



INFECTION PAR *HELICOBACTER PYLORI* ET AGE : FACTEURS DE RISQUE D'ÉLEVATION DES ALAT CHEZ LES PORTEURS CHRONIQUES DE L'AG HBS A COTONOU (BENIN)

SEHONOU J¹, KPOSSOU AK¹, SOKPON CM¹, VIGNON R¹, KANVI JP¹

¹Clinique Universitaire d'hépatogastroentérologie Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga Cotonou Bénin.

Correspondance : Jean SEHONOU 03 BP 540 Cotonou E mail jsehonou@yahoo.fr

RESUME

Des études récentes ont montré que l'élévation des aminotransférases et l'infection par *Helicobacter pylori* aggravaient l'évolution de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les porteurs chroniques. Le but de la présente étude était de rapporter les facteurs associés à une élévation des ALAT chez des patients porteurs d'une infection chronique par le VHB. **PATIENTS ET METHODES** : Cette étude transversale était menée de mai à août 2017 dans la clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie du CNHU de Cotonou (Benin). Etaient inclus tous les patients porteurs chroniques d'Ag HBs reçus en consultation au cours de cette période. Tous les patients inclus avaient un examen physique, une exploration fonctionnelle hépatique, incluant les ALAT (N<40UI/L), la recherche de l'antigène de l'*Helicobacter pylori* dans les selles et la détermination de l'ADN du VHB par PCR. **RESULTATS** : Sur les 121 patients porteurs chroniques d'Ag HBs (M/F 84/37, sex ratio 2.11, âge moyen 42.3±11.6ans [18-74], 70 (57.9%) étaient infectés par *Helicobacter pylori*. La valeur moyenne des ALAT (en UI/L) était de 70.7 ± 99.9 [13 - 665]. Etaient associés à une élévation des Amino transférases, la présence d'une infection par Hp (89.1 ± 15.3) vs (43.48 ± 5), p = 0.01, l'âge (entre 20 et 60 ans vs âge <20 ans ou >60 ans (p=0.000). N'étaient pas statiquement associés, le sexe, l'indice de masse corporelle p=(0.12), la consommation d'alcool (p = 0, 81), ni le niveau de la charge virale ADN VHB (p=0.07). **CONCLUSION** : L'infection par Hp et l'âge sont des facteurs indépendants d'élévation des ALAT chez ces porteurs chroniques de l'Ag HBs. Une recherche systématique d'infection par Hp et son éradication devraient être indiquées avant le traitement éventuel de l'hépatite chronique B.

Mots clefs : Alanine Aminotransférases- Age -*Helicobacter pylori*- Hépatite chronique B- Bénin- Afrique occidentale.

ABSTRACT

Helicobacter pylori and age: Risk factors of elevation of Alanine Amino transferases ALT among patients with HB Ag at Cotonou

BACKGROUND Recent studies showed that the level of Alanine Aminotransferases (ALT) and the *Helicobacter pylori* (Hp) infection were correlated to a worsening of liver disease in chronic carriers of viral hepatitis (VHB)

AIM The aim of this study was to describe the factors associated with an elevation of ALT among chronic carriers of VHB.

PATIENTS AND METHODS This study cross was conducted from May to August 2017 in the Department of Gastroenterology of the CNHU of Cotonou, Benin. Were included all patients with chronic VHB received in consultation during this period. Were achieved in all patients a clinical examination, a liver functional Test and research of the Hp Antigen in the stool (Hp Ag AssureTech). **RESULTS** on 121 patients of chronic viral hepatitis B (84/37 M/F, sex ratio 2.11; average age 42,3 ± 11,6 years [18-74]), 70 (57.9%) were infected by *Helicobacter pylori* infection. The average value of ALT was 70,7 IU/L ± 99,9 [13 - 665 IU/L].

Were associated with an elevation of ALT, the presence of an active infection by *Helicobacter pylori* (89.1 ± 15.3) vs (43,48 ± 5, p = 0.01, age (between 20 and 60 years vs. age <20 ou > 60 years ; p = 0.000. Elevated ALT wasn't associated with sex (72,23 ± 10,45 in men) vs (67,49 ± 20.22 in females p = 0.82, body mass index, p = 0.12, alcohol consumption (67.3 ± 12.6 consumer vs. 72.2 ± 12.7 not consumers of alcohol p = 0, 81) nor the level of DNA HBV viral load > 10⁶ vs HBV DNA <10³ p=0.07.

