

Neuropathies périphériques : fréquences et facteurs associés chez les personnes vivant avec le VIH au CNHU-HKM de Cotonou

PERIPHERAL NEUROPATHIES: FREQUENCIES AND FACTORS ASSOCIATED IN THE PEOPLE LIVING WITH THE HIV AT CNHU-HKM IN COTONOU

ADJEN K. C.^{1,4*}, ZANNOU D. M.^{2,3}, AZON-KOUANOU A.^{2,3}, TONOUKOUEN S. L. C.³, GNONLONFOUN D.^{1,4}, AVODE D. G.^{1,4}, HOUNGBÉ F.^{2,3}

¹Unité d'Enseignement et de Recherche en Neurologie de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) de l'Université d'Abomey-Calavi. 01 BP 188 Cotonou (Bénin)

²Unité d'Enseignement et de Recherche en Médecine Interne de la FSS de l'Université d'Abomey-Calavi. 01 BP 188 Cotonou (Bénin)

³Clinique Universitaire de Médecine Interne, Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU)-HK Maga. BP 386 Cotonou (Bénin)

⁴Clinique Universitaire de Neurologie, CNHU-HK Maga. BP 386 Cotonou (Bénin)

*Auteur correspondant. Email : adjienconstant@gmail.com

Téléphone : 00 229 95 56 10 76

RESUME

Déterminer la fréquence des neuropathies périphériques rencontrées, puis identifier les facteurs associés. Il s'agissait d'une étude transversale à visée descriptive qui s'était déroulée du 19 février au 15 juin 2007 sur le site de prise en charge des adultes infectés par le VIH au CNHU/HKM de Cotonou. Le recrutement a été exhaustif parmi les PVVIH des deux sexes âgés de plus de 15 ans venus en consultation dans la période. Le diagnostic de neuropathie périphérique a été fait sur des critères cliniques. Sur 512 PVVIH recrutées 157 avaient présenté des neuropathies soit une fréquence de 30,7%. Cette prévalence est de 31,3% chez les sujets traités par ARV, et 28,4% chez les non traités. Les facteurs associés retrouvés étaient : l'âge (44,6%), la consommation d'alcool (53,4%), le degré de l'immunodépression (47%), et le traitement ARV (38,9%). Les neuropathies périphériques sont le fait non seulement du VIH, mais aussi de l'âge, de la consommation d'alcool, et du traitement ARV. Les INTI sont les plus pourvoyeurs (surtout les combinaisons à base de stavudine). Ceci justifie les nouvelles recommandations de l'OMS (2010) qui priorisent l'AZT et le TDF dans le protocole de première ligne.

Mots clés : neuropathies périphériques, VIH, stavudine, Bénin.

ABSTRACT

Determine the frequency of peripheral neuropathy encountered, and identify factors associated. This was a cross-sectional descriptive study that took place from February 19 to June 15, 2007 on the site of care for adults infected with HIV at CNHU / HKM Cotonou. Recruitment was extensive among PLWHA of both sexes aged over 15 years consulting in the coming period. The diagnosis of peripheral neuropathy was made on clinical criteria. PLWHA recruited 157 of 512 had submitted neuropathy is a frequency of 30.7%. This prevalence is 31.3% in patients treated with ARV, and 28.4% among untreated. Associated factors were found: age (44.6%), alcohol (53.4%), the degree of immunosuppression (47%), and ARV therapy (38.9%). The peripheral neuropathies are caused not by only HIV, but also age, alcohol consumption, and ART. NRTIs are the providers (especially combinations containing d4T). This justifies the new 2009 WHO recommendations that prioritize AZT and TDF in the first line protocol.

Keywords : peripheral neuropathies, HIV, stavudine, Benin.

INTRODUCTION

Au cours de l'infection à VIH, le système nerveux périphérique peut être le siège d'une pathologie directement liée au neurotropisme du VIH ou d'une toxicité par les antirétroviraux (ARV). Les neuropathies périphériques sont ainsi, les complications neurologiques les plus fréquentes au cours de l'infection à VIH (Moulinier et Moulouquet, 2007).

Selon Simpson (2002) à New York, la prévalence des neuropathies périphériques était de 30 à 35% chez les malades au stade de SIDA. Cent pour cent (100%) des patients décédés à ce stade présentaient des neuropathies périphériques. Plusieurs facteurs de risque seraient associés à ces neuropathies chez les patients vivant avec le VIH (PVVIH). Pour Moore et al. (2000), leur fréquence augmente avec le degré de l'immunodépression. Le risque de leur survenue serait multiplié par 2,3 pour les patients ayant une charge virale supérieure à 10 000 copies par mm³ par rapport à ceux ayant une charge inférieure à 500 copies par mm³ (Child et al., 1999).

