

LA NEPHROPATHIE ASSOCIEE AU VIH EN COTE D'IVOIRE : À PROPOS DE 31 CAS.

HIV ASSOCIATED NEPHROPATHY IN CÔTE D'IVOIRE. ABOUT 31 CASES.

YAO K H, BINAN YO, SANOGO S, SELLY C P¹, HUE LOU A, DIALLO AMADOU DEMBA¹.

Service de Néphrologie et de Médecine interne D CHU de Treichville Côte d'Ivoire

Correspondance : YAO Kouamé Hubert+

E- Mail : yaohubert@yahoo.fr

Tél : (00225)04460779

RÉSUMÉ

les auteurs ont rapporté 31 cas de néphropathie associée au VIH. Il s'agit d'une étude longitudinale prospective de patients présentant un syndrome néphrotique secondaire au VIH, qui s'est déroulée dans le service de Médecine Interne du CHU de Treichville pendant une période de 18 mois. *Résultats* : L'âge moyen était de 36±8 ans avec des extrêmes de 24 ans et 56 ans. Nous avons observé une prédominance féminine, soit un sex-ratio de 0,24. Le statu rétroviral positif a été découvert au décours de la néphropathie actuelle chez 18 patients (58%). Les patients étaient admis pour une dyspnée (16,1%), une distension abdominale (12,9%), des œdèmes des membres inférieurs (12,9%), des vomissements (9,6%). Par ailleurs, la plupart des patients (48,3%) ont été adressé pour insuffisance rénale. L'examen clinique à l'admission a mis en évidence une anémie (80,6%), des œdèmes des membres inférieurs (51,6%), un syndrome oedémato-ascitique (12,9%), et une encéphalopathie (12,9%). Tous les patients étaient infectés par le VIH type 1. La protéinurie moyenne était de 7,86±5,5 grammes par 24 heures avec des extrêmes de 3g et 24g. Selon la classification K/DOQI, l'insuffisance rénale était au stade terminal dans 64,5% des cas, sévère dans 9,6% des cas et modéré dans 19,6%. Le taux moyen de l'hémoglobine était de 7,97g/dl. Le taux moyen de lymphocytes CD4 était de 201±150/mm³ et 58% des patients avaient un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³. L'évolution a été favorable chez 25 patients (80,6%) avec amélioration de l'insuffisance rénale, baisse du débit de protéinurie, stabilisation du taux d'hémoglobine et augmentation du taux de lymphocytes CD4. Cependant, 75% des patients avaient une anémie persistante. Cinq patients sont décédés durant les deux premiers mois. *Conclusion* : La néphropathie est la circonstance de découverte de l'infection rétrovirale dans la majorité des cas. La mortalité est liée à la sévérité de l'immunosuppression et de l'insuffisance rénale avec ses complications.

Mots clés : Protéinurie ; insuffisance rénale ; infection à VIH

ABSTRACT

The authors reported 31 cases of HIV associated nephropathy. It is about a forward-looking longitudinal study of patients presenting a nephritic syndrome secondary in the HIV, who took place in the service of Internal medicine of the TEACHING HOSPITAL of Treichville during a period of 18 months. Results: the average age was of 36±8 years with extremes of 24 years and 56 years. We observed a feminine ascendancy, that is a sex-ratio of 0,24. The positive retroviral statu was discovered to the fall of the current renal disease at 18 patients (58 %). The patients were allowed for a dyspnoea (16,1 %), an abdominal distension (12,9 %), edemas of lower limbs (12,9 %), vomits (9,6 %). Besides, most of them (48,3 %) were sent for renal insufficiency. The clinical examination in the admission brought to light an anemia (80,6 %), edemas of lower limbs (51,6 %), an ascitic-edemas syndrome (12,9 %), and an encephalopathy (12,9 %). All the patients were infected by the typical HIV 1. The average proteinuria was 7,86±5,5 grammes by day with extremes of 3g and 24g. According to the classification K / DOQI, the renal insufficiency was at the terminal stage in 64,5 % of the cases, severe in 9,6 % of the cases and moderated in 19,6 %. The average rate of the hemoglobin was of 7,97g / dl. The average rate of lymphocytes CD4 was 201±150 / mm³ and 58 % of the patients had a rate of lymphocytes lower CD4 in 200 / mm³. The evolution was favorable at 25 patients (80,6 %) with improvement of the renal insufficiency, of proteinuria, the stabilization of the rate of hemoglobin and increase of the rate of lymphocytes CD4. However, 75 % of the patients had a persistent anemia. Five patients died during the first two months. Conclusion: the renal disease is the circumstance of discovery of the retroviral infection in the majority of the cases. The mortality is bound to the severity of the immunosuppression and the renal insufficiency with its complications.

