



TOXIDERMIES CHEZ LES NOUVEAUX PATIENTS TUBERCULEUX A COTONOU, BENIN.

ATADOKPÉDÉ F¹, ADÉGBIDI H¹, KOUDOUKPO C², DÉGBOE B¹, OYEKA-IBARA DLF¹, ADÉ G¹, YEDOMON HG¹, DO ANGO-PADONOU F¹.

1= Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Bénin

2= Faculté de Médecine de Parakou, Bénin

Auteur correspondant : Atadokpédé Félix. 05 BP 1218 Cotonou Bénin

Téléphone : (00229) 97 38 93 90/00229 21 30 87 67

E-mail : fatadokpede2009@yahoo.fr

RESUME

Introduction : L'utilisation des médicaments antituberculeux peut occasionner des effets indésirables cutanés. L'incidence et la sévérité de ces réactions cutanées aux médicaments antituberculeux sont rarement rapportées en Afrique. **L'objectif** de cette enquête était d'étudier les toxidermies aux médicaments antituberculeux chez les nouveaux patients tuberculeux à Cotonou. **Méthode** : Une étude descriptive prospective a été réalisée en 2011 chez les nouveaux patients tuberculeux. Tous les nouveaux patients tuberculeux traités par médicaments antituberculeux ayant une toxidermie ont été inclus. Le diagnostic de toxidermie a été fait grâce à l'examen clinique et aux critères diagnostiques de la pharmacovigilance française. Les données ont été analysées avec le logiciel Epi data. **Résultats** : L'incidence des toxidermies était de 4,7%. Le sex-ratio était de 0,52. Dix-sept patients sur 32 étaient co-infectés par le VIH et la tuberculose. Chez 79,1% des patients, les toxidermies sont apparues à la phase intensive du traitement antituberculeux. Il s'agissait de toxidermies bénignes dans la majorité des cas. Le délai moyen de survenue des toxidermies était inférieur à 21 jours chez 26 patients sur 32. Les médicaments antituberculeux incriminés étaient l'isoniazide et la rifampicine dans 23 cas sur 32. Les formes cliniques les plus fréquentes étaient prurit (n=12), acné (n=5), exanthème maculopapuleux (n=3). L'arrêt du traitement antituberculeux a été nécessaire dans 3 cas. **Conclusion** : L'incidence des toxidermies aux antituberculeux était faible à Cotonou. L'isoniazide et la rifampicine étaient les médicaments les plus incriminés.

Mots-clés : Toxidermies ; médicaments antituberculeux ; tuberculose ; Bénin

SUMMARY

Introduction : The use of TB drugs can cause skin reactions. The incidence and severity of these skin reactions to TB drugs are rarely reported in Africa. The **objective** of this investigation was to study cutaneous adverse drug reactions to TB drug among new TB patients in Cotonou. **Method**: A prospective descriptive study was conducted in 2011 among new TB patients. All new TB patients treated with anti-TB drugs and presenting with drug eruption were included. The diagnosis of drug eruption was made through clinical examination and diagnostic criteria of the French pharmacovigilance. Data were analyzed using the data software Epidata. **Results**: The incidence of cutaneous adverse drug reaction was 4.7%. The sex ratio was 0.52. Seventeen of 32 patients were co-infected with HIV and tuberculosis. In 79.1% of patients, drug eruptions appeared in the intensive phase of TB treatment. This was moderate toxiderma in most cases. The mean time to onset of drug eruptions were less than 21 days in 26 patients out of 32. The offending TB drugs were isoniazid and rifampicin in 23 cases out of 32. The most frequent clinical forms were pruritus (n = 12), acne (n = 5), maculopapular exanthema (n = 3). Stopping TB treatment was required in 3 cases. **Conclusion**: The incidence of drug reactions to TB was low in Cotonou. Isoniazid and rifampicin were the most incriminated drugs.