CONCLUSION: Hp infection and age were independent factors of elevated Alanine Aminotransferases among these chronic carriers of VHB. A systematic search of Hp infection and its eradication could be required before VHB treatment **Key Words**: Alanine Aminotransferase- Age -*Helicobacter pylori*- Chronic viral hepatitis B Republic of Benin . West Africa

INTRODUCTION

Le dosage de l'activité des amino transférases est un test biologique rapide facilement accessible en pratique clinique et relativement bon

marché [1]. Les amino transférases en général et l'Alanine Aminotransferase (ALAT) en particulier sont de vieux marqueurs d'hépatopathie, de cardiopathie et de musculopathie auxquels il

est actuellement attribué de nouveaux concepts (affections métaboliques). Les causes d'élévation des ALAT sont en effet, nombreuses. Elles peuvent être d'ordre physiologique (sexe, âge) vasculaire, métabolique (obésité stéatose hépatique) toxique (alcool), iatrogène (phytothérapie, médicaments), ou infectieux. Parmi ces dernières, il pourrait être cité les causes parasitaires (hépatopathie malarique [2] et les causes bactériennes salmonella et *Helicobacter pylori*[3]. Cependant, les infections virales B et C sont le plus souvent au-devant du tableau surtout dans les pays à forte endémicité pour le Virus de l'hépatite B (VHB)

Les aminotransférases connaissant un regain d'activité avec l'infection par le VHB : Elles sont utilisées dans l'évaluation de l'activité biochimique, dans l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique, dans l'indication du traitement [4] ou dans le pronostic de l'hépatopathie virale B.

Ainsi selon les critères de l'Organisation Mondiale de la santé [5] en 2015, un traitement est indiqué chez tout patient porteur de l'Ag HBs qui remplit les critères suivants : (1) Score APRI (ASAT en Nombre de fois la limite supérieure de la normale $\times 100 / \text{Plaquettes en (Giga/l)} > 2$ quel que soit le niveau des ALAT et de la charge virale ou (2) toute personne infectée par le VHB âgée de plus de 30 ans, avec $\text{APRI} \leq 2$, avec élévation persistante des ALAT et un taux d'ADN $> 2000 \text{ UI/ml}$ quel que soit le statut Ag HBe.

Selon les recommandations de l'American Association of Study of Liver Diseases (AASLD) en 2018, [6] un traitement antiviral est recommandé (1) chez les sujets Ag HBe+ ayant des $\text{ALAT} > 2N$ et l'ADN VHB $> 20\,000 \text{ UI/L}$ ou chez les sujets Ag HBe négatifs avec des $\text{ALAT} > 2N$ et $\text{ADN} > 2000 \text{ UI/L}$.

Sur le plan pronostique, une élévation persistante des ALAT associée à une élévation de l'ADN VHB serait un facteur de risque de survenue d'un carcinome hépato-cellulaire chez ces patients [7] une cause de mortalité pour maladie hépatique [8]

Au Bénin, les facteurs de risque d'élévation des ALAT sont nombreux : séoprévalence de l'hépatite B (9.9%) de l'hépatite C (4.12%) chez les donneurs de sang[9] consommation d'alcool (26.5% de la population générale [10], phytothérapie consommée par plus de 80% de la population, infection par *Helicobacter pylori* (75,4% d'une population urbaine en 2005) [11]

Toutes ces causes méritent d'être discutées au cours du suivi et du bilan pré thérapeutique des porteurs de l'Ag HBs ; il est indispensable de faire la part entre l'élévation des ALAT relevant de la cause virale et celle qui relève d'autres étiologies ou de comorbidités. C'est dans ce cadre que s'inscrit le présent travail.

Le but de la présente étude était de rapporter les facteurs associés à une élévation des ALAT chez des patients porteurs d'une infection chronique par le VHB.

PATIENTS ET METHODES

Type Cadre et période d'étude : Cette étude transversale à visée descriptive et analytique s'était déroulée dans la Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou. Elle était menée de mai à août 2017.

Population d'étude : la population cible était constituée de patients porteurs du VHB sous traitement antiviral ou non. La population source était composée de patients porteurs du VHB consultant dans le service d'hépatogastroentérologie du CNHU-HKM.