Key-words: Proteinuria; renal insufficiency; HIV infection

INTRODUCTION

La prévalence de l'infection par le VIH a considérablement diminué ces dernières années en Côte d'Ivoire. Elle est passée de 4,7% en 2005 à 3,7 en 2008¹. Au même moment, nous constatons que les manifestations rénales au cours de cette infection deviennent de plus en plus fréquentes. Il s'agit bien souvent d'atteintes aiguës en rapport avec les troubles digestifs et les infections associées, et le traitement des complications de la maladie. Ces atteintes rénales peuvent être chroniques, dont la manifestation clinique est une protéinurie à débit variable, parfois néphrotique. La prévalence de la protéinurie est variable d'une région à une autre du monde. Ainsi, celle-ci varie entre 3,5 et 12% aux USA², et elle est d'environ 12,3% en Iran³, de 5,6% au Brésil⁴ et de 6% en Afrique du Sud⁵. Une protéinurie massive peut s'observer, définissant ainsi la néphropathie associée au VIH (HIVAN) ou la glomérulonéphrite par dépôt de complexes immuns (GNCI). L'HIVAN s'observe principalement chez le sujet noir et se présente sous la forme d'une protéinurie massive avec une insuffisance rénale d'emblée sévère voire terminale^{6,7}. L'évolution est favorable sous traitement antirétroviral associé aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) d'angiotensine pour leur effet anti protéinurique^{6,8}. La GNCI est fréquente chez le caucasien, la protéinurie est souvent non néphrotique⁹.

L'HIVAN est une réalité en milieu hospitalier néphrologique ivoirien. Notre étude a pour objectif de décrire le profil épidémiologique et évolutif de la néphropathie associée au VIH dans notre service.

I- PATIENTS ET METHODE

I.1- PATIENTS

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective de patients présentant un syndrome néphrotique secondaire à l'infection par le VIH. Elle s'est déroulée de janvier 2008 à juin 2010 dans le service de Médecine Interne du CHU Treichville.

Nous avons exclus de l'étude, tout patient présentant une protéinurie dans les situations cliniques suivantes : hypertension artérielle, diabète, drépanocytose (SS), bilharziose urinaire (antécédent d'hématurie), hépatite virale B ou C (Antigène HBs positif ou Anticorps anti HCV positif), prise d'anti inflammatoire non stéroïdien au long cours, infection bactérienne associée, cancer solide ou hémopathie maligne, maladie rénale dans les antécédents, et statut séronégatif pour le VIH.

Nous avons préalablement obtenu un consentement éclairé verbal de tous les patients. Les informations ont été recueillies dans le cadre strict de la présente étude, dans le respect rigoureux des lois de la confidentialité, de la déontologie et du secret professionnel.

I.2- MÉTHODOLOGIE

Le diagnostic de néphropathie associée au VIH, en l'absence de biopsie rénale, a été évoqué sur la base de la protéinurie supérieure à 3g/jour associée ou non à une hypo albuminémie, avec ou sans insuffisance rénale, chez un sujet infecté par le VIH. Nous avons réalisé pour tous les patients une protéinurie sur les urines des 24 heures. En cas de protéinurie supérieure trois grammes par jour, un examen cyto bactériologique urinaire a été réalisé systématiquement, ainsi que la recherche d'un autre foyer infectieux. La sérologie rétrovirale est réalisée par un test rapide confirmée par la technique ELISA.