La toxicité des antirétroviraux (ARV) joue un rôle important dans le développement de ces neuropathies. Dès le début des années 90, on a constaté que la zalcitabine (ddC), la didanosine (ddI), la stavudine (d4T) pouvaient être neurotoxiques. Une étude réalisée aux Etats-Unis dans deux hôpitaux sur une cohorte de 147 patients PVVIH sous ARV a montré que 49% des patients dans le premier hôpital, 55% dans le deuxième, présentaient des neuropathies. Quatre vingt quinze pour cent (95%) de ces patients atteints de neuropathies dans les deux hôpitaux étaient soignés avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) suivants : ddI, d4T (Simpson, 2002). Une corrélation a donc été faite entre l'utilisation de ces médicaments et la survenue des neuropathies périphériques au cours de l'infection à VIH (Schifitto et al., 2002 ; Fornia et al., 2007).

A Cotonou au Bénin, Zannou et al. (2007), rapportaient dans une étude rétrospective que les neuropathies périphériques représentaient 21,4% des effets secondaires chez les patients sous ARV. Une étude prospective permettrait de mieux caractériser ces neuropathies chez les PVVIH que les sujets soient traités ou non. C'est

le but de la présente étude dont les objectifs étaient de déterminer la fréquence des neuropathies périphériques rencontrées, puis d'identifier les facteurs associés.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude prospective, transversale à visée descriptive et analytique. Elle s'était déroulée du 19 février au 15 juin 2007 au centre de traitement ambulatoire (CTA) des adultes PVIH du Centre National Hospitalier Universitaire HK. Maga (CNHU-HKM) de Cotonou.

La population d'étude était constituée de l'ensemble des patients des deux sexes âgés de plus de 15 ans infectés par le VIH et suivis au CTA du CNHU/HKM pendant la période d'étude. Le recrutement a été exhaustif parmi les patients venus en consultation.

Le diagnostic de neuropathie périphérique était retenu chez tout patient qui présentait un ou plusieurs des signes évocateurs suivants : des paresthésies à type de fourmillement, d'engourdissement, de picotement, de décharge électrique, de brûlures, des douleurs neuropathiques, un déficit moteur à type de parésie, de para parésie, de paraplégie, un déficit sensitif à type d'hypoesthésie, d'hyperesthésie, d'anesthésie.

Les données étaient collectées à l'aide d'un questionnaire qui comportait les données sociodémographiques (âge, sexe, profession), l'enquête sociale, les antécédents médicaux, les symptômes, le type de virus, le taux de CD4 actuel, et le traitement ARV reçu. Ce questionnaire était rempli par le médecin au cours de la consultation. Les médecins du centre avaient reçu une formation spécifique sur les neuropathies par un neurologue avant le démarrage de l'étude. L'avis du neurologue était demandé en cas de doute sur un cas clinique.

Les données recueillies ont été saisies et analysées grâce au logiciel Epi info version 6.04 d.fr. L'analyse statistique a consisté au calcul de la moyenne pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives. La comparaison des fréquences des variables qualitatives était faite à l'aide du test de Chi carré. Tous les tests ont été interprétés avec un seuil de significativité de 5% et les intervalles de confiance calculés à 95%.

RESULTATS

Caractéristiques générales des patients

Au total 512 PVIH ont été vus et examinés, dont 503 (98,2%) portaient le VIH1. Parmi les 512 patients, 207 étaient de sexe masculin (40,4%) et 305 de sexe féminin (59,6%) ; soit une sex-ratio de 0,67. Les patients étaient âgés de 17 à 50 ans. La moyenne d'âge était de 38,1 ans. Les professions les plus concernées étaient : les artisans 151 (29,5%), et les commerçants 150 (29,3). 43,1% des patients avaient un taux de CD4 <200/mm³; le taux de CD4 moyen était de 281/mm³. Quatre cent trois patients (78,7%) étaient sous ARV. Les combinaisons thérapeutiques les plus utilisées étaient celles contenant la D4T+3TC : 280 cas (69,5%) et l'AZT+3TC : 96 cas (23,8%), (Tableau I).

Prévalence des neuropathies périphériques

Sur les 512 patients de notre échantillon, 157 (30,7%) avaient présenté des neuropathies périphériques. Ces neuropathies étaient observées chez 126 patients sur 403 qui prenaient des ARV (31,2%) et chez 31 patients sur 109 qui n'en prenaient pas (28,4%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces deux proportions (p=0,570 ; Chi²= 0,32).

