



Exploration biologique de la fonction hépatique des psychotiques sous psychotropes pendant plus de 3 mois à Butembo

Jacques Katembo Mukama¹ et Onique Kyakimwa Kyalwahi²

Résumé

L'impact du traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois sur le fonctionnement hépatique a été évalué auprès de 30 malades psychotiques présentant des anomalies hépatiques. Trente autres malades mentaux sans anomalies hépatiques ont été considérés comme témoins. Les résultats ont montré 18 cas soit 60 % d'anomalies hépatiques chez les exposés contre 12 cas soit 40 % d'anomalies hépatiques chez les non exposés. Sept malades mentaux soit 23,3 % qui étaient sous traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois n'ont pas présenté d'anomalies hépatiques. Les mesures d'association et d'impact (OR : 4,92 et FEe : 0,79) ont montré que la prise des psychotropes pendant plus de trois mois est nocive sur le fonctionnement hépatique.

Mots clés : Psychotiques, psychotropes, fonction hépatique.

Abstract

The impact of treatment with psychotropic drugs for more than 3 months on hepatic function was evaluated in 30 psychotic patients with hepatic abnormalities. Thirty other mental patients without liver abnormalities were considered as controls. The results showed 18 cases or 60% of hepatic abnormalities in the exposed against 12 cases or 40% of hepatic abnormalities in the unexposed. Seven mental patients or 23,3 % who were under treatment with psychotropic drugs for more than 3 months did not present liver abnormalities. The association and impact measures (OR: 4,92 and FEe : 0,79) showed that taking psychotropic drugs for more than three months is harmful to liver function.

Keywords: Psychotic, psychotropic drugs, liver function.

1. Introduction

Le foie représente la pièce maitresse de tous les grands métabolismes nécessaires au processus vital. De très nombreuses substances issues de la digestion ou de l'activité enzymatique des organes du système digestif

¹ Assistant au Département des Techniques de Laboratoire de l'ISTM-Butembo (Nord-Kivu/RDC) : jacquesmukama@gmail.com

² Assistante au Département des Techniques de Laboratoire de l'ISTM-Butembo (Nord-Kivu/RDC).

parviennent au foie par le sang de la veine porte. Elles sont ensuite absorbées par les hépatocytes qui contiennent des enzymes spécifiques permettant leur transformation biochimique et leurs modifications vitales pour l'organisme (MÉTAIS *et al.*, 1998).

L'exploration biologique hépatique des sujets qui suivent un traitement à longue durée présentent des anomalies qui peuvent être associées à des perturbations dues à une coinfection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et aux virus hépatotrophes, à une intoxication alcoolique, à une stéatose hépatique consécutive à une dénutrition, à des infections opportunistes ou à une agression médicamenteuse (OMS, 2020).

L'hépatotoxicité induite par les médicaments, connue sous le sigle anglais **DILI** (Diseasis Induced Liver Injury), représente un défi majeur pour l'industrie pharmaceutique vu qu'elle constitue pour le clinicien une cause fréquente de retrait du médicament car le plus souvent, les hépatotoxicités induites par les médicaments sont considérées comme idiosyncrasiques, indépendantes de la dose, de la voie d'administration du médicament et de la durée du traitement (KATAREY & VERMA, 2016).

Certains médicaments provoquent une toxicité hépatique prévisible indépendamment de la dose. L'exemple classique en est le paracétamol. Les intoxications au paracétamol ont représenté 42,6 % de transplantations hépatiques graves en France de 2015 à 2016 sur 51 % d'hépatites médicamenteuses chez 148 patients (HANTSON & ALBICHR, 2018).

A propos de la place des psychotropes, les données ne sont pas toujours univoques. Il n'existe pas de données épidémiologiques formelles sur l'incidence et les causes d'atteinte hépatique liée aux psychotropes et ceux-ci ne ressortent pas systématiquement dans le classement des molécules les plus à risque. Toutefois dans une série de 300 cas collectés par les membres de la ligue contre les lésions hépatiques induites par l'ivresse aux Etats-Unis, les médicaments du système nerveux central arrivent en deuxième position des origines de DILI (FEUDJOMENE, 2014).

