

## Toxicité mitochondriale : cas d'un ptosis palpébral de l'œil gauche chez une patiente infectée par le VIH sous trithérapie antirétrovirale comportant de l'AZT.

D.M. Zannou (1), A. Azon-Kouanou (1), B.J. Bashi (2), A. Gougounon (1), R. Zinsou (2), G. Adé (1) & F. Houngbè (1)

(1) Service de médecine interne, Centre national hospitalier universitaire H.K.-Maga (CNHU), Cotonou, Bénin. Tél. : 0022997171443, E-mail : djmzannou@yahoo.fr

(2) Centre de traitement ambulatoire (CTA), Cotonou, Bénin.

Courte note n° 3284. "Clinique". Reçue le 2 juin 2008. Acceptée le 18 novembre 2008.

**Summary:** Mitochondrial toxicity: a case of palpebral ptosis in a woman infected by HIV and treated with HAART including zidovudine.

The usual clinical feature of mitochondrial toxicity is proximal myopathy. We present the report case of palpebral ptosis which occurred under zidovudine therapy. The symptom remission was obtained by stopping the antiretroviral therapy. This involves an important vigilance from both doctor and patient.

mitochondrial toxicity  
myopathy  
palpebral ptosis  
zidovudine  
hospital  
Cotonou  
Benin  
Sub Saharan Africa

### Introduction

La myopathie est l'une des atteintes viscérales par toxicité mitochondriale décrite sous zidovudine. Elle se caractérise cliniquement par une atteinte proximale associant initialement fatigabilité et douleurs musculaires, puis secondairement amyotrophie et déficit moteur des membres (2).

Nous rapportons ici un cas clinique de toxicité mitochondriale avec une localisation atypique qui a été pris en charge dans le service de médecine interne au Centre national hospitalier universitaire H.K.-Maga de Cotonou (CNHU).

toxicité mitochondriale  
myopathie  
ptosis palpébral  
zidovudine  
hôpital  
Cotonou  
Bénin  
Afrique intertropicale

### Observation

Mademoiselle A, âgée de 30 ans, coiffeuse de nationalité béninoise, est suivie dans le service de médecine interne depuis le 10 juillet 2002 pour la prise en charge d'une infection due à VIH-1 découverte à l'occasion d'une candidose buccale et d'un amaigrissement > 10 % de son poids habituel. À l'examen initial, le poids était de 40 kg et le score de Karnofsky à 70 %. Le bilan paraclinique avait révélé : lymphocytes T CD4 : 23 cells/ $\mu$ l ; hémoglobine : 11 g/l ; polynucléaires neutrophiles : 6 440/mm<sup>3</sup> ; lymphocytes totaux : 2 024/mm<sup>3</sup> ; plaquettes : 175 000/mm<sup>3</sup> ; créatininémie : 12 mg/l ; transaminases ASAT : 58 ui/l, ALAT : 61 ui/l ; glycémie : 1,08 g/l. La charge virale n'était pas disponible.

Le traitement antirétroviral a été initié le 17 octobre 2002, avec une association des molécules suivantes : didanosine 150 mg (2 comprimés à jeun à 6 heures), stavudine 40 mg (1 comprimé le matin à 8 heures et le soir à 20 heures), indinavir 400 mg (1 gélule le matin à 8 heures et le soir à 20 heures), ritonavir 100 mg (1 gélule à 8 heures et le soir à 20 heures). La chimioprophylaxie était réalisée au cotrimoxazole 480 mg (2 comprimés par jour).

Le 11 mai 2005, le traitement a été modifié pour des raisons d'effets indésirables (ongle incarné et hyperpigmentation cutanée). Le nouveau schéma thérapeutique comportait la combinaison fixe de zidovudine 300 mg - lamivudine 150 mg (1 comprimé le matin et le soir) et la névirapine 200 mg (1 comprimé le matin pendant 14 jours puis 1 comprimé le matin et le soir les jours suivants, avec une surveillance de la tolérance cutanée et hépatique).

Deux ans après l'instauration du nouveau traitement, le 28 août 2007, la patiente s'est présentée au centre pour des céphalées, courbatures, crampes, qui ont persisté malgré un traitement antipalustre.

Un mois après, sont apparus des vomissements avec perte de connaissance et convulsion qui ont motivé une nouvelle consultation. L'examen clinique a objectivé une ptose palpébrale gauche totale, avec une légère exophtalmie ; les mouvements oculaires étaient abolis vers le bas, vers le haut et l'adduction était impossible (paralysie du nerf III). La pupille était en mydriase aréflexive. Le test au verre rouge a révélé une diplopie croisée. Le fond d'œil gauche était normal. L'œil droit ne présentait aucune anomalie. Le poids et la numération des LT CD4 ont évolué normalement.

