

Anomalies biologiques rénales chez les enfants vivants avec le VIH à Brazzaville et à Pointe noire : prévalence et facteurs de risque.

Renal biological abnormalities in children living with HIV in Brazzaville and Pointe Noire: prevalence and risk factors.

Ollandzobo Ikobo LC ^(1,2), Babomi L ⁽¹⁾, Missambou Mandilou SV ⁽²⁾, Ossibi Ibara BR ^(1,3), Nika ER ⁽²⁾, Mabiala Babela JR ^(1,2)

1-Faculté des sciences de la santé (FSSA), université Marien Ngouabi de Brazzaville (Congo)

2-Service de Pédiatrie Nourrisson, CHU de Brazzaville

3-Service des Maladies infectieuses, CHU de Brazzaville.

Correspondance : Ollandzobo Ikobo Lucie Charlotte épouse Atipo-Ibara Service de Pédiatrie Nourrisson - CHU de Brazzaville MA de Pédiatrie - Université Marien Ngouabi de Brazzaville (Congo) BP : 5571 ; Email : lucieatipo@hotmail.fr ; Tel : 00242 066657191

RESUME

Introduction : L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente un motif fréquent d'hospitalisation en pédiatrie. En vue d'améliorer la prise en charge de l'enfant vivant avec le VIH (EvVIH), cette étude vise à déterminer la prévalence des anomalies biologiques rénales chez ces enfants, classer les différents types d'anomalies et en identifier les facteurs associés. **Patients et méthodes** : il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique des enfants suivis pour infection à VIH dans tous les centres de prise en charge des EvVIH des deux plus grandes villes du Congo. Étaient inclus les EvVIH ayant un bilan biologique rénal. Les variables d'étude étaient socio-démographiques, cliniques et biologiques rénales. Une étude descriptive des variables d'étude a été réalisée. La recherche des facteurs associés à la survenue des anomalies biologiques rénales a fait appel au calcul de Odd ratio avec intervalle de confiance à 95%. La signification statistique a été appréciée par le test de khi deux avec un seuil de significativité < 5%. **Résultats** : cent soixante-dix EvVIH ont été inclus, dont 53 (31,2%) présentaient des anomalies rénales biologiques. L'âge moyen des enfants était de $10 \pm 3,4$ ans. La durée moyenne de la maladie était de $4,7 \pm 2,9$ ans. Le VIH1 était le type le plus retrouvé, (96%). La transmission du virus était verticale, dans 51 cas. Les enfants avaient une immunodépression au stade 2 de l'OMS dans 45,3% et 64,1% étaient sous l'association zidovudine, lamivudine et névirapine. Les différents types d'anomalies retrouvées étaient la leucocyturie (28,2%), la protéinurie (21,8%) et la microalbuminurie (9,4%). Le facteur associé à la survenue des anomalies biologiques rénales était le protocole thérapeutique ($p < 0,03$). **Conclusion** : les anomalies biologiques rénales chez l'EvVIH sont dominées par la protéinurie, la leucocyturie, et la microalbuminurie. Le facteur associé était le type de protocole thérapeutique. Le dépistage systématique et leur prise en charge précoce permettraient d'améliorer la prise en charge des EvVIH.

Mots-clés : Protéinurie, leucocyturie, microalbuminurie, VIH, enfant, Congo.

SUMMARY

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a common reason for pediatric admission. In order to improve the management of children living with HIV (EvHIV), this study aims to determine the prevalence of renal laboratory abnormalities in these children, classify the different types of abnormalities and identify the associated factors. **Patients and methods**: this was a descriptive and analytical cross-sectional study of children followed for HIV infection in all HIV / AIDS care centers in the largest cities of Congo. Included were HIV-positive patients with renal laboratory tests. The study variables were socio-demographic, clinical and renal laboratory. A descriptive study of study variables was performed. The search for factors associated with the occurrence of renal laboratory abnormalities called for the calculation of the Odd ratio with a 95% confidence interval. Statistical significance was assessed by the chi-square test with a significance level < 5%. **Results**: One

