

LIPODYSTROPHIES ET FACTEURS ASSOCIÉS CHEZ LES ENFANTS TRAITÉS PAR LES ANTI-RÉTROVIRAUX À OUAGADOUGOU

A. KABORE¹; B. OUATTARA¹; C. YONABA²; S. A.P. OUEDRAOGO¹; H. SAVADOGO¹;
A. ZOUNGRANA¹ L. DAO¹; F.KOUETA¹; L. KAM²; D. YE¹

RESUME

La prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) reste un défi majeur pour les pays africains. L'objectif de notre travail était d'étudier la prévalence des lipodystrophies et les facteurs associés chez les enfants sous traitement antirétroviral et suivis aux Centres Hospitaliers Universitaires Charles De Gaulle et Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou au Burkina Faso.

Il s'est agi d'une étude transversale. Etaient inclus les enfants âgés de 2 à 15 ans sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois. Les lipodystrophies ont été diagnostiquées sur la base de l'examen clinique à la recherche de modifications morphologiques.

Trois cents vingt trois enfants ont été examinés. Parmi eux, 45 enfants ont présenté des lipodystrophies soit une prévalence de 13,9%. Parmi ces 45 cas de lipodystrophies, une proportion de 35 cas étaient des lipoatrophies soit 10,8% ; 1,9% de forme mixte et 1,2% de lipohypertrophies.

Notre étude a montré que les lipodystrophies ne sont pas exceptionnelles chez les enfants. L'âge supérieur à 10 ans ($P = 0,005$); le stade clinique 3 de l'OMS ($P = 0,001$); une durée du traitement antirétroviral supérieure à 60 mois ($P < 0,001$) ainsi que le traitement initial avec la stavudine ($P < 0,001$) étaient les facteurs significativement associés à la présence de ces lipodystrophies.

Mots-clés : VIH, enfants, antirétroviraux, lipodystrophies, Burkina Faso

ABSTRACT

LIPODYSTROPHIES AND ASSOCIATE FACTORS IN CHILDREN INFECTED BY THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND PUT UNDER ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN OUAGADOUGOU

The treatment of Human Immunodeficiency Virus infection remains a major challenge for African countries. This paper aims to study to the prevalence of lipodystrophies and associate factors in children under antiretroviral therapy and monitored at Charles De Gaulle University Child Hospital and YalgadoOuedrago University Hospital in Ouagadougou, Burkina Faso.

This is a cross-cutting analytical study. Were included children aged 2 to 15 years under antiretroviral treatment for six months but not suffering from severe acute malnutrition (emaciation). Lipodystrophies were diagnosed after clinical examination to find morphological changes.

Three hundred and twenty three children were examined. Among these children, 45 were suffering from lipodystrophies i.e. 13.9% prevalence rate. Among these patients, 35 cases were lipoatrophies representing 10.8%; 1.9% of the mixed form and 1.2% of lipohypertrophies.

Our study has shown that lipodystrophies are not exceptional to children under antiretroviral therapy. The age above 10 years ($P = 0,005$); WHO clinical level 3 ($P = 0,001$); the long-term exposure to ARV drugs ($P < 0,001$) and ARTs particularly D4T ($P < 0,001$) were factors the most associated with lipodystrophy.

Keywords: VIH, children, antiretroviral drugs, lipodystrophies, Burkina Faso.

1 Service de pédiatrie médicale Centre Hospitalier Universitaire pédiatrique Charles De Gaulle de Ouagadougou (Burkina Faso)
2 Service de pédiatrie Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo, Ouagadougou (Burkina Faso)

Auteur correspondant : Dr Aïssata Kabore/Ouedraogo ; sita_kab@yahoo.fr; 01 BP 1198 Ouagadougou 01

INTRODUCTION

Les lipodystrophies sont des troubles de répartition des graisses observées chez les sujets infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral. Parmi les effets secondaires des antirétroviraux, ces lipodystrophies constituent une préoccupation majeure à cause de la stigmatisation psychosociale qu'elles engendrent et des risques athérogènes lié aux dyslipidémies associées à un état d'insulino-résistance [1,2, 3].

Des études menées par Capeau et Thiébaud en France ont montré respectivement une prévalence de lipodystrophies variant entre 20 et 80% chez l'adulte et entre 20 et 30% chez l'enfant [4-5]. Le groupe européen de lypodystrophie dans une étude multicentrique avait trouvé 26% de cas de lipodystrophies chez 477 enfants et adolescents sous traitement antirétroviral. [6]. Dolffus en France a trouvé 13 cas chez 39 adolescents [7].

