

# MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX : EFFETS SECONDAIRES ET CONDUITE À TENIR

M. EL FTOUH, S. MOULINE, A. BADSI, M.T. EL FASSY FIIHRY.

## I. INTRODUCTION

Les effets secondaires sont souvent la rançon des succès thérapeutiques des antituberculeux. Ces effets étaient très fréquents avec l'association des premiers antituberculeux donnés pour une durée de 18 mois, actuellement les effets secondaires sont devenus moins fréquents grâce à :

- L'utilisation de nouveaux antibiotiques,
- Une meilleure connaissance de leur pharmacologie,
- Une surveillance thérapeutique plus rigoureuse.

Ces réactions doivent être reconnues et traitées et la meilleure prévention reste la mise en évidence de certains facteurs de risque avant l'instauration du traitement.

## II. RAPPEL PHARMACOLOGIQUE DES ANTITUBERCULEUX

Médicaments	Dose	1/2 Vie plasmatique	Métabolisme	Élimination
Isoniazide	5 - 10 mg/kg	75 - 170 h	Foie Acétyltransférase	Urinaire +++ Salive + Selles +
Rifampicine	10 mg/kg	3 - 6 h	Foie Enz. desacétylase	Selles ++ Urinaire +
Streptomycine	15 - 20 mg/kg	2 h	Foie	Rénale +++ Bile +
Pyrazinamide	30 - 50 mg/kg	4 - 10 h	Foie (désaminase)	Rénale +++
Ethambutol	25 mg/kg	6 - 8 h	Peu métabolisé Foie	Rénale +++ Selles
Ethionamide	15 - 20 mg/kg	2 h	Foie	Rénale
Cycloserine	10 - 20 mg/kg			Urinaire rapide
PAS	150 mg/kg			Urinaire

## III. FRÉQUENCE GLOBALE DES EFFETS SECONDAIRES

Aucun antituberculeux n'est dénué de risque, les effets secondaires sont généralement bénins, rarement graves, voire mortels. On peut les classer du plus toxique au moins toxique :

- La thiacétazone : peu utilisée du fait de sa toxicité et sa faible efficacité.
- PAS : fréquemment responsable d'effets secondaires

minimes, mais peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, hépatite, insuffisance rénale aiguë.

- Cyclosérine : responsable surtout d'effets neuro-psychiques pouvant entraîner le suicide.
- ETA : donne des intolérances gastro-intestinales justifiant son arrêt dans 13 % des cas.
- SMY : reconnue surtout par ses effets toxiques majeurs responsables d'arrêt de traitement dans 2,5 %.
- RIF - INH - ETB et PZA : sont bien tolérés avec quelques effets secondaires bénins.

Service de Pneumologie et de Chirurgie Thoracique - Hôpital Ibn Sina - Rabat.

#### IV. MANIFESTATIONS HÉPATIQUES

Les hépatites médicamenteuses sont l'ensemble des anomalies anatomiques ou fonctionnelles que peut entraîner un médicament et n'ont pas de spécificité clinique, biologique ou histologique. Elles constituent un diagnostic d'élimination. Leur mécanisme est soit le surdosage, la formation d'un métabolite toxique ou un phénomène immuno-allergique ; elles se présentent selon 3 aspects : cholestatiques, cytolytiques et mixtes.

##### A. Hépatotoxicité selon les antituberculeux

###### 1) INH

Le mécanisme exact n'est pas clair, de plus cette atteinte est indépendante du type d'acétylation. Cette molécule peut être responsable d'une augmentation des transaminases à 10 % alors que l'hépatite clinique ne dépasse pas 1 %. Cette hépatite apparaît entre le premier et le quatrième mois du traitement avec un maximum d'atteinte dans les 6 premiers mois ; elle se manifeste cliniquement par un ictère précédé de prodromes faits d'asthénie, arthralgies, troubles digestifs, douleurs abdominales avec hépatomégalie et fièvre, alors que biologiquement on a une augmentation de la bilirubine conjuguée, des transaminases et des phosphatases alcalines. Parmi les facteurs favorisants, il y a l'association à la Rifampicine, les sujets à foie préalablement atteint et les sujets âgés.

###### 2) Rifampicine

Responsable d'une augmentation du taux sérique des transaminases, cette augmentation reste modérée et transitoire, le plus souvent, avec ictère dans 0,3 à 0,4 %. Cliniquement on observe un ictère avec syndrome dyspeptique, biologiquement, une augmentation des transaminases, de la bilirubine conjuguée et des phosphatases alcalines. Seule la présence des sels biliaires dans les urines est un signe alarmant. Parmi les facteurs favorisants, il y a l'hépatite préexistante active et une médication hépato-toxique.

###### 3) Pyrazinamide

L'hépatotoxicité est dose-dépendante et se traduit par une augmentation des transaminases. Sur le plan clinique on observe des céphalées, asthénie, anorexie, douleurs sous-costales pseudo-lithiasiques et une hépatomégalie sensible.

