

LES TOXIDERMIES À LA THIOACETAZONE (TB1)

NDIAYE B., DIENG MT., CAMARA C.

RESUME

La Thioacétazone est un tuberculostatique utilisé dans la plupart des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose des pays du tiers monde principalement à cause de son modeste coût. Sa mauvaise tolérance cutanée et hématologique a déjà été rapportée. Nous avons alors procédé en une étude rétrospective de 1980 à 1997 consistant à colliger tous les cas de toxidermie à la thioacétazone (TB1) au Sénégal.

Nous avons observé 50 cas de toxidermies au TB1, ce qui correspond à plus de 30 % de toutes les toxidermies observées dans notre service pendant la même durée. Elles se répartissaient en vingt cinq cas de syndrome de STEVEN-JOHNSON dont l'évolution s'est faite vers le décès dans 4 cas (10 %) et 23 cas de syndrome de LYELL ayant évolué vers le décès dans 16 cas (70 %). Les 2 autres cas étaient une érythrodermie et une forme lichénoïde. La mortalité globale dans notre série était de 40 % faisant de ces toxidermies la première cause de décès dans notre service.

Nous insistons sur la gravité et la fréquence des toxidermies imputables à ce médicament et préconisons le retrait de ce médicament dans le programme national de lutte contre la tuberculose.

Mots-Clés : Thioacétazone (TB1) - Lyell - Steven-Johnson

INTRODUCTION

Les toxidermies sont l'ensemble des effets secondaires cutanés des médicaments introduits dans l'organisme par voie générale. Elles sont très nombreuses mais les formes les plus graves sont le syndrome de LYELL et le syndrome de STEVEN JOHNSON. En effet le syndrome de LYELL, mortel dans environ 30 % des cas (1), alors que le syndrome de STEVEN est certes moins mortel (5 %) (2), mais peut déterminer des séquelles ophtalmologiques et gynéco-

logiques assez graves.

La tuberculose sévit à l'état endémo-épidémique dans les pays du tiers monde. L'avènement de l'infection par le VIH est venu aggraver cette situation, avec une explosion de la maladie tuberculeuse, toutes localisations confondues. Des protocoles thérapeutiques très efficaces existent actuellement. Dans les pays du tiers monde, la nécessité de traiter le plus de malade possible à moindre coût a amené les autorités médicales à promouvoir une large utilisation du TB1. Il s'agit d'un tuberculostatique dont la mauvaise tolérance hématologique et surtout cutanée empêche son utilisation dans les pays du nord. Au Sénégal, en 1978, NDIAYE et coll (3) avaient déjà attiré l'attention sur la fréquence et la gravité des toxidermies imputables à cette drogue. Nous rapportons, à travers cette étude rétrospective, les principales toxidermies imputables au TB1 après 17 ans d'utilisation au Sénégal.

MALADES ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 17 ans de 1980 à 1997. Nous avons systématiquement revu tous les dossiers de malades hospitalisés pour une toxidermie. L'âge, le sexe, le type de toxidermie, les pathologies associées et l'évolution avaient été précisés pour chaque malade. Depuis 1986 tous les malades atteints de tuberculose sont systématiquement testés au VIH.

L'imputabilité du TB1 a été établie en utilisant les critères d'imputabilité classiques. Les malades étaient considérés comme syndrome de LYELL si le décollement cutané était supérieur à 30 % de la surface corporelle et STEVEN JOHNSON si celui-ci était inférieur à 10 % (4).

Le traitement avait comporté des mesures symptomatiques de réanimation et une antibiothérapie surtout guidée par le moment de survenue des complications infectieuses. Les infections de la première semaine étaient traitées par des antibiotiques antistaphylococciques et celles de la deuxième par des antibiotiques dirigés contre les bacilles gram négatifs.

RESULTATS

Pendant la période considérée, 50 malades présentant des tableaux de toxidermies tous imputables au TB1 avaient été hospitalisés. L'âge des malades variait entre 21 et 60 ans, le sex-ratio était de une femme pour 4 hommes. Ils avaient tous reçus du TB1 pour traiter une tuberculose pulmonaire encore évolutive au moment de survenue de l'accident médicamenteux. Dans 4 cas, une infection par le VIH était associée. La responsabilité du TB1 a pu être établie en utilisant les critères à la fois intrinsèques et extrinsèques. Dans la plupart des cas, les lésions étaient apparues entre 1 et 3 semaines après le début de la prise du médicament, ailleurs il s'agissait de formes retardées pouvant aller jusqu'à 120 jours après l'introduction du médicament. Le TB1 étant parfois associé à d'autres médicaments, c'est surtout les critères extrinsèques qui nous avaient permis d'innocenter les autres drogues qui l'accompagnaient ; de plus dans les cas à évolution favorable, ces autres drogues avaient été poursuivies sans inconvénients. Il s'agissait de tableaux toujours graves pour lesquels les malades étaient toujours hospitalisés. Ils se répartissaient en :