En Afrique et notamment au Maroc, 25093 cas d'effets indésirables médicamenteux ont été notifiés au Centre National de Pharmacovigilance, de janvier 1992 à septembre 2018. Il y a eu 1001 cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, ce qui représente 3,98 % de l'ensemble des notifications (RADI, 2018).

En République Démocratique du Congo, RDC en sigle, les maladies mentales ont une tendance inquiétante : les experts signalent dans ce pays une augmentation du nombre des personnes souffrant des maladies

mentales (OMS, 2019). Pour diverses raisons, cette tendance a été enregistrée particulièrement à Kinshasa, Bukavu, Goma et Lubumbashi. Chaque année dans la capitale congolaise, 30% de la population est frappée par des maladies mentales, affirme le médecin directeur du Centre neuro-psychopathologique de Kinshasa, le professeur Kazadi Kayembe. Ces maladies sont généralement causées par la nature des relations au sein des familles congolaises, le manque de politique de prise en charge des malades mentaux et la non acquisition des matériels adaptés et infrastructures adéquates (OKAPI, 2015). Par ailleurs, avant que ce rapport soit publié, le Programme national de santé mentale estimait en octobre 2008 qu'environ 15 millions de congolais avaient des troubles mentaux (CANADA : IRB, 2012). Le nombre de malades psychiques est en augmentation en RDC, notamment à cause des conflits et de l'insécurité persistante (OKAPI, 2015).

Dans la province du Nord-Kivu, le nombre de personnes souffrant des maladies mentales a connu une augmentation de 5% en l'année 2020-2021 en passant de 7 à 12 % sur toute l'étendue de la province, principalement à cause des conséquences horribles des conflits armés caractérisés par une cruauté indescriptible et sans précédent (WANG, 2009).

La prise en charge des malades mentaux dure environ trois à douze mois ou plus. Or tout traitement médical à long terme présente un risque d'induire une intoxication hépatique (RADI, 2018). Les psychotropes ne seraient pas exclus de ces effets hépatotoxiques. Cette situation a motivé notre recherche. En cas de cytolysse, on observe une augmentation de la transaminasémie au-delà de 500 unités internationales (20 fois la limite supérieure de la normale). Cette hyper-transaminasémie survient au cours des hépatites aiguës virales, toxiques ou médicamenteuses ou, plus rarement, par anoxie. La cholestase se manifeste par l'élévation du taux de la bilirubine et des phosphatases alcalines ainsi que la gamma-glutamyl-transpeptidase (γ -GT).

Les phosphatases alcalines augmentent également au cours de la croissance, de la grossesse et en cas de lésions osseuses. On peut observer une augmentation modérée des phosphatases alcalines au cours des hépatites et des cirrhoses (MAKOMBANI, 2019). Le quotient de Deritis indique les relations entre GOT et GPT. Il se calcule par la formule : $\text{Quotient de Deritis} = \text{GOT} / \text{GPT}$. Les secteurs de référence du quotient de Deritis en dimensions s'élèvent à 0,6 - 0,8. En simplifiant, on peut dire qu'un petit quotient de Deritis (< 1) reflète de faibles dommages de

foie, un grand quotient (>1), des dommages de foie plus sérieux, comme les hépatites chroniques. Le quotient de Deritis élevé peut aussi apparaître avec un infarctus du myocarde aigu. Il s'applique dans le diagnostic du foie pour pouvoir adopter une déclaration sur le poids d'un dommage ou d'une nécrose de cellules de foie (MAKOMBANI, 2019).