Critères d'inclusion

Étaient inclus dans l'étude, les sujets âgés d'au moins 15 ans, porteurs de l'Ag HBs, ayant donné leur consentement pour participer à l'étude.

Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude, les sujets sous antibiotiques et/ou Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ayant pris d'antibiotiques et/ou IPP il y a moins de 4 semaines.

Critères d'exclusion

Étaient exclus de l'étude, les patients n'ayant pas pu faire les selles (pour la recherche de l'infection par Hp) ou ceux ne disposant pas de bilan sanguin minimum.

Méthode

Chaque patient bénéficiait d'un examen clinique et d'examen para cliniques.

La variable dépendante était la valeur moyenne des Alanine amino transférases. Une élévation des ALAT était définie par une valeur de l'activité sérique supérieure à $> 40 \text{ UI/l}$ aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Les variables indépendantes étaient les données sociodémographiques (âge, sexe, niveau socio-économiques, physique (état général,

présence de signes d'hépatopathie, consommation d'alcool, antécédent connu de diabète). Sur le plan paraclinique étaient dosés pour chaque patient les tests d'exploration fonctionnelle hépatique (ASAT, ALAT Gamma glutamyl transpeptidases, bilirubine totale et conjuguée) ; ces examens étaient réalisés dans les laboratoires de biologie du CNHU. Le dosage de la charge virale par *Polymerase Chain Reaction PCR* était faite à Cerba Pasteur (France). La recherche de l'Ag *Helicobacter pylori* dans les selles était réalisée grâce à un test rapide *Helicobacter pylori* Antigen Hp Ag Assure Tech. Le prélèvement était fait dans les toilettes attenantes à la salle de consultation et le test était réalisé dans les 15 minutes qui suivaient l'émission des selles dans la salle de consultation de la dite clinique.

Analyse des données : Les données collectées ont été saisies et analysées. Toutes les données recueillies ont été stockées et codifiées

pour l'analyse statistique. Les données recueillies étaient saisies et traitées respectivement avec les logiciels Excel 8.0 et Stat 12.

Pour les comparaisons des moyennes, le test de Student était utilisé.

Sur le plan éthique la confidentialité a été respectée et les différentes autorisations obtenues avant le démarrage de l'étude.

RESULTATS

Caractéristiques socio- démographiques des participants

Il s'agissait de 121 patients majoritairement de sexe masculin (84 ; 69.4%) d'âge moyen 42.3 11.6 ans extrêmes [18-74], résidant en zone urbaine (93cas ; 76.8%) de niveau socioéconomique moyen (80 cas ; 66.11%).

Les détails sont consignés dans le tableau N°1.

Tableau 1 : Caractéristiques socio-demographiques des participants

	Effectifs	Pourcentage(%)
Sexe		
Masculin	84	69.4
Feminin	37	36.6
Tranches d'âge		
<19ans	2	1.6
20-29	12	9.9
30-39ans	46	38.0
≥40ans	61	50.4
Nombre de personnes habitant sous le meme toit(que le patient)		
0 -1	14	11.6
2 – 3	53	43.8
3 – 4	54	44.6
Niveau d'instruction		
Non scolarisé	10	8.2
Primaire	7	5.8
Secondaire	30	24.8
Supérieur	74	61.2
Niveau socioeconomique		
Elevé	2	1.7
Moyen	80	66.1
Faible	39	32.2

Facteurs associés à l'élévation des alanine amino transferases

Comme le montrent les données du tableau 2, l'âge et la présence d'une infection par Hp étaient statistiquement associés à l'élévation des ALAT.

Tableau 2 : Comparaison des moyennes des ALAT en fonction des données sociodemographiques cliniques et biologiques

