

PRÉVALENCE DES HYPERTRANSAMINASÉMIES AU SEIN D'UNE COHORTE DE PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH À L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR LES ANTIRÉTROVIRAUX EN CÔTE D'IVOIRE.

SERUM GLUTAMIC ASCALETIC TRANSAMINASES INCREASE PREVALENCE WITHIN HIV-INFECTED PATIENT'S COHORT BEFORE STARTING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN IVORY COAST.

YAO-BATHAIX MF*, ATTIA KA*, MAHASSADI KA*, DOFFOU AS*, AKADJÉ D.*.

*Service de Médecine et d'Hépatogastroentérologie, CHU de Yopougon Abidjan- Côte d'Ivoire
Yao-Bathaix M.F. : Maître assistant, praticien hospitalier.

Attia K. A. : Maître de conférence agrégé, praticien hospitalier.

Mahassadi K.A. : Maître assistant, praticien hospitalier.

Doffou A.S. : Assistant chef de clinique.

Akandjé D. : Interne des hôpitaux.

Correspondance : YAO-BATHAIX M.F, Maître assistant, service de Médecine et d'Hépatogastroentérologie, CHU de Yopougon 21 BP 632 Abidjan 21 (Cote d'Ivoire)
Phone :(+225) 08 02 64 12 Fax : (+33) 72 41 39 27
E mail : bathaixful@yahoo.fr

RÉSUMÉ

Les algorithmes de prescription des antirétroviraux (ARV) en Côte d'Ivoire (CI) chez les patients infectés par le VIH recommandent un bilan biologique dont les transaminases avant la mise en route des ARV.

L'objectif de ce travail était d'étudier la prévalence des hypertransaminasémies chez des patients VIH positifs éligibles au traitement par les ARV.

Méthode. Notre étude rétrospective, a inclus tous les patients âgés de plus de 15 ans séropositifs au VIH suivis au Centre de prise en charge, de Recherche et de Formation (CEPREF) dont le bilan biologique initial comprenait un dosage du taux des transaminases. Le recrutement s'est étendu de mars 2003 à février 2008. La comparaison des variables a été réalisée par le test de KHI 2 de Mantel-Haenzel. Les différences observées étaient significatives pour $p < 0,05$.

Résultats: 1660 patients ont été inclus dont 73% des femmes. A l'initiation des ARV, 11% des patients inclus avaient une cytolysé hépatique. Les cas d'hépatite sévère (grades 3 et 4) représentaient 0,66% de notre population d'étude. Ces hypertransaminasémies survenaient chez les patients de sexe masculin ($p = 0,0002$) et aux stades OMS 3et 4($p = 0,0339$). La prise de médicaments antituberculeux et de cotrimoxazole n'étaient pas significativement liée à l'hypertransaminasémie à l'initiation des ARV.

Mots clés : VIH, ARV, Hypertransaminasémie, Côte d'Ivoire.

SUMMARY

Antiretroviral therapy (ART) algorithms prescription at HIV-infected patients in Ivory Coast recommend a biological balance assessment among which serum glutamic oxalaetic transaminases before starting ART.

The objective of this work was to study serum glutamic oxalaetic transaminases increase prevalence at HIV-infected patients before starting ART.

Methods. This retrospective study included all HIV- Infected patients of more than 15 years old followed in the care, Research and Formation center (CEPREF) before starting ART whose initial biological balance assessment included serum glutamic oxalaetic transaminases .The recruitment was made from the medical files from March, 2003 till February, 2008. Variables comparison was realized by Mantel-Haenzel KHI 2 test. Differences observed were significant for $p < 0,05$.

Results: 1660 patients were included among whom 73 % of women. Before starting ART, 11 % of the inclusive patients had a hepatic cytolysis. The cases of severe hepatitis (severity 3 and 4) represented 0,66 % of population of study. Serum glutamic oxalaetic transaminases increase arose at the male patient's ($p = 0,0002$) and in stages WHO 3et 4 ($p < 0,0339$). The taking anti-tuberculosis therapy and cotrimoxazole were not significantly connected to the hepatic cytolysis before starting ART.

Keywords: HIV, ART, Hepatic cytolysis, Ivory Coast.

