82 % (> dialyse)
Survie greffons Cockcroft	75 % 55 ml/min	71 % 40 ml/min
Causes de pertes du greffon		-Décès (sepsis) -Rejet aigu (23 %) -SHU -3 récides HIVAN

Evolution de l'infection par le VIH

- HIV indétectable : 35 patients sur 40
- Ascension de la charge virale chez les autres (1500 à 70 000 copies/ml)
- Dans 3 cas : résistance aux anti-rétroviraux et changement de traitement
- Surdosages initiaux constants en ciclosporine et sirolimus ... mais sous-dosages responsables des rejets.

Doses moyennes de Ciclosporine et de Sirolimus

• Ciclosporine

- sous anti-protéase : 65 ± 40 mg / jour
- sous inhibiteur non nucléosidique : 313 ± 208 mg/jour
- sous inhibiteur nucléosidique : 186 ± 78 mg/jour.

• Sirolimus

- 0,1 à 1 mg/jour

TOXICITE RENALE DES ANTIVIRAUX

IP	Indinavir/crixivan Nelfinavir/Viracet	Colique néphrétique cristallurie	NTI avec cristaux
	Ritonavir/norvir	IRA	
	Saquinavir/invirase Lopinavir/Kaletra	ND	
INRT	Abaccavir/Ziagen	IRA	NTI aigue
	Didanosine/Videx Lamivudine/Zeffix Stavudine/Zerit	Fanconi	
	Zidovubine/Retrovir Zalcitabine/hivid	ND	
	Tenofovir disoproxil fumarate/Viread	IRA, Fanconi, DIN, SN, leucocyturie	Anomalies tubulaires proximales
INNRT	Delavirdine/Rescriptor	ND	
	Efavirenz/Sustiva Nevirapine/Viramune		

INFECTION PAR LE VIH, REPONSE ALLOIMMUNE ET REJET

Rejet aigu

- Incidence actuelle : 15-20 %
- Taux élevé dans toutes les études chez les patients VIH
- Expérience de Klotmann : 39 % de RA chez les patients infectés par le VIH, versus 19 % chez les patients non infectés (ASN 2005).
- Explication ?
- AUCUNE DONNEE HISTOLOGIQUE dans la littérature à part l'étude de Kumar (10 biopsies) qui ne classe pas les rejets aigus selon la classification de Banff, et insiste sur la fréquence du « rejet chronique »

Les infections associées

- Hépatite B
 - Progression + rapide, **haut risque de récurrence et de résistance** (lamivudine)
 - Association Ig HB et lamivudine, alternative analogues nucléotidiques
- Hépatite C
 - Progression + rapide, récurrence dans 100% des cas,
 - **Fibrose ou cirrhose**: à 8 ans 8-30% et risque d'**hépatite cholestatique fibrosante**
- Infection à herpes virus (CMV, HHV-6, HHV-8, EBV):
 - Fréquentes, particularités liées au VIH
 - (**rétinite à CMV, PTLD cérébraux, pneumopathie à HHV6, syndrome de Kaposi**)
- Papilloma Virus:
 - Risque accéléré: **néoplasie anale intra épithéliale, cancer du col utérin**

Expérience préliminaire de Pittsburgh utilisant l'alemtuzumab (Campath 1-H)

- 3 donneurs vivants
- Traitements : Alemtuzumab 30 mg IV avant greffe –
- Tacrolimus –To > 10 ng/ml les 100 premiers jours
- Suivi : 152, 262, 325 jours
- Charge virale indétectable
- CD4 : 147, 53, 39
- Pas de rejet
- Pas d'infection
- Épisodes de toxicité aiguë au Tacrolimus.

Mise en place d'un protocole

- Cette étude a deux objectifs principaux :
 - Evaluer **la survie des patients** infectés par le VIH après transplantation rénale
 - Réaliser **des tests immunologiques** (immunoscope, phénotypes lymphocytaires dans le sang circulant et sur les biopsies) pour tenter de comprendre l'excès de rejets aigus.
- Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, de suivi longitudinal sur 3 ans. Cette survie pourra être comparée à la survie de patients éligibles pour la transplantation rénale, mais qui seront restés sur la liste d'attente.

Critères secondaires

- Survie du greffon
- Nombre et caractère histologique des épisodes de rejets aigus
- Survenue d'infections post-greffe
- Surveillance de la charge virale et du taux de cellules CD4+
- Survenue de cancers post-greffe
- Etude pharmacocinétique des interactions entre HAART et molécules immunosuppressives.

Critères d'inclusion

- Age > 18 ans et < 60 ans
- Infection documentée par le virus VIH
- Patient traité par HAART. Traitement anti-rétroviral stable et jugé efficace au cours des 3 derniers mois
- Insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine selon Cockcroft < 15 ml/min) quelle que soit la cause de l'atteinte rénale
- Charge virale indétectable au moment de la greffe
- Nombre de cellules circulantes CD4+ > 200 / mL au cours des 6 derniers mois
- Absence de contre-indication « habituelle » à la greffe rénale

Critères d'exclusion

- Age < 18 ans ou > 65 ans
- Charge virale détectable
- Cellules CD4+ circulantes < 200 /mL au cours des 6 derniers mois
- Classification dans le stade 2 ou plus des maladies secondaires au VIH
- Antécédent de cancer sauf le sarcome de Kaposi et les epithelioma baso-et spino-cellulaires
- Toxicomanie persistante
- Contre-indication cardiaque, pulmonaire ou hépatique à la réalisation d'une greffe rénale
- Patients hyperimmunisés
- Co-infection par les virus des hépatites B et C
- Grossesse en cours
- Traitement par molécules immunostimulantes (IL2, vaccins anti-VIH) au cours des 6 derniers mois.

