

Les polyneuropathies chez les patients traités par les ARV au CHU de Bobo-Dioulasso, Burkina Faso.

A. Millogo, D. Lankoandé, I. Yaméogo, A.A. Yaméogo & A.B. Sawadogo

Service de médecine interne, CHU Sourou Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. E-mail: athanase.millogo@gmail.com.

Manuscrit n° 3023. "Clinique". Reçu le 3 octobre 2006. Accepté le 7 août 2007.

Summary: Polyneuropathies in patients treated with HAART in Bobo-Dioulasso hospital, Burkina Faso.

Peripheral neuropathies (PN) represent the most common neurological manifestation in patients with HIV infection. Introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) had a significant impact on the epidemiology of HIV-associated neuropathies even in poor-resources countries.

HIV-infected patients were followed up over a 2-years period from January 2002 to December 2003. PN was clinically diagnosed based on abnormalities of ankle reflexes or vibratory perception and if patients described pain, paresthesia or numbness. Electromyography was not performed in this study. Among the 133 HIV-infected patients treated with HAART, 31 patients (23 females and 8 males) with 38.8 of mean age were followed up for PN. 95.5% among them were HIV1-infected. According to the availability of the antiretroviral therapy, 9 patients were treated with protocol A including lamivudine + stavudine + nevirapine, 12 patients with protocol B including combination of stavudine + lamivudine + efavirenz, and 10 patients with protocol C with other combinations of antiretroviral therapies. Average CD4 cell count was 229.3/ μ l and 60% of the sample had < 200 CD4 cell counts at the time of diagnosis. PN occurred within 5.6 months from the institution of the HAART and 80% less than 3months after the beginning of the treatment. Burning feet syndrome was found in 16.1% of the sample. 45.2% of polyneuropathies occurred in late stage of HIV infection (< 200 CD4/ μ l). The presence of PN was related to decreased CD4 cells counts and neurotoxic antiretroviral therapy.

Introduction of HAART has modified the course and the prognosis of HIV infection even in poor resources setting. The incidence of toxic neuropathies is increasing with longer patients' life expectancy and represents a major factor in treatment limitation and the neurological side effects of HAART should be well identified by physicians.

Résumé:

Les polyneuropathies (PN) figurent parmi les complications neurologiques les plus fréquentes au cours de l'infection par le VIH. Elles peuvent être en rapport avec le VIH lui-même en raison de son neurotropisme propre ou être la conséquence de la neurotoxicité des antirétroviraux (ARV). Trente et un patients (23,3 % de l'échantillon) des 133 patients traités par des ARV ont été suivis pour une PN. Les femmes représentaient 74,2 % de l'échantillon. L'âge moyen était de 38,8 ans. 95,5 % étaient infectés par le VIH1 et 60 % avaient un nombre de CD4 < 200/ μ l. Le délai entre l'institution des ARV et l'apparition de la PN était de 5,6 mois et 80 % des PN sont apparues moins de 3 mois après le début du traitement. Le burning feet syndrome a été retrouvé dans 16,1 % des cas. Les signes cliniques étaient plus sévères chez les patients au stade tardif de l'immunodépression avec un nombre de CD4 < 200/ μ l. Ces signes étaient d'autant plus sévères qu'un mauvais état nutritionnel leur était associé. Même dans les pays en développement, la prescription des antirétroviraux a modifié le répertoire étiologique des polyneuropathies au cours de l'infection par le VIH.

Introduction

Les polyneuropathies (PN) sont fréquentes au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (25), soit en raison du neurotropisme du VIH, soit par la neuro-toxicité induite par certains médicaments antirétroviraux (ARV) : toutes les formes d'atteinte du système nerveux périphérique peuvent être observées au cours de l'infection (8, 13). Parmi toutes les neuropathies associées à l'infection par le VIH, les PN sensitives distales sont les plus fréquentes (10, 22, 23). Ces PN qui surviennent le plus souvent chez les patients à un stade avancé d'immunodépression peuvent aussi être secondaires à la neuro-toxicité de certains ARV.

