



Article Original

Ototoxicité des Médicaments Antituberculeux de Deuxième Ligne, Une Complication Préoccupante à Brazzaville : A Propos de 71 Cas

Ototoxicity of Second-Line Anti-Tuberculosis Drugs in Brazzaville: a Concerning Complication: A Study of 71 Cases

Tsierie-Tsoba A¹, Otuana Dzon HB², Ondzotto GW¹, Okemba Itoua IW¹, Nguoni GC¹, Itié-É-Odzili FA¹, Ondzotto G¹

Affiliations

1. Service d'ORL-CCF, centre hospitalier universitaire de Brazzaville
2. Service d'ORL-CCF, hôpital de référence de Talangai

Auteur correspondant

Auguste Tsierie-Tsoba, Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale, Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville, Faculté des sciences de la Santé, Université Marien Ngouabi, Brazzaville, Congo
Tel: 00242 06 545 62 53
Email: tsierieauguste@gmail.com

Mots clés : ototoxicité ; antituberculeux ; tuberculose résistante ; Brazzaville.

Key words: ototoxicity; antituberculosis; resistant tuberculosis; Brazzaville.



RÉSUMÉ

Introduction. L'ototoxicité imputable au traitement antituberculeux de deuxième ligne représente un problème majeur de santé publique du fait de la surdité qui en découle. Le but de ce travail était d'en décrire les caractéristiques épidémiologiques et audiométriques. **Méthodologie.** Il s'agissait d'une étude descriptive et transversale de 10 mois menée dans les services d'ORL de l'hôpital de référence de Talangai et du centre hospitalier universitaire de Brazzaville. La population d'étude était constituée des patients atteints de tuberculose multi-résistante, traités par les médicaments antituberculeux de deuxième ligne et orientés dans les services d'ORL pour la prise en charge des troubles auditifs. **Résultats.** sur un total de 89 patients suivis pour tuberculose multi-résistante, 71 d'entre eux (79,8%) présentaient une ototoxicité médicamenteuse. Le ratio était de 2,08 en faveur des hommes avec une moyenne d'âge de 35,58 ans. Le diabète sucré (5,7%) ainsi que l'immunodépression au VIH (16,8%) étaient les principaux antécédents. Il s'agissait d'une hypoacousie bilatérale (91,5%) et des acouphènes isolés (8,5%) dont l'audiométrie avait mis en une surdité neurosensorielle de degré variable (légère, modérée et sévère). Les principaux médicaments antituberculeux utilisés s'étaient soit l'Amikacine, soit la Kanamycine dont la toxicité était sévère au-delà de 3 mois (P=0,09). La surdité était sévère chez les patients diabétiques et immunodéprimés au VIH (22,5%), alors qu'elle était légère chez les patients n'ayant aucun antécédent pathologique (p=0,001). Seuls 20% des patients avaient honoré la prescription de prothèses auditives. **Conclusion.** l'ototoxicité par les médicaments antituberculeux de deuxième ligne reste une complication préoccupante. Elle est précoce, de degré variable et aggravée soit par la co-infection au VIH ou par le diabète.

ABSTRACT

Introduction. Ototoxicity resulting from second-line antituberculosis treatment represents a major public health problem due to the resulting deafness. The aim of this study was to describe the epidemiological, clinical, and audiological characteristics. **Methodology.** This was a descriptive and cross-sectional study conducted over a 10-month period at the ENT departments of the Talangai reference hospital and the Brazzaville university hospital center. The study population consisted of patients with multi-drug-resistant tuberculosis, treated with second-line antituberculosis drugs and referred to the ENT departments for the management of auditory disorders. **Results.** Out of a total of 89 patients followed for multi-drug-resistant tuberculosis, 71 (79.8%) had drug-induced ototoxicity. The male-to-female ratio was 2.08, with a mean age of 35.58 years. Diabetes (5.7%) and HIV-related immunosuppression (16.8%) were the main comorbidities. Bilateral hearing loss (91.5%) and isolated tinnitus (8.5%) were observed, with audiometry showing varying degrees of sensorineural hearing loss (mild, moderate, and severe). The main antituberculosis drugs used were either Amikacin or Kanamycin, with toxicity increasing after 3 months (P=0.09). Hearing loss was severe in diabetic and HIV-immunosuppressed patients (22.5%), while it was mild in patients with no pathological history (p=0.001). Only 20% of the patients had complied with the prescription for hearing aids. **Conclusion.** Ototoxicity caused by second-line antituberculosis drugs remains a concerning complication. It is early-onset, of variable degree, and exacerbated by HIV coinfection or diabetes.

