

PLACE DE L'HEPATITE VIRALE B SEULE OU ASSOCIEE AU VIH PARMIS LES CAUSES D'AFFECTIONS HEPATIQUES ET RENALES CHEZ LES ADULTES A BANGUI, CENTRAFRIQUE.

WS NAMBEI *, EP GAMBA**, E GBANGBANGAI ***, S SOMBOT-NDICKY *, A BOGON*, O SENZONGO**

RESUME

Objectif: l'objectif de cette étude était de déterminer le rôle de l'hépatite virale B seule ou associée au VIH parmi les causes d'affections hépatiques et rénales chez des adultes à Bangui, Centrafrique.

Matériels et Méthodes : Les sérums anormaux des patients se présentant au Laboratoire National à Bangui pour des analyses de transaminases, bilirubine totale, γ GT, urée et créatinine ont été collectés de septembre 2009 à juin 2010. Le test immunochromatographique de type sandiwch de cypress® diagnostic avait été utilisé pour rechercher l'AgHbs. Le test Determine® HIV1/2 de Abbott, Unigold®HIV de Trinity Biotech avait été utilisé pour la recherche des anticorps anti-VIH.

Résultats : Au total, 182 sérums ont été analysés. La proportion des sérums VIH+ était de 23,10% [IC95% : 17,20-29,90] et celle des sérums AgHbs+ était 24,20% [IC95% : 18,10-31,10]. La séroprévalence de l'AgHbs/Ac anti-VIH était de 11,90% [OR : 0,35 ; IC 95% : 0,13-0,95]. Les moyennes de l'ALAT, de la bilirubine totale, de l'urée et de la créatinine chez les sujets VIH+ étaient respectivement de 331,07±277,96 UI/ml, 62,57±23,17mg/l, 0,94±0,31g/l et 32,56±18,86mg/l. Chez les sujets AgHbs+ elles étaient respectivement de 335,04±244,23UI/ml, 55,90±32,61mg/l, 0,90±0,30g/l et 41,13±45,92mg/l ($p>0,05$). Chez les Co-infectés HBV/VIH, ces valeurs étaient respectivement de 685,5±460,32UI/ml, 72±19,79mg/l, 1,17±1,20 g/l et 22,5±19,86mg/l.

Conclusion : Le VHB seul ou associé au VIH joue un rôle dans les affections hépatiques et rénales chez l'adulte à Bangui. Il apparaît donc important qu'un programme national de prise en charge soit mis en place dans le pays afin de réduire l'incidence et la mortalité liées à cette maladie.

Mots-clés : Hépatite B, Co-infection, VIH, République Centrafricaine

ABSTRACT

SQUARE OF HEPATITIS B VIRUS ONLY OR ASSOCIATED WITH HIV AMONG THE RENAL AND HEPATIC CAUSES OF AFFECTION AT THE ADULTS IN BANGUI, CENTRAL AFRICA REPUBLIC

Objective: The aim of this study was to determine the role of hepatitis B virus only or associated with HIV among the renal and hepatic causes of affection at the adults in Bangui, Central Africa Republic

Patients and Methods: Plasma samples abnormal from patients coming to National Health Laboratory of Bangui for diagnosis of transaminases, γ GT, Urea, creatinine and bilirubin was collected from September 2009 to June 2010 and were tested for the presence of HBV sero markers by immuno-chromatographic with cypress® diagnosis. HIV-positive individuals were tested by Determine® HIV1/2 from Abbott® in association Unigold®HIV from Trinity Biotech.