	Efectifs	Pourcentage	Moyenne ALAT	p
Sexe				0.82
M	84	69,4	72.23 ± 10.4	
F	37	30.6	67.49 ± 20.2	
Tranches d'âge				0.000
<20 ans	2	1.8	16.5 ± 2.1	
20-40 ans	51	46.8	76.0 ± 97.8	
41-60 ans	46	42.2	73.1 ± 113.6	
>60 ans	10	9.2	46.6 ± 20,5	
Classe socioeconomique				0.87
Faible	39	32.2	71.69 ± 84.4	
Moyenne ou élevée	82	67.8	70.27 ± 106	
Consommation d'alcool			0.81	
Oui	34	31.2	67.3 ± 12.6	
Non	75	68.8	72.2 ± 12.7	
Diabète (n=83)				0.56
Oui	2	2.4	35.5± 7.7	
Non	81	97.6	70.81± 107	
IMC (n=109)				0.12
Maigre	6	5.5	164,3 ± 248,66	
Poids normal	58	53.2	62,1 ± 82	
Surpoids	32	29.4	69,1 ± 68,7	
Obésité	13	11.9	69,6 ± 12,8	
Infection par Helicobacter pylori				0.01
Oui	70	59.6	89.1±15.3	
Non	51	40.4	34.4 ± 5	
Charge virale ADN VHB (N=98)				0.6
<2000UI/ml	79	80.6	72.33 ± 109	
≥2000 UI/ml	19	19.4	73.73 ± 86.2	

DISCUSSION

Dans la présente étude, l'âge compris entre 20 et 60 ans et la présence d'une infection par *Hp* étaient associés de façon significative à une élévation des ALAT. Cela justifie les commentaires suivants :

Nos résultats sont superposables à ceux d'autres auteurs : Ainsi Elinav et al [12] ont rapporté une courbe inversée avec un pic des Amino transférases entre 40 et 55 ans dans un groupe de jeunes israéliens. La baisse de la moyenne des ALAT constatée au-delà de 60 ans est superposable aux travaux rapportés par Dong et al. [13]

Même si les moyennes des ALAT étaient plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes, la différence n'était pas statistiquement significative dans notre série. Cela rejoint les résultats de Tufon et al [4] au Cameroun.

Les cytolyses, sont en général plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes : cela est dû au rôle protecteur des œstrogènes chez les femmes en période d'activité génitale[14]

L'infection par *Helicobacter pylori* était aussi un facteur de risque d'élévation des ALAT. Ce constat pose des problèmes d'ordre pathogénique, thérapeutique et économique.

Sur le plan pathogénique le foie est l'un des organes pouvant être affectés par l'infection par *Hp*. Cependant les effets exacts et les mécanismes intimes ne sont pas clairs.

Certaines études suggèrent que l'infection par *Hp* pourrait être un facteur de risque de maladies hépatobiliaires comme les cholécystites chroniques, la cholangite sclérosante primitive,

la cholangite biliaire primitive, et même le carcinome hépatocellulaire [15,16]. *Hp* peut adhérer aux hépatocytes et les envahir. Une internalisation de *Hp* dans les hépatocytes pourrait être sa stratégie pour échapper à la réaction immunitaire de l'hôte et rester dans le foie ; les conséquences seraient des modifications morphologiques physiologiques biologiques ou histologiques des hépatocytes. [17].

Sur le plan nosologique, pendant que *Hp* colonise les intestins, d'autres espèces telles que *Hepaticus*, *H. bilis*, et *H. cinaedi* infectent les intestins et les voies biliaires chez l'homme. *H. bilis* paraît plus fréquente chez les sujets ayant des anomalies de la jonction pancréatico biliaire. Devant une cytolysé hépatique et la présence d'une infection par *Helicobacter*, il pourrait être intéressant de chercher l'espèce en cause. [18]

Sur le plan thérapeutique, une chute de l'activité des AT était notée après éradication de l'*Hp* aussi bien chez ceux qui avaient une cirrhose que chez qui avaient une hépatite chronique[19].

Aussi recommandons-nous de rechercher systématiquement et de traiter en cas de positivité l'infection par *Hp* avant le traitement anti viral B. Sur le plan économique, la mise en évidence d'une cytolysé chez un porteur de l'Ag HBs nécessite la poursuite des investigations ; le but est de mettre en évidence des co infections et des co morbidités. Cela augmente les coûts de la prise en charge. Le bilan pré thérapeutique habituel est difficilement supportable par les patients de niveau socioéconomique faible ou moyen : Il revient environ à 300 000 F CFA soit 8 fois le Salaire minimum interprofessionnel garanti SMIG au Bénin.

D'un autre côté, une vérification de l'élévation des alanine amino transferases trois ou six mois plus tard est recommandée par les Associations internationales [5,6]. Dans le dernier cas, la prise en charge se complexifie : les patients peuvent se poser la question de savoir s'il est utile de dépenser autant d'argent avant de bénéficier d'un traitement par analogues nucléotidiques bon marché (5000 F CFA par mois).