Tableau I : Caractéristiques générales des patients

Caractéristiques générales	Fréquences (n=512)	%
Sexe		
Féminin	305	59,6
Masculin	207	40,4
Age (ans)		
<30	74	14,5
30-39	226	44,1
40-49	156	30,5
50 et plus	56	10,9
Taux de CD4 (/mm³)		
0-199	221	43,1
200-399	202	39,6
400 et plus	89	17,3
Mode de suivi		
Malades sans ARV	109	21,3
Malades sous ARV	403	78,7
Combinaisons d'ARV		
Contenant la D4T+3TC	280	69,5
Contenant l'AZT+3TC	96	23,8
Contenant la DDI+3TC	15	3,7
Autres	12	3,0

Facteurs associés aux neuropathies périphériques chez les PVIH

Les facteurs associés aux neuropathies périphériques identifiés dans la population d'étude sont présentés dans le tableau II.

Tableau II : Facteurs associés aux neuropathies périphériques

	Neuropathies n (%)	Pas de neuropathie n (%)	RP (IC à 95%)	P
Age (ans)				
< 30	12 (16,2)	62 (83,8)	1,00	
30-39	57 (25,2)	169(74,8)	1,56 (0,88-2,74)	0,150
40-49	63 (40,4)	93 (59,6)	2,49 (1,43-4,32)	0,000
50 et plus	25 (44,6)	31 (55,4)	2,75 (1,52-4,99)	0,000
Sexe				
Féminin	88 (28,8)	217 (71,2)	1,00	
Masculin	69 (33,3)	138 (66,7)	1,16 (0,83-1,84)	0,280
Consommation d'Alcool				
Non	118 (26,8)	321(73,2)	1,00	
Oui	39 (53,4)	34 (46,6)	1,99 (1,83-2,59)	0,000
CD4 (cell/mm³)				
400 et plus	19 (21,3)	70 (78,7)	1,00	
200-399	67 (24,6)	205 (75,4)	1,15 (0,74-1,81)	0,527
0-199	71 (47)	80 (53)	2,20 (1,43-3,40)	0,000
Combinaisons d'ARV				
AZT+3TC	12 (12,5)	84 (87,5)	1,00	
DDI+3TC	02 (13,3)	13 (86,7)	1,07(0,26-4,30)	1,000
D4T+3TC	109 (38,9)	171(61,1)	3,11(1,80-5,39)	0,000

La moyenne d'âge était de 41 ans chez les patients présentant des neuropathies, et de 36 ans chez ceux qui n'en présentaient pas (p=0,000). La fréquence des neuropathies périphériques ne diffère pas significativement en fonction du sexe (p=0,280). Elle était plus élevée chez les patients qui consommaient de l'alcool [RP=1,99 (1,83-2,59) ; p<0,001]. Il en était de même chez ceux dont le taux de CD4 initial était inférieur à 200 /mm³ comparés à ceux ayant un taux de CD4 plus élevé. La prévalence de neuropathie était 3 fois plus élevée chez les patients traités par la D4T [RP=3,11(1,80-5,39) ; p<0,001]. Cette neuropathie sous D4T apparaissait dans un délai de 4 mois dans 50% des cas et 8 mois dans 75% des cas.

DISCUSSION

L'objectif général de cette étude était de déterminer la fréquence des neuropathies périphériques rencontrées dans la population des PVVIH du CNHU-HKM de Cotonou, puis d'identifier les facteurs qui y sont associés. Les malades ayant un suivi clinique et biologique régulier et rigoureux dans ce centre, la totalité des malades qui y étaient suivis ont été vus. La qualité du personnel médical enquêteur, formé pour la circonstance, a permis d'avoir des renseignements cliniques d'une fiabilité acceptable.

De l'étude, il ressort une fréquence globale de 30,7% de neuropathies périphériques. Ce résultat est inférieur à celui de Tagliati et al. (1999) qui ont eu à New-York une prévalence de 38%. En effet, le recrutement des patients a été systématique et fait par des personnes qualifiées comme dans notre étude. De l'étude, il ressort une fréquence globale de 30,7% de neuropathies périphériques. Ce taux est inférieur à celui de Tagliati et al. (1999) à New-York, qui ont obtenu une prévalence de 38%. En effet, le recrutement de leurs patients a été systématique et fait par des personnes qualifiées comme dans notre étude. Le diagnostic de neuropathie périphérique chez Tagliati et al. (1999) n'est pas seulement clinique, mais aussi électrophysiologique. La différence de taille entre les deux échantillons (512 pour notre étude contre 251 pour la sienne) pourrait expliquer aussi ce résultat. Cette différence de taille pourrait justifier la prévalence de 20% obtenue par Parry, (1988) au Hahnemann University Hospital à Philadelphie dans une population de 40 PVVIH.

