

PREVALENCE DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES (NP) ET LEURS FACTEURS ASSOCIES CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL SUIVIS DANS LE SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES DU CHU SYLVANUS OLYMPIO DE LOME

M.I. WATEBA¹, A. FIOGBE¹, K. ASSOGBA², O. TIDJANI¹

RESUME

Objectif : Evaluer la prévalence des neuropathies périphériques et leurs facteurs associés.

Méthode: Il s'agit d'une étude transversale menée du 1er février au 1er juillet 2011 sur l'ensemble des patients recevant un traitement antirétroviral associant deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase. Le diagnostic des neuropathies périphériques a été posé sur la base de critères cliniques. Les facteurs associés étaient représentés par l'existence de facteurs de risque connu comme cause de neuropathies périphériques. La numération des lymphocytes T CD4 a été effectuée chez tous les patients.

Résultats : L'étude a porté sur 512 personnes. Parmi eux, 157 (30,7%) présentaient des neuropathies périphériques à type de paresthésies (75,2%), les sensations de brûlure (44,6%), les douleurs franches (42,7%).

L'âge avancé, l'alcoolisme, l'immunodépression avancée et l'exposition à la stavudine étaient les facteurs.

Conclusion : L'incrimination de la Stavudine dans la survenue de cette maladie justifie son retrait des protocoles ARV de première ligne.

Mots clés: neuropathies périphériques, Antirétroviraux, facteurs associés

ABSTRACT

PREVALENCE OF PERIPHERAL NEUROPATHY AND ASSOCIATED FACTORS DURING ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS FOLLOWED IN THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES AT CHU SYLVANUS OLYMPIO LOMÉ

Objective : To assess the prevalence of peripheral neuropathy and associated factors.

Method: This descriptive cross-sectional study has been conducted from February 1st 2011 to July 1st, 2011 on all patients receiving antiretroviral therapy combining two NRTIs and one non-nucleoside reverse transcriptase. The diagnosis of peripheral neuropathy was based on clinical criteria. The CD4 count was performed in all patients.

Results: A total of 512 people has been compiled. Among them, 157 (30.7%) had peripheral neuropathy such as paresthesia (75.2%), burning sensation (44.6%) and pain (42.7%).

Advanced age, alcoholism, severe immunosuppression and exposure to stavudine were the principal associated factors.

Conclusion: The criminalization of Stavudine in the occurrence of this disease justifies its withdrawal from first line ARV regimens

Keywords: peripheral neuropathy, ARVs, associated factors

INTRODUCTION :

L'infection par le VIH/SIDA reste un problème majeur de santé publique en Afrique.. De nos jours, bien que la prise en charge des patients connaisse une amélioration notable avec la mise sur le marché de molécules efficaces et de mieux en mieux tolérées, certaines difficultés en termes d'effets indésirables survenant sur le long terme, telles la lipodystrophie, les cytopathies mitochondriales et les neuropathies

périphériques, commencent à devenir de plus en plus préoccupantes [1,2]. à cela s'ajoute le neurotropisme du VIH avec ses manifestations allant de la méningo-encéphalite aux neuropathies distales [3]. La gravité de ces manifestations souvent mal vécues par les patients est dans la plupart du temps responsable des phénomènes d'inobservance du traitement. Ainsi, les déficits sensitifs aux membres, incriminant majoritairement les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, apparaissent comme la plainte majeure et précoce qui emmène les prescripteurs à modifier les combinaisons thérapeutiques des patients. Cette étude est donc menée afin de déterminer la prévalence des neuropathies périphériques et les facteurs associés au cours du traitement antirétroviral dans la population des personnes vivant avec le VIH suivis au Centre Hospitalier Universitaire Sylvanus Olympio de Lomé.

¹Service des maladies infectieuses et de pneumologie du CHU Sylvanus Olympio de Lomé

²Service de neurologie du CHU Campus de Lomé

Auteurs et Correspondances : Majesté Ihou WATEBA, mail : majeste7@yahoo.fr 15BP11, Lomé Togo

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale menée sur l'ensemble des patients recevant une thérapie antirétrovirale de première ligne comportant deux inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase associés à un inhibiteur non nucléosidique de la réverse transcriptase et qui ont été vus en consultation dans le service des maladies infectieuses du centre hospitalier Sylvanus Olympio de Lomé sur la période du 1er février 2011 au 1er juillet 2011. Le diagnostic des neuropathies périphériques a été posé à base de critères cliniques. La numération des lymphocytes T CD4 a été effectuée chez tous les patients. L'analyse statistique a été faite grâce au logiciel Epi info version 6.04 qui a permis de comparer les pourcentages et une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales de la population

Cinq cent douze patients sous traitement antirétroviraux combinant deux inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase et un inhibiteur non nucléosidique de la réverse transcriptase ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 207 étaient de sexe masculin (40,4%) et 305 de sexe féminin (59,6%); soit un sex-ratio de 0,67. Les patients étaient âgés de 17 à 50 ans. La moyenne d'âge était de 38,1 ans \pm 8,8 ans et la médiane du taux des lymphocytes CD4 était de 275 cellules/mm³ avec des extrêmes de 152 et 372 cellules/mm³

Un total de 157 patients a présenté des neuropathies périphériques (NP) soit une prévalence globale de 30,7%.