En effet, plusieurs médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH sont incriminés dans le déterminisme des neuropathies toxiques chez ces patients (1, 4, 5, 25, 26). Si dans les pays développés, les PN iatrogènes sont en passe de devenir l'une des causes les plus fréquentes d'atteinte du système nerveux périphérique au cours de l'infection par le VIH (11, 18), en Afrique noire, l'introduction des ARV est relativement récente et peu d'études sur ces polyneuropathies chez les patients traités par les ARV y ont été conduites (14, 24). L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence ainsi que les particularités cliniques des PN, au cours du traitement par les ARV dans une cohorte de patients suivis pendant 2 ans au CHU de Bobo-Dioulasso.

**polyneuropathy
HIV infection
antiretroviral therapy
hospital
Burkina Faso
Sub Saharan Africa**

**polyneuropathie
infection due au VIH
antirétroviraux
hôpital
Burkina Faso
Afrique intertropicale**

Patients et méthodes

Annexée au service de médecine interne du CHU Sourou Sanou de Bobo-Dioulasso, une permanence médico-sociale est assurée par des médecins et des travailleurs sociaux pour la prise en charge des patients infectés par le VIH. Certains de ces patients sont sous traitement ARV.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2003 chez des patients infectés par le VIH et suivis dans le cadre de l'association des personnes vivant avec le VIH. Les patients ont été recrutés au fur et à mesure. Ont été inclus dans cette étude, les patients des deux sexes, infectés par le VIH, sous traitement ARV, suivis à la permanence médico-sociale et présentant une PN. Chez ces patients, les paramètres évalués ont porté sur l'âge, le type de PN, l'intensité des signes cliniques, le délai entre l'administration des ARV et l'apparition des signes cliniques de la PN, le type de virus, le nombre de lymphocytes CD4/ μ l au moment du diagnostic, le schéma thérapeutique utilisé et l'évolution de la PN sous traitement. Faut d'exploration électromyographique dans notre structure, la PN était diagnostiquée cliniquement sur la base de la diminution, voire de l'abolition des réflexes ostéotendineux, de l'altération de la pallesthésie et lorsque les patients se plaignaient en plus de douleurs, de paresthésies ou d'engourdissement de topographie distale. Tous les patients suspects de PN ont été examinés par un neurologue (D^r A. MILLOGO) pour une confirmation clinique du diagnostic.

Sur des critères d'accessibilité, les patients ont bénéficié de l'une des combinaisons thérapeutiques suivantes : le protocole A comprenait la lamivudine, la stavudine et la névirapine ; le protocole B associait la lamivudine, l'efavirenz et la stavudine ; le protocole C concernait les autres associations de molécules antirétrovirales. Une modification du schéma thérapeutique est intervenue en raison de l'accentuation de la symptomatologie clinique. Ainsi, la stavudine a été remplacée par la zidovudine avec une amélioration constatée sur les signes subjectifs des manifestations cliniques.

Résultats

Pendant la durée de l'étude, 617 patients infectés par le VIH ont été suivis à la permanence médico-sociale, dont 133 ont été traités par les ARV et ont consulté (D^r I. YAMÉOGO et D^r A.A. YAMÉOGO) pour diverses affections intercurrentes. Parmi eux, 31 se plaignant de troubles évocateurs d'une polyneuropathie distale ont été adressés au neurologue pour une confirmation clinique du diagnostic de suspicion de polyneuropathie soit 23,3 % des patients traités par des ARV. Les femmes représentaient 74,2 % de l'échantillon, avec 23 femmes pour 8 hommes. L'âge moyen était de 38,8 ans, avec des extrêmes entre 26 et 51 ans. Sur l'ensemble des patients suivis dans cette étude, 28 étaient infectés par le VIH1, 1 par le VIH2 et 2 par le VIH1 et le VIH2. Au moment du diagnostic, le nombre moyen de lymphocytes CD4 était de 229,3/ μ l, avec des extrêmes allant de 15 à 620/ μ l. Un patient avait un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/ μ l, 16 avaient un nombre compris entre 200 et 500. Quatorze patients avaient moins de 200 lymphocytes CD4/ μ l au moment du diagnostic de la PN.