hundred seventy-four children with HIV were included, among which 53 (31.2%) had renal biological abnormalities. The mean age of children was 10 ± 3.4 years. The mean disease duration was $4.7 \text{ years} \pm 2.9 \text{ years}$, with HIV-1 being the most common type found in 96% of cases. Transmission of the virus was mainly vertical, 30% of cases. Children were classified as WHO stage 2 immunosuppression in 45.3% and 64.1% were on the combination of zidovudine, lamivudine and nevirapine. The abnormalities found were leukocyturia 28.2% of cases, proteinuria 21.8% and microalbuminuria 9.4%. The risk factor for the occurrence of renal biologic abnormalities was the type of antiretroviral therapy regimen ($p < 0.03$). **Conclusion:** renal laboratory abnormalities in HIV / AIDS are dominated by proteinuria, leukocyturia, and microalbuminuria. The associated factor was the type of treatment protocol. Systematic screening and their early management would improve the management of EvHIV.

Key-words: Proteinuria, leukocyturia, microalbuminuria, HIV, child, Congo.

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente un motif fréquent d'hospitalisation en pédiatrie [1]. Elle expose aux complications, parmi lesquelles il y a des complications rénales, liées soit au virus lui-même (néphropathie à VIH) et au traitement antirétroviral (néphrotoxicité), soit aux complications infectieuses et à leur traitement [2, 3]. Le diagnostic des atteintes rénales repose sur la biopsie rénale, qui n'est pas toujours disponible dans les pays en développement. Ainsi, on recourt habituellement au dosage de la protéinurie et de la microalbuminurie, l'urée et la créatinine plasmatique qui sont les marqueurs du dysfonctionnement rénal [4]. Au Congo, la prévalence des atteintes rénales chez les EvVIH n'est pas connue et leur recherche n'est pas systématique ; ce qui justifie la présente étude dont les objectifs étaient de déterminer la prévalence des anomalies biologiques chez les EvVIH sous traitement antirétroviral (TAR), de classer les différents types d'anomalies et en identifier les facteurs de risque de survenue.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique réalisée sur la période entre avril et août 2017, dans tous les centres de prise en charge pédiatrique des EvVIH de Brazzaville et Pointe Noire, les deux principales villes du pays où la prise en charge était mieux structurée sur le plan du suivi paraclinique. Les EvVIH âgés de deux mois à 17 ans,

ayant une sérologie VIH positive, régulièrement suivis, avec un taux de CD4 récent de moins de 12 mois étaient inclus après obtention du consentement des parents. Ceux qui étaient porteurs de malformations rénales, de maladie ayant un retentissement rénal n'étaient pas inclus. Tous les enfants étaient examinés au fur et mesure de leur admission. Les variables étudiées étaient sociodémographiques (sexe, âge, niveau socioéconomique) cliniques (poids, taille, indice de masse corporel, le mode de transmission de la maladie, infection opportuniste, durée d'évolution de la maladie et du traitement antirétroviral, et les facteurs de risque associés aux anomalies biologiques rénales) et biologiques (type de VIH, anomalies biologiques rénales). Toutes les variables ont été recueillies à partir d'une fiche d'enquête préétablie. Le niveau socioéconomique était apprécié par la classification de Gayral-Taminh et les valeurs biologiques étaient celles retenues dans la littérature [5, 6]. La recherche des protéines et des leucocytes dans les urines s'est faite à l'aide de la bandelette urinaire (BU) réactive type (Combur¹⁰ Test® M). La lecture, réalisée par deux investigateurs, était basée sur la méthode visuelle et colorimétrique. La BU était positive lorsqu'on observait un virage de la couleur rose pâle initiale en violet. Le dosage pondéral de la protéinurie était ensuite réalisé sur des urines recueillies sur une durée de 24 heures. La lecture était faite à l'aide d'un lecteur de bandelettes réactives type (Clinitek statuts⁺ SIEMENS®). La bandelette était positive lors-

