

**CYTOLYSE HEPATIQUE ET SIDA A COME (REPUBLIQUE DU BENIN).
PREVALENCE ET FACTEURS ASSOCIES.**

SEHONOU¹ Jean, ZANNOU¹ D Marcel, AZON KOUANOU¹ Angele
MIKPONHOUE² Rose, ADE Gabriel, HOUNGBE Fabien, BIGOT² André.



¹Service de Médecine Interne et d'Oncologie Médicale. Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Kutuku Maga (CNHU -HKM) de Cotonou. BENIN

²Service d'Immunologie (CNHU -HKM)

CORRESPONDANCE : SEHONOU Jean 01 BP 517 Cotonou

E mail jsehonou@yahoo.fr

RESUME

BUT : Evaluer la prévalence de la cytolysé hépatique ainsi que les facteurs associés avant et au cours du traitement par les antiretroviraux (ARV).

METHODES : Etude transversale faite à Comè, (Sud Ouest du Benin) portant sur 118 patients porteurs de SIDA ; ceux ci disposaient de deux dosages des transaminases - Alanine Amino transférasés (ALAT) : avant le démarrage du traitement (ALAT J0) et sous traitement (ALAT JE) - débuté depuis au moins 6 mois-

RESULTATS : Avant le démarrage du traitement ARV, la prévalence de la cytolysé était de 19,4% (23cas/118). Elle était modérée (2N), anictérique, et était associée aux antécédents de transfusion sanguine (11/23 ; p =0,004) et de consommation d'alcool (5/23 ; p=0,01). Sous ARV, la cytolysé s'élevait à 10,1% (12cas /118), était modérée (1,8 -2,1N) ; elle était associée à la consommation de tisanes traditionnelles (5 cas /12 ; p= 0,03) et la prise de cotrimoxazole (8 cas /12 ;p=0,02).

DISCUSSION : La cytolysé semble modérée, asymptomatique chez ces patients sous ARV depuis 6 mois. D'autres études longitudinales sont à faire, à visée épidémiologique (fréquence de la stéatose, des granulomatoses) ou pronostique (évaluation non invasive de la fibrose hépatique) chez les personnes vivant avec le VIH au Bénin.

Mots clefs : Cytolysé . SIDA. Benin.

ABSTRACT

Liver cytolysis and AIDS at Come , (Republic of Benin). Prevalence and associated factors.

PURPOSE: To evaluate the prevalence of the hepatic cytolysis and the associated factors before and during treatment with antiretrovirals therapy (ART). **METHODS**: A cross-sectional study made in Comè (South West of Benin) among 118 patients treated for AIDS; they had two determinations of transaminases - Alanine Amino transferase (ALT): before the start of ART (ALT D0) and under treatment (ALT DE) - started for at least 6 months. **RESULTS**: Before starting ARV, the prevalence of the cytolysis was 19.4% (23cases /118). It was moderate (2N), without jaundice, and was associated with a history of blood transfusion (11cases /23; p = 0.004) and alcohol consumption (5cases /23; p = 0.01). Under ARV, liver cytolysis prevalence was 10.1 % (12cases/118), was moderate (1.8-2, 1N); it was associated with the consumption of traditional herbal teas (5 cases/ 12; p = 0.03) and the taking of cotrimoxazole (8 cases/12; p = 0, 02). **DISCUSSION**: The cytolysis seems moderate, asymptomatic among patients treated by ART for at least 6 months. This study lead for further longitudinal studies in epidemiological fields (frequency of steatosis, and granulomatosis) or in prognostic fields (non-invasive assessment of liver fibrosis) in people living with HIV in Benin.