2. Méthodologie

2.1. Milieu d'étude

Les structures médicales du CEPIMA-Butembo (Centre de Protection des Indigents et Malades Mentaux de la ville de Butembo) ont constitué notre milieu d'étude. Le CEPIMA est une organisation non gouvernementale d'association sans but lucratif créée le 15 février 2002 en RDC pour une durée indéterminée, sur initiative de madame Kyakimwa Tamwasi Abiya. Le rayon d'action du CEPIMA couvre toute l'étendue de la RDC. Son siège social est établi en ville de Butembo. Le CEPIMA intervient dans le domaine de la santé mentale.

2.2. Type d'étude et échantillon

Cette étude réalisée d'avril à octobre 2021 était observationnelle, analytique cas-témoins, car elle compare retrospectivement l'incidence de la maladie (dysfonctionnement hépatique) parmi les exposés (ceux qui sont sous traitement aux psychotropes depuis plus de 3 mois) et les non exposés (ceux qui ne sont pas sous traitement aux psychotropes depuis plus de 3 mois). Nous avons constitué aléatoirement un échantillon de 30 malades mentaux sous traitement depuis plus de 3 mois. Nous avons aussi sélectionné 30 autres malades mentaux qui étaient sous traitement pendant moins de 3 mois. Ils ont servi de témoins pour notre étude.

2.3. Mesures d'association et d'impact

Le calcul de l'Odds ratio a permis d'établir l'association entre le facteur (la prise des psychotropes depuis plus de 3 mois) et la maladie (l'anomalie hépatique). Odds ratio d'évènements (OR) = $(ad) / (bc)$ (MRABET, 2017) : a représente les individus exposés au facteur (psychotiques sous psychotropes pendant plus de 3 mois) et qui ont présenté la maladie (atteinte hépatique) ; b représente les individus exposés au facteur et qui n'ont pas présenté la maladie ; c représente les individus non exposés au facteur (psychotiques sous psychotropes pendant moins de trois mois) et qui ont présenté la maladie et d représente les individus non exposés au facteur et

qui n'ont pas présenté la maladie

Pour la fraction étiologique et préventive, étant donné que le facteur étudié (la prise des psychotropes pendant plus de trois mois) est un élément de causalité et non un facteur protecteur (ou de prévention), nous avons calculé la fraction étiologique pour mesurer l'impact de ce facteur dans la survenue de la maladie (anomalie hépatique) par la formule : Fraction étiologique dans le groupe exposé (FEe) = (OR-1)/OR (OLLIVIER *et al.*, 2004).

2.4. Méthode de récolte des données et critère dévaluation

Les différents résultats des dosages sériques et spectrophotométriques des marqueurs enzymatiques hépatobiliaires suivants ont fourni les différentes valeurs qui nous ont permis de définir une anomalie hépatique pour chaque sujet (les cas) : La glutamate-oxaloacétate- transaminase (GOT) ; la glutamate-pyruvate-transaminase (GPT) ; la phosphatase alcaline (PAL) et la gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT). A été inclus parmi les cas, tout psychotique dont le dossier nous indiquait qu'au moins une valeur de dosage enzymatique exploitant le foie était pathologique. A été considéré parmi les témoins tout psychotique dont aucune valeur de dosage enzymatique exploitant le foie n'était pathologique.

Une élévation simultanée des transaminases (GOT et GPT) définit une hépatocytolyse. En cas de cholestase, on observe une élévation de la GGT ou de la PAL (MAKOMBANI, 2019). Une valeur de OR supérieure à 1 signifie donc qu'il existe plus une association entre le facteur d'exposition et la survenue de la maladie (MRABET, 2017).

3. Résultats

Les résultats de notre étude sont présentés dans les tableaux 1 à 4. Le tableau 1 présente les résultats du dosage enzymatique dans le groupe des exposés et dans le groupe des non exposés.