Dans les pays du Sud, Mercier au Sénégal et Mutimura au Rwanda ont rapporté respectivement 31%

et 34% de lipodystrophies chez l'enfant [8,9]. Kinabo en Tanzani avait trouvé 30% de lipodystrophies chez 210 enfants et adolescents [10]

Parmi les antirétroviraux, les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase, particulièrement la stavudine (D4T) sont les plus incriminés dans la survenue des lipodystrophies [3, 4].

Pour réduire ces troubles métaboliques, de nouveaux protocoles de traitement excluant la stavudine ont été proposés par l'OMS en 2008 [11].

Au Burkina Faso, si certains de ces nouveaux protocoles sont disponibles pour les adultes, ce n'est pas encore le cas chez les enfants. Le but de notre travail était d'étudier les lipodystrophies et les facteurs associés chez les enfants sous traitement antirétroviral (ARV) dans les deux centres hospitaliers universitaires de la ville de Ouagadougou.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique. La population d'étude était constituée d'enfants infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral de première ligne et suivis en ambulatoire au Centre Hospitalier Universitaire Charles De Gaulle (CHUP-CDG) et au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouedraogo (CHU-YO). Ces deux centres de références pédiatriques avaient au moment de l'enquête une file active de 891 dont 606 sous traitement antirétroviral.

Etaient inclus dans l'étude les enfants sous traitement antirétroviral depuis au moins 6 mois et ayant un âge compris entre 02 et 15 ans. Le consentement des parents ou de l'enfant (si plus de 08 ans) était requis pour participer à l'étude.

Etaient exclus les enfants souffrant d'émaciation (rapport poids /taille < - 3 écart type) ou d'autre maladie chronique (cardiopathie, insuffisance rénale, tuberculose etc.). Les données cliniques et biologiques ont été recueillies au cours de la consultation médicale de suivi.

Pour la recherche des modifications morphologiques, nous avons procédé à un examen clinique avec une mesure du poids, de la taille et du périmètre brachial. Les zones de perte de graisse (lipoatrophie) ont été recherchées au niveau des bras (diminution du pli cutané, diminution du périmètre brachial), des jambes (amincissement avec visualisation anormale des veines), au niveau du visage (creusement des joues ou de la région temporale) et au niveau des fesses (aplatissement). Les zones de lipohypertrophie ont été recherchées au niveau de l'abdomen (augmentation du périmètre abdominal), du thorax, des seins, du pelvis, du cou (bosse de bison). L'examen clinique a été complété par la mesure de la tension artérielle au repos.

Les données ont été saisies et traitées à l'aide des

logiciels Epi Info, version 3.5.1 ; le logiciel SPSS version 17 et Excel 2007. Le test statistique de Chi² avait été utilisé pour la comparaison des variables. Les différences statistiques ont été considérées comme significatives au seuil de 5% (P<0,05).

RÉSULTATS

1. Données générales

Dans notre étude, 323 enfants remplissant les critères d'inclusion avaient été examinés sur les deux sites. L'âge moyen était de 9,9 ans ; les enfants de sexe masculin représentaient 50,2%.

Ces enfants étaient porteurs du VIH1 dans 98,8% des cas et du VIH 2 dans 1,2% des cas.

La durée moyenne du traitement antirétroviral était de 55,9 mois ± 15 mois. Les schémas thérapeutiques de première ligne comportaient l'association « zidovudine-lamivudine-névirapine » ou « stavudine-lamivudine-névirapine » respectivement chez 34,7% et 30,7% de nos patients. En traitement initial la Stavudine était prescrite chez 139 enfants (43%) et la zidovudine chez 178 enfants (55,2%).

2. Les lipodystrophies

Parmi les 323 enfants examinés, les lipodystrophies ont été retrouvées chez 45 patients soit une fréquence générale de 13,9%.

Parmi ces 45 enfants, 29 (62,2%) étaient de sexe masculin et 16 (37,5%) de sexe féminin.

□ Types de lipodystrophies

Il s'agissait de 35 cas des lipoatrophies (10,8%), de 1,9% de forme mixte et de 1,2% de lipohypertrophies.

□ Topographies des lipodystrophies

La répartition des cas de lipodystrophies en fonction du type et de la localisation est répertoriée au tableau 1.

