

## Iatrogénie des Anti-Tuberculeux

Dr Patricia Etienne – Médecin CLAT 06  
Dr Karine Risso – PH Infectiologie, RUF CLAT

*Journée resO infectiO PACA-EST du 29 mars 2019*



## Iatrogénie sous Anti-Tuberculeux en Chiffres

- 40% d'EI mineurs
  - 1/ Gastro-entérologiques (40%)
  - 2/ Cutanés (20%)
- 12% EI sévères
- 4% de modifications de thérapeutiques

## Mr A. âgé de 38 ans

ITL (QTF+ /RT normal)

Prophylaxie Ilre par **INH 6 mois**

avant mise sous immunosuppresseurs pour une SEP



- 11/ 09/ 2018: INH 6 mois.
- Mis sous OCRELIZUMAB
- **fin décembre :**
  - AEG, le 4 janvier ictère, décoloration des selles dans un contexte de rhino-pharyngite
  - mis sous ZINNAT + DOLIPRANE 7 j
- **Aggravation : ASAT/ALAT 1057/2334**

gGT 270 U/L, pALc 175 U/l, Bili conj 109 umol/l TP 76%, FV 96%

### Que faites vous?

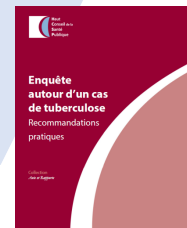
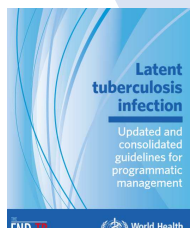
- Echo abdominale : RAS
- Bilan viral: VHA, VHB, VHC, VHE, CMV, HSV négatif

### • Indication de la Prophylaxie ITL

- < 5 ans
- VIH
- Avant anti-TNF, greffe, dialyse
- Silicose
- Contacts autour d'un cas de TB

• **HCSP 2013**

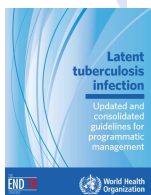
• **OMS 2015 et 2018**



## • Shéma trt ITL

**Table 2 Recommended dosages of drugs for the treatment of LTBI**

Drug regimen	Dose per kg body weight	Maximum dose
Isoniazid alone, daily for 6 or 9 months	Adults, 5 mg Children, 10 mg (range, 7-15 mg)	300 mg
Daily rifampicin alone for 3-4 months	Adults, 10 mg Children, 15 mg (range, 10-20 mg)	600 mg
Daily isoniazid plus rifampicin for 3-4 months	Isoniazid: Adults, 5 mg Children, 10 mg (range, 7-15 mg) Rifampicin Adults, 10 mg Children, 15 mg (range, 10-20 mg)	Isoniazid, 300 mg Rifampicin, 600 mg
Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 months (12 doses)	Individuals aged $\geq$ 12 years: Isoniazid: 15 mg Individuals aged 2-11 years: isoniazid: 25 mg Rifapentine: 10.0-14.0 kg = 300 mg 14.1-25.0 kg = 450 mg 25.1-32.0 kg = 600 mg 32.1-50.0 kg = 750 mg > 50 kg = 900 mg	Isoniazid, 900 mg Rifapentine, 900 mg



## • OMS 2015 et 2018

**Tableau 3 : Comparaison de l'efficacité du traitement de 6 mois par l'isoniazide par rapport à d'autres thérapies pour ce qui est de la tuberculose incidente et de l'hépatotoxicité**

Comparateur	Intervention	Apparition d'une tuberculose incidente		Hépatotoxicité	
		OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve	OR (IC à 95 %)	Qualité des éléments de preuve
6 mois sous isoniazide	3-4 mois sous rifampicine	0,78 (0,41-1,46)	Moyenne	0,03 (0,00-0,48)	Faible
6 mois sous isoniazide	3-4 mois sous rifampicine + isoniazide	0,89 (0,65-1,23)	Faible	0,89 (0,52-1,55)	Très faible
6 mois sous isoniazide	3 mois sous rifapentine + isoniazide* chaque semaine	1,09 (0,60-1,99)	Faible	1,00 (0,50-1,99)	Faible
9 mois sous isoniazide	3 mois sous rifapentine + isoniazide chaque semaine	0,44 (0,18-1,07)	Faible	0,16 (0,10-0,27)	Moyenne

\* Uniquement chez les personnes vivant avec le VIH ; OR = odds ratio.

