

## VISION DE COULEURS DES PATIENTS SOUS ANTITUBERCULEUX À L'HÔPITAL JAMOT DE YAOUNDÉ.

COLOR VISION IN PATIENTS ON ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS AT JAMOT HOSPITAL IN YAOUNDÉ.

KOKI G<sup>1</sup>, EKOUMELON A<sup>1</sup>, ABOUBAKAR H<sup>2</sup>, EPÉE E<sup>1</sup>, EBANA MVOGO C<sup>1</sup>

1- Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I

2- Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Université de Douala

Correspondant : KOKI Godefroy /E-mail : kok2002g@yahoo.fr

Conflicts d'intérêt : Aucun

### RÉSUMÉ

**Introduction:** la tuberculose est une maladie infectieuse curable par un traitement antibiotique bien conduit dont les effets iatrogènes sont bien connus et décrits. La recherche de ces derniers dans notre milieu a motivé cette étude dont le but était de déterminer le profil de la vision des couleurs chez le patient adulte sous antituberculeux.

**Patients et méthode:** nous avons mené une étude transversale et descriptive de Mai à Juillet 2015 à l'Hôpital Jamot de Yaoundé. Tous les patients adultes tuberculeux, non multi résistants et sous traitement depuis au moins 10 jours étaient inclus. Ils ont tous bénéficié d'un examen clinique ophtalmologique complet avant d'être soumis au test de vision des couleurs de type FarnsworthMunsell 100 Hue.

**Résultats :** au total 73 patients (soit 146 yeux) tuberculeux sous traitement ont été retenus. Ils étaient 43 hommes (58,9%) et 30 femmes (41,1%), soit un sex ratio de 1,43. L'âge moyen était de 31,36 ±10,6 ans avec des extrêmes de 15 et 56 ans. La tranche d'âge

la plus représentée était celle de 15 à 30 ans (56,2%). Soixante-cinq patients (89,0%) présentaient une tuberculose pulmonaire. Soixante-deux patients (84,9%) étaient sous protocole 2RHZE/4RH contre 11 (15,1%) sous 2RHZES/1RHZE/5RHE. La dyschromatopsie était présente dans 38 yeux de 19 patients (26%). Les dyschromatopsies d'axe bleu-jaune étaient les plus fréquentes (84,5%). La moitié des patients de 45 ans et plus (50%) présentaient une dyschromatopsie. La dyschromatopsie était présente chez 53,3% de patients porteur du VIH. Plus de la moitié (64%) de patients sous 2RHZES/1RHZE/5RHE présentaient une dyschromatopsie contre 19% de ceux sous 2RHZE/4RH.

**Discussion/Conclusion:** la dyschromatopsie est fréquente chez le patient sous antituberculeux. Le type bleu-jaune est prédominant. Le test de vision des couleurs doit être systématique avant la mise sous traitement antituberculeux et au cours du suivi thérapeutique.

**Mots-clés:** ANTITUBERCULEUX; DYSCHROMATOPSIE; CAMEROUN.

### ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis is an infectious disease curable by well-conducted antibiotic treatment, the iatrogenic effects of which are well known and described. The search for these iatrogenic effects in our environment motivated this study. The aim of this study was to determine the profile of color vision in adult patients on anti-tuberculosis drugs.

**Patients and method:** We carried out a cross-sectional and descriptive study from May to July 2015 at Jamot Hospital in Yaoundé. All adult tuberculosis patients, not multi-resistant and under treatment for at least 10 days were included. They all underwent a complete clinical ophthalmological examination before being subjected to the FarnsworthMunsell 100 Hue type color vision test.