Tableau I: Répartition des lipodystrophies selon le type et la localisation

Localisation	Lipoatrophie	Lipohypertrophie	Effectif (n)	(%)
Visage	41	0	41	32,2
Membres inférieurs	33	0	33	26,0
Membres supérieurs	20	0	20	15,7
Fesses	10	2	12	9,4
Abdomen	0	10	10	7,9
Seins	0	5	5	4,0
Région cervicale	1	2	3	2,4
Région pelvienne	0	3	3	2,4

Les lipodystrophies étaient surtout localisées au visage

DISCUSSION

Dans notre étude, la fréquence des lipodystrophies est relativement élevée. Cette fréquence dépend de plusieurs facteurs.

Tout d'abord l'âge des enfants. Dans notre étude, l'âge moyen était de 9,9 ans \pm 2,1 ans. Le programme de prévention de la transmission mère-enfant de l'infection par le VIH (PTME) a connu son extension au Burkina Faso en 2006. Les enfants infectés par le VIH avant 2006 auraient pu ainsi échappés à ce programme, ce qui expliquerait une prédominance des patients de plus de 10 ans soit 51,7%. Par ailleurs Si la fréquence globale des lipodystrophies augmente avec l'âge [12-7], celle des lipohypertrophies varie aussi avec le sexe [2-13]. En effet au moment de la puberté, il existerait une imprégnation hormonale en œstrogènes et en progestérone favorisant la masse grasse constitutionnelle chez la fille ; tandis que chez le garçon, la testostérone, hormone anabolisante aurait tendance à entretenir une masse maigre. La lipohypertrophie serait donc plus élevée chez les filles mais cela n'a pas été vérifié dans notre étude.

Deuxièmement, la durée et le schéma thérapeutique seraient également des facteurs favorisant l'apparition des lipodystrophies [2]. Dans notre étude, les enfants avec plus de 60 mois de traitement présentent plus de lipodystrophies ($P < 0,001$). Le schéma thérapeutique de première ligne employé dans notre étude est conforme au protocole national [14]. Cependant ce protocole contient l'AZT (34,7%) et le D4T (30,7%), molécules toutes deux associées à la présence des lipodystrophies avec respectivement ($P = 0,41$) et ($P < 0,001$). Ces deux molécules ont été également incriminées dans la survenue des lipodystrophies par d'autres auteurs [15-2].

En effet ces inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase ont une action directe sur la mitochondrie en inhibant la polymérase γ . Ils diminueraient l'ADN mitochondrial et induiraient un stress oxydatif avec modification de la sécrétion d'adipokines et de la différenciation du tissu adipeux périphérique. Cette mauvaise différenciation entraîne au début du traitement une augmentation de taille des adipocytes ; mais à plus long terme une apoptose de ces adipocytes avec fonte du tissu adipeux périphérique [2-16]. Ces molécules induiraient également un hypercorticisme endogène au tissu adipeux avec libération de cortisol qui favorise la différenciation et l'accumulation du tissu adipeux viscéral. A long terme ces molécules entraînent donc une redistribution du tissu grasseux avec des zones de perte de graisse appelées lipoatrophies et des zones d'accumulation de graisse ou lipohypertrophies.

Enfin Notre méthode de recherche pourrait sous estimer certains cas de lipodystrophies. Les lésions débutantes auraient été mieux dépistées par les méthodes de mesure des plis cutanés [17] ou par les

□ Schéma thérapeutique des enfants présentant des lipodystrophies

Parmi les 45 enfants qui ont présenté des lipodystrophies, 35 enfants (77,8%) avaient un schéma thérapeutique initial comprenant la stavudine (D4T) et 9 enfants (20%) un schéma thérapeutique comprenant la zidovudine (AZT).

A la dernière consultation, l'AZT était utilisé chez 34 patients soit 75,6% des cas contre 4 patients (8,9%) pour le D4T. Douze patients (26,7%) étaient traités par les inhibiteurs de la protéase (IP).

3. Les facteurs associés

Nous avons recherché l'association entre les lipodystrophies, les lipoatrophies et certains facteurs cliniques et thérapeutiques après analyse uni et multivariée. Les résultats sont répertoriés respectivement aux tableaux 2 et 3.