INTRODUCTION

L'ototoxicité médicamenteuse est caractérisée par un ensemble de signes et symptômes neurosensoriels dont les troubles d'audition et/ou de déséquilibre corporel en sont les principales manifestations [1]. Quelle que soit la

molécule en cause la surdité qui en découle représente un problème majeur de santé publique [2,3].

POUR LES LECTEURS PRESSÉS**Ce qui est connu du sujet**

L'ototoxicité imputable au traitement antituberculeux de deuxième ligne représente un problème majeur de santé publique du fait de la surdité qui en découle

La question abordée dans cette étude

Ototoxicité des médicaments antituberculeux de deuxième ligne à Brazzaville

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. L'ototoxicité médicamenteuse a été retrouvée chez 79,8% des personnes.
2. L'amikacine, et la kanamycine avaient une toxicité sévère au-delà de 3 mois (P=0,09).
3. La surdité était sévère chez les patients diabétiques et immunodéprimés au VIH (22,5%).
4. Seuls 20% des patients ont pu se procurer une prothèse auditive.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Mener des études pour réduire la fréquence et la sévérité de l'ototoxicité du traitement antituberculeux de deuxième ligne et subventionner l'acquisition des prothèses auditives.

En 2005 l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime à plus de 278 millions de personnes au monde souffrant de déficience auditive dont 80% vivaient dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [4]. C'est le cas de nombreux pays africains où l'usage de médicaments ototoxiques tels que les aminoglycosides indiqués dans le traitement des formes résistantes de la tuberculose seraient à l'origine d'une surdité neurosensorielle [5,6,7]. Au Congo certains auteurs ont rapporté diverses complications dues aux aminoglycosides dans le traitement des formes résistantes ou multirésistantes de la tuberculose sans mentionner les caractéristiques des troubles audio-vestibulaires chez les patients [8]. Cependant cette ototoxicité médicamenteuse de plus en plus diagnostiquée dans les services d'ORL de la ville de Brazzaville devient préoccupante et risquerai d'entraver l'observance thérapeutique en l'absence de prise en charge adéquate et précoce. L'objectif de ce travail était d'étudier les caractéristiques épidémiocliniques et audiométriques de l'ototoxicité par les médicaments antituberculeux de deuxième ligne afin de pouvoir organiser une prise en charge globale des patients atteints de tuberculose résistante ou multirésistante à Brazzaville.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude descriptive et transversale menée dans les services d'ORL-CCF de l'hôpital de référence de Talangaï et du centre hospitalier universitaire de Brazzaville pendant une période de 3 ans (01 janvier 2020 au 31 décembre 2022). Les patients inclus à cette étude étaient ceux atteints de tuberculose multi-résistante, suivis au centre antituberculeux de Brazzaville et traités par les médicaments antituberculeux de deuxième ligne. Il s'agissait des patients ayant présenté au cours du traitement des troubles auditifs et adressés en consultation ORL pour y subir une série d'explorations fonctionnelles auditives, notamment l'audiométrie tonale et l'impédancemétrie. L'impédancemétrie comprenant

l'étude des réflexes stapédiens visait la recherche d'un phénomène de recrutement traduisant l'atteinte des cellules ciliées. Cependant l'audiométrie tonale venait confirmer le diagnostic d'une ototoxicité médicamenteuse par l'existence d'une surdité neurosensorielle bilatérale et symétrique. Les patients présentant une otite moyenne ou une surdité antérieure au traitement antituberculeux n'étaient pas inclus. Les paramètres étudiés étaient épidémiologiques (fréquence, âge, sexe), cliniques (antécédents, signes fonctionnels, type de tuberculose), audiométriques (degré de surdité, réflexes stapédiens) et thérapeutiques (médicaments antituberculeux, durée de traitement). La saisie et l'analyse des données étaient faites à l'aide du logiciel Epi info version 15.5. La comparaison des variables quantitatives était faite par le test de Student et le seuil de significativité était fixé à $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Sur un total de 89 patients suivis pour tuberculose multi-résistante, 71 d'entre eux (79,8%) présentaient une ototoxicité médicamenteuse. Il s'agissait de 48 hommes (67,7%) et 23 femmes (32,3%) pour un ratio était de 2,08, la moyenne d'âge était de 35,58 ans (extrêmes : 17 et 78 ans) (tableau I).