Key Words: Liver cytolysis- AIDS- Benin (West Africa)

INTRODUCTION

Les affections hépatobiliaires sont fréquentes chez les porteurs du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Leurs étiologies ne sont pas clairement établies (infection par le VIH per se, co infection par les virus des hépatites B ou C, consommation d'alcool, stéatohépatite non alcoolique, toxicité médicamenteuse) [1,2] Des aspects spécifiques en Afrique noire avaient été rapportés par Debonne et al. 1992[3] : fréquence élevée de la stéatose nutritionnelle, alcoolique et diabétique, les hépatopathies virales et surtout les granulomatoses hépatiques. Celles-ci sont dominées par la tuberculose, l'infection par *mycobacterium aviaire intracellulare*, les mycoses profondes ou les cytomégaloviroses.

Ces affections hépatobiliaires contribuent à réduire les bénéfices obtenus en termes de mortalité et de morbidité des PVIH depuis l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs[4].

Au Bénin, aucune étude portant spécifiquement sur la cytolysé hépatique n'est disponible; les études faites à Cotonou portaient soit sur les coinfections VIH/ VHC (3cas/101 ; 3%)[5], VIH/VHB (23cas /205 ; 11,5%) [6] , soit sur l'hépatotoxicité des antiretroviraux (4 cas/130)[7]

Ces études avaient des objectifs précis ; aucune d'entre elles ne comportait à la fois des données sur les facteurs de risques d'hépatopathie (sérologies virales, consommation d'alcool ou de tisane, prise d'antiretroviraux) et le dosage des transaminases.

Aussi le présent travail se donne t-il pour but, d'évaluer la cytolysé hépatique et les facteurs associés chez les patients sous traitement antiviral dans une ville secondaire du Sud Ouest du Bénin.

MATERIEL ET METHODES

Cadre

L'étude s'était déroulée du 15 Mars au 15 Juillet 2008 à l'Hôpital de Zone de la ville de Comè Sud Ouest du Benin. •

La prévalence de l'infection par le VIH (3,2%) y est plus forte par rapport au niveau national (2%) en 2009[8].

Patients

Etaient inclus dans l'étude, les patients qui répondaient aux critères suivants :

- être infecté par le VIH, être âgé de plus de 18 ans, disposer d'un dosage de l'activité sérique des Alanine Amino transférases à l'inclusion dans le file active et au moment de l'examen ;
- être sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois et avoir donné son consentement pour participer à l'étude.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique. Pour chaque patient, il était fait un examen clinique et des examens complémentaires.

L'exploration biologique comportait pour chaque patient, le dosage de l'activité des alanines aminotransférases (ALAT) par la méthode cinétique. Ce dosage se faisait à l'inclusion lors du bilan pré thérapeutique et au moment de l'étude.

Variables étudiées

Les variables dépendantes étaient la présence d'une élévation de l'activité sérique des Alanines amino transférases au delà de 1,2 fois la limite supérieure de la normale (58UI/L).

Les variables indépendantes étaient d'ordre sociodémographique (âge sexe résidence situation matrimoniale), clinique (stade clinique –classification OMS), immunologique (Taux de CD4) et thérapeutique (protocole thérapeutique antiretroviral, prise de cotrimoxazole)

Critères diagnostiques : une cytolysé hépatique se définissait par la mise en évidence d'une valeur des alanines amino transférases (ALAT) supérieure à 58 UI/ml soit 1,2 fois la valeur normale (N= 48UI/ml). La cytolysé était cotée en nombre de fois la limite supérieure de la normale.

Une hépatotoxicité sévère était définie comme une élévation des ALAT ou des ASAT (Aspartate Amino transférases) à plus de 5 fois la normale ou plus 3,5N lorsque le taux de base était anormal[9].

Méthode de traitement de texte et d'analyse de données

Les données collectées ont été codifiées, saisies et analysées dans le logiciel Epi info 3.4.3. Le test statistique utilisé est le khi carré de Pearson pour les comparaisons (avec un risque $p < 0,05$).

RESULTATS

Caractéristiques sociodémographiques cliniques et immunologiques de la population d'étude.