**Results:** A total of 73 patients (146 eyes) with tuberculosis under treatment were selected. They were 43 men (58.9%) and 30 women (41.1%), that is a sex ratio of 1.43. The average age was 31.36 ±10.6 years with extremes of 15 and 56 years. The most represented age group was that of 15 to 30 years (56.2%). Sixty-five patients (89.0%) presented with pulmonary tuberculosis. Sixty-two patients (84.9%) were on the 2RHZE/4RH protocol versus 11 (15.1%) on the 2RHZES/1RHZE/5RHE protocol. Dyschromatopsia was present in 38 eyes of 19 patients (26%). Blue-yellow axis dyschromatopsia was the most common (84.5%). Half of the patients aged 45 and over (50%) had dyschromatopsia. Dyschromatopsia was present in 53.3% of patients with HIV. More than half (64%) of patients on 2RHZES/1RHZE/5RHE had

*dyschromatopsia compared to 19% of those on 2RHZE/4RH.*

**Discussion/Conclusion:** *Dyschromatopsia is common in patients on anti-tuberculosis drugs. The blue-yellow type is predominant. Color vision test*

*must be systematic before starting anti-tuberculosis treatment and during therapeutic follow-up.*

**KEYWORDS:** *ANTITUBERCULOSIS DRUGS; DYSCHROMATOPSIA; CAMEROON.*

## INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse responsable de décès, classée en seconde position après le VIH qui est l'une des causes de sa recrudescence. Son incidence mondiale était estimée à 391 cas pour 100 000 habitants en 2015, avec le plus grand nombre de cas enregistré en Asie (61%) et en Afrique (26%)<sup>1</sup>.

C'est une maladie curable par un traitement antibiotique bien conduit. Ce dernier a évolué au cours des années pour aboutir à une stratégie standardisée faite de cinq molécules. Celles-ci sont actuellement considérées comme étant essentielles dans la prise en charge de cette affection. Il s'agit de l'isoniazide (H), la rifampicine (R), la streptomycine (S), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E). Les effets iatrogènes de ces antituberculeux sont bien connus et décrits<sup>2,3</sup>. L'isoniazide et l'éthambutol ont été décrits comme étant les antituberculeux pourvoyeurs de troubles de la vision des couleurs à travers des neuropathies optiques toxiques pouvant évoluer jusqu'à la cécité<sup>2-6</sup>.

## PATIENTS ET MÉTHODE

Nous avons mené une étude transversale et descriptive de Mai à Juillet 2016 au centre de traitement antituberculeux de l'Hôpital Jamot de Yaoundé (HJY). Après un consentement éclairé et signé, les patients des deux sexes âgés de 15 ans et plus, tuberculeux non multi résistants, présentant la meilleure acuité visuelle corrigée supérieure ou égale à 5/10 pour la vision de loin à l'échelle des E de Snellen et égale à P2 pour la vision de près au Parinaud lettré et/ou non lettré étaient inclus. Les patients présentant des pathologies intercurrentes étaient exclus. Un examen ophtalmologique complet com-

La névrite optique toxique rétrobulbaire liée aux antituberculeux va engendrer précocement des troubles de la vision des couleurs et cela avant l'atteinte de l'acuité visuelle. La sensation colorée étant la plus élaborée de toutes les fonctions oculaires, elle est fragile et son atteinte précoce à des stades infra cliniques nécessite un dépistage précoce. La mise en évidence d'une dyschromatopsie acquise aurait donc un intérêt dans le diagnostic de la neuropathie optique rétrobulbaire provoquée par les antituberculeux, et le pronostic des troubles visuels engendrés.

En Afrique, peu de données existent sur la vision des couleurs chez les patients sous antituberculeux. Kaimbo et al.<sup>7</sup> en 2002 en République Démocratique du Congo avaient retrouvé une dyschromatopsie chez 36% des patients tuberculeux sous éthambutol.