21



## Traitement des ITL et iatrogénie

- Enquête autour d'un cas:
  - Traiter 173 patient pour éviter 1 cas (au mieux)
  - Traiter 50 patients pour toxicité hépatique biologique amenant la fin du traitement

EDITORIAL

L'infection tuberculeuse latente, du diagnostic au pronostic



*Latent tuberculosis infection, from diagnosis to prognosis*

Revue des Maladies Respiratoires (2018) 35, 785–787

## Troubles gastro-intestinaux

- **Nausées +++** fréquentes lors des 1ères semaines, bénignes sous RFM  
Ttt anti-émétiques, prise avant coucher
- **Hépatites:**
  - Isoniazide (10-20% des pt sous INH, symptomatique dans 0.5-2% des cas sous monothérapie, 2.5-6% si RFM) et Pyrazinamide: cytolytiques ++
  - INH et acétyleurs lents → dosage si vulnérabilité
  - INH: inhibiteur du cytochrome P450
  - Rifampicine: cofacteur de toxicité
  - Signes Cliniques
  - C'est souvent un terrain sous jacent : Hépatopathie (OH mais penser au Nash !)
  - Peut être Précoces et Gravissimes: mais rarissimes (0.023%)

Blumberg HM et al. Am J Respir Crit Care Med 2003

TABLE 10. CLINICAL HEPATITIS IN PERSONS TAKING ISONIAZID AND RIFAMPIN\*

Drug	Number of Studies	Patients	Clinical Hepatitis (%)
INH	6	38,257	0.6
INH plus other drugs, but <i>not</i> RIF	10	2,053	1.6
INH plus RIF	19	6,155	2.7
RIF plus other drugs, but <i>not</i> INH	5	1,264	1.1

0 if RIF alone

*Definition of abbreviations:* INH = isoniazid; RIF = rifampin.

\* Reprinted by permission from Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-471.

Saukkonen JJ et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174:935

## Hépatite médicamenteuse

- < 3 N: surveillance tous les 2 j
- 3 < Transa < 6: Stop PZA, surv tous les 2 jours
  - → 9 mois (2+7)
- > 6 N: plusieurs stratégies, pas de consensus
  - STOP TOUT: reprendre RMP – EMB – INH (dosage)
  - Poursuivre seulement RMP – EMB, puis reprendre TRITHERAPIE
  - Gravissime: STOP TOUT reprise RMP – EMB – LVF + ? (avis spécialisé)

Blumberg HM et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2003

Mme D.



- TM; contexte DDB
- **Terrain:** allergie ORACEFAL (œdème laryngé), ZINNAT (urticaire) , BACTRIM (urticaire) , photosensibilisation sous CIPROFLOXACINE
- **30 min après prise de la QUADRITHERAPIE:**
  - Éruption prurigineuse visage s'étendant au tronc et aux 4 membres

Qu'en pensez vous?  
Que faites-vous?



Mme D.

- Réintroduction sous AERIUS: à 1 h d'intervalle
  - INH
  - RIFAMPICINE
  - PYRAZINAMIDE
- RAS

## Complications cutanées: 6%

- **Tous les anti-tuberculeux implicables**
- **Acné** après quelques semaines lié à l'INH et réversible à l'arrêt
- **flush à Pirilène / RFP/+ INH**
  - Non immunologique --> Spontanément résolutif sans récurrence
  - Toujours la face et le scalp parfois les yeux, parfois démangeaisons
  - Dans les 30 min voire 2-3h après la prise généralement

## Mme J



- août 2018:TM : R+I+P+E
- J14:Toxidermie à J14



### Que faites vous?

- Test de réintroduction:
  - INH incriminé

### Que prescrivez-Vous?

Mme J



- Reprise traitement par R+P+E+moxiflo
- J21: Erythème scarlatiniforme

### Que faites vous?



- Test de réintroduction:
  - Dans quel ordre?

## Complications cutanées

- **Réactions allergiques**
  - **Immédiates** Début 15 à 30 min après la prise  
Prurit palmo-plantaire, urticaire, œdème de Quincke, douleurs abdominales, diarrhées, malaise, choc anaphylactique  
arrêt – bilan allergologique  
Réintroduction : EMB – RMP – INH – PZA sous surveillance médicale après avis spécialisé
  - **Rétardées** IgG médiée, médiation cellulaire ? 24 H à 45 J après la prise  
**Toxidermies** : éruption érythémateuse prurigineuse, vésiculeuse, syndrome de Lyell (0,07-0,3%)  
Fièvre, arthralgies, thrombopénie, anémie hémolytique, hépatite, insuffisance rénale, poly-adénopathie, hyperéosinophilie (0,1%)
- Induction de tolérance possible sous RMP



## Mme S., 67 ans



- ATCD : AVC hémorragique embolisé en 2012  
Douleurs neurogènes séquellaires cervicales gauches
- Sept 2018: masse pulmonaire (tabac+) → **granulome épithélioïde giganto-cellulaire avec nécrose caséuse**
- 30/01/2018: R+I+P+E
- 3/02/18: troubles de l'humeur aigus, puis troubles du comportement avec levée d'inhibition, agitation, et douleurs membre inférieur droit
- J10: arrêt spontané trt → retour état antérieur en quelques jours

Que faites vous?