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été collectées à l'aide d'une fiche d'enquête standardisée : démographiques (âge, sexe), antécédents (médicaux, chirurgicaux et/ou obstétricaux), motif d'hospitalisation, présentation clinique initiale (pression artérielle, fréquence cardiaque, œdèmes des membres inférieurs, état de conscience, fréquence respiratoire, signes généraux). Sur le plan biologique, nous avons renseigné pour chaque patient, le type de VIH, le taux de lymphocytes CD4, le taux d'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM), le taux de leucocytes et de plaquettes, la créatinine sérique.

Tous les patients inclus ont été traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) associée à une trithérapie antirétrovirale (ARV) adaptée à la fonction rénale. Le choix des molécules ARV était fonction des anomalies observées au bilan initial. Les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³ ont bénéficié d'une corticothérapie associée à la dose de 1mg/kg/jour pendant 6 semaines puis décroissance progressive des doses sur trois mois.

Nous avons évalué la fonction rénale grâce à la formule MDRD. L'insuffisance rénale est définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60ml/min. L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 12g/dl. Elle est dite sévère lorsqu'elle est inférieure à 8g/dl. L'hémodialyse a été proposée à tout patient présentant une hyperazotémie supérieure à 2g/l, une anurie, une hyperkaliémie > 7mEq/l, un DFG < 15ml/min symptomatique.

L'évolution a été suivie grâce à un examen clinique régulier et un bilan biologique comportant une créatininémie, une protéinurie des 24 heures, une kaliémie, un taux d'hémoglobine à un mois, deux mois, trois mois et six mois. Le dosage du taux de lymphocytes CD4 a été réalisé à l'initiation de la thérapie antirétrovirale et à 6 mois.

L'analyse des données a été réalisée grâce au logiciel Epi Info version 2007.

II- RESULTATS

Notre étude a porté sur 31 patients. L'âge moyen était de 36±8 ans avec des extrêmes de 24 ans et 56 ans. Nous avons observé une prédominance féminine, soit un sex-ratio de 0,24. Treize patients (41,9%) avaient une sérologie VIH connue positive avant l'admission, parmi lesquels, seulement quatre avaient été traités par thérapie antirétrovirale mais irrégulièrement suivis. Pour les 18 autres (58%), le statut rétroviral positif a été découvert au décours de la néphropathie actuelle.

Les antécédents suivants ont été observés : zona à répétition (48,3%), fièvre au long cours (80,6%), tuberculose (16,1%), abcès hépatique (6,4%) (Tableau I).

Tableau I : Motifs et signes cliniques à l'admission

Données générales	Paramètres	N	%
Antécédents	Zona à répétition	15	48,3
	Fièvre au long cours	25	80,6
	Tuberculose	5	16,1
	Toxoplasmose cérébrale	1	3,2
	Abcès hépatique	2	6,4
Sérologie VIH	Non connue	18	58
	Connue positive	13	41,9
	Déjà traité par ARV	4	12,9
Motif d'admission	Dyspnée	5	16,1
	Asthénie	1	3,2
	Distension abdominale	4	12,9
	Vomissements	3	9,6
	Troubles de la conscience	2	6,4
	Cedème des membres inférieurs	4	12,9
	Protéinurie	2	6,4
	Insuffisance rénale	15	48,3
	Examen clinique	Cedème des membres inférieurs	16
Anémie clinique		25	80,6
Syndrome oedémato-ascitique		4	12,9
Encéphalopathie		4	12,9

ARV= antirétroviraux

Les patients étaient admis pour une dyspnée (16,1%), une distension abdominale (12,9%), des œdèmes des membres inférieurs (12,9%), des vomissements (9,6%). Par ailleurs, la plupart des patients (48,3%) ont été adressés pour insuffisance rénale. (Tableau II).