- **Syndrome de STEVEN-JOHNSON : Vingt cinq cas.** Ils se caractérisaient par des décollements cutanés inférieurs à 10 % de la surface corporelle et une atteinte pluriorificielle. Dans 4 cas, l'évolution s'était faite vers le décès respectivement dans des délais variant entre 1 et 30 jours ; correspondant à 6 % des cas de Steven-Johnson et 10 % de toutes les toxidermies de notre série. Les causes de décès étaient souvent intriquées (complications infectieuses, maladie tuberculeuse encore évolutive). Dans les autres cas des séquelles graves en particulier oculaires, ayant abouti à la cécité ont été observés.
- **Syndromes de LYELL : Vingt trois cas** de syndrome de LYELL avec des décollements cutanés très souvent supérieurs à 50 % de la surface corporelle, une atteinte pluriorificielle et un retentissement important sur l'état général. L'évolution s'était faite vers le décès dans 16 cas dans des délais variant entre 1 et 11 jours ; correspondant à 70 % des cas de LYELL et 32 % de toutes les toxidermies de notre série. Les décès précoces étaient souvent dus aux complications hypovolémiques en particulier le collapsus cardiovasculaire. Les complications infectieuses étaient la cause des décès tardifs. Dans 3 cas, des séquelles ophtalmolo-

giques importantes, ayant conduit à la cécité dans un des cas, avaient été observés.

D'autres tableaux cliniques avaient été observés. Il s'agissait d'un cas d'érythrodermie exfoliative sèche et d'un cas de type lichénoïde.

La mortalité globale dans notre série était de 40 % et ce malgré les traitements symptomatiques qui avaient été mis en route. La majorité des décès était survenue dans les syndromes de LYELL qui à lui seul était responsable d'environ 80 % de tous les décès. La durée moyenne d'hospitalisation pour les cas à évolution favorable était de 20 jours.

Tableau récapitulatif des toxidermies au TB 1 et des décès

Cas	Lyell	SJS	Erythrodermie	Lichénoïde
50	23 (48 %)	25 (50 %)	1	1
HIV+ (4)	2	2	-	-
Décès 20	16 (80 %)	4 (20 %)	0	0

COMMENTAIRES

Nous avons observé en 17 ans, 50 cas de toxidermies graves à type de syndrome de STEVEN-JOHNSON (25 cas, 50 %) et syndrome de LYELL (23 cas, 46 %) dans lesquels la responsabilité du TB1 a pu être établie sur la base de critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque (5). La gravité de ces tableaux cliniques est attestée par la mortalité élevée à 40 % dans notre série avec la responsabilité du syndrome de LYELL dans environ 80 % des cas de décès. La mortalité est de 70 % des cas de LYELL et de 20 % dans le syndrome de STEVEN-JOHNSON. Cette mortalité est largement supérieure à celles de 30 % et de 5% respectivement dans le syndrome de LYELL et syndrome de STEVEN-JOHNSON rapportées dans la littérature (1, 2)

Le TB1 est responsable de 12,2 % de toutes les toxidermies répertoriées dans le service pendant la période de l'étude. La fréquence des toxidermies au TB1 est diversement appréciée en fonction des zones géographiques. Au Sénégal, SARRAT (6), l'avait d'abord estimée à 19 %, ce taux étant relativement plus faible que dans la plupart des pays cités par MILLER (7). Dans notre service, la première étude rétrospective datant de 1972 avait répertorié 12 cas d'accidents cutanés graves ayant nécessité une hospitalisation de plus d'un mois. Dans notre série, la fréquence des toxidermies est sans doute majorée par l'existence des

cas sur un terrain d'infection à VIH En effet, plusieurs travaux ont montré la plus grande fréquence des toxidermies sur ce terrain.

Dans différents pays comme en Afrique Orientale, en République Tchèque et en Slovaquie, à Madras, à Hong Kong, au Maroc, au Soudan, en Namibie, la fréquence des réactions cutanées à la thioacétazone ayant entraîné une interruption même momentanée de la drogue au cours des enquêtes est estimée respectivement à 1,6 %, 9 %, 5,3 %, 26 %, 3,8 %, 23 %, avec une fréquence globale estimée à 4,8 %. Dans ces différentes études, les principales réactions cutanées étaient : la dermite exfoliatrice (9, 10, 11, 5), les toxidermies bulleuses (12, 13, 9, 10) plus ou moins sévères allant de l'érythème polymorphe au syndrome de LYELL. Une étude déjà réalisée dans le service a permis d'établir les principales causes de décès en dermatologie. Celle-ci a montré que les malades meurent essentiellement par des toxidermies de types LYELL ou STEVEN-JOHNSON car ces 2 toxidermies sont responsables d'environ 40 % de tous les décès survenus dans notre service (14). La tuberculose encore évolutive au moment de l'accident médica-

menteux, l'infection à VIH associée dans certains rendent compte de l'importance de la mortalité dans notre série.