Au plan clinique, les symptômes prédominants étaient : les paresthésies (75,2%), les sensations de brûlure (44,6%) et les douleurs franches (42,7%). A l'examen physique, nous avons surtout noté des troubles de la sensibilité (82,2%) et une abolition ou diminution des réflexes (51,6%). Notons que plusieurs patients ont présenté plusieurs symptômes à la fois.

Tableau I : Caractéristiques cliniques des neuropathies périphériques

Signes cliniques	Effectif (n=157)	%
Paresthésies	118	75,2
Brûlures	70	44,6
Douleurs franches	62	42,7
Diminution de force musculaire	13	8,3
Paralysies	4	2,5
Troubles moteurs	53	33,7

La prévalence des neuropathies périphériques aug-

mentait de façon significative avec l'âge. Elle était deux fois plus importante chez les sujets de 40 ans ou plus par rapport aux sujets de moins de 40 ans. Le délai médian de survenue des neuropathies était de 3 mois avec des extrêmes de 2 mois à 6 mois. De même, la prévalence des neuropathies périphériques était significativement plus élevée chez les PVVIH éthyliques que chez les non éthyliques ($p=52.10^{-7}$). En effet, 53,4% des patients qui consommaient de l'alcool présentaient des neuropathies périphériques contre 26,8% qui n'en consommaient pas. Enfin, la prévalence des neuropathies périphériques était deux fois plus importante chez les patients avec un taux de CD4 < 350 par rapport à ceux qui avaient un taux de CD4 > 350 (RP=2,2 ; $p=0,036$).

Tableau II : Facteurs associés aux neuropathies périphériques

	Présence de Neuropathie	Absence de neuropathie	P value
Age (ans)			0,0007
Inférieur à 39	69	231	
Plus de 39 ans	25	31	
Alcool			52.10
oui	118	321	
non	39	34	
Taux de CD4			0,036
> 350	19	70	
< 350	138 (24,6%)	285 (75,4%)	

Au plan thérapeutique, trois combinaisons de bi-thérapies d'inhibiteurs nucléosidiques étaient associées au inhibiteurs non nucléosidiques. Parmi elles, l'association Stavudine + Lamivudine était la plus fréquente (54,6%) suivi de la combinaison Ténofovir+Lamivudine (26,5%) et de la combinaison Zidovudine+Lamivudine (18,7%). Parmi ces 3 combinaisons, celle comprenant la Stavudine était associée à une prévalence plus élevée de neuropathies périphériques.

Tableau III : Répartition des cas de neuropathies périphériques en fonction de la nature des inhibiteurs nucléosidiques

Nature des inhibiteurs nucléosidiques	Neuropathies	Pas de neuropathies	p value
A=Zidovudine+Lamivudine	12	84	10-7
B=Ténofovir+Lamivudine	8	128	
C=Stavudine+Lamivudine	109	171	

DISCUSSION

L'étude a porté sur 512 personnes. La moyenne d'âge était de 38,1 ans \pm 8,8 ans et la médiane du

taux des lymphocytes CD4 était de 275 cellules/mm³ avec des extrêmes de 152 et 372 cellules/mm³. Parmi eux, 157 (30,7%) présentaient des neuropathies périphériques à type de paresthésies (75,2%), les sensations de brûlure (44,6%), les douleurs franches (42,7%). Même si les prévalences varient selon les études, les neuropathies périphériques sont fréquentes au cours de l'infection par le VIH/SIDA, quel que soit le stade de la maladie [4,1,5]. Dans notre série, 30,7% des sujets présentaient une neuropathie périphérique.