Devant ces signes de paralysie localisée et d'hypertension intracrânienne, une toxoplasmose cérébrale a été suspectée. Le traitement par le cotrimoxazole à dose anti-toxoplasmique a été démarré immédiatement. La patiente ne possédait pas des moyens financiers pour réaliser un scanner cérébral. La persistance des signes cliniques, après deux semaines de traitement a motivé la réalisation d'une sérologie toxoplasmique qui est revenue négative.

Le diagnostic d'une myopathie liée à une acidose lactique médicamenteuse probable est évoqué en rapport avec la zidovudine. Mais la lactatémie et le dosage de CPK ne sont pas réalisés.

Un arrêt du traitement antirétroviral est décidé le 30 octobre 2007. Pour ce faire, la patiente est mise sous ténofovir 300 mg (1 comprimé par jour), lamivudine 150 mg (1 comprimé le matin et le soir pendant 14 jours), puis un arrêt complet et surveillance clinique. Des compléments vitaminiques sont donnés.

La patiente est restée sans traitement pendant 3 mois au bout desquels le ptosis et les autres symptômes ont totalement régressé.

La patiente est actuellement sous le schéma thérapeutique suivant : abacavir 300 mg (1 comprimé le matin et le soir), lamivudine 150 mg (1 comprimé le matin et le soir), névirapine 200 mg (1 comprimé par jour le matin pendant 14 jours puis 1 comprimé le matin et le soir).

## Commentaires

Chez cette patiente, la régression complète des signes moteurs et des troubles digestifs a fait retenir le diagnostic d'acidose lactique par toxicité iatrogène liée à la zidovudine. Bien que le diagnostic biologique de l'acidose lactique n'ait pu être confirmé, ce cas clinique garde tout son intérêt du fait de sa localisation atypique. Habituellement, il est décrit des atteintes périphériques à type de myopathie proximale (2).

C'est plus de 24 mois après la mise sous zidovudine que les manifestations d'atteintes mitochondriales sont survenues. Dans la littérature, il est rapporté des périodes de 20 mois de mise sous traitement (1). La zidovudine interagit avec l'ADN mitochondrial, ce qui entraîne une anomalie de la production des protéines de la chaîne respiratoire avec pour corollaires une réduction de l'énergie musculaire et une production des radicaux libres (2). Initialement, comme cela se remarque dans notre cas clinique, on assiste à une fatigabilité et des douleurs musculaires qui évoluent secondairement vers une amyotrophie ou un déficit moteur. Les examens paracliniques révèlent alors une élévation des CPK, une infiltration des fibres musculaires et des mitochondries anormales (4), examens qui n'ont pu être réalisés pour notre patiente.

Selon les nouvelles recommandations de l'OMS, la prescription de la zidovudine prend plus de place actuellement, à cause du retrait de la stavudine, du fait des lipodystrophies et des neuropathies périphériques. L'incidence des myopathies va donc augmenter.

Il est important que cette manifestation clinique soit connue du prescripteur pour un diagnostic précoce et une prise en

charge adéquate qui passe avant tout par l'arrêt de la molécule incriminée et, si nécessaire après, la substitution par une molécule moins toxique, tel l'abacavir ou le ténofovir (3). L'accès à ces molécules reste encore limité en Afrique pour des raisons économiques. La prévention de la toxicité mitochondriale repose sur un traitement qui doit être prescrit au moment opportun (2).

## Conclusion

La paralysie palpébrale observée est vraisemblablement imputable à une toxicité mitochondriale liée à l'AZT. Il faut craindre que la fréquence des myopathies liées à la toxicité mitochondriale des INTI augmente avec la préférence accordée à la zidovudine chez les patients infectés par le VIH. La vigilance du couple prescripteur/patient doit être sollicitée pour un diagnostic et une prise en charge adéquate.

## Références bibliographiques

1. CUPLER EJ, DANON MJ, JAY C, HENCH K, ROPKA M & DALAKAS MCLACTIC – Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations. *Acta Neuropathol*, 1995, **90**, 1-6.
2. LECLERCQ P – Toxicité mitochondriale liée aux traitements antirétroviraux. In: GIRARD PM, KATLAMA C & PIALOUX G. *VIH* Edition 2004. Edition Doin, 2004, p 471-479.
3. MOYLE GJ, DATTA D, MANDALIA S, MORLESE J, ASBOE D, GAZZARD BG – Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS*, 2002, **16**, 1341-1349.
4. SIMPSON DM, CITAK KA, GODFREY E, GODBOLD J & WOLFE DE – Myopathies associated with human immunodeficiency virus and zidovudine: can their effects be distinguished? *Neurology*, 1993, **43**, 971-976.