Cent dix huit patients sur les 150 suivis pendant la période d'étude répondaient aux critères d'inclusion (78,5%). Il s'agissait de sujets de sexe féminin (65cas ; 55,1%), d'âge moyen de $38 \pm 7,8$ ans [25-62], citadins (74cas ; 63,2%), vivant maritalement (75cas ; 63,5%). Ils étaient infectés par le VIH1 (112 cas ; 94,9%), le VIH2 (4 cas3,4%), les VIH 1 +2 (2cas ; 1,7%). Ils étaient au stade 1 (12 cas ; 10,3%), stade 2 (10cas ; 8,6%), stade 3 (73cas ; 62,9%) stade 4 (21cas ; 18,1%). Le taux moyen de CD4 était de 112cellules ± 79 par mm^3 avec des extrêmes de 3-384 cellules par mm^3 .

Des antécédents de transfusion sanguine étaient présents dans 14 cas (11,5%). Une consommation régulière de tisanes (22cas ; 18,6%) ou d'alcool (9 cas ; 7,6%) était notée. Une prophylaxie des infections opportunistes par le Sulfaméthoxazole- Triméthoprime était notifiée chez 105 patients (89%).

Prévalence de la cytolysé hépatique à l'inclusion et au moment de l'étude

La prévalence de la cytolysé était de 19,4% (23 patients sur 118) à l'inclusion et de 10,1% (12 patients sur 118) au moment de l'étude. Le degré de cette cytolysé variait entre 1,8N et 2,1N. Il n'était pas noté d'hépatotoxicité sévère.

Les facteurs associés à la cytolysé étaient les antécédents de transfusion sanguine et de consommation d'alcool d'une part, la prise de tisane d'autre part, respectivement avant et après le démarrage du traitement ARV. La prise de **Sulfaméthoxazole-Triméthoprime** avant ou pendant le traitement ARV constituait un facteur de risque de cytolysé hépatique.

TABLEAU I : Facteurs associés à la présence d'une cytolysé à l'inclusion ou au moment de l'étude

	Cytolysé à l'inclusion		p	Cytolysé au moment de l'étude		p
	Oui N=23	Non N=95		Oui N=12	Non N=106	
Age moyen	36,965 [28-52]	38,47 [25-62]		37,8	38	
Sexe			0,89			0,76
F	11	50		4	61	
M	12	39		8	45	
Statut immunologique CD4 (Cell/mm ³)			0,56			0,09
<100	15	45		9	50	
101-200	7	31		3	38	
>201	1	13		0	18	
Stade OMS			0,33			0,07
1	1	11		1	11	
2	4	6		1	9	
3	18	53		8	65	
4	4	17		2	19	
Anticorps anti VHC	4	13	0,97	3	15	0,32
Ag HBs	5	12	0,51	1	16	0,84
CD4 inclusion	112	115±83 [3-383]				
Consommation de tisanes médicinales	6	16	0,62	5	17	0,03
Consommation d'alcool	5	4	0,01	0	9	0,63
Transfusion sanguine	11	10	0,004	1	13	0,94
Scarifications	11	36	0,07	4	43	0,86
Multipartenariat sexuel	11	33	0,7	4	42	0,67
Prise de triméthoprime						
Sulfaméthoxazole	15	89	0,001	8	97	0,02
Prise de névirapine	NA	NA	NA	4	49	0,72

DISCUSSION

Limites de l'étude

Les résultats de cette étude hospitalière transversale dans cette ville secondaire ne sont pas applicables à la population générale des patients infectés par le VIH au Bénin.

Le fait que les patients inclus étaient sous traitement antirétroviral depuis 6 mois excluait tous les patients ayant pu avoir une affection hépatique grave liée ou non au traitement anti rétroviral : en effet il est admis que la plupart des effets indésirables de la thérapie

anti rétrovirale surviennent dans un délai de 15 jours 3 mois [7,10].