Cliniquement, les manifestations étaient dominées par les troubles sensitifs à type de paresthésie suivi par la brûlure et les douleurs vives. Tagliati a observé en 1999 le même phénomène avec 71% de troubles sensitifs et une diminution ou abolition des réflexes ostéotendineux dans une proportion de 66% [4]. Ces complications neurologiques de l'infection par le VIH surviennent à différents stades de la maladie et les neuropathies inflammatoires démyélinisantes seraient l'apanage des stades précoces de la maladie [6]. En revanche, Meier [7] pense que celles survenant à la phase tardive seraient l'apanage du cytomégalovirus à type de polyradiculonévrite. Les facteurs de risque de neuropathies périphériques chez les personnes vivant avec le VIH sont variables selon les études, et les conditions de vie socio-économiques des patients. Nous avons remarqué dans notre étude que l'âge supérieur à 40 ans de même que la consommation d'alcool et le taux de CD4 bas étaient associés à une plus grande fréquence de NP. Ce même constat ressort des études menées Skopelitis et al. [8] en 2006 en Grèce et par Fuller et al [9] en 1993 en Angleterre où l'âge avancé a été clairement démontré comme un facteur de risque de neuropathies périphériques. Le rôle de l'alcool dans le développement de ces neuropathies était déjà connu [6]. En effet, l'immunodépression sévère dans notre étude tout comme dans des travaux antérieurs, multiplierait par deux le risque de développer une neuropathie sensitive [9,10,11].

Sur le plan thérapeutique, la neurotoxicité des INTI et particulièrement la stavudine semblait avoir eu un impact dans la survenue de NP dans notre étude. En effet, 109 sur 171 (63,7%) qui recevaient de la stavudine dans leur combinaison thérapeutique ont présenté des neuropathies périphériques et la différence était très significative lorsqu'on les compare avec les patients recevant des lignes thérapeutiques sans la stavudine. En effet, la stavudine avec la didanosine sont connues pour leur neurotoxicité [12,13]. Cette molécule en association avec la lamivudine et la névirapine sous le vocable TRIOMUNER est restée pendant longtemps l'une des molécules les plus prescrites en première ligne dans les pays à ressources limitées. De nos jours, elle est retirée du marché en raison de ses effets délétères tant sur le plan métabolique que neurologique. Cependant, au Togo, elle

est restée longtemps prescrite dans la combinaison fixe (TRIOMUNER), même après son retrait officiel du marché, pour des raisons de stock non épuisés ou parfois sur pression des patients qui disent mieux le supporter que les combinaisons de remplacement. La didanosine quant à elle ne s'est pas retrouvée dans cette étude car elle faisait partie des molécules avec l'abacavir qui étaient réservées pour être associée aux inhibiteurs de la protéase comme régime de deuxième ligne au Togo.

CONCLUSION

Les neuropathies périphériques sont fréquentes chez les PVVIH. L'âge avancé, l'éthylisme et l'immunodépression sont significativement associés au développement de ces neuropathies. L'incrimination de la Stavudine dans la survenue de cette maladie justifie son retrait des protocoles ARV de première ligne.

REFERENCES

- 1- Millogo A, Ki-Zerbo GA, Sawadogo AB, Ooedraogo I, Yameogo A.. Manifestations neurologiques associées à l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo-Dioulasso. Bull Soc Pathol Exot; 1999, 92:23-6
- 2- Zannou D M, Hougbe F, AC Apko J, Ade G.. Effets indésirables des thérapies antirétrovirales observés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Bénin. Mali Médical; 2007, 22:37-41
- 3- Katlama C & Lubetzki C.. Atteintes neurologiques. In: Sida. Doin (Paris), 1998, 91-106
- 4- Tagliati M, Grinnell J, Gobold J, Simpson DM.. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. Arch Neurol; 1999, 56: 84-89.
- 5- Parry GJ.. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. Ann neurol; 1988, 23: S49-53
- 6- Lopez OL, Becker JT.. Risk modifiers for peripheral sensory neuropathy in: HIV infection/AIDS. Eur J Neurol.; 2004,11:97-102
- 7- Meier PA, Stephan KT, Blatt SP.. Cytomegalovirus polyradiculopathy in: HIV-infected patients. J Gen Intern Med, 1996, 11:47-9
- 8- Skopelitis EE, Kokotis PI. Distal sensory poly neuropathy in HI-positive patients in the HAART era: an entity underestimated by clinical examination. Int J STD AIDS; 2006,17:467-472
- 9- Fuller GN, Jacobs JM.. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. J Neurol Neurosurg Psychiatry.; 1993, 56(4): 372-81.
- 10- Dragovic G, Jevtovic D. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor usage and the incidence of peripheral neuro-

pathy in HIV/AIDS patients. *Antiviral* 2003,14 (5): 281-4

11- Schifitto G, Mcdermott MP. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* ; 2002, 25:1764-8.

12- Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH, in: Moulignier A, Moulonguet A. Doin. *Manifestations neurologiques*, Paris ; 2007

13- Moore RD, Wong WM., Keruly JC, Mc Arthur JC.. Incidence of neuropathy in HIV infected patients on monotherapy versus those on combinaison therapy with Didanosine, Stavudine and hydroxyurea. *AIDS*; 2000,14: 273-278