Tableau II: Facteurs associés à la présence d'une lipodystrophie

Facteurs associés	Effectif	Lipodystrophie		Odds Ratio (IC)	P
		Oui N (%)	Non N (%)		
Age (année)					
≤10	156	15 (9,6)	141 (90,4)	1	
>10	167	30 (18)	137 (82)	0,5 (0,3-1)	0,005
Sexe					
Féminin	161	17 (10,6)	144 (89,4)	1	
Masculin	162	28 (17,3)	134 (82,7)	1(0,9-1,1)	0,11
Stade clinique					
1	2	1 (50)	1 (50)	1	
2	62	3 (4,8)	59 (95,2)	7,5 (5,2-9,4)	0,5
3	233	39 (16,7)	194 (83,3)	0,3 (0,2-0,8)	0,001
4	26	2 (7,7)	24 (92,3)	2,4 (0,9-5,5)	0,06
Durée traitement ARV					
≤60	189	12 (6,3)	177 (93,7)	1	
>60	134	33 (24,6)	101 (75,4)	0,4 (0,2-0,7)	<0,001
Schéma thérapeutique initial					
AZT-	145	36 (24,8)	109 (75,2)	1	
AZT+	178	9 (5)	169 (95)	6,3 (0,2-8,2)	0,41
D4T-	184	10 (5,4)	174 (94,6)	1	
D4T+	139	35 (25,2)	104 (74,8)	0,2 (0,1-0,3)	<0,001
IP-	271	33 (12,2)	238 (87,8)	1	
IP+	52	12 (23)	40 (77)	0,4 (0,2-0,6)	0,06

Traitement ARV= traitement antirétroviral

(AZT +) = schéma thérapeutique comportant la zidovudine

(D4T+) = schéma thérapeutique comportant la stavudine

(IP+) = schéma thérapeutique comportant un anti protéase notamment le lopinavir/ritonavir

Tableau III : Facteurs associés à la présence d'une lipoatrophie

Facteurs associés	Effectif	Lipodystrophies		Odds Ratio (IC)	P
		OUI N (%)	Non N (%)		
Age (année)					
≤10	156	11 (7)	145 (93)	1	
>10	167	24 (14,4)	143 (85,6)	0,5(0,3-1)	0,004
Sexe					
Féminin	161	8 (5)	153 (95)	1	
Masculin	162	27 (16,7)	135 (83,3)	0,3(0,2-0,6)	0,0004
Durée du traitement ARV (mois)					
≤60	189	8 (4,2)	181 (95,8)	1	
>60	134	27 (2)	107 (98)	0,2(0,1-0,3)	<0,001
Schéma thérapeutique initial					
AZT-	145	30 (2)	115 (98)	1	
AZT+	178	5 (2,8)	173 (97,2)	8,6 (5,8-9,8)	0,49
D4T-	184	6 (3,3)	178 (96,7)	1	
D4T+	139	29 (2)	110 (98)	0,1(0,09-0,2)	0,01

Traitement ARV= traitement antirétroviral

(AZT +) = schéma thérapeutique comportant la zidovudine

(D4T+) = schéma thérapeutique comportant la stavudine

coupes au scanner comparant la densité musculaire de différentes parties du corps [2-18].

Tout comme leur fréquence la localisation de certains lipodystrophies pose problème surtout chez les adolescents. L'effet psychologique des lipoatrophies est mal vécu [9] du fait qu'ils reproduisent les signes de la maladie sida. Le creusement des joues, l'aplatissement des fesses au moment même que le patient sous ARV reprend des forces et se réintègre à une vie active est paradoxal. La peur de la stigmatisation oblige certaines jeunes filles à se voiler pour ne pas montrer leur visage décharné (cas de deux adolescentes dans notre étude).

Dans les pays développés, l'arrêt des inhibiteurs nucléosidiques a entraîné une rémission très lente des lésions. Le traitement médical [2] ou chirurgical [19] proposés aux adultes offre des résultats controversés selon les auteurs et n'ont pas été envisagés chez l'enfant. Dans notre contexte, seule la prise en charge psychosociale est possible. Le remplacement de la D4T par l'AZT est en conformité avec un plan de retrait de la D4T dénommé « plan de dévolution » préconisé par le ministère de la santé en 2010 [14]. L'accélération de ce retrait est souhaitable pour limiter la survenue de nouveaux cas de lipodystrophies.

CONCLUSION

Notre étude a noté une prévalence relativement élevée des lipodystrophies. L'âge, Le schéma thérapeutique initial, la durée du traitement antirétroviral étaient significativement différents chez les enfants lipodystrophiques.