INTRODUCTION

La Côte d'Ivoire comptait 424260 personnes vivant avec le VIH (PV- VIH) en 2007. Ce qui correspondait à une prévalence du VIH de 3,9% dans la population générale²⁰. L'introduction des antirétroviraux (ARV) dans la prise en charge des PV- VIH a permis de réduire considérablement la mortalité et la morbidité associées à l'infection par le VIH¹³. Cependant une préoccupation majeure des médecins praticiens, prenant en charge les PV- VIH, est la toxicité hépatique liée à ces ARV notamment en cas d'utilisation des inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase^{5,9,8}. Ces effets secondaires hépatiques ont conduit dans certains cas au retrait de l'approbation du médicament incriminé sur le marché¹³. Par ailleurs, l'augmentation des transaminases notamment l'alanine amino-transférase (ALAT) est fréquente chez les patients infectés par le VIH. Cette élévation des transaminases peut être due à de multiples facteurs, incluant la coïnfection avec les hépatites virales B, C, et les affections opportunistes avec les médicaments hépatotoxiques utilisés pour leur traitement^{4,3,11,12}. Nous avons mené cette étude afin de déterminer la prévalence des hypertransaminasémies à la mise en route des ARV chez les PV-VIH et de relever les éventuels facteurs de risque de ces hypertransaminasémies afin de mieux orienter le choix thérapeutique des ARV des médecins praticiens prenant en charge les PV-VIH.

I- MÉTHODOLOGIE.

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte de patients VIH suivis au centre de prise en charge, de recherche et de formation sur le VIH (CEPREF) de Yopougon- Abidjan sur une période de 5 ans (du 3 mars 2003 au 5 février 2008). Le recrutement des patients s'est fait à partir des dossiers médicaux.

Ont été inclus dans l'étude, les patients adultes (âge supérieur à 15 ans) séropositifs pour le VIH (VIH1 et/ou VIH2) ayant fait au moins un bilan hépatique dont les transaminases avant la mise sous ARV.

Les patients qui n'avaient pas de dosage des transaminases avant la mise sous ARV, et les PV- VIH mineures (âge inférieur à 15 ans) ont été exclus de l'étude.

Les données suivantes ont été recueillies : les données socio- démographiques, les antécédents de prise de cotrimoxazole, les antécédents de tuberculose sous traitement, les données cliniques notamment l'indice de masse corporelle (IMC) et

le stade clinique OMS, les données biologiques dont ALAT, aspartate amino transférase (ASAT) et le taux de CD4, les marqueurs de l'hépatite B ou C s'ils avaient été demandés.

L'hypertransaminasémie avait été définie par un taux d'alanine amino-transférase (ALAT) supérieur à 50 UI/L c'est-à-dire 1,25 fois la normale (N) avec une normale égale à 40UI/L (N=40 UI/L). Nous avons pris en compte l'échelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte¹.

- Absence d'hépatite : ALAT \leq 50 UI/L ou \leq 1,25 N.
- Hépatite : Grade 1, ALAT compris entre 1,25N et 2,5 N : Grade 2, ALAT compris entre 2,5N et 5 N : Grade 3, ALAT compris entre 5N et 10 N : Grade 4, ALAT > 400 UI/L ou > 10 N.

L'analyse des données a été faite avec le logiciel SAS version 8.0.

La comparaison des variables a été réalisée par le test de KHI 2 de Mantel-Haenzel. Les différences observées étaient significatives pour $p < 0,05$.

II- RÉSULTATS.

Nous avons inclus 1660 patients sur la période d'étude avec 72,47% de femmes. 185 des patients inclus avaient une hypertransaminasémie ALAT. Parmi ces patients 11 avaient une hypertransaminasémie grades 3 et 4 (tableau I).

Tableau I : répartition des patients en fonction du taux des transaminases à la mise en route des ARV selon le grade d'hépatite.

Transaminases (UI/L)	Effectifs (%)
Normal	1475 (88,86%)
Grade1	147 (08,85%)
Grade2	27 (01,63%)
Grades 3 et 4	11 (0,66%)
Total	1660 (100%)

L'élévation des transaminases était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes ($p < 0,0002$). Le risque de découverte d'une hypertransaminasémie était identique quelque soit la classe d'IMC des patients avant la mise en route du traitement ($p < 0,1243$). Le taux d'hypertransaminasémie était significativement plus élevé chez les patients aux stades OMS 3 et

4 (p= 0,0339).Le risque d'hypertransaminasémie à la mise en route des ARV était identique que le patient ait des antécédents de tuberculose ou non ,ou que le patient ait pris du cotrimoxazole ou non. Le taux des transaminases en fonction des caractéristiques des patients à la mise en route des ARV se résume dans le tableau II.

Tableau II : répartition du taux des transaminases en fonction des caractéristiques des patients à la mise en route des ARV.