L'examen clinique à l'admission a mis en évidence une anémie (80,6%), des œdèmes des membres inférieurs (51,6%), un syndrome oedémato-ascitique (12,9%), et une encéphalopathie (12,9%).

En outre, la diurèse moyenne était de 1510 ml par jour. Trois patients avaient une diurèse inférieure à 600ml/jour.

Tous les patients étaient infectés par le VIH type 1. La protéinurie moyenne était de 7,86±5,5 grammes par 24 heures avec des extrêmes de 3g et 24g. Selon la classification K/DOQI, l'insuffisance rénale était au stade terminal dans 64,5% des cas, sévère dans 9,6% des cas et modéré dans 19,6%.

Le taux moyen de l'hémoglobine était de 7,97g/dl. Cinquante huit pourcent des patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl.

Le taux moyen de lymphocytes CD4 était de 201±150/mm³. Cinquante huit pourcent des patients avaient un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm³ et 19,3% des sujets un taux supérieur à 350/mm³ (Tableau II).

Tableau II : Signes biologiques à l'admission

Données biologiques	Paramètres	N	(%)
Protéinurie des 24 heures (g/jour)	3- 6	15	48,3
	6 -12	12	38,7
	>12	4	12,9
Débit de filtration glomérulaire (ml/min)	<15	20	64,5
	15 -29	3	9,6
	30-59	6	19,3
	>60	1	3,2
Taux de lymphocytes CD4 (éléments/mm³)	<200	18	58
	200 -350	7	22,5
	>350	6	19,3
Taux d'hémoglobine (g/dl)	< 8	18	58
	8 -11	12	38,7
	>12	1	3,2

L'évolution a été favorable chez 25 patients (80,6%) avec amélioration de l'insuffisance rénale, baisse du débit de protéinurie, stabilisation du taux d'hémoglobine et augmentation du taux de lymphocytes CD4 (figure I). le taux moyen

de lymphocytes CD4 était de $431 \pm 150 / \text{mm}^3$ à 6 mois. Cependant, 75% des patients avaient une anémie persistante. Cinq patients sont décédés durant les deux premiers mois. Parmi ceux-ci, quatre avaient un taux de lymphocytes CD4 inférieur à $100 / \text{mm}^3$ à l'initiation de la thérapie antirétrovirale et quatre présentaient une insuffisance rénale terminale avec anémie sévère. Sur trois patients dialysés, deux sont décédés respectivement suites à une infection sur cathéter de dialyse et l'autre par anémie décompensée.

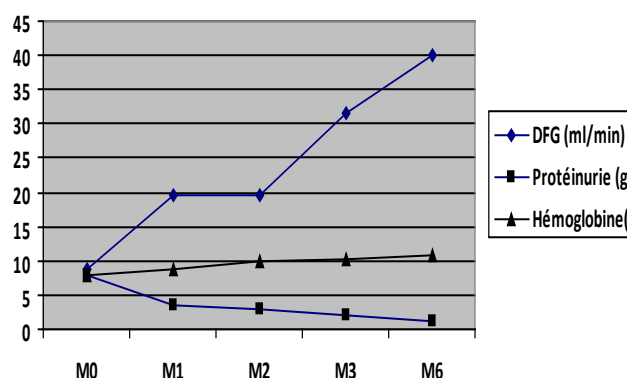


Figure 1 : Evolution des patients en fonction du DFG, de la protéinurie et du taux d'hémoglobine pendant les six premiers mois (M)

III- DISCUSSION

Depuis l'avènement du SIDA, des manifestations rénales ont été identifiées comme complication de l'infection au virus d'immunodéficience humaine (VIH). On le sait maintenant qu'il y a plusieurs syndromes rénaux liés à l'infection par le VIH. Elles sont aiguës ou chroniques. Les complications rénales chroniques sont étroitement liées à l'infection virale, à l'expression des gènes du VIH dans le rein et l'interaction des protéines du VIH avec les cellules rénales¹⁰. Elles se manifestent par une protéinurie qui peut être néphrotique.