Tableau 1. Résultats du dosage enzymatique

	Exposés	Non exposés	Total
Hépatocytolyse	4 (16,0%)	7 (20,0%)	11(18,3%)
Cholestase	4 (16,0%)	0 (0%)	4(6,7%)
Hépatocytolyse + Cholestase	10 (40,0%)	5 (14,2%)	15(25,0%)
Fonctionnement hépatique normal	7 (28,0%)	23 (65,8%)	30(50,0%)
Total	25 (100%)	35 (100%)	60(100%)

Le tableau 1 montre que 11 malades soit 18,3 % ont présenté une cytolysse hépatique, 4 malades ont présenté une cholestase, 15 malades avaient une cytolysse hépatique avec cholestase. Par ailleurs, 7 sujets soit 28 % de ceux qui étaient sous traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois ont présenté un fonctionnement hépatique normal. Pour évaluer le degré de gravité des lésions hépatocytolytiques, nous avons calculé le coefficient de Deritis dont l'interprétation est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2. Analyse du coefficient de Deritis

GOT/GPT	Effectif	%	Signification clinique	Gravité des lésions
< 0.6	1	9,0	Hépatite toxique (médicaments,...)	Hépatite toxique débutante
[0,6 – 0,8]	3	27,3	Hépatite réactive, ...	Hépatite modérée (foie d'accumulation)
> 0,8	7	63,7	Accumulation d'intoxications aiguës, cirrhose, ...	Hépatite sévère ou nécrosante annonçant la cirrhose de foie
Total de cytolysse	11	100	-	-

L'analyse du coefficient de Deritis présentée dans le tableau 2 révèle que parmi les 11 malades qui avaient une hépatocytolyse, 1 cas soit 9,0 % avait une hépatite toxique débutante ; 3 cas soit 27,3 % avaient une hépatite modérée (une hépatite réactive) et 7 cas soit 63,7 % avaient une hépatite nécrosante. Les malades mentaux sous traitements aux psychotropes pendant plus de 3 mois (les exposés) ont eu des résultats différents qui sont présentés dans le tableau 3.

Le tableau 3 montre qu'il y a eu, parmi les 25 sujets qui ont été sous traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois (les exposés), 4 malades soit 16 % avec cytolysse seule, 4 autres soit 16 % avec cholestase seule, 10 malades soit 40 % avec cytolysse + cholestase et 7 sujets soit 28 % sans pathologies hépatiques. En outre, le tableau de contingence suivant permet d'apprécier les mesures d'association et d'impact.

Tableau 3. Résultats du dosage enzymatique dans le groupe des exposés

Durée de traitement (en mois)	Cytolyse		Cholestase		Cytolyse + cholestase		Fonctionnement hépatique normal		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
[3 – 12]	1	4,0	0	0,0	5	20,0	3	12,0	9	36,0
]12 – 24]	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,0	1	4
]24 – 36]	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
]36 – 48]	1	4,0	1	4,0	0	0,0	1	4,0	3	12
]48 – 60]	1	4,0	0	0,0	1	4,0	2	8,0	4	16
> 60	1	4,0	3	12	4	16	0	0	8	32
Total	4	16,0	4	16,0	10	40,0	7	28,0	25	100

Tableau 4. Contingence

	Maladie (+)	Maladie (-)	Total
Fact (+)	18 (a)	7 (b)	25
Fact (-)	12 (c)	23 (d)	35
Total	30	30	60

Le tableau 4 présente la proportion des malades parmi les exposés et parmi les non exposés, c'est-à-dire la proportion des exposés malades et la proportion des non exposés malades. Odds ratio d'évènements = $(ad) / (bc) = 414 / 84 = 4,92$. Étant donné que $4,92 > 1$, il y a donc une association entre le dysfonctionnement hépatique et le traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois. La prise des psychotropes pendant plus de 3 mois est donc nocive aux psychotiques. Pour la fraction étiologique dans le groupe des exposés, voici le résultat : $FEE = (OR-1)/OR = (4,92-1) / 4,92 = 0,79$. Ceci signifie que 79 % de dysfonctionnements hépatiques chez les psychotiques sous traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois sont attribuables à ce facteur d'exposition.