Paramètres	Taux de transaminases à la mise en route des ARV		p
	Elevées	Normales	
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Sexe			
Masculin	72 (15,75%)	385 (84,25%)	p< 0,0002
*IMC en kg/m²			
≤ 18,5	81 (12,96%)	544 (87,04%)	
] 18,5- 25]	94 (10,57%)	795 (89,43%)	p< 0,1243
25	10 (7,46%)	124 (92,54%)	
Stade OMS			
Stade 1	2 (4,25%)	45 (95,75%)	
Stade 2	18 (7%)	239 (93%)	p< 0,0339
Stade 3et 4	1 6 5 (12,17%)	1191 (87,83%)	
Tuberculose évolutive ou antécédent de tuberculose			
Oui	39 (12,66%)	269 (87,34%)	p< 0,2492
**Prise de cotrimoxazole			
Oui	95 (11,80%)	710 (88,20%)	p< 0,2544

*Données des IMC manquantes = 12 / **Données de prise de cotrimoxazole manquantes =18

Le risque d'une hypertransaminémie à l'initiation du traitement par les ARV était inversement proportionnel au taux de CD4 comme le montre le tableau III.

Tableau 3 : Répartition des hypertransaminémies à la mise en route des ARV en fonction du taux de CD4 des patients.

Taux de CD4	Elevées	Normales
	N (%)	N (%)
≤ 200	163 (12,44%)	1148 (87,56%)
] 200- 350]	22 (6,71%)	306 (93,29%)
] 350- 500]	0 (0%)	19 (100%)
500	0 (0%)	02 (100%)

III- DISCUSSION.

Dans notre étude, nous retenons que nous avons eu une limite dans la méthodologie concernant le bilan hépatique initial .En effet, ce bilan d'inclusion hépatique n'avait pas systématiquement les marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus de l'hépatite C (VHC) qui pouvaient ailleurs expliquer ces hypertransaminasémies¹⁴.

Nous avons inclus 1160 patients dans notre étude avec une prédominance féminine de 72,47%. Cette prédominance féminine des PV-VIH est retrouvée dans plusieurs données de la littérature^{17,10}. A la mise en route des ARV, 185 patients avaient déjà un taux de transaminases élevé (ALAT) dont 11 avaient une cytololyse importante (grades 3 et 4). Un suivi particulier devrait être accordé à ces 11 patients lors de leur prescription des ARV notamment en cas d'utilisation de la Névirapine dont les effets hépatotoxiques ne sont plus à démontrer⁶. Le risque de présenter une hypertransaminasémie était significativement plus élevé chez les patients de sexe masculin, aux stades OMS 3et 4 dans notre étude. En effet, 16% des hommes avaient une hypertransaminasémie contre 9%des femmes à l'initiation des ARV (p<0,0002), alors que dans la littérature les femmes semblent plus disposées à développer une hépato toxicité à la mise en route des ARV^{19,21}. En effet, concernant le traitement antirétroviral, la recommandation principale concerne l'usage de la névirapine avec un suivi clinique et biologique rigoureux chez les femmes co-infectées VIH et VHB à cause du risque d'hépatotoxicité plus fréquent¹⁴. L'immunodépression était un risque significatif de faire une hypertransaminasémie à la mise en route des ARV (p=0,034). Les patients qui avaient un taux de CD4 bas (≤ 200 éléments /mm³), avaient plus de risque de

développer une hypertransaminasémie à la mise en route du traitement par les ARV. Ce constat confirme bien le risque significatif de faire une hypertransaminasémie aux stades OMS 3 et 4 en partant du principe que les patients OMS 3 et 4 ont à priori des taux de CD4 bas. Le taux de CD4 bas (≤ 200 éléments /mm³) est la preuve du stade avancé de l'infection par le VIH¹⁸. Ces hypertransaminasémies peuvent être en rapport avec une hépatite médicamenteuse dues aux médicaments administrés pour le traitement des affections opportunistes. En effet, chez ces patients dénutris (OMS 3 et 4), l'idiosyncrasie et la consommation de glutathion sont importantes. De ce même fait, la susceptibilité de ces patients à faire des hépatites médicamenteuses à l'initiation des ARV est importante. Le risque de l'hépatotoxicité de la thérapie antirétrovirale en Afrique chez les patients avec un taux de CD4 ≤ 100 éléments /mm³ chez les patients tuberculeux ou porteur d'une hépatite virale B augmentait de 1,9⁷.