###### 4) Ethionamide

Responsable d'une hépatite cytolytique dans 3 à 5 % des cas avec un ictère d'intensité variable, précédée d'une asthénie avec troubles digestifs survenant plusieurs semaines après le début du traitement.

La biologie montre une augmentation précoce des transaminases avec une hyperbilirubinémie conjuguée.

###### 5) Autres

- PAS : donne une hépatite mixte avec cytolyse, cholestase et éosinophilie.
- Le Thiacétazone : responsable surtout en association avec l'INH de quelques hépatites toxiques.
- La Streptomycine donne un ictère par sensibilisation.

###### 6) Problème des associations

a) RIF/INH : La relation dose- effet est certaine dans cette association car on observe un risque d'hépatotoxicité de 5 à 11 % pour une dose de 10 mg/kg d'INH et 2 % pour une dose de 5 mg/kg d'INH.

b) SMY/INH : c'est le régime le moins nocif pour le foie, il ne dépasse pas 1 % mais un ictère peut se voir au cours du traitement avec une faible fréquence avant le 6<sup>ème</sup> mois et après une année.

c) RHZ : L'hépatite n'est pas plus fréquente qu'avec le traitement standard qui comprend l'INH et un autre médicament pendant 12 mois ou plus.

#### V. HYPERSENSIBILITÉ ET RÉACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES

Ces réactions sont communes à tous les antibacillaires et vont de la simple réaction minimale ne nécessitant aucune prise en charge à une réaction pouvant nécessiter l'arrêt de l'antituberculeux bien que sa détermination soit difficile, car au minimum, on a deux antibacillaires suspects.

1. SMY : Les réactions d'hypersensibilité peuvent se voir au cours du premier mois du traitement, faites d'éruption érythémateuse et prurigineuse d'aspect urticarien intéressant souvent la face et le tronc et les extrémités, associées ou non, à des signes généraux voire un ictère ou un choc anaphylactique mortel, une aplasie médullaire majorée par un médicament cytotoxique avec anémie hémolytique

immuno-allergique et une hyperéosinophilie lors du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> mois du traitement.

**2. INH :** Réactions d'hypersensibilité s'observent dans 1 %.

**3. Rifampicine :** Réactions d'hypersensibilité s'observent dans 1 à 5 % des cas, sont bénignes ne nécessitant aucun traitement ; un purpura thrombopénique peut se voir en cas de prise irrégulière de la Rifampicine, un syndrome grippal est observé dans 5 % des cas. Une anémie hémolytique ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë avec anurie ont été décrites.

**4. PZA :** Les réactions réduites à des bouffées congestives du visage ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

**5. ETB :** Les réactions graves sont rares et d'évolution bénigne.

**6. PAS :** Les réactions d'hypersensibilité fréquentes et graves ont limité son emploi.

## VI. MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIQUES

On distingue 2 types de manifestations : mineures nécessitant un traitement curatif ou préventif dans certains cas et majeures dont le diagnostic doit être précoce et impose l'arrêt du médicament en cause pour prévenir l'évolution vers des lésions irréversibles. Ces manifestations sont subdivisées en atteinte périphériques et centrales :

### A. Atteintes centrales

**1/ INH :** donne l'encéphalopathie toxique qui reste rare, se manifestant par des convulsions avec fièvre, acidose métabolique voire coma profond avec convulsions en cas d'intoxication aiguë accidentelle ou suicidaire. Ces convulsions sont réversibles après injection de 10 mg de Pyridoxine anti épileptique témoignant de l'origine métabolique. Des troubles psychiques allant de la simple diminution de la mémoire visuelle, auditive, avec trouble du comportement jusqu'à un accès maniaque ou une dépression voire suicide. Le diabète, l'alcoolisme, l'épilepsie, ainsi que l'association avec l'Ambilhar, ETA favorisent l'apparition de ces troubles. Le traitement symptomatique est de règle si manifestations mineures voire l'arrêt du traitement ou l'hospitalisation dans un Service de Psychiatrie si nécessité l'oblige.

**2/ ETA :** les manifestations psychiques sont rares au début du traitement.

**3/ SMY :** donne des signes méningés qui ne se voient qu'en cas d'injection intra-rachidienne.

**4/ CYCLOSÉRINE :** responsable d'un syndrome confusionnel avec hallucination, dépression voire suicide.

L'ingestion d'alcool est un facteur aggravant et la prescription de neuroleptiques sédatifs et la pyridoxine à la dose de 100-300 mg par jour est de règle chez des patients avec antécédents d'épilepsie ou maladie psychiatrique.

### B. Atteintes périphériques

**1. La névrite optique rétro bulbaire (NORB)** faite d'une diminution de l'acuité visuelle, un scotom central et une dyschromatopsie avec un fond d'oeil normal apparaissent 2 à 6 mois après le début du traitement et jusqu'à 3-4 semaines après l'arrêt du traitement, elle est l'apanage de l'ETB avec une incidence de 3 % pour 25 mg/kg et 10 % pour 45 mg/kg d'ETB, ceci impose l'arrêt de l'ETB avant qu'une cécité irréversible ne soit installée ; chez l'insuffisant rénal il faut adapter la posologie. La NORB peut être rarement secondaire à l'INH et l'ETA.