Tableau I : sexe et âge des patients N=89

Age (an)	Sexe		Total
	Masculin	Féminin	
< 19	5	3	8
20 - 39	21	11	32
40 -59	18	7	25
≥ 60	4	2	6
Total	48	23	71

Le diabète sucré (5,7%) ainsi que l'immunodépression au VIH (16,8%) étaient les principaux antécédents. L'expression clinique était bipolaire caractérisée par une hypoacousie bilatérale (91,5%) ou des acouphènes isolés (8,5%) dont l'audiométrie tonale liminaire avait mis en évidence une surdité neurosensorielle ou perceptionnelle de degré variable : légère (61,1%), modérée (24%) et sévère (9,9%). Les réflexes stapédiens étaient absents chez tous les patients traduisant une atteinte endocochléaire. Tous les patients étaient traités par les médicaments antituberculeux de deuxième ligne selon l'un ou l'autre des protocoles comprenant chacun soit l'Amikacine (n=24 ; 33,8%), soit la Kanamycine (n=47 ; 66,2%) à la dose de 15-20mg/kg de poids corporel et ce pour un délai moyen de 3 mois et 11 jours de traitement (extrêmes : 1 et 6 mois) (figure 1).



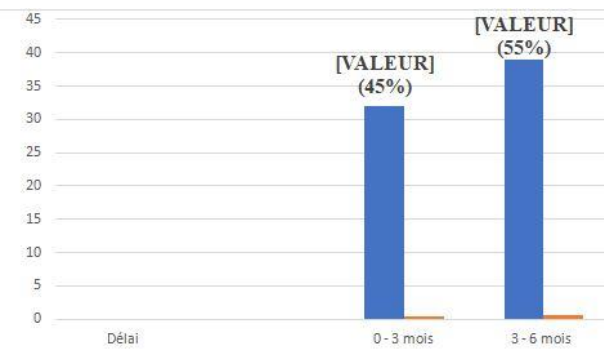


Fig 1. Délai de traitement

La surdité était sévère chez les patients diabétiques et immunodéprimés au VIH (22,5%), alors qu'elle était légère chez les patients n'ayant aucun antécédent pathologique (p=0,001), et ce d'autant plus sévère au-delà d'un délai de 3 mois de traitement (p=0,09) (tableaux II et III).

Tableau II : degré de surdité et antécédents des patients. N=89

Surdité	Antécédents			Total	P
	HIV	Diabète	Sans ATCD		
SPL	0	0	55	55	
SPM	0	0	0	0	
SPS	12	4	0	16	
Total	12	4	55	71	0,001

ATCD : antécédents , SPL : surdité de perception légère ; SPM : surdité de perception modérée ;SPS : surdité de perception sévère

Tableau III : degré de surdité et délai de consultation. N=89

Surdité	Délai		Total	P
	< 3 mois	3-6 mois		
SPL	8	0	8	
SPM	8	8	16	
SPS	16	31	47	0,09
Total	32	39	71	

Seuls 20% des patients avaient honoré la prescription de prothèses auditives et le reste (80%) étaient perdus de vue.

DISCUSSION

La prévalence de l'ototoxicité par les aminoglycosides utilisés contre les formes résistantes de la tuberculose est élevée (79,8%) à Brazzaville. Si pour Olusola et al au Nigéria cette prévalence est de 63,8% [9], cependant Chawangwa au Botswana et Van Altena aux USA rapportent respectivement des prévalences de 87% et 71% visiblement élevés [10,11]. Ainsi dans un groupe de patients traités par des antituberculeux de seconde ligne, la surdité par ototoxicité médicamenteuse n'est presque jamais négligeable et devrait attirer l'attention particulièrement des médecins pneumologues en charge du traitement antituberculeux mais aussi des médecins ORL en charge des questions d'audition chez tous les patients. La plupart d'auteurs ayant traité les questions d'ototoxicité chez les patients traités par les antituberculeux de deuxième ligne rapportent à propos de l'âge et du sexe les résultats quasiment similaires malgré