Au Cameroun, aucune donnée à notre connaissance n'a encore été rapportée sur la vision des couleurs chez les patients adultes sous antituberculeux. Cette étude est donc réalisée dans le but de déterminer le profil de la vision des couleurs chez les patients adultes sous antituberculeux au Cameroun.

prenant la mesure de l'acuité visuelle de loin et de près, l'examen à la lampe torche du segment antérieur, la mesure de la pression intraoculaire au tonomètre à aplanation de Perkins, l'examen du fond d'œil à l'aide d'un ophtalmoscope β HEINE 200 et le test de vision des couleurs pratiqué à la lumière du jour œil par œil étaient réalisés chez chaque patient retenu. C'est le test de classement de Farnsworth Munsell 100 Hue qui a été utilisé. Il comprend quatre planches de 85 pions de couleurs différentes numérotés de 1 à 85 au verso. Le principe du test est de classer les pions de tonalité voisine à partir d'un pion

de référence retrouvé dans chaque plumier en trois minutes.

Une fois le principe du test expliqué au patient, son œil gauche est caché et à l'aide de l'œil droit, le patient range les 85 pions, puis vis-versa. La durée du test pour chaque œil est notée. A la fin du test pour chaque œil, les pions sont retournés et notés selon l'ordre de classement établi. Les informations sur le patient (âge, sexe) ainsi que l'ordre d'arrangement des pions sont enregistrées dans un logiciel qui calcule le score d'erreur par œil et donne l'axe de sa dyschromatopsie. La classification utilisée pour déterminer l'axe et le type de dyschromatopsie était celle de Verriest de 1964 (classification des dyschromatopsies acquises)<sup>8</sup> :

- dyschromatopsies acquises de type I (protan) ont un axe de confusion rouge vert, proche du protan héréditaire
- dyschromatopsies acquises de type II (deutan) avec un axe de confusion rouge vert, proche du deutan héréditaire
- dyschromatopsies acquises de type III (bleu jaune) avec un axe de confusion de type

## RÉSULTATS

Au total, nous avons retenu 73 patients pour 146 yeux. Il y avait 43 hommes (58,9%) et 30 femmes (41,1%), soit un sex ratio de 1,43. L'âge moyen était de  $31,36 \pm 10,6$  ans avec des extrêmes de 15 et 56 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 15 à 30 ans (56,2%). Quinze patients (20,5%) étaient porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dont 8 (53%) étaient sous traitements antirétroviraux.

La tuberculose pulmonaire prédominait avec 65 (89%) cas contre 8 cas de tuberculose extra-pulmonaire (6 pleurale, 1 ganglionnaire et 1 osseuse). Soixante-deux patients (84,9%) étaient sous protocole 2RHZE/4RH et onze sous 2RHZES/1RHZE/5RHE. Plus de la moitié (58,9%) de nos patients étaient inclus pendant leurs deux premiers mois de traitement.

Dans notre série, seuls 7 patients (9,58%) se plaignaient d'une baisse de l'acuité visuelle survenue après leur mise sous traitement. Aucun patient ne se plaignait de la dyschromatopsie. Le test de vision des couleurs avait

bleu jaune subdivisé en axe tritan et tétartan - dyschromatopsies acquises de type IV (sans axe) ne présentent aucun axe identifiable.

Chaque œil de patient, en fonction du tracé de la courbe donné par le logiciel, était classé dans un type et dans un axe de dyschromatopsie. On parlait de dyschromatopsie acquise si le score total des erreurs pour l'œil était  $\geq (\text{âge} - 2) + 30$ . Si le score d'erreur était  $< 16$ , la discrimination était supérieure (forte). Lorsque le score d'erreur était compris entre [16 et 100], la discrimination était moyenne. Si le score d'erreur était  $> 100$ , la discrimination était faible. L'importance de l'anomalie dyschromatopsique était donnée en fonction de ce score et par œil.

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête, puis saisies sur support informatique et analysées à l'aide du logiciel CSPRO et Excel 2007. L'association entre variables qualitatives était faite à l'aide du test « t » de student avec un seuil de significativité  $p < 0,05$ .

mis en évidence une dyschromatopsie dans 38 yeux sur 146, soit 26% selon le tableau 1. Elle était systématiquement bilatérale. L'axe bleu-jaune tétartan au tableau 2 était le plus retrouvé, présent dans 74% d'yeux.