Cette étude portait sur la cytolysse ; celle-ci concernait essentiellement le dosage des ALAT. Le dosage des ASAT bien que recommandé par le Programme National de lutte contre le SIDA n'est pas pratique courante pour des raisons financières.

Il n'a pas été fait l'évaluation des autres anomalies de l'exploration hépatique, la cholestase, le syndrome biologique inflammatoire ni le degré d'insuffisance hépatocellulaire.

Malgré ces limites, cette étude fournit des éléments d'appréciation de l'atteinte hépatique dans les conditions de travail au Bénin.

Prévalence de la cytolysse hépatique : elle concernait 20% à l'inclusion et 10% au cours du suivi.

Cette prévalence semble modeste comparée aux 85,5% rapportés par Ejilemele au Nigéria [11]. Ces résultats s'expliquent par le biais de recrutement mentionné plus haut.

Facteurs associés

Facteurs sociodémographiques et cliniques: ni le sexe ni l'âge ni le statut immunologique, n'étaient associés à la présence d'une cytolysse hépatique. Notre étude rejoint celle de Torti[12].

Contrairement à ce qui est avancé par d'autres auteurs, ni les coinfections par le virus hépatotropes B ou C [13,14] ni la prise de névirapine[15] ne semblaient associées à un risque plus accru de cytolysse.

Des antécédents de transfusion sanguine et la prise d'alcool étaient statistiquement associés à la présence d'une cytolysse à l'inclusion. Des transfusions sanguines surtout si elles sont fréquentes et massives pourraient favoriser une hémossidérose ; celle-ci pourrait se révéler par une cytolysse. Le dosage de la ferritine (non réalisé ici) pourrait aider au diagnostic. Nos résultats rejoignent ceux d'Ocama [16] pour ce qui concerne la grande fréquence de cytolysse

chez les patients consommateurs d'alcool. La consommation d'alcool peut être responsable d'une atteinte hépatique par toxicité directe sur l'hépatocyte ou par le biais d'une surcharge en fer [17].

La consommation d'alcool est fréquente au Bénin. Elle est faite dans un but festif, anxiolytique ou dans un but thérapeutique ; il sert alors de produit de conservation des tisanes largement consommées au Bénin. Il est possible que les patients porteurs de Sida soient enclins à avoir recours à la consommation d'alcool ou de tisanes dans le cadre de l'utilisation de la médecine traditionnelle africaine. La cytolysse induite par la prise de tisanes traditionnelles est une notion admise. [18]. L'éducation thérapeutique des patients devrait inclure la sensibilisation sur ces phénomènes ; elle devrait être précédée par des études portant sur l'efficacité et la tolérance des principales plantes utilisées dans le traitement des patients porteurs de sida au Bénin.

La grande fréquence de la cytolysse chez les patients recevant du Triméthoprime-Sulfaméthoxazole aussi bien avant qu'après le démarrage du traitement anti rétroviral est conforme aux données de la littérature ; toutefois l'atteinte hépatique y est plus souvent cholestatique que cytolytique [19].

CONCLUSION

La cytolysse semble modérée dans cette population sélectionnée du sud du Bénin. Elle semble liée avant la mise sous traitement aux antécédents de transfusion sanguine à la consommation d'alcool ; chez les patients sous antirétroviraux, les facteurs associés étaient la prise concomitante ou sérielle de tisanes ou de Triméthoprime-Sulfaméthoxazole. Cette étude préliminaire ouvre la voie à d'autres investigations ; celles-ci pourraient porter sur l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique, la prévalence des stéatoses et des granulomatoses chez les personnes vivant avec le VIH au Bénin.

REMERCIEMENTS : les auteurs tiennent à remercier le personnel de l'Hôpital de Zone de Comè et les patients pour leur collaboration.