## Mme S:

- Hypothèse d'un virage maniaque sous INH  
Réintroduction: RMP – PIRILENE – DEXAMBUTOL
- Immédiatement après ré-introduction DEXAMBUTOL  
récidive des symptômes à intensité moindre (insomnie-  
récidives douleurs membre inférieur droit)
- Disparition à l'ARRET DEXAMBUTOL
- Dosage INH → acétyleur lent
- Trithérapie 6 mois : INH – RFM – PYR
- Déclaration EI

ANTITUBERCULEUX de DEUXIEME LIGNE		
<b>Group A. Fluoroquinolones<sup>b</sup></b>	Levofloxacin	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Gatifloxacin	Gfx
<b>Group B. Second-line injectable agents</b>	Amikacin	Am
	Capreomycin	Cm
	Kanamycin	Km
	(Streptomycin) <sup>c</sup>	(S)
<b>Group C. Other core second-line agents<sup>b</sup></b>	Ethionamide / prothionamide	Eto / Pto
	Cycloserine / terizidone	Cs / Trd
	Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz
<b>Group D. Add-on agents</b> (not part of the core MDR-TB regimen)	<b>D1</b> Pyrazinamide	Z
	Ethambutol	E
	High-dose isoniazid	H <sup>a</sup>
	<b>D2</b> Bedaquiline	Bdq
	Delamanid	Dim
	<b>D3</b> p-aminosalicylic acid	PAS
	Imipenem–cilastatin	Ipim
	Mercaptopurine	Mpm
	Amoxicillin-clavulanate <sup>c</sup>	Amx-Clv
	(Thioacetazone) <sup>c</sup>	(T)

- LZD :
- Polynévrites, NORB
- EMB: neuropathies sensitivomotrices et des troubles neuro-psychiques avec vertiges et céphalées
- Cyclosérine

Mme M.



- VIH
- Tuberculose Systémique
- Sous Antituberculeux : fièvre persistante, adénites  
→ IRIS
- Baisse acuité visuelle, œil hyperalgique
  - Uveite
- Sous ANSATIPINE – INH – PIRILENE - DEXAMBUTOL  
→ Uveite à l'ansatipine

## Complications ophtalmologiques

- EMB:
  - OH, diabète, INH
  - Entre 40 et 360 j après le début du traitement (230 j après son arrêt): moy 2 mois
  - Doses dépendantes
  - dyschromatopsie (rouge-vert), puis baisse de l'acuité visuelle, scotome central, altération du potentiel évoqué visuel, enfin atrophie optique. Parfois, l'atteinte initiale se résume à un rétrécissement du champ visuel périphérique ou à une hémianopsie bitemporale.
  - réversible en 3 à 12 mois si l'arrêt du médicament
- Ansatipine: uveites
- LNZ

## Polyarthralgies

- INH
- Pyrazinamide: 1 à 7% des cas (en rapport avec l'hyperuricémie)

## Manifestations articulaires

- Arthralgies/arthritis
  - Hyperuricémie liée au PZA (obligatoire)
  - Fréquence : 1%
  - Arrêt du PZA, AINS, colchicine
- Lupus induit
  - Lié à l'INH
  - Fréquence : 1% clinique; 20% biologique
  - Arthralgies, anomalies hématologiques et sérites; pas d'atteinte rénale et neurologique
  - Biologie lupique "typique" réversible
- Syndrome épaule/main par algodystrophie réflexe liée au isoniazide

## Mme S. âgée de 48 ans

- Originaire Burkina-Fasso (1992), Agent d'entretien
- Février AEG, -10 kg, fièvre, sueurs nocturnes
- Toux initiale 10 jours ayant spontanément cédé  
→ C3G + LVF: amélioration transitoire
- Avril rechute: imagerie serait normale
- Juin : recours rapide d'infectiologie: polyADP
  - Biopsie: granulome épithélioïde giganto-cellulaire avec nécrose caséuse  
→ TM ganglionnaire et pulmonaire
- Contage avec voisin

## Mme S.

- Dans le service: Tuberculose Multi S sur ECBC
- 13/07: RIFATER + DEXAMBUTOL
- Efficacité sur fièvre, asthénie
- Le jour de la sortie : fièvre....