**Tableau I** : Prévalence de la dyschromatopsie à l'HJY

Existence d'une dyschromatopsie	Œil droit		Œil gauche	
	Effectif (n = 73)	(%)	Effectif (n = 73)	(%)
Non	54	74,0	54	74,0
Oui	19	26,0	19	26,0
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>100</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

**Tableau II** : Axe de la dyschromatopsie à l'HJY

Axe de la dyschromatopsie	Yeux avec dyschromatopsie	
	Effectif (n = 38)	(%)
Bleu-jaune tétartan	28	74
Bleu-jaune tritan	4	10,5
Deutan	4	10,5
Sans axe	2	5
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>

**Tableau III** : Facteurs associés à l'apparition d'une dyschromatopsie à l'HJY

Variable	Dyschromatopsie+	Dyschromatopsie-	p
	N (%)	N (%)	
<b>Age:</b>			
[15-30[	6 (14,6)	35 (85,4)	
[30-45[	9 (37,5)	15 (62,5)	
45 et plus	4 (50)	4 (50)	0,033
<b>VIH:</b>			
Positif	8 (53,3)	7 (46,7)	0,007
Négatif	11 (19)	47 (81)	
<b>Protocole thérapeutique:</b>			
2RHZE/4RH	12 (19,4)	50 (80,6)	
2RHZES/1RHZE/5RHE	7 (63,6)	4 (36,4)	0,002

N: effectif ; %: pourcentage ; p: p-valeur

2RHZE/4RH: 2 mois Rifampicine Isoniazide Pyrazinamide Ethambutol puis 4 mois Rifampicine Isoniazide 2RHZES/1RHZE/5RHE: 2 mois Rifampicine Isoniazide Pyrazinamide Ethambutol Streptomycine puis 1 mois

Rifampicine Isoniazide Pyrazinamide Ethambutol puis 5 mois rifampicine Isoniazide Ethambutol

Au tableau 3, quatre patients sur 8 de 45 ans et plus, soit 50% présentaient une dyschromatopsie. On y retrouvait aussi 53,3% de patients VIH positifs qui en avaient. Sept patients sur 11 sous 2RHZES/1RHZE/5RHE en avaient (63,6%) tandis que 50 (80,6%) sous 2RHZE/4RH n'en présentaient pas. Il y avait une association statistiquement significative entre l'apparition de la dyschromatopsie et l'âge élevé (p = 0,033), l'infection au VIH (p = 0,007), ou le protocole 2RHZES/1RHZE/5RHE (p = 0,002).

## DISCUSSION

Selon la littérature, la tuberculose est une pathologie de l'adulte jeune<sup>9</sup>. La moyenne d'âge de notre série était comparable à celle de nombreuses études<sup>7,10,11</sup>. Les hommes étaient plus nombreux, avec une fréquence proche de celle de Garg et al.<sup>12</sup> en Inde (61%). Par contre Kaimbo et al.<sup>7</sup> en République Démocratique du Congo avaient retrouvé autant d'hommes que de femmes.

Selon le programme national de lutte contre la tuberculose au Cameroun en 2013<sup>13</sup>, 4 patients sur 5 présentaient une tuberculose pulmonaire qu'elle soit à bacilloscopie positive ou négative. Ce résultat est proche du notre. Par ailleurs, le VIH sera noté chez 1 voire 2 patients sur 5.

La prévalence de la dyschromatopsie au tableau 1 était inférieure à celle trouvée par Kaimbo et al.<sup>7</sup> (36%) dans une population de 42 patients testés au Farnsworth-Munsell 100 Hue et Cruz et al.<sup>14</sup> aux Philippines dans une série de 64 patients (46,8%). Cependant, elle était supérieure à celle enregistrée par Garget et al.<sup>12</sup> dans une population de 64 patients (12,5%) en Inde en 2015, tandis que Kandel et al.<sup>15</sup> au Népal en 2011 dans une population de 44 patients ne trouvaient aucune atteinte de la vision des couleurs. Ces dissimilitudes peuvent s'expliquer par les méthodes différentes dans les études comparées, les tests d'examen utilisés, les protocoles de traitement antituberculeux en cours et les tailles d'échantillons retenus.