Si ce travail permet d'objectiver la présence de lipodystrophies chez l'enfant, il reste qu'il peut être complété par l'analyse des effets métaboliques, de l'observance au traitement ou alors du vécu psychologique des enfants lipodystrophiques.

REFERENCES

- 1.Vigano A, Mora S, Testolin C, Beccio S, Schneider L, Bricalli D et al. Increased Lipodystrophy is Associated With Increased Exposure to HAART in HIV-Infected Children. *Journal of AIDS*. April 2003; 32(5): 482-89.
- 2.Capeau J, Valantin M-A. Syndrome lipodystrophique au cours des traitements antirétroviraux. in *HIV édition doin* 2011. P525-40
- 3.Chironi G, Simon A, Vittecoq D. Le risque cardiovasculaire au cours des traitements ARV, effets indésirables et alternatives thérapeutiques. *Méd thérap Mars-avril 2004* ; 10(2): 120-28.
- 4.Capeau J, Caron M, Vigouroux C, Carvera P, Kim M, Maachi M et al. Les lipodystrophies secondaires aux traitements ARV de l'infection par le VIH. *Méd sc mai 2006* ; 22(5) : 531-36.
- 5.Thiébaud R, Daucourt V, Mercié P, Ekouévi DK, Malvy D, Morlat P et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and Human Immunodeficiency Virus Infection: Aquitaine cohort. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 1482-87.
- 6.European Paediatric Lipodystrophy Group: Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected child in Europe. *AIDS* 2004; 18(10): 1443-51.
- 7.Dollfus C, Jaquet D, Levine M, Ortoga-Rodriguez E, Faye A, Polak M et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected child. *AIDS* 2000; 14: 2123-28.
- 8.Mercier S, Gueye NFN, Cournil A, Fontbonne A, Copin N, Ndiaye I et al. Lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-1-infected adults on 4-to 9-year antiretroviral therapy in Senegal: a case control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51: 224-30.
- 9.Mutumura E, Stewart A, Crowther N J. Assessment of quality of life in HAART-treated HIV-positive subjects with body fat redistribution in Rwanda. *AIDS research and therapy* 2007; 4: p1-8.
- 10.Kinabo GD, Sprengers M, Msuya L J, Shayo AM, Van Asten H, Dolmans WM et al. Prevalence of lipodystrophy in hiv-infected children on HAART in Tanzania. *Pediatr Infect Dis J*. Octobre 2012 ; P1-4
- 11.OMS. Antiretroviral therapy for HIV infection in infant and children. <http://whglbdoc.who.int/publications/2010/9789241599801eng.pdf> consulté le 20 novembre 2014
- 12.Piloya T, Bakeera-Kitaka S, Kekitiinwa A, Kanya MR. Lipodystrophy among HIV-infected children and adolescents on highly active antiretroviral therapy in Uganda : a cross sectional study. *J of the internat AIDS Soc*. 2012; 15 (17427): P1-7
- 13.Aurpibul L, Puthanakit T, Lee B, Mangtaburks A, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Lipodystrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Antivir Ther* .2007; 12(8): 1247-54.
- 14.Ministère de la santé du Burkina Faso. Comité ministériel de lutte contre le VIH/SIDA au Burkina Faso. Normes et protocoles de prise en charge médicale des personnes vivantes avec le VIH au Burkina Faso. Novembre 2009; 100p
- 15.Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturgue N, Harel M, Aboulker JP et al. Increased risk of lipoatrophy under Stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002; 16: 2447-54.

16. Hammond E, Noland D. Adipose tissue inflammation and altered adipokine and cytokine production in Antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. *Antiretroviral drug toxicity: basic science* 2007; 2(4): 274-81.

17. Hartman K, Verweel G, Groot R, Hartwig NG. Detection of lipoatrophy in Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Children Treated with HAART. *Pediatr Infect Dis J.* May 2006; 25(5): 427-31

18. Padilla S, Gallego JA, Masia M, Gutierrez F. Single-Slice Computed Tomography and Anthropometric Skinfold Analysis for Evaluation of Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *Clinic Infect Dis.* 2004; 39: 1848-51.

19. Levan P, Nguyen TH, Lallemand F, Mazetier L, Mimoun M, Rozenbaum W et al. Correction of facial lipoatrophy, in HIV-infected patients on HAART by injection of autologous fatty tissue. *AIDS* 2002; 16: 1985-87.