qu'elle virait du jaune initial au vert. L'urée sanguine, la créatininémie avec calcul de la clairance de la créatinine ont été dosés à partir d'un prélèvement sanguin. Celui-ci était fait le matin, à jeun depuis 12 heures et sans consommation de viande dans les 72 heures précédant le prélèvement, et acheminé immédiatement au laboratoire. Enfin, un ECBU avec culture était réalisé chez les enfants qui présentaient une leucocyturie et/ou des nitrites. L'anomalie biologique rénale était définie par la présence d'au moins une anomalie biologique à savoir la leucocyturie, la protéinurie et/ou la microalbuminurie, l'élévation de la créatininémie ou de l'urée sanguine. L'étude a été réalisée après un avis éthique favorable et de la clairance éthique (n°054/MRSIT/IRSSA/CERSSA). Le traitement et l'analyse des données étaient faits à l'aide des logiciels SPSS version 20.0 et Microsoft Excel 2010. Une étude descriptive des variables d'étude a été réalisée. Pour rechercher les facteurs associés à la survenue des anomalies biologiques rénales chez les EvVIH, celles-ci ont été croisées avec certaines variables sociodémographiques et cliniques ; le calcul de odds ratio (OR) et de leur intervalle de confiance (IC) à 95% a été utilisé. La signification statistique des résultats obtenus a été

appréciée par le test de khi-deux de Pearson. Le seuil de significativité était < 5%.

RESULTATS

Parmi les 939 EvVIH suivis, 280 ont été recrutés et 170 étaient éligibles à l'étude. Les anomalies biologiques rénales étaient retrouvées chez 31,2% des enfants. Il s'agissait dans 51% des cas de garçons, déterminant un sex-ratio de 1,04. L'âge moyen était de $10 \pm 3,4$ ans (extrêmes deux et 17 ans). Le niveau socio-économique était bas chez 60,3% des enfants et moyen chez 37,7%. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de $4,7 \pm 2,9$ ans (extrêmes un et 16 ans). Le virus de type 1 (VIH1) était retrouvé dans 96%. La transmission de l'infection à VIH était verticale dans 51 cas (96%). Selon la classification clinique OMS de l'infection à VIH/SIDA, les anomalies biologiques rénales étaient retrouvées au stade 2 dans 45,3% des cas, stade 1 dans 26,4%, stade 3 dans 20,8%, et stade 4 dans 7,5%. Le taux de CD4 était inférieur à 200 chez 37,8% des enfants ; supérieur à 500 chez 35,8% et entre 200-499 chez 26,4%. La durée moyenne du traitement antirétroviral était de $5,5 \pm 3,7$ ans (extrêmes un et 16 ans). L'association zidovudine, lamivudine et névirapine était le protocole thérapeutique le plus utilisé (figure 1).