4. Discussion des résultats

Les résultats de cette étude montrent que la prise des psychotropes pendant une longue période (plus de 3mois) présente un danger sur le foie (18 cas soit 60 % de dysfonctionnement hépatique sur les 30 malades sélectionnés) (tableau 4). Les résultats du tableau 1 ont montré que parmi les maladies hépatiques diagnostiquées, les hépatites ont été les plus fréquentes. Elles ont été retrouvées chez 26 malades contre 19 cas de cholestase. Ces résultats ont concordé avec le fait que les attaques hépatiques débutent par une destruction des cellules hépatiques qui entraîne une perturbation des fonctions métaboliques du foie (RADI, 2018).

En considérant le degré de destruction des cellules hépatiques (l'hépatocytolyse) au tableau 2, il ressort que 11 sujets ont un problème de cytolyse parmi lesquels 1 soit 9 % de cas ont présenté une hépatite toxique débutante ; 3 soit 27,3 % de cas ont présenté une hépatite modérée (une hépatite réactive) et 7 soit 63,7 % de cas ont eu une hépatite nécrosante. En comparant ces résultats avec ceux de YABIDI ZADIA (2018) (20,6 % de cas d'hépatite débutante ; 35,3 % de cas d'hépatite modérée et 23, 5 % d'hépatite sévère ou nécrosante), il ressort que l'hépatite nécrosante est plus marquée dans les psychotropes que dans les ARV, alors que c'est l'inverse dans l'hépatite réactive. En outre, d'après KUMACHEV et WU (2021) ajoutent que l'hépatotoxité d'origine médicamenteuse est responsable de plus de 13 % d'insuffisances hépatiques aiguës, pouvant même nécessiter une transplantation hépatique.

Au tableau 3, les résultats de cette étude ont révélé les proportions suivantes parmi les 25 sujets exposés au traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois : 4 sujets soit 16 % ont présenté une hépatocytolyse isolée (la cytolyse seulement) ; 4 autres sujets soit 16 % ont présenté un

problème hépatobiliaire isolé (la cholestase seulement), tandis que 10 sujets soit 40 % ont présenté une hépatocytolyse associée au problème hépatobiliaire (la cytolysse et la cholestase simultanément). Sept sujets, bien qu'étant exposés, n'avaient pas présenté donc de problème hépatique. Un bon fonctionnement hépatique inclut le rôle de détoxification. Étant donné que les psychotropes sont parfois administrés sur une longue durée (plus de 3 mois de traitement), les effets d'intoxication médicamenteuse sont manifestes à moins d'une année, ce qui se révèle par la cytolysse hépatique ou la cholestase (FEUDJIOMENE, 2014). Dans notre étude, les résultats de 18 malades qui étaient sous psychotropes depuis plus de 3 mois et qui ont présenté un dysfonctionnement hépatique ont corroboré ceux de HANTSON et ALBICHR (2018) qui avaient davantage révélé que les intoxications au paracétamol avaient représenté 42,6 % de transplantations hépatiques graves en France de l'an 2015 à l'an 2016 sur 51 % d'hépatite médicamenteuse chez 148 patients.

En tenant compte de la durée de traitement et la survenue des signes de lésion hépatique (tableau 3), il est ressorti que parmi les 10 cas soit 40 % de sujets présentant la manifestation double de cytolysse et de cholestase, 5 cas soit 20 % étaient entre 3 et 12 mois de traitement; 1 cas soit 4 % étaient entre 48 et 60 mois de traitement et 4 cas soit 16 % étaient à plus de 60 mois de traitement. Ces résultats divergent avec ceux de YABIDI ZADIA (2018) qui, au cours de son étude évaluative de la fonction hépatique des malades sous traitement antirétroviral (ARV), avait constaté que 48,2 % avaient développé un dysfonctionnement hépatique en une durée de traitement de 18 à 42 mois ; 25,9 % avaient développé un dysfonctionnement hépatique en une durée de traitement de 42 à 66 mois et également 25,9 % n'avaient pas développé un dysfonctionnement hépatique, alors que la durée de traitement était longue, au-delà de 66 mois. Cette divergence serait due à la nature différente des médicaments et aussi à l'état immunitaire différent des sujets considérés dans les deux études (OMS, 2020).