Results: A total of 182 plasma samples were tested. The prevalence of HIV+ was 23, 10 % [IC95%: 17, 20-29, 90]. The prevalence of HbsAg+ was 24, 20 % [IC95%: 18, 10-31, 10]. HbsAg+ prevalence in HIV-positive individuals was 11, 90% [OR: 0, 35; IC95%: 0, 13-0, 95]. The mean of ALT, total bilirubin, urea and creatinine was respectively 331,07±277,96UI /ml, 62,57±23,17mg/l, 0,94±0,31g/l and 32,56±18,86mg/l in HIV+ patients and in HBV+ patients was respectively 335,04±244,23UI/ml, 55,90±32,61mg/l, 0,90±0,30 and 41,13±45,92mg/l ($p > 0,05$). The mean of ALT, total Bilirubin, urea and creatinine in HIV/HBV-positive individuals was respectively 685, 5±460,32UI/ml, 72±19,79mg/l, 1, 17±1,20g/l and 22, 5±19, 86 mg/l.

Conclusion: HBV only or associated in HIV was contributed among the hepatic and renal disorders. The Reduction in incidence and mortality will require urgent large scale HBV vaccination and national program.

Keywords: Hepatitis B, Coinfection, HIV, Central Africa Republic

(*)Unité d'Immunosérologie et de Biochimie, Laboratoire National de Biologie Clinique et de Santé Publique

(**) Unité d'Information et de la Gestion des données, Laboratoire National de Biologie Clinique et de Santé Publique

(***) Service de Maladies Infectieuses du Service de Santé des Armées, Bangui

Auteur correspondant : WS NAMBEI Unité d'Immunosérologie et de Biochimie, Laboratoire National de Biologie Clinique et de Santé Publique B.P. 1426, Tél : 236 75 50 90 75, mail : wilfrid.nambei@gmail.com

INTRODUCTION

L'hépatite virale B, une inflammation du foie due à un virus, pose un problème majeur de santé publique dans le monde en général et en Afrique au Sud du Sahara en particulier. Il est souvent à l'origine de la morbidité et de la mortalité due à la cirrhose du foie et au carcinome hépatocellulaire [1]. On estime à 350 millions le nombre de personnes atteintes de l'hépatite virale B dans le monde dont 500 000 décès chaque année [2, 3]. Cette prévalence est très élevée en Afrique au Sud du Sahara et en Asie [4]. Cette affection touche toutes les tranches d'âge et est indépendant du sexe [8]. En République Centrafricaine, la prévalence du VHB est de 42,3% chez les jeunes en âge scolaire [9] et celle du VIH est de 4,9% chez les adultes de 15 à 49 ans [10]. Ces affections virales entraînent une altération des fonctions hépatiques chez des sujets infectés. Ainsi, 15 à 20% des motifs de consultations dans le pays sont dus généralement aux ictères. De même, 10% des analyses biochimiques réalisées au Laboratoire National en 2009 présentaient des valeurs anormales [12]. Ainsi, afin d'assurer un traitement antirétroviral adapté et une meilleure surveillance sous traitement des fonctions hépatiques et rénales des patients qui bénéficient d'un programme de la thérapie antirétrovirale (ARV) dans le pays, nous avons mené cette étude dont l'objectif était de déterminer le rôle de l'hépatite virale B seule ou associée au VIH parmi les causes d'altération des fonctions hépatiques et rénales chez les adultes à Bangui.

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Type, période et population d'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale allant de septembre 2009 à Juin 2010. La population d'étude était constituée de patient tout venant se présentant au Laboratoire National de Bangui soit pour un bilan de routine, soit pour une suspicion d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatocellulaire. Le diagnostic clinique mentionnait les signes d'appels suivants : (i) asthénie physique, fièvre, anorexie, douleurs de l'hypochondre droit, ictère, ascite et hépatomégalie, (ii) oligurie avec une diurèse < 400 ml/24h, anurie avec parfois une diurèse normale. Le diagnostic biologique mentionnait des analyses de transaminases, de Gamma Glutamyl Transférase (GGT), de la bilirubine, de l'urée et de la créatinine à la fois. Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 16 ans dont les sérums présentaient des valeurs supérieures aux valeurs normales des constantes biochimiques demandées. Ont également été inclus au cours de cette étude, les sérums anormaux des patients présentant en même temps des perturbations des enzymes hépatiques et rénales.