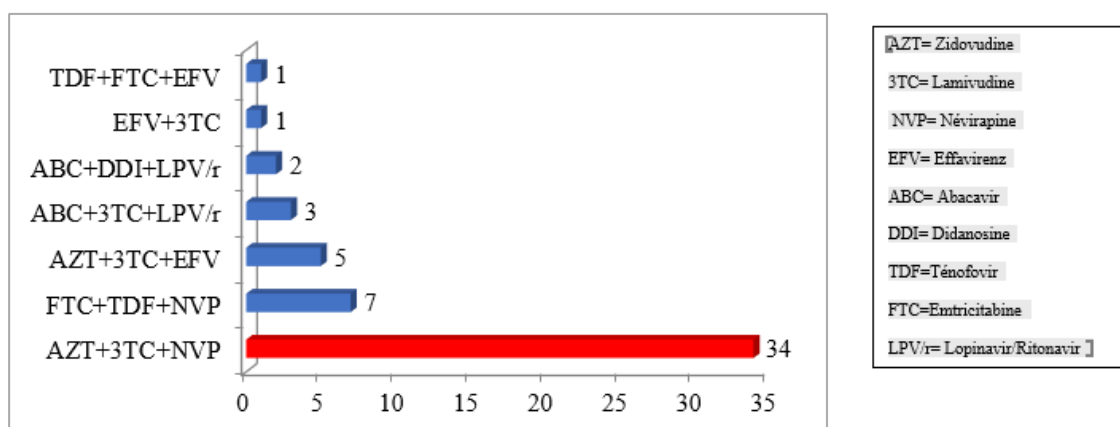


Figure 1 : Effectif des enfants selon le protocole du TAR

Les anomalies biologiques rénales retrouvées de façon isolée et/ou associée étaient dominées par la leucocyturie et la protéinurie (tableau I).

Tableau I : Anomalies biologiques rénales retrouvées chez les EvVIH

Anomalies biologiques	n	%
Leucocyturie	48	28,2
Protéinurie	37	21,8
Microalbuminurie	16	9,4
Créatininémie élevée	7	4,1
Urée sanguine élevée	7	4,1

Chez les 28,2% d'EvVIH ayant une leucocyturie, les germes identifiés responsables d'infection urinaire étaient majoritairement *Escherichia coli* suivi de *Klebsiella pneumoniae* (tableau II). Dans le tableau III sont présentés les facteurs associés à la survenue des anomalies chez les EvVIH.

Tableau II : Germes identifiés chez les enfants présentant une leucocyturie

Germes	n	%
<i>Escherichia coli</i>	20	42
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	14,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	8,3
<i>Proteus mirabilis</i>	3	6,2
<i>Salmonella</i>	2	4,1
Streptocoque	2	4,1
<i>Enterobacter</i>	1	2,0
Germes non retrouvés	9	18

Tableau III : Facteurs de survenue des anomalies biologiques chez les EvVIH sous TAR

Variables	Anomalies biologiques rénales		OR	IC (95%)	p
	Oui (n=53)	Non (n=117)			
Sexe masculin	27	66	0,8	0,41-1,53	0,50
Age<10 ans	14	35	0,84	0,4-1,74	0,64
Durée découverte maladie<4 ans	31	64	1,16	0,6-2,24	0,64
Stade maladie 1 et 2	38	90	0,76	0,36-1,5	0,46
Taux CD4 <200 cellules/mm3	20	30	1,75	0,87-3,5	0,11
Protocole AZT+3TC+NVP	34	83	0,73	0,3-1.45	0,03

DISCUSSION

La prise en charge de l'infection à VIH au Congo avait bénéficié depuis 2010 d'un passage à l'échelle nationale, l'enquête aurait donc pu prendre en compte tous les centres de prise en charge pédiatrique du Congo. Toutefois, Brazzaville et Pointe Noire représentent les deux tiers de la population congolaise faisant donc du Congo un pays dont la population est majoritairement urbaine [7]. Donc, l'on peut conclure que cette étude a abordé les deux tiers des EvVIH. Toutefois, l'étude présente quelques limites notamment, la taille réduite

de l'échantillon et la non réalisation de la ponction biopsie rénale, permettant de compléter le bilan en cas de protéinurie sont à signaler. L'analyse de la protéinurie était basée sur les recommandations de la Société Américaine des Maladies Infectieuses qui imposent la recherche régulière des stigmates de l'atteinte rénale dont la protéinurie par l'utilisation d'un test semi-quantitatif (bandelette réactive) couplé à un test quantitatif (protéinurie de 24heures) devant toute protéinurie $\geq 1+$ [8]. Dans cette étude, 31,2% d'enfants présentaient des anomalies biolo-