REFERENCES

- 1- Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, Rivas P, Barreiro P, Mura MS, Babudieri S, Garcia-Samaniego J, González-Lahoz J, Soriano V. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:177-182.
- 2- Sterling, RK, Chiu S, Snider K, Nixon D. The prevalence and risk factors for abnormal liver enzymes in HIV-positive patients without hepatitis B or C coinfections. *Dig Dis Sci* 2008; 53:1375-1382.
- 3- Debonne JM, Guisset M, Klotz F. Le syndrome de cytolysse hépatique chronique en Afrique noire *Médecine d'Afrique Noire* : 1992, 39 (10) ; 644-51.

- 4- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
- 5- Sehonou J, Kodjoh N, Sama I S et Atadokpédé F. Prévalence des anticorps antiviral de l'hépatite C chez des patients porteurs de sida sous traitement à Cotonou Journal Africain d'Hépatogastroentérologie 2008 ; 2(4) : 163-166
- 5- Sehonou J, Fiogbe AA, Zannou DM, Bashi J, Houngbe F, Kodjoh N. Co-infection VIH-VHB chez des patients sous traitement antirétroviral au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou (République du Bénin) .*Rev. CAMES - Série A*,2010 ; (10) : 85-9
- 6- Zannou D M, Houngbè F, Acapko J, Adé G, Gougounou A , Akondé A. Effets indésirables des thérapies antirétrovirales observés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Bénin . *Mali Médical* 2007 ; 22 : 37-43.
- 7- Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique. Tableau de Bord Social 2009. (2010) Benin. Profils socio-économiques et indicateurs de développement Cotonou, page 116.
- 8- Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, Moreno L, Antela A, Perez-Elias MJ, Dronda F, Marín A, Hernandez-Ranz F, Moreno A, Moreno S. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):588-93.
- 9- Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral drug toxicity: a challenge for the hepatologist? *J Hepatol* 2002;36:283-94.
- 10- **Ejilemele AA, Nwauche CA, Ejele OA**. Pattern of abnormal liver enzymes in HIV patients presenting at a Nigerian Tertiary Hospital. *Niger Postgrad Med J*. 2007 ;14(4):306-9.
- 11- Torti C, Costarelli S, De Silvestri A, Quiros-Roldan E, Lapadula G, Cologni G, Paraninfo G, Castelnuovo F, Puoti M, Carosi G; BHCC Study Group. Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+ T-cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients. *Drug Saf*. 2007;30(12):1161-9.
- 12- Pialoux G, Bonnard P, Benhamou Y. Co infection par le VIH et les virus des hépatites B ou C. In in Girard PM, Katlama Pialmoux. VIH Edition 2007 Doin .Paris. Chapitre 23. 289-306.
- 13- Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Pérez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, Marcos MA, Milinkovic A, García-Viejo MA, Mallolas J, Carné X, Phillips A, Gatell JM. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001 ;15(10):1261-8.
- 14- Brück S, Witte S, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, Rump JA, Klinker H, Petzold D, Hartmann M. Hepatotoxicity in patients prescribed efavirenz or nevirapine. *Eur J Med Res*. 2008 ; 13(7):343-8.
- 15- Ocamo P, Katwere M, Piloya T, Feld J, Opio KC, Kambugu A, Katabira E, Thomas D, Colebunders R, Ronald A. The spectrum of liver diseases in HIV infected individuals at an HIV treatment clinic in Kampala, Uganda. *Afr Health Sci*. 2008 ;8(1):8-12.
- 16- Pialoux G Housset C. Manifestations hépatiques et biliaires (hors hépatites virales) . in Girard PM, Katlama Pialmoux. VIH Edition 2007 Doin Paris . Chapitre 10. Pages 147-57.
- 17- Peyrin-Biroulet L, Barraud H , Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, Hudziak H, Marc-André Bigard MA , Jean-Pierre Bronowicki JP. Hépatotoxicité de la phytothérapie : données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroentérol Clin et Biol*, 2004 ; 28(6-7) :540-50.
- 18- Pialoux G, Bonnard P, Rozenbaum W. Toxicité hépatique des antirétroviraux. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2003 ; 27(2) 155-8.