Collecte des échantillons

Au total, 5ml de sang veineux prélevé sur tube sec ont été centrifugés à 4 000 tours/mn pendant 5 mn ce qui a permis de faire des aliquotes de sérum pour analyse de laboratoire au jour le jour. Un questionnaire avait été élaboré et utilisé systématiquement pour tous les patients se présentant au Laboratoire National et acceptant de participer à l'étude afin de recueillir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, clinique et les analyses de biochimie demandées avec leur consentement éclairé. Toutefois, il avait été expliqué aux patients que seuls les sérums anormaux plaidant en faveur d'une perturbation hépatique et rénale devront être pris en compte dans cette étude et qu'ils pouvaient refuser que leurs sérums soient utilisés pour cette étude. Les informations sur les autres facteurs associés dans les affections hépatiques et rénales n'avaient pas été prises en compte au cours de cette étude. Afin de garantir la confidentialité des résultats, un code d'identification avait été attribué à chaque patient ceci soit lors de l'analyse de laboratoire soit lors de la saisie et l'analyse des données. Les résultats ont été remis aux patients sous enveloppe à pli fermé et devront leurs être communiqués que par le médecin prescripteur qui, par la même occasion, leur fournira des informations nécessaires sur leurs conditions de prise en charge.

Analyse de laboratoire

La méthode cinétique avait été utilisée pour le dosage des transaminases (ALAT), Gamma Glutamyl transférase (γ GT). Pour l'analyse de la bilirubine totale et de l'urée, la méthode colorimétrique avait été utilisée. La technique de Jaffé de Cypress® diagnostic avait été utilisée pour le dosage de la créatinine. Le test Determine® HIV1/2 de Abbott®, et le test Uni-Gold® HIV de Trinity Biotech PLC avaient été utilisés systématiquement pour la recherche des anticorps antiVIH selon l'algorithme national de dépistage du VIH dans tous les échantillons de sérum. L'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHbs) a été détecté selon la méthode immuno-chromatographique de type sandwich de cypress® diagnostic uniquement en cas de présence d'anticorps anti VIH dans un échantillon.

Analyse statistique

Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel Epi Info 2000 3.5.1. Le test ANOVA avait été utilisé pour comparer les moyennes d'âge chez les patients inclus et le test de Kruskal-Wallis était utilisé pour comparer les moyennes des paramètres biochimiques (Alanine Aminotransférase, γ Glutamyl Transférase, Urée, créatinine). Le test de Chi2 de Fisher exact avait été utilisé pour comparer les proportions entre les deux groupes VIH/VHB.

Pour $P < 0, 05$ en bilatéral le test a été considéré

comme statistiquement significatif

Clairance éthique

La clairance éthique et l'autorisation du Ministère en Charge de la Santé étaient requises pour cette étude N°1414/MSPPLS/DIRCAB/DGSP/DLNBCSP/09.

RÉSULTATS :

Caractéristiques démographiques et biologiques des sujets analysés

Au total, 182 sérums anormaux ont été sélectionnés et analysés. L'âge moyen des sujets était de 42,01 ±17,76 ans avec un sexe ratio M/F de 1,77. La moyenne des paramètres biochimiques chez les sujets infectés par le VIH était de 331,07±277,96 UI/ml pour ALAT, de 62,57±23,17mg/l pour bilirubine totale, de 553,00±598,16UI/ml pour γGT, de 0,94±0,31g/l pour l'urée et de 32,56±18,86 pour la créatinine. Chez les sujets AgHBs+ elle était de 335,04±244,23UI/ml pour ALAT, de 55,90±32,61mg/l pour la bilirubine totale, de 317,55±298,86UI/ml pour γGT, de 0,90±0,30g/l pour l'urée et 41,13±45,92mg/l pour la créatinine sans différence significative entre les deux groupes (p > 0,05). La séroprévalence du VIH était de 23,10% [IC95% : 17,20-29,90] et celle de l'AgHBs+ était de 24,20% [IC95% : 18,10-31,10] (tableau I).