CONCLUSION

Les causes d'élévation des ALAT sont nombreuses chez les porteurs de l'Ag HBs. Une analyse méthodique est indispensable. Cela suppose la réalisation de compléments d'investigations qui ont un coût certain. L'esprit critique et le sens clinique du praticien seront mis à contribution pour aider des patients pauvres et désemparés.

L'éradication d'une infection active par *Helicobacter pylori* est dans tous ces cas recommandés.

REFERENCES

- 1- Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. Int J Med Sci. 2014 ;26;11(9):925-35.
- 2- Jain A, Kaushik R, Kaushik RM. Malarial hepatopathy: Clinical profile and association with other malarial complications. Acta Trop. 2016 ;159:95-105. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.03.031. Epub 2016 Mar 25.
- 3- Salehi H, Minakari M, Yaghoutkar A, Tabesh E, Salehi M, Mirbagher L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver enzymes in patients referring with unexplained hypertransaminasemia. Adv Biomed Res. 2014 ;(28)3:131. doi: 10.4103/2277-9175.133256. eCollection 2014.
- 4- Tufon KA, Anong DN, Meriki HD, Georges TD, Maurice M, Kouanou YS. et al. Characterization and assessment of HBV chronically infected patients: Identification of those eligible for treatment in the South West region of Cameroon. PLoS One. 2018 ; 5;13(9):e0203312. doi: 10.1371/journal.pone.0203312. eCollection 2018
- 5- WHO . Guidelines for the prevention care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Internet 2015. Available http://apss.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549039_eng.pdf?ua=1&ua=1
- 6- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018 ;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.
- 7- Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2011;141(4):1240-8, 1248.e1-2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.036. Epub 2011 Jun 22
- 8- Shim JJ, Kim JW, Oh CH, Lee YR, Lee JS, Park SY, et al. Serum alanine aminotransferase level and liver-related mortality in patients with chronic hepatitis B: A large national cohort study. Liver Int. 2018 ;38(10):1751-1759. doi: 10.1111/liv.13705. Epub 2018 Mar 12

- 9- Kodjoh N. Situation de la lutte contre les hépatites virales B et C en Afrique. *Médecine et Santé tropicales*.2015 ; (25)2 :141-4
- 10- WHO. République du Benin. Rapport final de l'enquête pour la surveillance des facteurs de risque des maladies non transmissibles par l'approche « STEPSwise » de l'OMS Enquete STEP S2015 au Benin. www.who.int/ncds/surveillance/steps/Benin_2015_STEPS_Report_FR.pdf Consulté le 10 10 18
- 11- Aguemon BD, Struelens MJ, Massougbdji A, Ouendo EM. Prevalence and risk-factors for *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Beninese populations. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Aug;11(8): 611-7
- 12 Elinav E, Ben-Dov IZ, Ackerman E, Kiderman A, Glikberg F, Shapira Y. et al. Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: an inverted U curve pattern. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(10):2201–2204. [PubMed]
- 13- Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA, Barrett-Connor E, Loomba R. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):285-90.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.10.014. Epub 2011 Oct 20.
- 14- Baig S. Gender disparity in infections of Hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19(9):598-600. doi: 09.2009/JCPSP.598600.
- 15- Avenaud P, Marais A, Monteiro L, Le Bail B, Bioulac Sage P, Balabaud C, et al. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer*. 2000 ;89:1431–9. [PubMed]
- 16- Dore MP, Realdi G, Mura D, Graham DY, Sepulveda AR. *Helicobacter* infection in patients with HCV-related chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1638–43. [PubMed]
- 17- Ito K, Yamaoka Y, Ota H, El-Zimaity H, Graham DY. Adherence, internalization, and persistence of *Helicobacter pylori* in hepatocytes. *Dig Dis Sci*. 2008 Sep;53(9):2541-9. doi: 10.1007/s10620-007-0164-z. Epub 2008 Mar 5.
- 18- Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2014; 20(36): 12781-12808 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i36/12781.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i36.12781>
- 19- Jung SW, Lee SW, Hyun JJ, Kim DI, Koo JS, Yim HJ, Park JJ, Lee HS, Chun HJ, Um SH, Choi JH, Kim CD, Ryu HS. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in chronic liver disease. *Dig Liver Dis*. 2009 Feb;41(2):134-40. doi: 10.1016/j.dld.2008.03.005. Epub 2008 Apr 23.