Keywords: Cutaneous adverse drug reactions; TB drugs; tuberculosis; Benin

INTRODUCTION

La tuberculose est un véritable problème de santé publique dans les pays en voie de développement. L'incidence de la tuberculose a augmenté ces dernières années avec la pandémie du VIH/SIDA particulièrement en Afrique subsaharienne où sa prévalence chez les sujets séropositifs pour le VIH est estimée à 13,5% dans certaines études africaines [1]. Le traitement antituberculeux est disponible et gratuit grâce à la mobilisation mondiale contre cette maladie infectieuse. Le traitement antituberculeux est efficace et permet de réduire la

mortalité et la morbidité associées à la tuberculose. Mais ce traitement peut s'accompagner de d'effets indésirables dont la sévérité est variable. Les réactions bénignes aux médicaments antituberculeux surviennent dans 5 à 20% des cas et ne nécessitent pas de modification du traitement antituberculeux. Quant aux réactions graves notées dans 3 à 8% des cas, elles nécessitent l'arrêt du traitement ou sa modification [2]. La survenue d'effets indésirables aux médicaments antituberculeux est un facteur de non adhérence au traitement. L'échec du traitement antituberculeux expose,

d'une part, l'individu au risque d'une infection chronique prolongée et d'autre part, la population au risque de transmission de bacille multi-résistant. Mais les effets secondaires dermatologiques de ces antituberculeux sont rarement rapportés. Le risque de survenue de ces toxidermies est particulièrement augmenté en cas de co-infection tuberculose/VIH.

L'objectif de ce travail était d'étudier les toxidermies chez les nouveaux patients tuberculeux à Cotonou.

PATIENTS ET METHODE

Une étude descriptive prospective, sur 9 mois en 2011, a été réalisée chez les nouveaux patients tuberculeux recevant un traitement anti-tuberculeux au Centre National Hospitalier de Pneumo-physiologie de Cotonou (CNHPP).

La ville de Cotonou, capitale économique du Bénin, est située dans le département du Littoral, avec une superficie de 79 Km² et est divisée à elle seule en treize arrondissements et cent quarante quartiers. La ville de Cotonou a une densité de 8419 habitants au Km² et abrite 62,7% de personnes d'âge actif (15-59 ans).

Le CNHP-P est le centre de référence du Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNT) au Bénin en matière de dépistage et de traitement de la tuberculose. Il est situé dans le quartier Dedokpo à Akpakpa. Il reçoit environ un tiers des patients du pays.

Tous les nouveaux patients tuberculeux recevant un traitement antituberculeux, quels que soient l'âge et le sexe, ont été inclus. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire a été fait grâce à l'examen clinique et aux examens complémentaires (examen bactériologique des crachats, Rx des poumons, IDR et histopathologie des lésions). Une sérologie VIH était systématiquement demandée pour dépister les cas de co-infection. Elle était réalisée selon les normes nationales. Le dosage des lymphocytes CD4 était également effectué grâce au cytomètre de flux (CYFLOW). Les patients étaient traités par une quadrithérapie antituberculeuse comprenant la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et la pyrazinamide pendant 2 mois puis par une bithérapie comprenant la rifampicine et l'isoniazide durant 4 mois. Ce traitement était directement observé durant les deux premiers mois. Le traitement antirétroviral comprenait la zidovudine, la lamivudine et l'efavirenz et était débuté à la fin de la deuxième semaine du traitement antituberculeux. Le diagnostic de

toxidermie était fait grâce à l'examen clinique et à l'utilisation des critères de Bégaud et al[3]. En cas de toxidermie aux antituberculeux, une réintroduction médicamenteuse était réalisée, après arrêt de tous les médicaments, selon la technique recommandée par l'OMS[4]

N'ont pas été inclus les patients qui avaient une mauvaise observance thérapeutique et les anciens patients tuberculeux qui avaient des réactions médicamenteuses au moment de notre enquête.

La collecte des données a été réalisée grâce aux registres de consultation du service, aux dossiers médicaux, aux carnets de traitement des malades; et à l'examen clinique. Une fiche d'enquête préétablie a servi de support pour la collecte des données.

Les données transcrites sur la fiche d'enquête étaient codifiées, saisies sur Epidata Enter et enfin analysées grâce au logiciel Epidata Analysis 3.1 version 2002. Les variables quantitatives ont été décrites avec la moyenne et les variables qualitatives avec les proportions. Le seuil de signification des résultats a été fixé à 5%.

Le consentement libre et éclairé des patients a été obtenu avant l'inclusion dans l'étude. Le traitement des données a été confidentiel. Le protocole a été soumis au Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé.

RESULTATS

Six cent soixante-dix-sept nouveaux cas de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire ont été diagnostiqués, traités et suivis sur la période. Parmi ceux-ci, 32 cas de toxidermie ont été colligés soit une incidence de 4,7%. Ces toxidermies concernaient 26 cas de tuberculose pulmonaire et 6 cas de tuberculose extra-pulmonaire.

-Répartition par sexe et par âge

Sur les 32 patients, 21 étaient de sexe féminin et 11 de sexe masculin, soit un sex-ratio H/F de 0,52.