Tableau I : Distribution des moyennes des paramètres biochimiques selon le sexe, le statut VIH, VHB et la prévalence du VIH, VHB dans les sérums analysés.

Effectif	%	IC95%	Moyenne							
			Age (E-T)	ALAT (E-T)	Gamma GT (E-T)	Bilirubine totale	Urée (E-T)	Créatinine (E-T)		
			182 (100%)	52 (28,57%)	25 (13,73%)	25 (13,73%)	105 (57,69%)	105 (57,69%)		
Echantillon	182	100								
Sexe										
masculin	116	63,70	[56,30 - 70,70]	44,77 (16,73)	287,63 (239,00)	310,48 (355,38)	86,88 (110,07)	0,88 (0,34)	35,95 (28,64)	
féminin	66	36,30	[29,30 - 43,70]	37,16 (18,59)	254,75 (213,65)	112,00 (89,09)	63,00 (31,83)	0,93 (0,39)	43,54 (41,94)	
p-value				0,0052	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sérologie VIH										
positive	42	23,10	[17,20 - 29,90]	43,11 (11,50)	331,07 (277,96)	553,00 (598,46)	62,57 (23,17)	0,94 (0,31)	32,56 (18,86)	
négative	138	76,90	[70,10 - 82,80]	41,68 (19,27)	254,60 (208,33)	230,00 (230,44)	85,72 (107,95)	0,88 (0,38)	40,92 (37,66)	
p-value				> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sérologie Hépatite B										
positive	44	24,20	[18,10 - 31,10]	33,20 (17,00)	335,04 (244,23)	317,55 (298,86)	55,90 (32,61)	0,90 (0,30)	41,13 (45,92)	
négative	138	75,80	[68,90 - 82,60]	44,82 (17,12)	227,00 (204,49)	281,68 (377,44)	94,80 (115,07)	0,89 (0,37)	38,21 (31,80)	
p-value				0,0001	0,0074	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Age moyen (année), ALAT = Alanine Aminotransférase < 40UI/ml, Gamma GT = γ Glutamyl Transférase < 40 UI/ml, Bilirubine totale < 10mg/l, Urée < 0,45g/l, créatinine < 13 mg/l, ±SD = Standards déviation.

Séroprévalence de la coinfection VHB/VIH dans les sérums analysés

La séroprévalence de la coinfection VIH/VHB dans les sérums analysés était de 11,9% (OR : 0,35 ; IC95% : 0,13-0,95). Le sexe masculin était plus touché par le VIH [OR : 1,17 ; IC95% : 0,57-2,44] que le sexe féminin (tableau II). Les moyennes d'ALAT, de bilirubine

totale, d'urée et de la créatinine chez les sujets co-infectés étaient respectivement de 685,5±460,32UI/ml, 72±19,79mg/l, 1,17±1,20g/l et 22,5±19,86mg/l.

Tableau II. Analyse bi variée entre le statut VIH, le statut VHB et le genre.

Variables	Statut VIH		OR (IC95%)	Chi-2 Yates	p-value
	Positif	Négatif			
Statut VHB					
Positif	5	39	0,35 (0,13 - 0,95)	3,65	0,0558
Négatif	37	101	1		
Sexe					
Masculin	28	88	1,17 (0,57 - 2,44)	0,07	>0,05
Féminin	14	52	1		

OR = Odd ratio, IC= Intervalle de confiance, VIH= Virus Immunodéficience Humaine, VHB = Virus Hépatite B

DISCUSSION

Le VHB pose un problème important de santé publique en Afrique au Sud du Sahara en général, et en Centrafrique en particulier de part sa forte prévalence et sa morbidité [1, 6]. Il en est de même pour le VIH [9]. L'association VHB/VIH est une réalité en Afrique au Sud du Sahara mais n'est pas encore suffisamment documentée [10]. Dans cette étude, nous avons montré une forte séroprévalence du VIH (23,10 %). Ces résultats plaident en faveur d'une prévalence élevée de ce virus chez les patients adultes atteints d'affections hépatiques et rénales à Bangui.