L'évolution souvent mortelle (40 %), les séquelles ophtalmologiques souvent lourdes, la longue durée d'hospitalisation, l'évolutivité de la tuberculose lors de la survenue de l'accident médicamenteux font que le rapport bénéfice risque est très mauvais pour le TB1. En effet il s'agit d'un antituberculeux mineur bactériostatique (15, 16) et possédant d'autres effets secondaires. C'est la raison pour laquelle il n'est plus utilisé dans les pays développés et nous réitérons notre proposition de retirer ce médicament du protocole national antituberculeux même si le coût est relativement modeste. En effet une étude (3) menée dans le service avait déjà tiré sur la sonnette d'alarme sur la gravité des toxidermies induites par ce dernier. L'explosion de tuberculose en rapport avec l'avènement du VIH risque certainement d'aggraver cette situation.

Notre étude montre une fois de plus la gravité des accidents cutanés imputables au TB1 ; gravité d'autant regrettable que le médicament responsable est reconnu comme un antituberculeux mineur même si son coût est modeste.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - REVUZ J., PENSO D., ROUJEAU J.C., et al.
Toxic Epidermal Necrolysis : Clinical findings and prognosis in 87 patients.
Arch. Dermatol. 1987/ 123 : 1160-5
- 2 - SCÖPF E., STÜHMER A., RZANY B., VICTOR N., ZENTGRAF R., KAPP J.F. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens Johnson syndrome : An epidemiologic study from West Germany.
Arch- Dermatol. 1991 ; 127 : 839-42
- 3 - STROBEL M., NDIAYE B., MARCHAND J.P., JOVET J.C.
Toxidermies à la Thioacétazone
Rev. Fr. Mal. Resp. Fra.19719, 7 : 467-470
- 4 - BASTUJI-GARIN S., RZANY B., STERN R.S., SHEAR N.H., NALDI L., ROUJEAU J.C.
Clinical classification of case of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome and erythema multiforme.
Arch. dermatol. 1993 , 129 : 92-6
- 5 - BEGAUD B., BOISSEAU A., ALBIN H., DANEOMAU J.
Imputabilité des effets indésirables des médicaments : Etude de 194 observations.
Thérapie 1978,33 : 383-9
- 6 - SARRAT H
Infections à mycobactérie au Sénégal.
Mémoire Int. Past. Dakar 1970, 210P Roneo
- 7 - MILLER
A second international cooperative investigation into Thioacetazone : side effects; Part I, Part II, Bull. OMS., 1970, 43 : 107 1972,47 : 211.
- 8 - SAIAG P., CAUMES E., CHOSIDOW O., REVUZ J., ROUJEAU J.C.
Drug induced toxic epidermal necrolysis (Lyell) in patients infected with the human immunodeficiency virus
J. AM. Acad. Dermatol. 1992 26 : 567-74
- 9 - MEYLER L
Side effects of drugs
Vol. 5 Experta Medica, Amsterdam 1968
- 10 - MEYLER L., HEIRHEIMER A
Side effects of drugs
Vol 6 Experta Medica, Amsterdam 1968
- 11 - NARANG R. K.
Isoniazid and thioacétazone in pulmonary tuberculosis.
Indian Pract., 1969, 22 : 5,261
- 12 - HARLAND K D.
Steven-Johnson's syndrome in two patients undergoing treatment with thioacetazone
Tubercule.1962 ; 43 : 189
- 13 - KANWARA. J. , SINGH. O.P.
Toxic epidermal necrolysis. Durg induced.
Indian J. Dem., 1976, 21 : 73
- 14 - KANE S.
Etude de la mortalité dans le service de dermatologie du C.H.U Aristide Le Dantec.
Thèse Médecine Dakar, 1993, (36), 23.
- 15 - DICKINSON J.M. AND MATCHISON D.A.
Short-term intermittent chemotherapy of experimental tuberculosis in guinea-pig.
Tubercle; Lond 1966. 47 : 381-393
- 16 - DICKINSON J.M. and MATCHISON D. A.
Short-term intermittent chemotherapy of experimental tuberculosis in guinea-pig.
Tubercle ; Lond 1966. 47 : 381-393.