giques rénales. Bien que la prévalence soit similaire à celle retrouvée par d'autres auteurs, notamment au Cameroun, ces résultats nécessitent l'interpellation des praticiens afin d'un dépistage et d'une prise en charge précoce [9]. La leucocyturie était la principale anomalie biologique rénale retrouvée (28,2%). Ce résultat est supérieur à celui rapporté par d'autres auteurs [9, 10]. La majorité des enfants ayant une leucocyturie étaient aux stades cliniques 2 et 3, comparable aux résultats rapportés au Bénin [11]. La prévalence de l'infection urinaire dans cette étude chez les EvVIH, (81,2%), était largement supérieure à celle rapportée par certains auteurs (6,3%) [11]. *Escherichia coli* était le germe le plus fréquent dans cette étude avec 42%, suivi du *Klebsiella pneumoniae* (14,5%), puis du *Staphylococcus aureus* (8,3%), comme rapportés par d'autres auteurs [12, 13]. Toutefois, il a été signalé une similitude de l'écologie bactérienne dans l'infection urinaire entre les EvVIH et chez les non infectés par le VIH [13]. D'ailleurs, au Congo, il a été rapporté les germes suivants chez les enfants immuno-compétents par ordre de fréquence : *Klebsiella*, 40% et *Escherichia coli* 18% [14]. La protéinurie a été la deuxième anomalie retrouvée dans une proportion de 21,8%, proche de celle rapportée par certains auteurs, mais moins élevée que chez d'autres [15-17]. Elle s'observait dans cette étude à partir du stade clinique 2 avec des CD4 < 200 cellules/mm³, comme déjà rapportée par d'autres auteurs [13]. Les manifestations biologiques de la maladie ne sont toujours pas corrélées à la gravité clinique de la maladie. La microalbuminurie était de 9,4% dans cette étude, valeur proche de celle de certains auteurs au Nigéria (12%) [17]. La créatininémie et l'urée sanguine étaient élevées chacune chez 4,1% des EvVIH. Il s'agit d'un pourcentage faible au regard du nombre d'enfant ayant présenté une leucocyturie ou une protéinurie. D'ailleurs, en comparant la créatininémie des EvVIH ayant une protéinurie positive versus ceux ayant une protéinurie négative, les auteurs burkinabés n'ont pas rapporté une diffé-

rence statistiquement significative [18]. Le schéma thérapeutique le plus utilisé dans cette étude associait la zidovudine, la lamivudine et la névirapine, comparable à celui d'autres auteurs [18, 19]. Le choix de la thérapie obéissait aux recommandations en vigueur dans notre pays sur la prise en charge de l'infection à VIH au moment de l'étude [20]. L'analyse univariée a permis de relever que ce protocole thérapeutique était l'unique variable en rapport avec l'infection à VIH/SIDA qui était associé à la survenue des anomalies biologiques rénales ($p < 0,03$), le lien de causalité étant difficile à établir, ceci en dépit de la durée de la maladie et du délai d'exposition aux ARV. Il s'agit certainement d'un biais d'interprétation car ce protocole est le plus utilisé en première ligne au Congo. Dans tous les cas, une étude élargie de causalité mérite d'être réalisée pour établir avec certitude l'impact de ce protocole dans la survenue des anomalies rénales.

CONCLUSION

Les anomalies biologiques rénales sont fréquentes chez les EvVIH au Congo. La leucocyturie, la protéinurie et la microalbuminurie étaient les principales anomalies retrouvées. Le protocole thérapeutique associant zidovudine, la lamivudine et la névirapine, représente le facteur de risque de survenue de ces anomalies. Le dépistage systématique lors du bilan pré-thérapeutique et au cours du suivi, la recherche des lésions rénales responsables de ces anomalies et leur prise en charge précoce s'impose pour réduire la morbi-mortalité liée à cette affection. Dans tous les cas la prévention repose sur l'éradication de la transmission mère-enfant du VIH (ETME).

REFERENCES

1. M'pamba Loufoua-Lemay AB, Nzingoula S. Le sida au CHU de Brazzaville : expérience du service de pédiatrie " Grands enfants". Bull Soc Pathol Exot. 2003; 96: 291-294.
2. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. Kidney Int. 2005; 67(2): 393- 403.