Par ailleurs, nos résultats rapportent une séroprévalence de l'AgHbs à 24,20% ; les sujets de sexe masculin étaient plus touchés par le VHB que ceux du sexe féminin mais sans différence significative (p > 0,05). Ces résultats diffèrent de ceux rapportés à Bangui en 2010 et au Cameroun en 2011 où la séroprévalence du VHB était respectivement de 15,5% et de 12% [6, 11]. Cette différence s'expliquerait par le fait qu'ils avaient travaillé sur les enfants en âge scolaire et des groupes de pygmées. Toutefois, nos résultats se rapprochent de ceux obtenus en Gam-

bie à savoir: 26,5% de prévalence pour le VHB [12]. Tous ces résultats plaident en faveur d'une forte prévalence du VHB en Afrique au Sud du Sahara où la transmission a eu lieu en général pendant la période de l'enfance bien longtemps avant une probable infection par le VIH comme l'avaient déjà remarqué certains auteurs au Sénégal et au Burkina-Faso [13, 14].

Au cours de cette étude, le taux moyen des ALAT, de la bilirubine totale et de la γ GT était très élevé par rapport à la normale chez les sujets AgHBs+ de même que chez les sujets infectés par le VIH. Ces résultats traduisent le rôle combien important de ces affections virales dans les perturbations des enzymes hépatiques chez les sujets infectés et déterminent leur susceptibilité à développer une cirrhose du foie ou un carcinome hépatocellulaire [10]. Toutefois, il convient aussi de noter le rôle d'autres facteurs comme l'infection par les virus des hépatites C et E, l'alcool, les aflatoxines et des médicaments (non identifiés dans cette étude) dans les perturbations des enzymes hépatiques. En effet, l'automédication associée à l'usage irrationnel des médicaments surtout de la rue est un véritable problème de santé publique dans le pays [7]. Les valeurs anormales des paramètres biochimiques analysés au cours de cette étude étaient bien corrélées dans la majorité des cas au tableau clinique faisant suspecter une cirrhose du foie ou une insuffisance hépatocellulaire associée parfois à une insuffisance rénale. Ces résultats montrent le rôle combien important du laboratoire dans le diagnostic des insuffisances hépatocellulaire et rénale.

La séroprévalence de l'AgHbs chez les sujets infectés par le VIH était de 11,90% à Bangui au cours de cette étude. Nos résultats corroborent ceux de travaux antérieurs réalisés en Gambie [15], en Ouganda [16], au Cameroun [10] et au Nigeria [17] où la séroprévalence rapportée était respectivement de 12,2%, 14%, 9% et 7,9%. Ces données permettent de prédire l'impact de cette association sur la prise en charge thérapeutique des patients sous traitement antirétroviral (ARV) et surtout sur la progression vers le carcinome hépatocellulaire ou la cirrhose du foie comme déjà signalé dans la littérature [18, 19, 20]. Ceci est particulièrement important surtout que dans le pays il n'existe aucun programme de prise en charge des sujets infectés par le VHB. Ces résultats plaident en faveur de la mise en place d'un programme national de prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VHB et la vaccination des patients non infectés dans le pays. Toutefois, nos résultats ne suggèrent pas la susceptibilité des sujets infectés par le VIH à l'infection au virus de l'hépatite B dans la population générale. De même, la moyenne des taux d'ALAT et de la bilirubine totale chez les sujets coinfectés était de $685,5 \pm 460$ UI/l et de $72 \pm 19,79$ mg/l respectivement. Ces moyennes sont deux fois plus élevées que celles chez les patients porteurs du VHB

seuls.

CONCLUSION

L'hépatite virale B seule ou associée à l'infection à VIH occupe une place importante parmi les causes d'affections hépatiques et rénales chez des sujets adultes à Bangui. Ces affections virales jouent un rôle dans les perturbations des enzymes hépatiques avec un risque élevé de développer un carcinome hépatocellulaire. Il apparaît donc important qu'un programme national de prise en charge des patients affectés par l'hépatite B incluant la vaccination soit mis en place dans le pays surtout chez les jeunes enfants afin de réduire l'incidence et la mortalité liée à cette affection.