Les dyschromatopsies étaient significativement plus fréquentes chez les patients de 45 ans et plus, comparées aux autres tranches d'âge. Cruz et al.<sup>14</sup> avaient aussi observé une fréquence plus élevée des dyschromatopsies chez les personnes âgées. En effet, avec l'âge, les attributs de la sensation colorée (luminosité, tonalité, saturation) baissaient. La diminution de la discrimination de la saturation débiterait vers l'âge de 50 ans avec une accélération après 60 ans<sup>16</sup>. L'âge avancé serait donc un facteur de risque de la dyschromatopsie.

Les patients porteurs du VIH étaient plus exposés à la dyschromatopsie. D'autres auteurs<sup>17-19</sup> ont fait le même constat. Dans la littérature, il a été rapporté une atteinte inflammatoire du nerf optique par infiltration monocyttaire chez les patients porteurs du VIH. Le virus affecterait le nerf optique à travers les mécanismes immunitaires, et plus probablement par action des cytokines et des facteurs de nécrose tumorale (TNF). Les patients porteurs du VIH auraient un nerf optique plus vulnérable et donc prédisposé au développement d'une neuropathie optique toxique<sup>18,19</sup>.

Dans notre série, les dyschromatopsies d'axe bleu-jaune étaient prédominantes avec des fréquences similaires à celles de Garg et al, soit 75% d'axe bleu-jaune contre 25% d'axe rouge-vert<sup>12</sup>. D'autres auteurs avaient trouvé des fréquences plus basses<sup>7,14</sup>.

Notons par ailleurs que Polak et al.<sup>20</sup> avaient mis en évidence l'axe bleu-jaune au stade précoce de la neuropathie optique toxique à l'éthambutol et celle de l'axe rouge-vert à un stade tardif. Les variations de résultat d'une série à une autre seraient liées aux méthodes différentes dans les diverses études mais surtout aux protocoles thérapeutiques. Ces derniers dans la majorité des études, sont des associations médicamenteuses, au sein desquelles il est difficile d'établir la part liée à chaque médicament dont ceux reconnus plus toxiques sont l'éthambutol et l'isoniazide.

## CONCLUSION

La dyschromatopsie est fréquente chez le patient adulte sous antituberculeux au Cameroun. Elle est majoritairement de type bleu-jaune et tartan. La fréquence des dyschromatopsies est plus élevée chez les patients sous protocole 2RHZE/1RHZE/5RHE. L'âge et l'immunodépression au VIH influencent de manière significative l'apparition d'une dyschromatopsie. Les patients pourraient ne

Les patients sous protocole 2RHZE/1RHZE/5RHE ont présenté plus de dyschromatopsies que ceux sous protocole 2RHZE/4RH. La différence est statistiquement significative. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le protocole 2RHZE/1RHZE/5RHE était plus long dans le temps et est utilisé pour le traitement des cas de rechute ou d'échec thérapeutique lié à multiples raisons. Ces patients ayant donc déjà été en contact avec ces molécules. En effet, il est décrit dans la littérature que l'atteinte du nerf optique par l'éthambutol est à la fois dose et durée dépendante<sup>2-4,21, 22</sup>.

pas être conscients de la présence d'une dyschromatopsie lorsqu'ils sont sous protocole thérapeutique surtout de longue durée. Le test de vision des couleurs devrait donc être systématique avant toute mise sous traitement antituberculeux et tout au long de la période du suivi thérapeutique afin de sensibiliser les malades à ces effets indésirables.