Particularités du bilan pré-greffe

- évaluation psychiatrique et sociale
- examen OPH -> rétinite à CMV
- frottis cervicaux et anaux -> cancers associés à HPV
- vaccinations (Pneumocoque, hémophilus influenzae, méningocoque, hépatite B)

Protocole immunosuppresseur

- **Traitement d'induction :**

Anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL2 (Simulect®) à la dose de 20 mg à J0 et à J4.

- **Traitement d'entretien :**

- Tacrolimus (Prograf®)
- Mycophénolate mofetil (CellCept®)
- Et cortancyl® à doses décroissantes 1 mg/kg/jour, pendant 15 jours puis décroissance lente pour atteindre pour atteindre 0,1 mg/kg/j à J90.

Traitements associés

- **Traitement anti-rétroviral :** décidé par l'équipe de maladies infectieuses
- **Prophylaxie anti-CMV et anti-herpes :** Valacyclovir (Zelitrex®) pendant les 100 premiers jours post-greffe,
- **Prophylaxie antibiotique péri-opératoire :** Augmentin® 1 g x 2 / J de J0 à J5 post-greffe
- **Prophylaxie anti- Pneumocystis et anti-toxoplasmose :** Bactrim® 400 mg/j au cours des 3 premiers mois post-greffe. Un traitement plus prolongé sera éventuellement prescrit par le médecin référent de maladies infectieuses.
- **Erythropoïétine :** dès que l'hémoglobine est < 10 g/dl et jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit supérieur à 12 g/dl.

Surveillance

- Surveillance de l'infection par le VIH
- Surveillance pharmacologique des taux sanguins d'immunosuppresseurs
- Surveillance immunologique : Systématiquement
 - à J0,
 - au 3ème mois,
 - à 1 an
 - et lors des épisodes de rejets aigus, les tests suivants seront pratiqués : phénotype lymphocytaire et dosage des molécules HLA solubles et des anticorps anti-HLA.

Etude immunologique

- Phénotypes lymphocytaires complets dans le sang circulant et sur les biopsies
 - cellules T matures
 - T mémoire
 - B matures
 - B mémoire
 - sous-populations de NK
- Immunoscope
- Ac anti-HLA et auto-anticorps
- Molécules solubles liées au HLA

CONCLUSION

Nombreuses questions en suspens :

- Bénéfice pour le patient ?
- Résultats à long terme ? Cancers ?
- Lourdeur des traitements et gestion des interactions ?
- Mécanismes des rejets aigus ?

Un espoir : la naissance d'un protocole national français...

INTERACTION ANTIVIRAUX ET IS (I)

- Corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus et certican sont métabolisés par le cytochrome P450
- **Corticoïdes:** augmentation ou diminution des concentrations sériques car les corticoïdes sont à la fois inducteurs et métabolisés par le CYP3A4
 - Augmentation de la concentration sérique des corticoïdes (par inhibition du CYP3A4) par les IP et par la delavirdine (INNTI)
 - Diminution de la concentration sérique des corticoïdes par efavirenz et nevirapine (INNTI)

Izzedine H et coll. Kidney International 2004

INTERACTION ANTIVIRAUX ET IS (II)

- **CSA:**

- Métabolisme hépatique par le CYP3A et substrat pour le P-gp et le MRP2

- Interactions majeures avec les IP. Surdosage en ciclosporine

- **Tacrolimus:**

- Complexe FKBP12 → inhibition calcineurine et métabolisme par le CYP3A

- Interactions majeures avec les IP. Augmentation des taux de prograf.

Izzedine H et coll. Kidney International 2004

Frassetto L et Coll. Transplantation 2005

INTERACTION ANTIVIRAUX ET IS (III)

- **MMF:**

- Inhibe la synthèse de purines

- Augmente de façon synergique l'effet anti VIH-1 de l'abacavir (INTI analogue guanosidique)

- Antagonisme MPA / didanosine-tenofovir (INTI analogue thymidinique)

- **Sirolimus et ses dérivés (rapamune, certican) :**

- Inactivation de mTOR et substrat pour le CYP3A et P-gp

- IP et delavirine (INNTI) inhibent le CYP3A

- Augmentation des taux sériques du sirolimus

Izzedine H et coll. Kidney International 2004

INTERACTION ANTIVIRAUX ET IS (IV)

- Interaction Inhibiteurs de protéase et IS
- Choix thérapeutique « le moins mauvais » en terme d'interactions :
 - Traitement antiretroviral: abacavir et didanosine (INTI)
 - Traitement IS: corticoïdes, MMF, tacrolimus et sirolimus

Izzedine H et coll. Kidney International 2004