Les PN sensibles représentaient 90 % de l'échantillon. Dans 21 cas, il s'agissait de PN hyperalgiques, permanentes ou à prédominance nocturne associées à des insomnies chez 7 patients. 45,2 % des neuropathies périphériques sont survenues au stade d'immunodépression avancée (< 200 CD4/ μ l). 5 cas de *burning feet syndrome* ont été retrouvés. Les PN

Tableau I.

Répartition des neuropathies selon le protocole thérapeutique.
Distribution of neuropathies according to therapeutic protocol.

type de polyneuropathies	protocole A (n = 9)	protocole B (n = 12)	protocole C (n = 10)	total
polyneuropathie sensitive	8	11	9	28
polyneuropathie sensitivomotrice	1	1	1	3

protocole A : lamivudine + stavudine + névirapine

protocole B : stavudine + lamivudine + efavirenz

protocole C : autres associations

étaient marquées par une diminution de la force motrice distale et associées à un état nutritionnel altéré dans 42 % des cas. L'état nutritionnel a été évalué en fonction de la perte de poids signalée par le patient depuis le début de la maladie, bien que l'indice de masse corporelle n'ait pas été mesuré.

Selon la disponibilité des médicaments et la capacité des patients à honorer les prescriptions, un des protocoles suivants a été prescrit : 9 patients pour le protocole A, 12 pour le protocole B et 10 pour le protocole C. Le tableau I répertorie les manifestations cliniques rencontrées selon le protocole thérapeutique.

Le délai entre l'institution du traitement par les ARV et l'apparition de la PN variait entre 21 jours et 17 mois, avec une moyenne de 5,6 mois. Les PN sont survenues dans un délai moyen de 3 mois à partir du début du traitement dans 80 % des cas. Une modification de la posologie est intervenue, en raison de la sévérité des signes cliniques de la PN chez 8 patients. Ainsi, dans 5 cas, la posologie de la stavudine a été réduite de moitié.

Discussion

Le diagnostic des polyneuropathies fait appel, non seulement aux données cliniques, mais aussi à des explorations neurophysiologiques, non disponibles dans notre contexte. Le diagnostic de polyneuropathie a pu être posé par excès ou par défaut. Les prévalences enregistrées dans cette étude doivent être considérées comme indicatives. En effet, sur les 617 patients suivis pendant la période de l'étude, seulement 133 ont été traités par les ARV, d'une part, pour des raisons d'accessibilité financière (72 % des patients) et, d'autre part, en raison de la stratégie nationale de mise sous traitement qui impose un nombre de CD4 totaux \leq 200/ μ l, sauf si une affection opportuniste est retrouvée au moment de l'induction du traitement par les ARV.

Toutes affections confondues, les PN représentent 30 % des motifs de consultation neurologique des patients infectés par le VIH et suivis à la permanence médico-sociale. Il s'agit d'une population jeune dans laquelle les femmes constituent 2/3 de l'effectif des patients. La fréquentation de la permanence médico-sociale par les patients a toujours été majoritairement féminine, avec des âges extrêmes de 20 à 60 ans. Avant l'introduction des ARV dans le traitement de l'infection par le VIH, les complications neuromusculaires étaient rencontrées chez 10 à 20 % des patients infectés par le VIH (2). Dans une étude antérieure à la disponibilité des ARV au Burkina Faso, les PN avaient été retrouvées dans 37 % des manifestations neurologiques au cours de l'infection par le VIH (7).