Parmi les 109 patients séropositifs non encore sous ARV, 28,4% ont présenté des neuropathies périphériques qui pourraient être qualifiées de neuropathies liées au VIH. 18,3% de ces patients avaient été examinés au stade de SIDA. Ce taux est inférieur à celui de So et al. (1988) qui ont eu 35% de neuropathies chez 40 patients infectés par le VIH/SIDA non traités par les antirétroviraux. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en 1988, les malades étaient vus plus tardivement que de nos jours. Selon Moulignier et al. (2007), la fréquence de des neuropathies périphériques varie entre 30 et 35% au stade de SIDA.

Dans notre étude, qui était transversale, nous avons recherché les neuropathies périphériques chez tous les patients quelle que soit la durée du traitement antirétroviral. Quant à Forna et al. (2007), il s'agissait d'une étude rétrospective (sur 20 mois) qui a porté sur 1029 patients en Ouganda. Sur les 1029 patients, il y a eu 36% de neuropathies, dont 9% sévères. Cette cohorte est relativement grande, plus du double de la nôtre. Skopelitis et al. (2006), en Grèce ont suivi 100 patients, dont 36% de neuropathies : avec 13% d'expression clinique, et 23% révélées par l'examen électrophysiologique. Certes, les fréquences de neuropathies sont les mêmes chez Forna et al. (2007) et Skopelitis et al. (2006) (36%), mais les méthodes diagnostiques n'étaient pas pareilles. Forna et al. (2007) se sont basés seulement sur l'expression clinique pour diagnostiquer les neuropathies tandis que Skopelitis et al. (2006), ont pris en compte non seulement l'expression clinique mais aussi de l'examen électrophysiologique.

L'âge apparait comme un facteur associé aux neuropathies. En effet, l'âge moyen des PVVIH présentant des neuropathies périphériques était significativement plus élevé (41 ans contre 36 ans chez les autres ; $p < 0,000$). Par ailleurs, la prévalence des neuropathies périphériques augmentait de façon significative avec l'âge. Elle était multipliée par 2,5 au-delà de 40 ans. Ces résultats confirment ceux de Morgello et al. (2006) en Grèce qui ont retrouvé une moyenne d'âge de 45,3 ans chez les PVVIH présentant des neuropathies contre 41,2 ans pour les autres avec $p < 0,01$. Fuller et al. (1993) au Westminster Hospital à Londres ont fait les mêmes constats.

La consommation d'alcool est apparue comme un facteur de risque de neuropathies périphériques. En effet, 53,4% des patients qui

consommaient de l'alcool présentaient des neuropathies périphériques contre 26,4% pour ceux qui n'en consommaient pas. Il y a 2 fois plus de risque de développer des neuropathies périphériques en cas de consommation d'alcool. [RP=1,99 (1,83-2,59) ; $p < 0,000$]. Ce résultat confirme les travaux de Lopez et al. (2004) en Pennsylvanie qui ont présenté l'alcool comme un des principaux facteurs de risque associés à l'apparition des neuropathies chez les PVVIH. Plusieurs mécanismes sont en cause : toxicité directe et aussi carencielle (vitamines B1, PP) associées au neurotropisme du VIH lui-même. Chez les PVVIH, l'alcoolisme peut contribuer à déclencher une neuropathie infra clinique.

Le degré d'immunodépression est également un facteur de risque identifié. En effet, il y a plus de 2 fois de risque de faire les neuropathies périphériques lorsque le taux de CD4 est $< 200/\text{mm}^3$: 71 sur 157 soit (47%), que lorsqu'il est $\geq 400/\text{mm}^3$: 19 sur 157 soit (21,3%). Il y a une liaison significative entre les neuropathies périphériques et le degré d'immunodépression [RP= 2,20 (1,43-3,40) ; $p < 0,000$]. Fuller et al. (1993), Dragovic et Jevtovic (2003) et Schifitto et al. (2002) ont fait la même observation. En plus de l'âge, la consommation d'alcool, le degré d'immunodépression et le traitement ARV sont des facteurs déterminants dans la survenue de neuropathie périphérique chez les PVVIH.