Remerciements : Les auteurs remercient la Direction du Laboratoire National de Biologie Clinique et de Santé Publique pour l'appui technique et financier ayant permis la réalisation de ce travail.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37: 00267-2.
2. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005 ; 34: 1329-1339.
3. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measure. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
4. Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. World wide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis systematic review. *Br J cancer* 2007; 96: 1127-1134.
5. Thio CI, Seaberg EC, Skolasky R Jr. HIV-1, hepatitis B virus and risk of liver related mortality in the multicenter cohort study (MACS). *Lancet* 2002; 360: 1921-1926.
6. Kommas NP, Souleyman Baï-Sepou, Manirakiza A, Léal J, Béré A, Le Faou A. The prevalence of hepatitis B virus markers in a cohort of student in Bangui, Central Africa Republic. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 226.
7. Institut Centrafricain de la Statistique, des Etudes Economiques et Sociales (ICASEES). Enquête MICS4 2010.
8. Laboratoire National de Biologie Clinique et de Santé Publique. Rapport d'activités 2009.
9. UNAIDS. Report on the global epidemic. 2010 [updated 2010]. Available from http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm (accessed on January 2012).
10. Mendes-Correa M, Nunez M. Management of HIV and hepatitis virus coinfection Expert Opin Pharmacother 2010, 11(15): 2497-2516.
11. Foupouapougnigni Y, Mba SA, Betsem à Betsem E et al. Hepatitis B and C virus infections in the three pygmy groups in Cameroon. *J Clin Microbiol* 2011; 49(2): 737-40.
12. Schim Vander Vander Loeff MF, Sange-Njie R, Ceesay S, Awasana AA, Jaye P, Whittle HC. Regional differences in HIV trends in the Gambian: results from sentinel surveillance among pregnant women, *AIDS* 2003; 17: 1841-1846.
13. Diop-Ndiaye H, Toure-Kane C, Etard JF, Lo G, Diaw P, Ngom-Gueye NF. Hepatitis B, C seroprevalence and delta viruse in HIV-1 senegaleses patient at HAART initiation (retrospective study). *J Med Virol* 2008; 80: 1332-1336.
14. Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Serological detecting of hepatitis B virus genotype by ELISA with monoclonal antibodies to type specific epitope in the preS_r region product. *J Virol Methods* 1999; 80: 97-112.

15. Jobarteh M, Malfroy M, Peterson I, Jeng A, Sarge-Njie R, Alabai A. Seroprevalence of hepatitis B and C virus in HIV-1 and HIV-2 in infected Gambians. *Virology* 2010 ; 7: 230.
16. Ocama P, Opio KC, Kagimu M, Seremba E, Wabinga H, Colebunders R. Hepatitis B virus and HIV infection among patients with primary hepatocellular carcinoma in Kampala, Uganda. *Afr Health Sci* 2011; 11(S1): S20-S23.
17. Tremeau-Bravard A, Ogbukagu IC, Ticao CJ, and Abubakar JJ. Seroprevalence of hepatitis B and C infection among the HIV-positive population in Abuja, Nigeria. *Afr Health Sci* 2012; 12 (3): 312-317.
18. Mendy ME, Welzel T, Lesi OA, Hainaut P, Hall AJ, Kuniholm MH. Hepatitis B viral load and risk for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the Gambian, West Africa. *J Viral Hepat* 2010; 17(2): 115- 22.
19. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC. Independent risk factors and prediction score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 80-88.
20. Wogan GN. Dietary factors and special epidemiological situation of liver cancer in Thailand and Africa, *Cancer Research*, 35: 3499-3502. Tabor E, Gerety RJ, Vogel CL, 1977, Hepatitis B virus infection and primary hepatocellular carcinoma, *J Natl Cancer Inst* 1975; 58: 1197-2000.
21. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44: 65-70.