## RÉFÉRENCES

- OMS. Global tuberculosis report 2016. Switzerland, WHO/HTM/TB/2016.13, 201p.
- Aouam K, Chaabane A, Loussaief C, Ben Romdhane F, Boughattas NA. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *Méd Mal Infect* 2007 ; 37 : 253-261.
- Perriot J, Chambonnet E, Eschalié A. Effets indésirables des antituberculeux ; Prise en charge. *Rev Mal Respirat* 2011 ; 28 : 542-555.
- Chan RY, Kwok AK. Ocular Toxicity of Ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 56-60.
- Kokkada SB, Barthakur R, Natarajan M, Palaian S, Chhetri AK, Mishra P. Ocular side effects of antitubercular drugs - a focus on prevention, early detection and management. *Kathmandu Univ Med J* 2005; 3: 438-441.
- Melamud A, Kosmorsky GS, Lee MS. Ocular ethambutol toxicity. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(11):1409-1411.
- Kaimbo WA, Bifuko Z, Longo MB, Dralands L, Missotten L. Color vision in 42 congolese patients with tuberculosis receiving ethambutol treatment. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2002; 284:57-61.
- Froussart-Maille F, Maille M. Physiologie, examen clinique et pathologie de la vision des couleurs EMC- Ophtalmologie 2012 ; 9 (3) :1-25 Article 21-030-B10.
- Tekpa G, Fikouma V, Tengothi M. Aspects épidémiologiques et cliniques de la tuberculose en milieu hospitalier à Bangui. *Pan Afr Med J* 2019;33:31. [doi: 10.11604/pamj.2019.33.31.13442]
- Leid J, Guépratte N. La vision des couleurs en pratique. *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25(8) : 867-869.
- Lanthony P, Frézal J. Vision des couleurs et pathologie génétique. In : Dufier JL, Kaplan J. Œil et génétique. Paris : Masson ; 2005. p233-41.
- Garg P, Garg R, Prasad R, Mishra AK. A prospective study of ocular toxicity in patients receiving ethambutol as a part of directly observed treatment strategy therapy. *Lung India* 2015; 32 (1): 16-19.
- Programme national de lutte contre la tuberculose au Cameroun (PNLT): Situation épidémiologique de la tuberculose au Cameroun 2014. Disponible à partir de l'URL <http://www.pnlt.cm/index.php/component/k2/item/630-situation-epidemiologique-de-la-tuberculose-au-cameroun>

- Cruz EM, Puentespina FG, Alejo KPL, et al. Color-vision abnormalities among patients undergoing tuberculosis treatment. *Philipp J Ophthalmol* 2010; 35:3-9.
- Kandel H, Adhikari P, Shrestha GS, Ruokonen E-L, Shah DN. Visual function in patients on ethambutol therapy for tuberculosis. *J Ocul-PharmacolTher* 2012; 28(2):174-178.
- Cooper BA, Ward M, Gowland CA, McIntosh JM. The use of the Lanthony New Color Test in determining the effects of aging on color vision. *J Gerontol* 1991;46(6):320-4.
- Mustak H, Rogers G, Cook C. Ethambutol induced toxic optic neuropathy in HIV positive patients. *Int J Ophthalmol* 2013; 6:542-5.
- Sadun AA, Pepose JS, Madigan MC, Laycock KA, Tenhula WN, Freeman WR. AIDS-related optic neuropathy: a histological, virological and ultrastructural study. *GraefesArch Clin ExpOphthalmol*1995 ; 233(7):387-398.
- Babu K, Murthy KR, Rajagopalan N. Vision recovery in human immunodeficiency virus-infected patients with optic neuropathy treated with highly active antiretroviral therapy: A case series. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57(4):315-318.
- Polak BC, Leys M, Van Lith GH. Blue-yellow colour vision changes as early symptoms of ethambutol toxicity. *Ophthalmol* 1985; 191:223-6.
- Citron KM, Thomas GO. Ocular toxicity from ethambutol (editorial). *Thorax*1986 ; 41:737-739.
- Kant UA, Zubair M, Raza A, Niazi FAK, Badar A, Mohsin M. Ethambutolinducedocular toxicity in patients receiving « DirectlyObservedTreatment Short-Course » therapy. *JRMC* 2021 ; 25(4) : 472-6.