des petites différences mais sans controverse. C'est le cas de Evans et al, Olusola et al qui rapportent des ratios respectivement de 1,27 et 1,9 en faveur des hommes [12, 13]. La coinfection au VIH constatée dans cette étude paraît plus petite que celle rapportée par plusieurs auteurs aussi bien en Afrique qu'en Occident, cependant tous ces auteurs convergent à l'idée selon laquelle le VIH pourrait avoir des effets délétères directement sur le nerf auditif et capable d'aggraver la surdité induite par certains médicaments comme le soulignent les résultats d'une étude à Brazzaville [14]. D'autres auteurs à l'instar de Evans en Netherland, Poka-Mayap au Cameroun et Paz à Strasbourg (France) rapportent respectivement des séroprévalences plus élevées respectivement de 46%, 22,8% et 18,2% [12,15,16]. Cette comorbidité amène certains auteurs à rapporter que l'infection à VIH pourrait être un facteur de mal observance thérapeutique ou limitant les posologies des antituberculeux de deuxième ligne dans le souci de prévenir la surdité qui constitue en elle seule une source de dépression pouvant conduire au suicide des patients [14]. Le diabète en tant que maladie chronique entrainerait des microangiopathies qui n'épargnent pas l'oreille interne et ses structures vasculo-nerveuses. C'est ainsi que Vishal et al, et Irahali et al rapportent dans leurs différentes études que le diabète serait un facteur de risque de la surdité par atteinte de la conduction osseuse sur toutes les fréquences [6, 17]. Ainsi il serait judicieux de faire de l'audiométrie tonale liminaire et du dosage de la glycémie des impératives périodiques chez les patients traités par les médicaments antituberculeux de deuxième ligne. Si l'hypoacousie bilatérale et les acouphènes étaient les principaux symptômes de cette ototoxicité dans la présente série, cependant aucun signe neuro-vestibulaire n'a été constaté (vertige périphérique, nystagmus ou une ataxie). Il semblerait alors que les antituberculeux dans leur dose utilisée en deuxième ligne ne soient pas responsable de vestibulo-toxicité. La Kanamycine et l'Amikacine étaient toutes ototoxiques à la dose de 15-20mg/kg de poids corporel comme le rapportent d'autres auteurs pour les doses variant entre 15-18mg/kg avec une moyenne de 400mg par jour [9,10]. Cependant Van Altena et al rapportent que même pour des petites doses d'Amikacine (6 à 7mg/kg) certains patients présenteraient des effets cochléaires [11]. La prise en charge ORL de cette ototoxicité nécessite un appareillage surtout dans les formes modérées à sévères de la surdité. Cependant seuls 20% des patients avaient pu honorer l'ordonnance des prothèses auditives car elle a un coup financier qui ne permet pas toujours aux patients déjà souffrants de la tuberculose résistante de s'en approprier.

CONCLUSION

L'ototoxicité par les médicaments antituberculeux de deuxième ligne reste une complication préoccupante. Elle est précoce, de degré variable et aggravée soit par la coinfection au VIH ou par le diabète qui sont tous deux des facteurs de risque de surdité. Bien-que l'appareillage auditif soit le seul moyen de prise en charge, cependant cela a un coût financier ne permettant pas à tous les patients de s'en approprier.

CONFLITS D'INTERET

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

- Titre et introduction : Otouana Dzon HB
- Patients, méthodes et résultats: Otouana Dzon HB, Ngouoni GC, Tsierie-Tsoba A
- Discussion et références: Otouana Dzon HB, Ondzotto GW, Ngouoni GC, Itié-Odzili FA, Ondzotto G.

REMERCIEMENTS

Les auteurs expriment toute leur reconnaissance au Professeur ONDZOTTO Gontran qui n'a amenagé aucun effort à apporter des riches contributions pour l'amélioration de ce travail.