Nos patients étaient en majorité jeunes et de sexe féminin. En Afrique au sud du Sahara, environ 60% des patients infectés par le VIH sont de sexe féminin [11]. En Côte d'Ivoire, la prévalence de l'infection à VIH dans la population féminine (6,4%) était plus élevée que celle de la population masculine (2,9%) en 2005¹². Cette vulnérabilité féminine n'est pas seulement liée à la susceptibilité de la transmission hétérosexuelle mais aussi aux conditions socio-économiques

difficiles auxquelles les femmes sont confrontées¹³. Cette proportion importante du sexe féminin dans notre étude pourrait être liée à la prédominance féminine dans la population de personnes vivant avec le VIH dans notre pays.

Dans plus de la moitié des cas, l'HIVAN était la circonstance de découverte de l'infection rétrovirale type 1. La néphropathie associée au VIH est une entité clinico-pathologique distincte qui a été initialement associée au SIDA¹⁴. Les antécédents de nos patients témoignent du stade avancé de l'infection rétrovirale. Il a été cependant rapporté plus tard que la lésion peut survenir à n'importe quel stade de l'infection par le VIH, même avant la séroconversion¹⁵. L'HIVAN classique associe une protéinurie massive et une insuffisance rénale sévère, avec absence d'hypertension artérielle et d'œdème¹⁶. Les principaux motifs d'admission (dyspnée, distension abdominale, œdèmes des membres inférieurs et vomissements) étaient essentiellement les signes de la rétention azotée liée à la sévérité de l'insuffisance rénale.

Selon la classification K/DOQI¹⁷, plus de la moitié des patients avaient une insuffisance rénale au stade terminal. A ce stade, vont survenir de nombreuses complications de l'insuffisance rénale chronique notamment l'anémie.

Une anémie normochrome normocytaire accompagne habituellement l'insuffisance rénale chronique (IRC)¹⁸ et sa prévalence est estimée à 50% chez le patient IRC¹⁹. Cependant l'anémie peut être diagnostiquée à tous les stades de l'IRC. Il existe une corrélation étroite entre la prévalence de l'anémie et la sévérité de l'IRC. Un quart des patients au stade I de l'IRC, la moitié des patients IRC aux stades II, III, et IV et trois quart des patients IRC débutant la dialyse souffrent d'une anémie²⁰. L'anémie de l'insuffisant rénal chronique peut résulter de mécanismes divers (déficit en fer, folates, ou vitamine B12 ; perte digestive ; un hyperparathyroïdisme secondaire, inflammation, et la baisse de la durée de vie des globules rouges). En outre, le déficit de synthèse de l'érythropoïétine (EPO) est la plus importante et spécifique cause de l'anémie associée à l'IRC²¹. L'EPO est une glycoprotéine sécrétée par les fibroblastes de l'interstitium rénal et est essentiel pour la croissance et la différenciation des globules rouges dans la moelle osseuse. En cas d'IRC, une fibrose tubulo-interstitielle va générer une atrophie tubulaire, qui altère les capacités de synthèse rénale d'EPO à l'origine de l'anémie²¹.

Plus de la moitié de nos patients avaient un taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 200 par

mm³. La survenue tardive de l'HIVAN dans la majorité des cas justifie que sa présence classe systématiquement l'infection par le VIH au stade SIDA²². En outre, les anomalies rénales peuvent se développer chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieurs à 200/ml^{14,23} comme en témoignent nos résultats.

La plupart des patients (80%) décédés étaient profondément immunodéprimés (lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm³ et ont présenté une insuffisance rénale chronique terminale avec une anémie sévère. L'anémie de l'IRC augmente la morbi-mortalité cardiovasculaire (risque d'angine de poitrine, d'hypertrophie ventriculaire gauche et d'arrêt cardiaque)¹⁸, et peut générer un cercle vicieux connu sous le terme de « syndrome cardio-rénal- anémie ». De plus, l'anémie est un facteur de risque indépendant de mortalité par maladie coronaire des patients IRC²⁴. La prise en charge de la néphropathie associée au VIH et des complications (protéinurie, anémie, dialyse) constitue un problème majeur eu égard aux difficultés économiques de nos patients. De nombreux efforts sont faits pour une prise en charge gratuite de la thérapie antirétrovirale. Mais, la prise en charge des complications de la maladie telles que les néphropathies restent encore à la charge des familles qui restent impuissantes devant la paupérisation de la population.