Les résultats du tableau 4 ont montré que parmi les 30 malades considérés, 12 n'étaient pas sous traitement aux psychotropes depuis plus de 3 mois (ils n'étaient pas exposés au facteur) et 7 sujets, bien que sous psychotropes depuis plus de 3 mois (exposés au facteur), n'ont pas présenté de problème hépatique. Pour les divers malades qui n'étaient alors pas exposés, ils ont certainement été victimes d'autres différentes causes des maladies hépatiques comme les virus hépatotropes, les radiations ionisantes, les autoanticorps ou des substances toxiques ingérées

(MAKOMBANI, 2019). Les sujets exposés qui n'ont pas développé d'anomalie hépatique ont, sur le plan métabolique, bénéficié de mécanismes efficaces dans le système de détoxification par le foie (METAIS *et al.*, 1998).

Conclusion

Cette étude a porté sur l'évaluation de la fonction hépatique chez les malades mentaux sous traitement aux psychotropes pendant plus de 3 mois. Le but était de savoir si les psychotropes induisent des anomalies hépatiques. Dix-huit cas de maladie hépatique soit 60 % ont été retrouvés parmi les sujets sous psychotropes pendant plus de 3 mois. Les mesures Odds ratio (4,92) et la fraction étiologique (0,79) ont révélé que la longue exposition au traitement à base des psychotropes est nocive sur le foie du malade. Nous recommandons aux responsables des centres psychiatriques de privilégier les analyses hépatiques dans leur laboratoire pour un contrôle régulier du fonctionnement hépatique des malades qu'ils prennent en charge.

Références bibliographiques

- CANADA : IRB (Éd.). (2012). République démocratique du Congo (RDC) : Information sur le traitement réservé aux personnes ayant des troubles de santé mentale ; protection et service offerts par l'Etat.
- FEUDJOMENE, N. (2014). Les déterminants du choix de l'itinéraire thérapeutique des maladies mentales.
- HANTSON, P., & ALBICHR, I. S. (2018). Le paracétamol à dose thérapeutique : Quelle population à risque d'hépatotoxicité ? Toxicologie analytique et clinique.
- KATAREY, D., & VERMA, S. (2016). Drug-induced liver injury.
- KUMACHEV, A., & WU, P. (2021). Atteinte hépatique médicamenteuse.
- MAKOMBANI, H. (2019). Biochimie médicale (Blessing).
- METAIS, P., FRUCHART, C., AGNERAY, J., & FERARD, G. (1998). Biochimie fonctionnelle. Edition SIMEP, France, 194.
- MRABET, M. (2017). Les différentes études en épidémiologie.
- OKAPI (Réalisateur). (2015). Maladies mentales en RDC : une tendance inquiétante.
- OLLIVIER, L., MICHEL, R., SPIEGEL, A., & BOUTIN, J.-P. (2004). Les mesures d'impact en épidémiologie.
- OMS. (2019). Rapport sur la santé dans le monde ; une personne sur quatre souffre de troubles mentaux.
- OMS. (2020). Surveillance de la toxicité des antiretroviraux.
- RADI, M. (2018). Toxicité hépatique des médicaments.
- WANG, X. (2009). China Internet Information Center, RDC : Les maladies mentales frappent les grandes villes.
- YABIDI, Z. (2018). Evaluation de la fonction hépatique des PVV sous ARV.