Les PN sensibles distales constituent les formes cliniques les plus courantes au cours de l'infection par le VIH et surviennent principalement lors des stades avancés de l'immunodépression (10, 15, 21, 26), mais leur survenue est possible lors des stades précoces de l'infection par le VIH (7). Ces neuropathies peuvent être secondaires à la neurotoxicité de plusieurs ARV (1, 3, 4, 5, 16, 26). En effet, la stavudine peut

induire des PN dose-dépendantes et qui s'installent dans un délai moyen de 3 mois, surtout si elle est prescrite de façon combinée à d'autres ARV (4, 5). Il est fort probable qu'un surdosage de la stavudine ou des carences vitaminiques lors des stades avancés de l'infection par le VIH aient contribué à majorer la fréquence des PN. Cela pourrait expliquer la fréquence des PN dans notre étude.

Les patients avec une immunodépression modérée à sévère ont plus tendance à développer les PN (19). Un faible nombre de lymphocytes CD4 (< 100/ μ l) est un facteur de risque pour développer une neuropathie périphérique lors du traitement par analogue nucléosidique (12). C'est ainsi que dans notre série, le *burning feet* syndrome est survenu chez 5 patients à un stade avancé du déficit immunitaire et qui présentaient par ailleurs des troubles trophiques, probablement en rapport avec une étiologie carencielle associée.

Les patients traités par les analogues nucléosidiques développent des neuropathies variables après un traitement de longue durée (1, 12, 10). Même si classiquement la neurotoxicité de la lamivudine n'est généralement pas décrite chez les patients traités par les ARV, une étude récente rapporte le rôle de cette molécule dans l'apparition de polyneuropathies, surtout si les doses sont importantes et la durée du traitement supérieure à un an (6).

L'imputabilité des ARV dans le déterminisme des atteintes neuromusculaires est cependant difficile à certifier, le VIH lui-même pouvant être responsable de polyneuropathies (20) dont les présentations cliniques sont proches de celles induites par les ARV (10). Il est parfois difficile de distinguer ces polyneuropathies iatrogènes de celles liées au VIH (10, 11, 19), d'autant plus que ces deux entités peuvent coexister chez le même patient (21). Si l'installation rapide de la PN et le taux élevé des lymphocytes CD4 orientent vers une cause iatrogène, c'est plutôt l'arrêt de la molécule incriminée entraînant une amélioration des signes cliniques en deux mois qui fait attribuer à la PN une cause plus probablement iatrogène (11). Une charge virale élevée est par ailleurs associée à la PN en rapport avec l'infection par le VIH (6, 17), ce qui n'a pas été évalué dans notre étude.

Les PN chez les patients infectés par le VIH peuvent survenir indépendamment de l'administration des ARV. Par ailleurs, en pratique médicale tropicale, le recours fréquent à la médecine traditionnelle, dont la neurotoxicité n'est pas prouvée, mais possible, pourrait contribuer au développement de neuropathies toxiques chez ces patients infectés par le VIH. Le mauvais état nutritionnel pourrait favoriser la survenue de neuropathies carencielles notamment en cas de déficit en hydroxocobalamine (12), surtout chez les patients lors des stades tardifs de l'infection par le VIH. Ces deux facteurs, ajoutés à la toxicité neurologique des ARV, pourraient expliquer la sévérité des manifestations cliniques de la PN en zone tropicale.

Conclusion

Déjà fréquentes au cours des différents stades de l'infection par le VIH, les polyneuropathies risquent de voir leur incidence s'accroître avec la meilleure disponibilité des ARV. Des études complémentaires s'avèrent nécessaires pour comparer leurs caractéristiques à celles survenant chez les patients infectés par le VIH en zone tropicale en vue de déterminer la place de l'anémie et de l'état nutritionnel dans leur déterminisme.