Chez les sujets traités par ARV, la prévalence des neuropathies périphériques était de (31,2%). Ce taux est superposable à celui de Dragovic et Jevtovic (2003) à Belgrade (32%). Il est cependant, inférieur au résultat (36%) de Forna et al. (2007) au CDC Atlanta et Skopelitis et al. (2006) en Grèce. Ces différences observées pourraient s'expliquer par le fait que dans l'étude de Dragovic et Jevtovic (2003), les patients étaient sous des combinaisons thérapeutiques contenant au moins un des INTI suivant (zidovudine, zalcitabine, lamivudine, didanosine, stavudine, ou alors l'association didanosine + stavudine). Les combinaisons thérapeutiques les plus pourvoyeuses de neuropathies chez les PVVIH au Bénin sont d'abord celles contenant la D4T (109 cas sur 280 soit 38,9%) ensuite la ddI (2 cas sur 15 soit 13,3%), puis l'AZT (12 cas sur les 96 soit 12,5%). Par contre dans l'étude de Dragovic et Jevtovic (2003), le plus fort taux d'incidence des neuropathies est constaté dans le groupe des malades traités par la combinaison ddI + D4T avec le rapport du taux d'incidence qui est de 0,18 pour 100 personnes-années. Moore et al. (2003) ont fait la même observation.

CONCLUSION

Les neuropathies périphériques sont le fait non seulement du VIH, mais aussi de l'âge, de la consommation d'alcool, et du traitement antirétroviral. Les INTI sont les plus pourvoyeurs, notamment les combinaisons thérapeutiques contenant la D4T. Ceci explique les nouvelles recommandations de l'OMS (2010), qui priorisent l'AZT et le Ténofovir (TDF) dans le protocole de première ligne. Les praticiens responsables de la prise en charge des PVVIH doivent éviter autant que possible la prescription de la D4T, et conseiller aux patients d'éviter la consommation d'alcool pour réduire le risque de neuropathies périphériques.

REFERENCES

- Child EA, Lyle RH, Selnes OA. 1999. Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathies. *Neurology*, 52: 607-608.
- Dragovic G, Jevtovic D. 2003. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor usage and the incidence of peripheral neuropathy in HIV/AIDS patients. *Antiviral*, 14 (5): 281-284.
- Forna F, Liechty CA, Solberg P, Asimwe F, Were W, Mermin J. 2007. Clinical toxicity of highly active antiretroviral therapy in a home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 44(4): 456-462.

- Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. 1993. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(4): 372-381.
- Lopez OL, Becker JT. 2004. Risk modifiers for peripheral sensory neuropathy in HIV infection/AIDS. *Eur J Neurol*, 11(2):97-102.
- Moore RD, Wong WM., Keruly JC, McArthur JC. 2000. Incidence of neuropathy in HIV infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with Didanosine, Stavudine and hydroxyurea. *AIDS*, 14: 273-278.
- Morgello S, Estanislao L, Simpson D, Geraci A, Dirocco A, Gerits P. 2004. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV Brain Bank. *Arch Neurol*, 61(4): 546-551.
- Moulinier A, Moulouguet A. 2007. Manifestation Neurologiques au cours de l'infection par le VIH. In : Girard PM, Katlama C, Pialoux G. editors. *VIH*, Paris: DOIN, 97-133.
- Parry GJ. 1988. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol*, 23 Suppl : S49-53.
- Schifitto G, Mcdermott MP, McArthur JC, Marder K, Sacktor N, Epstein L. 2002. Incidence and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy : Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders. *Neurology*, 25: 1764-1768.
- Simpson DM. 2002. Selected peripheral neuropathy associated with HIV infection and retroviral therapy. *Neuroviral*, 8 (suppl2): 33-34.
- Skopelitis EE, Kikotis PI, Kontos AN, Panayiotakopoulos GD, Konstantinou K, Kordossis T. 2006. Distal sensory polyneuropathy in HIV-positive patients in the HAART era: An entity underestimated by clinical examination. *International Journal of STD & AIDS*, 17: 467-472.
- So YT, Holtzman DM, Abrams DI. 1988. Peripheral neuropathies associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch neurol*, 45: 945-948.
- Tagliati M, Grinnell J, Gobold J, Simpson DM. 1999. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. *ArchNeurol*, 56 (1): 84-89.
- World Health Organization. 2010. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection Adults and adolescents. Recommendations for a public Health Approach*: 22.
- Zannou DM, Houngbè F, Acapko J, Adé G. 2007. Effets indésirables des thérapies antirétrovirales observés chez les patients infectés par le VIH à Cotonou, Bénin. *Mali Médical*, XXII (1):37-41.