L'hypertransaminasémie chez les PV-VIH pourrait également s'expliquer par une hépatopathie virale chronique B ou C^{14,3} notamment par la co-infection VIH-VHB dans notre contexte². La recherche des marqueurs sériques de l'hépatite virale B et C ne faisait pas parti du bilan biologique initial conformément aux recommandations actuelles¹⁶ compte tenu de leur coût élevés et du faible niveau économique de nos patients non assurés. En pratique les marqueurs sériques étaient demandés aux patients qui présentaient des hypertransaminasémies sévères et ou ceux qui présentaient des symptômes cliniques d'une hépatite virale avant la mise sous ARV.

CONCLUSION

La prévalence des hypertransaminasémie chez les PV-VIH à la mise en route des ARV est faible (moins de 1%). Néanmoins la réalisation d'un bilan initial clinique (stade OMS) et biologique (métabolique et hépatique) méthodique à la mise en route des ARV chez ces PVVIH éligibles au traitement s'impose. Le bilan biologique doit comprendre la recherche systématique d'une coïnfection virale B dans notre contexte.

BIBLIOGRAPHIE

1. A.N.R.S. Echelle ANRS de cotation de la gravité des événements indésirables chez l'adulte, version n° 6 du 9 septembre 2003 ; www.anrs.fr/inndex.../anrs.../ANRS-Grade-EI-V6-Fr-2003.pdf.
2. Attia K. A. Co-infection VIH- VHB au sud de Sahara : données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. *J. Afr. Hépatogastro-entérol.* 2007, vol 1, n°1, pp: 51- 53.
3. Benhamou Y. Co-infection par le virus de l'hépatite B et le virus de l'immunodéficience humaine. In *Hépatite B* 2009. P 393- 405.
4. Boulière M. Co-infections par le VIH et les virus des hépatites. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH/ Rapport 2008 Yeni P.* p 254- 282.
5. Dacriosecq J.M., Taburet A.M., Girard P.M. Effets indésirables des antis rétroviraux; in *Infection VIH- Mémento thérapeutique* 2009: p 146- 167.
6. Hoen B. Traitement antirétroviral. In *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH/ Rapport 2008 Yeni P* : p 32- 60.
7. Hoffmann C.J. Charalambous S, Thio C L, Martin D.J., Pemba L., Fielding K.L. et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS* 2007; 21: 1303- 8.
8. Katlama C. Complications associées au VIH et aux traitements antirétroviraux. In *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH/ Rapport 2008 Yeni P* : p 98- 131.
9. Martinez E., Blanco J.L., Arnaiz J.A., et al. 2001. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 15: 1261-1268.
10. Messou E., Gabillard D., Moh R., Inwoley A., Sohro S, Eholié S, et coll. Anthropometric and immunological success of antiretroviral therapy and prediction of virological of virological success in west African adults. *Bull world Health Organ* 2008; 86: 435- 42.
11. Okome- Nkoumou M., Boguikouma J.B, Kombila .M. Les maladies opportunistes de l'infection par le VIH à l'hôpital Fondation Jeanne Ebori de Libreville, Gabon. *Med trop* 2006 : 167- 171.
12. Ouédraogo S.M., Ouédraogo .M, Dagnan N.S., Adom A.H. Infection opportunistes au cours du SIDA au CHU de treichville. *Mali Med* ; T XXII, N°1 ; p 26- 28.
13. Pialoux G., Chantal H. Chantal H. Manifestations hépatiques et biliaires. In *VIH édition* 2004 ; 10 : 145.
14. Pol S. Les coïnfections VIH-VHC/VHB à l'heure de la conférence du consensus ; la lettre de l'infectiologue 2005 - tome XX- n°4-115- 6.
15. Raffi F. Hoen B. ; Initiation d'un traitement antirétroviral et surveillance .In *VIH* 2007 ; 379 - 381.
16. Reynes J. Suivi de l'adulte infecté par le VIH. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH/ Rapport 2008 Yeni P.* p 61- 89.
17. Seyler C., Touré S., Messou E., Bonard D., Gabillard D., Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis following antiretroviral treatment initiation in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 123- 7.
18. Sharma S, Dhungana G.P., Pokhrel B.M., Rjal B.P. Opportunistic infections in relation to CD4 level among HIV seropositive patients from central Nepal. *Nepal Med Coll J.* 2010 Mar; 12(1): 1- 4.
19. Sulkowski M., Thomas D., Mehta S., Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with nevirapine- or efavirenz- containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182- 82.
20. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp.
21. Wit F., Weverling G., Well J., Jurriens S, Lange J. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002; 186: 23- 31.