Références bibliographiques

- DALAKAS MC – Peripheral neuropathy and antiretroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst*, 2001, **6**, 14-20.
- DE LA MONTE SM, GABUZDA DH, HO DD, BROWN JR RH, HEDLEY-WHYTE T et al. – Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol*, 1988, **23**, 485-492.
- FERRARI S, VENTO S, MONACO S, CAVALLARO T, CAINELLI F et al. – Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc*, 2006, **81**, 213-219.
- GASTAUT JL – Neuropathies périphériques 2000. In: MRÉJEN S, MOULIGNIER A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Ed. Médecine-Flammarion Sciences, pp. 138-143.
- LANTÉRI-MINET M & DESNUELLE C – Douleurs neuropathiques, 2000. In: MRÉJEN S, MOULIGNIER A. Atteintes neurologiques et infection par le VIH. Ed. Médecine-Flammarion Sciences, pp. 154-160.
- LICHTENSTEIN KA, ARMON C, BARON A, MOORMAN AC, WOOD KC et al. – Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. *Clin Infect Dis* 2005, **40**, 148-157.
- MILLOGO A, KI-ZERBO GA, SAWADOGO AB, OUEDRAOGO I, YAMÉOGO A et al. – Manifestations neurologiques associées à l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot*, 1999, **92**, 23-26.
- MILLOGO A, SAWADOGO AB, SAWADOGO AP, LANKOANDE D – Neuropathies périphériques révélatrices de l'infection par le VIH au Centre hospitalier de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot*, 2002, **95**, 27-30.
- MORGELLO S, ESTANISLAO L, SIMPSON D, GERACI A & DIROCCO A – HIV-associated distal polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol*, 2004, **61**, 546-551.
- MOULONGUET A – Neuropathies périphériques au cours de l'infection par le VIH. *Rev Neurol (Paris)*, 2003, **159**, 1223-1226.
- MOULONGUET A, LÉGER J-M – Neuropathies périphériques au cours de l'infection par le VIH. 2003. In: Bouche P, Léger J-M, Vallat J-M. *Neuropathies périphériques, polyneuropathies et mononeuropathies multiples*. Doin Eds, pp. 237-249.
- MOYLE GJ & SADLER M – Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf*, 1998, **19**, 481-494.
- NAKASUJJA N, MUSISI S, ROBERTSON K, WONG M, SACKTOR N & RONALD A – Human immunodeficiency virus neurological complications: An overview of the Ugandan experience. *J Neurovirology*, 2005, **11**, 26-29.
- von OOSTERHOUT JJ, BODASING N, KUMWENDA JJ, NYIRENDA C, MALLEWA J et al. – Evaluation of antiretroviral therapy results in a resource-poor setting in Blantyre, Malawi. *Trop Med Int Health*, 2005, **10**, 464-470.
- PARRY O, MIELKE J, LATIF AS, RAY S, LEVY LF, SIZIYA S – Peripheral neuropathy in individuals with HIV infection in Zimbabwe. *Acta Neurol Scand*, 1997, **96**, 218-222.
- PETTERSEN JA, JONES G, WORTHINGTON C et al. – Sensory neuropathy in human immunodeficiency virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome patients: protease inhibitor – mediated neurotoxicity. *Ann Neurol*, 2006, **59**, 816-824.
- SACKTOR N – The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol*, 2002, **8**, 115-121.
- SCHIFFITTO G, MCDERMOTT MP, MCARTHUR JC, MARDER K, SACKTOR N, et al. – Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology*, 2002, **58**, 1764-1768.
- SIMPSON DM – Selected peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy. *J Neurovirol*, 2002, **8**, 33-41.
- VERMA A – Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*, 2001, **6**, 8-13.
- VERMA S, ESTANISLAO L & SIMPSON D – HIV-associated neuropathic pain: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 2005, **19**, 325-334.
- VERMA S, MIESA E, ESTANISLAO L & SIMPSON D – Neuromuscular complications in HIV. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2004, **4**, 62-67.
- WESTER CW, KIM S, BUSSMANN H, AVALOS A, NDWAPI N et al. – Initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1C-infected adults in a public sector treatment program in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **40**, 336-343.
- WILLIAMS D, GERACI A, SIMPSON DM – AIDS and AIDS-treatment neuropathies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2001, **1**, 533-538.
- WULFF EA, WANG AK, SIMPSON DM – HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs*, 2000, **59**, 1251-1260.