CONCLUSION

La néphropathie associée au VIH est fréquente chez les sujets de sexe féminin de bas niveau socio-économique. Elle est dans la majorité des cas, la circonstance de découverte de l'infection à VIH. La mortalité est liée à la sévérité de l'immunodépression et aux complications de l'insuffisance rénale chronique. Si la gratuité de la thérapie antirétrovirale est une réalité en Côte d'Ivoire, des efforts restent à faire dans la prise en charge des complications du VIH notamment des manifestations rénales.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-UNAIDS 2009. Report on the global epidemic. Geneva
- 2- Naicker S, Han TM, Fabian J. HIV/AIDS--dominant player in chronic kidney disease. *Ethn Dis*. 2006 Spring;16 (2 Suppl 2):S2-56-6
- 3- Ramezani A, Mohraz M, Banifazl M, Jam S, Gachkar L, Yaghmaie F, Eslamifar A, Zadsar M, Kalantar N, Nemati K, Haghghi M, Rezaie M, Aghakhani A. Frequency and associated factors of proteinuria in Iranian HIV-positive patients. *Int J Infect Dis*. 2008 Sep;12(5):490-4
- 4- Cavalcante MA, Coelho SN, Lacerda HR. Prevalence of persistent proteinuria in stable HIV/AIDS patients and its association with HIV nephropathy. *Braz J Infect Dis*. 2007 Oct;11(5):456-61.
- 5- Fabian J, Katz I, Gertholtz T, Goesch, Naiker S. Chronic kidney disease in human immunodeficiency virus infection. *Panminerva Med*. 2007 Jun;49(2):51-66.
- 6- Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1 associated nephropathy: A 12 year cohort study. *AIDS* 2004, 18: 541-546.
- 7- Burns GC, Paul SK, Toth IR, Sivak SL. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 1140-1146.
- 8- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559-1585.
- 9- Dugas E, Rougier P, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005, 67: 393-403.
- 10- Christina M. Wyatt, MD, Paul E. Klotman, MD : HIV-associated nephropathy in the Era: *Am J Med* 2007 120, 488-492.
- 11-UNAIDS 2008. Report on the global epidemic. Geneva
- 12-Institut National de la Statistique et al. Enquête sur les indicateurs du sida en Côte d'Ivoire 2005. Calverton, USA, Macro International.
- 13-Garcia-Calleja JM, Gouws E, Ghys PD. National population based HIV prevalence survey in sub-saharan Africa: results and implications for HIV and AIDS estimates. *Sexually Transmitted Infections* 2006, 82 (Suppl 3): iii64-iii70.
- 14-Cohen AH, Nast CC. HIV-associated nephropathy. A unique combined glomerular, tubular, and interstitial lesion. *Mod Pathol* 1988; 1(2): 87-97.
- 15-Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(2): 203-209.
- 16-D'Agati V., Suh J.L., Carbone L., et al. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989;35:1358-70.

- 17-KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am.J.Kidney Dis* 2006;47:S11-S145.
- 18- Besarab A, Levin A. Defining a renal anemia management period. *Am.J.Kidney Dis* 2000;36:S13-S23.
- 19- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr.Med.Res.Opin* 2004;20:1501-1510.
- 20- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr.Med.Res.Opin* 2004;20:1501-1510. [PubMed: 15383200]
- 21- Ratcliffe PJ. Molecular biology of erythropoietin. *Kidney Int* 1993;44:887-904.
- 22-WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-related Disease in Adults and Children. Geneva: World Health Organization, 2007.
- 23-Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIVseropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2243- 2250.
- 24- Muzzarelli S, Pfisterer M. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am.Heart J* 2006;152:991-996.