**2. Toxicité de la VIII<sup>ème</sup> paire crânienne :** c'est le principal effet secondaire de la streptomycine avec une fréquence de 2,2 %. Elle associe des signes vestibulaires précises (vertiges, ataxie, nystagmus) tardivement des signes cochléaires irréversibles et évolue même après suspension thérapeutique.

Toute atteinte confirmée nécessite l'arrêt ou le changement de la Streptomycine ; les vertiges, l'engourdissement et la paresthésie péri-buccale incite uniquement à la réduction de la dose, il faut l'éviter chez les sujets avec troubles auditifs et l'utiliser avec prudence chez les sujets âgés, l'insuffisance rénale et la femme enceinte car risque d'atteinte du VIII fœtal. L'audiogramme est l'examen de surveillance.

**3. L'INH bloque la transmission neuro-musculaire,** donc la proscrire chez le myasthénique et avant curarisation (en moyenne 3 jours).

**4. La neuropathie périphérique secondaire** à l'INH se voit volontiers chez le dénutri, l'acétyleur lent, la femme

enceinte et le sujet avec hépatite chronique. Elle se manifeste par une polynévrite sensitivo-motrice avec abolition des réflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens.

Chez le sujet à risque on donne 10 à 50 mg de Pyridoxine/dose d'INH, loin de la prise d'INH ; si la neuropathie est installée on traite avec 100 à 200 mg sans suspendre l'INH.

## VII. INTOLÉRANCE DIGESTIVE

Nécessite rarement l'arrêt du traitement, car souvent, elle évolue bien sous traitement symptomatique.

1. **ETA** : donne une hypersialorrhée, goût métallique, trouble dyspeptique, diarrhée. Se voit dans environ 50 % des cas et l'arrêt du traitement s'impose dans 5 à 15 % des cas.
2. **PAS** : anorexie, vomissements, diarrhée, parfois syndrome de malabsorption.
3. **INH** : très bonne tolérance, rarement gastralgie, nausées, vomissements, réversibles sous traitement symptomatique.
4. **RIF** : gastralgie, nausées, vomissements.
5. **PZA** : anorexie, nausées, vomissements.
6. **ETB** : nausées, vomissements, diarrhée.

- 1 - P. DUROUX.  
Surveillance et accident de la chimiothérapie antituberculeuse.  
Rev. Prat. 1979, n°33, 2681 - 2689.
- 2 - D.J. GIRLING.  
Effets secondaires des médicaments anti-tuberculeux.  
Bulletin de l'U.I.C.T. Septembre 1984, vol = 59, n°3, 153 - 162.
- 3 - K. KHELLA et coll.  
Tolérance et toxicité des régimes courts comportant Rifa-INH-PZA et SMY dans le traitement de la tuberculose.  
Congrès maghrébin, Rabat, Mai 1980.
- 4 - D. LARBAOUI.  
Bases bactériologiques et pharmacologiques de la chimiothérapie moderne

## VIII. AUTRES EFFETS

1. **Articulaires** : les arthralgies de la PZA (1,7 %) parfois accès goutteux intéressants les grosses articulations, hyperuricémie, bonne évolution sous AINS et urico-éliminateur sans toutefois arrêter la PZA.

L'ETB donne une hyper-uricémie, l'INH donne un syndrome main-épaule.

2. **Rénaux** : la cylindrurie avec albuminurie minime se voit avec la Rifampicine, une insuffisance rénale avec le PZA.

3. **Les effets endocriniens** : syndrome cushinoïde et gynécomastie avec acné se voient avec l'INH.

La gynécomastie, l'impuissance, les troubles des règles et l'hypoglycémie sont l'apanage des thionamides. Le PAS peut donner un goitre avec hypothyroïdie.

## CONCLUSION

La bonne observance thérapeutique en matière d'antibactériens réside dans la connaissance de leurs effets secondaires et comment les traiter à temps.

Avant de les prescrire, il faut connaître les organes cibles, les voies d'excrétion et bien adapter la posologie. Après la prescription il faut une surveillance correcte.

## BIBLIOGRAPHIE

- de la tuberculose.
- IX ème Congrès Médical Maghrébin, Rabat, 1980 : 0 - 16.
- 5 - Les régimes de la chimiothérapie de la tuberculose.  
Bul. U.I.C.T. 1988. Vol. 63, n°2, 63 - 68.
- 6 - M. PERRIN, et Coll.  
Chimiothérapie antituberculeuse.  
E.M.C. Poumon.
- 7 - B. SOULAMI.  
Étude de 84 cas d'ictère observés chez 1054 tuberculeux en cours de traitement en 1974 - 1978. CDST. Rabat.  
Thèse Médecine. Rabat, n°55 / 80.