3. Turret J, Tostivint I, Deray G, Isnard-Bagnis C. Néphropathies rencontrées au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Nephrol Ther* 2009; 5: 576-591.
4. Plaisier E, Lescure FX, Ronco P. Rein et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Presse Med*. 2012; 41: 267-275.
5. Gayral-Taminh M, Arnaud C, Parant O, Fournié A, Rème JM, Grandjean H. Grossesse et accouchement des Femmes originaires du Maghreb et d'Afrique Noire suivies à la maternité de CHU d Toulouse. *J Gynecol Obstet biol reprod*. 1999; 28: 462- 471.
6. Caquet R. 250 examens de laboratoire. Prescription et interprétation. Masson; 11^e édition 2010 : p384.
7. Ministère du plan, de l'Aménagement du territoire et de l'Intégration. RGPH, République du Congo, Brazzaville. CNSEE, 2007.
8. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV medicine association of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1559-1585.
9. Kaptue MB, Kamga C, Nyemb H, Njoya SR, Etobe C, Ashutantang G. Anomalies rénales chez l'enfant infecté par le VIH dans les deux hôpitaux de district de Douala Cameroun. Congrès de la société Française de pédiatrie. Marseille, 2017.
10. Dondo V, Majuru HA, Nathoo KJ, Chirehwa M, Mufandaedza Z. Renal abnormalities among HIV infected, antiretroviral naive children, Harare, Zimbabwe: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2013; 13: 75.
11. Ibadin MO, Onunu A, Ukoh G. Urinary tract infection in adolescent /young adult Nigerian swith acquired humanimmuno deficiency disease in Benin City. *J Med Biomed Res*. 2006; 5: 55-60.
12. Shah I, Gupta S, Shah DM, Dhabe H, Lala M. Renal manifestations of HIV infected highly active antiretroviral therapy naive children in India. *World J Pediatr*. 2012; 8 : 252–255.
13. Fredrick F, Francis JM, Ruggajo PJ, Maro EE. Renal abnormalities among HIV infected children at Muhimbili National Hospital (MNH)-Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Nephrol*. 2016; 17: 30.
14. Ontsira Ngoyi EN, Mabilia Babela JR, Mouengue M, Moyen GM. Étude bactériologique des infections urinaires chez le nourrisson au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville (CHUB). *Arch Pediatr*. 2012; 19: 1121-1124.
15. Ekulu PM, Nseka NM, Aloni MN, Gini JL, Makulo JR, Lepira FB et al. Prévalence of proteinuria and its association with HIV/AIDS in Congolese children living in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *Nephrol Ther*. 2012; 8(3): 163- 67.
16. Enobong IE, Mkpouto AE, Udemé EE, Itemobong ES. Determining the prevalence of HumanImmuno deficiency Virus associated nephropathy (HIVAN) using proteinuria and ultrasound findings in a Nigerian paediatric HIV population. *Pan Afr Med J*. 2012; 11: 13.
17. Eke FU, Anochie IC, Okpere AN, Eneh AU, Ugwu RO, Ejilemele AA, Ugboma HU. Microalbuminuria in children with human immuno deficiency virus (HIV) infection in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Med*. 2010; (19): 298-301.
18. Coulibaly G, Kouéta F, Ouédraogo O, Dao L, Lengani A, Yé D. Prévalence de la protéinurie chez les enfants suivis pour infection par le VIH au CHU Charles-de-Gaulle (CHUP-CDG) de Ouagadougou. *Bull Soc Pathol Exot*. 2013; 106: 13-17.
19. Esezobor C, Iroha E, Onifade E, Akinsulie A, Temiye E, Ezeaka C. Prevalence of proteinuria among HIV-infected children attending a tertiary hospital in Lagos, Nigeria. *J Trop Pediatr*. 2010; 56: 187-190.
20. ONU/SIDA. Lignes directrices sur la prévention et le traitement de l'infection à VIH au Congo. Edition 2014.