La répartition selon l'âge figure dans le tableau I

Tableau 1 : répartition des 32 patients tuberculeux atteints de toxidermie selon l'âge

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage%
0-15	2	6,25
15-35	10	31,25
35-55	20	62,50
Total	32	100

-Répartition selon le statut par rapport au VIH et le niveau d'immunodépression

La séroprévalence du VIH parmi les nouveaux patients tuberculeux était de 27,3%.

Parmi les cas de toxidermie, 17 patients sur 32 étaient co-infectés par le bacille tuberculeux et le VIH. Parmi ces dix-sept patients, 8 avaient un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200 cellules/mm³

-Délai de survenue des toxidermies et répartition selon les phases du traitement antituberculeux

Dans notre étude, parmi les 32 patients inclus et suivis pour tuberculose, les réactions cutanées sont apparues en phase intensive chez 23 patients (71,9%) et chez 9 patients en phase de continuation (28,1%). Parmi les 23 patients ayant eu une toxidermie en phase intensive, les réactions cutanées sont apparues chez 17 patients dans un délai inférieur à 21 jours, et chez 6 autres dans un délai supérieur à 21 jours. Le délai de survenue des toxidermies selon les phases du traitement antituberculeux est représenté sur la figure 1

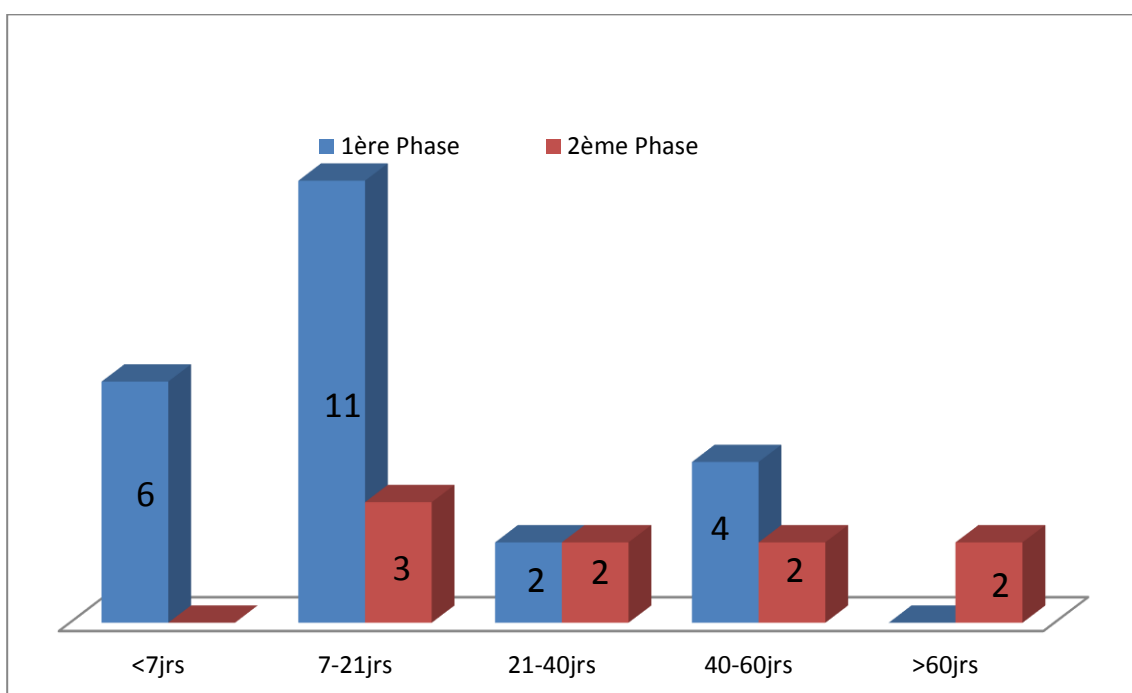


Figure 1 : Délai d'apparition de la toxidermie chez les 32 nouveaux patients tuberculeux traités par médicaments antituberculeux selon la phase du traitement.

-Formes cliniques de toxidermie

Les principales formes cliniques de toxidermie diagnostiquées chez les nouveaux patients tuberculeux figurent dans le tableau II.