RÉFÉRENCES

- 1- Bakhos D, Aussedat C, Legris E, Aoustin JM, Nevoux J. Les surdités de l'adulte : vers de nouveaux paradigmes. *Presse Med.* 2017 ; tome xx, n°x : 1-10 p.
- 2- Rodenburg-Vlot MB, Ruytjens L, Ootenbrink R, Goedegebuere A, Van der Schroell MP. Systematic review: incidence and course of hearing loss caused by bacterial meningitidis: in search of an optimal timed audiological follow-up. *Otol Neurotol.* 2016 ;37 : 1-8.
- 3- Moser T, Starr A. Auditory neuropathy neural and synaptic mechanism. *Nat Rev Neurol.* 2016 ; 12 : 135-49.
- 4- Poumale F, Gamba EP, Nali MN. Dépistage de surdité dans les écoles fondamentales de la ville de BANGUI. *J. Tun ORL.* 2012 ; 28 : 18-22.
- 5- Crundwell G, Gomersall P, Bagueley DM. Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: a review. *Int J Audiol.* 2016; 55: 65-74.
- 6- Vishal S, Sanjeev B, Bhimsain V, Ravinder S, Surinderpal S. [Audiological evaluation of patients taking kanamycin for multidrug resistant tuberculosis.](#) *Iran J Otorhinolaryngol.* 2016; 28(86): 203-208.
- 7- Ouédraogo SM, Sondo KA, Ouédraogo AR, Ouédraogo G, Badoum G, Boncoungou K, Bambara AT et al. État des lieux sur la tolérance du traitement de la tuberculose multi résistante (BURKINA FASO). *Mali Med.* 2016 ; 20 (3) : 30-36.
- 8- Okemba-okombi H, Ossibi-Ibara BR, Illoye-Ayet M, Bopaka RG, Bemba ELP, Ossale-Abaka KB et al. Facteurs inhérents à l'observance du traitement antituberculeux au centre antituberculeux de Brazzaville. *Rev. Pneumol Trop* 2017 ; 27 : 29-33.
- 9- Olusola AS, Olufunlola BA, Oluwatosin Adebola S, Modupe Oladeji S, Olugbemiga Adedeji T. Clinical predictors of aminoglycoside-induced ototoxicity in drug-resistant Tuberculosis patients on intensive therapy. *Elsevier* 2016 ; 1-7.
- 10- Chawangwa Modongo, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Tawanda Gumbo JS. Amikacin Concentrations Predictive of Ototoxicity in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. *AAC* 2015; 59(10): 1-7.
- 11- Altena RV, Dijkstra A, Van der Meer ME, Howard B, Kosterink JG, Van Soolingen M, Van der Werf B, Alffenaar JW. Reduced Chance of Hearing Loss Associated with Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *American society for microbiology* 2017 ; 61(3) : 1-10.
- 12- Evans L, Sagwa, Nunurai R, Mavhunga F, Rennie T, Hubert GM, Leufkens K, Teeuwisse M. Comparing amikacin and kanamycin-induced hearing loss in multidrug-resistant tuberculosis treatment under programmatic conditions in a Namibian retrospective cohort. *BMC* 2015 ; 16-36.
- 13- Olusola Ayodele S, Olugbemiga Adedeji T, Olufunlola Adefuye B, Oladeji SM. Vestibulo-otologic Events in Drug-resistant Tuberculosis Patients on Medications. *BJMMR* 2016 14(7) : 1-8.
- 14- Otouana Dzon HB, Ngouoni GC, Tserie-Tsoba A, Aloumba GA, Itiere Odzili FA, Ondzotto G et al. Étude de la surdité chez les patients infectés par le VIH à Brazzaville. *Health Sci.* 2019 ; 20 (4) : 33-35.
- 15- Poka-Mayap V, Balkissou DA, Pefura-Yone EW, Kuaban C. Ototoxicité liée à la Kanamycine au cours du traitement de la tuberculose. *Elsevier* 2020 ; 37 : 369-375.
- 16- Paz M, Argemi X, Schramm F, Mielcarek M, Kassegne L, Hansmann Y, Fraisse P. Tuberculose : une prise en charge qui pèse lourd aux hôpitaux universitaires de Strasbourg. 2019 ; 36 : 1011-1018.
- 17- Irahali AC. Profil audiométrique du sujet camerounais diabétique de type 2 à Yaoundé. *Health Sci* 2015 ; 1-7.