Tableau 2 : formes cliniques de toxidermie

Formes cliniques	Effectif	Pourcentage %
Prurit	12	37,5
Acné	5	15,7
Exanthème maculo-papuleux	3	9,4
Prurigo	3	9,4
Photosensibilité	2	6,2
Eczéma	2	6,2
Urticaire	1	3,1
Erythrodermie	1	3,1
Autres	3	9,4
Total	32	100

Aucune forme clinique de toxidermie grave n'a été notée. Figures 2 et 3.



Figure 2 : Dermite pellagroïde des pieds due aux antituberculeux



Figure 3 : Exanthème maculo-papuleux des membres pelviens dû aux antituberculeux

-Médicaments incriminés

Les principaux médicaments incriminés dans la survenue des toxidermies figurent dans le tableau III.

Tableau 3 : Médicaments responsables de toxidermie chez les 32 nouveaux patients tuberculeux

Médicaments	Effectif
Isoniazide	12
Rifampicine	11
Pyrazinamide	03
Cotrimoxazole	02
Efavirenz	02
Ethambutol	01
Phytothérapie	01
Total	32

Il s'agissait dans 5 cas sur 32 de médicaments non antituberculeux.

-Impact sur la poursuite du traitement antituberculeux

Le traitement antituberculeux a été arrêté chez 3 patients, et a été remplacé par un traitement symptomatique jusqu'à la disparition de la réaction cutanée. Le traitement anti-

tuberculeux a été modifié ensuite en supprimant les antituberculeux dont le test de réintroduction était positif (rifampicine et pyrazinamide). Ce traitement antituberculeux modifié n'a entraîné aucune réaction cutanée.

-Létalité

Aucun décès et aucune complication grave n'ont été notés dans la série de nos patients.

DISCUSSION

Au terme de notre enquête nous avons pu préciser les caractéristiques des toxidermies chez les nouveaux patients tuberculeux à Cotonou. Cependant notre étude avait des limites.

-Le nombre de cas de toxidermie colligés chez les nouveaux patients tuberculeux en 9 mois pourrait paraître faible pour tirer des conclusions solides de cette enquête. Cependant les toxidermies restent des affections rares.

La réintroduction d'un médicament responsable de toxidermie est éthiquement critiquable. Cette réintroduction bien qu'elle ait été réalisée en milieu hospitalier et selon les recommandations de l'OMS aurait pu aboutir à des accidents graves et préjudiciables pour les patients.

Néanmoins, cette étude était intéressante pour plusieurs raisons.

Elle a démontré qu'aujourd'hui le traitement antituberculeux est bien toléré puisque seuls 4,7% des nouveaux patients traités ont présenté une réaction cutanée aux médicaments administrés. La prévalence des effets indésirables aux médicaments antituberculeux est très variable d'une étude à l'autre. Les effets indésirables les plus fréquents sont hépatiques et gastriques [5,]. Cette fréquence élevée des hépatites médicamenteuses au cours du traitement antituberculeux a été confirmée par les travaux de Lohoues-Kouacou et al [6]. L'équipe ivoirienne a rapporté six cas d'hépatite médicamenteuse sur 130 patients tuberculeux traités sur une période de 7 mois, soit une incidence de 2,6 cas pour 100 personnes-mois au cours de la première phase de traitement antituberculeux.

Les effets secondaires cutanés par contre sont moins fréquents. En Iran Farazi et al [5] ont rapporté une fréquence de réactions cutanées aux antituberculeux de 15,3% [3] alors que d'autres auteurs ont noté des prévalences plus élevées [2]. Ces réactions cutanées aux antituberculeux sont de sévérité variable, allant de réactions modérées à des réactions sé-

vères[7,8]. Les réactions sévères représentaient 26,7% des cas dans l'étude iranienne[5]. La majorité de nos patients avaient des réactions modérées. Cependant dans 3 cas sur 32 ans, ces réactions étaient assez sévères pour nécessiter l'arrêt du traitement. Dans les années 1980, l'utilisation de certains médicaments comme la thiacétazone avait conduit à la survenue de nécrolyse épidermique toxique avec une létalité pouvant atteindre 60% dans certaines études africaines telles que celle de Dieng et al [9]. Dans 7 cas sur 40, l'association rifampicine-isoniazide était responsable de syndrome de Lyell à Lomé [11].

- Les réactions cutanées aux médicaments chez les nouveaux patients tuberculeux traités sont plus fréquentes en cas de co-infection tuberculose-VIH. L'infection à VIH comme facteur favorisant des toxidermies a déjà été rapportée par de nombreux auteurs [2,8]. Sur 40 cas de toxidermie grave rapportés par les auteurs togolais, le terrain VIH était présent dans 50% des cas[8].

Dans notre étude, 17patients sur 32 (53,1%) étaient coinfectés par le VIH et le bacille tuberculeux. Ce constat amène à dire que le premier facteur favorisant les toxidermies en Afrique aujourd'hui est représenté par l'infection à VIH. D'autres facteurs de risque d'effets indésirables associés à l'utilisation des médicaments antituberculeux ont été rapportés par Resende et al[2]. Il s'agit de la dose des médicaments antituberculeux, le moment de la journée où le médicament a été administré, l'âge du patient, le statut nutritionnel, la consommation d'alcool, l'état du foie et des reins, la co-infection VIH-tuberculose.

- L'association isoniazide-rifampicine a été responsable de toxidermie 23 fois sur 32 dans notre enquête. La responsabilité de ces deux

médicaments antituberculeux dans la survenue des toxidermies chez les patients, particulièrement ceux qui sont séropositifs pour le VIH a déjà été rapportée par Pitché et al [11].

- La phase intensive semble être plus à risque de toxidermie que la phase de continuation puisque les réactions indésirables étaient survenues en phase intensive chez 23 patients sur 32 dans notre étude. De même dans l'enquête de Pitché et al[11], 6 patients sur 8 avaient présenté des réactions cutanées aux antituberculeux au cours de la phase intensive du traitement antituberculeux. Ceci pourrait s'expliquer par un nombre plus élevé de molécules utilisées pour traiter les patients en phase intensive comparée à la phase de continuation.

- La survenue de toxidermie peut conduire à l'arrêt du traitement antituberculeux et à des échecs thérapeutiques. Pour Resende et al [2], ces échecs de traitement antituberculeux représentent un risque pour l'individu et pour le système sanitaire, allongeant ainsi l'évolution de la maladie et augmentant le risque de transmission de bacilles multirésistants. L'arrêt du traitement antituberculeux a été nécessaire dans 3 cas dans notre étude.

CONCLUSION

La prévalence des réactions cutanées aux antituberculeux était faible dans notre enquête. Elles étaient plus fréquentes chez les patients co-infectés par le bacille tuberculeux et le VIH. Elles survenaient plus fréquemment en phase intensive qu'en phase de continuation. Ces toxidermies étaient de sévérité modérée. Les deux principaux médicaments incriminés étaient la rifampicine et l'isoniazide.

Conflits d'intérêt : aucun.

REFERENCES

- 1- Ade S, Harries AD, Trebucq A, Ade G, Agodokpessi G, Adjonou C et al. National profile and treatment outcomes of patients with extrapulmonary tuberculosis in Benin. Plos One 2014;9(4):e95603.doi.10.1371/journal.pone.0095603
- 2- Resende LSO, dos Santos-Neto ET. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drug. J Bras Pneumol 2015;41(1):77-89
- 3- Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Thérapie 1985 ;40 :11-8
- 4- WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines. Genève,2010
- 5- Farazi A, Sofian M, Jabbariasl M and Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients. Tuberculosis Research and Treatment 2014; 1-6
- 6- Lohoues-Kacou M-J, Mahassadi Kouamé A, Houedanou C, Allah-Kouadio E, Assi C, Kamaté M, Camara B-M. Incidence et facteurs associés à la survenue d'une hépatite médicamenteuse dans une cohorte de patients noirs africains en première phase de traitement antituberculeux à Abidjan (Côte d'Ivoire). J Afr Hepathol Gastroenterol 2010 ;4 :81-88

- 7- Rezakovic S, Pastar Z, Kostovic K. Cutaneous adverse drug reactions caused by antituberculosis drugs. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13:241-8
- 8- Lehloenya RJ, Dheda K. Cutaneous adverse drug reactions to antituberculosis drugs: state of art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:475-86
- 9- Dieng MT, Niang SO, Ndiaye T, Ndiaye T, Ndiaye B. Syndrome de Lyell au Sénégal. Responsabilité de la thiacétazone. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ;28 :1305-7
- 10- Pitché P, Padonou C-S, Kombaté K, Mouzou T, Tchangai-Walla K. Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique à Lomé (Togo). Profil évolutif et étiologique de 40 cas. *Ann Dermatol Venerol* 2005 ;132 :531-4
- 11- Pitché P, Mouzou T, Padonou C, Tchangai-Walla K. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after intake of rifampicin-isoniazid: report of 8 cases in HIV-infected patients in Togo. *Med Trop* 2005;65:359-62