## Fièvre

- IRIS ?
- Médicamenteux : tous peuvent être imputés
  - Test de l'éviction
  - Réintroduction: EMB – INH – RMP - PZA

- + douleurs abdominales hypochondre droit puis diarrhées
- 27: apparition d'une neutropénie, cytolyse hépatique 2N puis légère diminution plaquettes 122 000
- Apparition en 3 j d'une tricytopénie, cholestase (Bili 12/ gGT 294, PAL 161, cytolyse (ASAT / ALAT 458/78, CK 1600), vomissements, douleurs musculaires

## Cytopénies

- INH: leucopénies possibles (neutropénies pouvant être sévères), exceptionnelles anémies hémolytiques
- PZA: thrombopénies sévères décrites
- Streptomycine (immunoallergiques décrites)
- PAS (**Acide para-amino-salicylique**): **accidents hémolytiques rares**
- RMP: immunoallergique

- TAP: polyADENITES non modifiées
- Cliniquement nouvelles adénites bras, mb inf
- Ferritine 2500, myelogramme : moelle pauvre, absence d'hémophagocytose
- STOP RIFAMPICINE, ADAPTATION posologie INH, poursuite Dexambutol et PYRILENE
  
- Amélioration trop rapide en 24h
- Hypothèses:
  - Toxicité médicamenteuse
  - Réaction paradoxale inflammatoire
  - SAM (H-Score de probabilité pour le SAM 96%)
  
- 6/08 : ajout moxifloxacine
  
- M2 STOP PIRILENE poursuite MOXIFLOXACINE + RIMIFON
- M2.5: anxiété +++ envahissante → stop INH - tendinite coiffe rotateurs  
STOP moxifloxacine, reprise PYR et DEX quelques jours
  
- Reprise RIFINAH (stop DEX et PIR) le 3/10

## Mme S, suite

- 2jour Burkina Fasso :

quelle prophylaxie Palu ?

## Mr Col. Âgé de 58 ans

- Greffé rénal en 1984 sur malformation congénitale
- VHC actif
- Fièvre persistante → abcès hépatique → *M. tuberculosis*.  
→. ECBC +, Culture urinaire +
- 11/09/17: quadrithérapie adaptée à la fonction rénale → 4/11
- Persistance fièvre + cytolyse
  - Surdosage paracétamol et INH (posologie adaptée 1.5 mg/kg) sur hépatopathie sous jacente
  - IRA/IRC sur déshydratation sur défaut d'apports ( AEG, nausées sous traitements)

## Mr Col. Âgé de 58 ans

- Début octobre exanthème prurigineux généralisé desquamant avec hyperéosinophilie, insuffisance rénale:
- suspicion de DRESS syndrome
- Imputabilité RIFAMPICINE et PYRAZINAMIDE
- Stop quadrithérapie puis réintroduction séquentielles
  - 8/11 dexambutol
  - 18/11: récurrence symptômes cutanés concomitants arrêts CTC topique
  - 22/11: MOXIFLO switchée le 2/12 pour LEVOFLOXACINE (aggravation cholestase- allongement du QT)
  - Cytolyse cholestase
  - 9/12: reprise de l'INH adapté aux dosages H3 (1.5 mg/kg)
  - Pas de reprise PYR et RFP
  - Ré-hospitalisation 15 jours après pour nouvelle poussée d'érythrodermie spontanément régressive
- Guérison en 9 mois au total de traitement



## FQ

- Moxifloxacine et Levofloxacine
  - Allongement du QT (vrai pour Mox ?)
  - Ruptures tendineuses
  - Photosensibilisation (pas pour Mox ?)
  - élévation des transaminases
  - Céphalées, vertiges, encéphalopathies
- ECG initial puis après début du traitement

## Oxalidinones

- Linézolide: efficacité limitée par la iatrogénie !
  - 75% des cas d'utilisation prolongée
  - Neuropathies périphériques et optiques partiellement réversibles (46% à 1 mois)
  - Cytopénies centrales totalement réversibles
  - Acidoses lactiques
  - Troubles gastro-intestinaux
  - Examen neurologique mensuel
  - Vision des couleurs mensuelles
  - NFS et bilan hépatique hebdomadaires
- Tedizolide

## Bedaquiline (diarylquinolines)

- TB MDR depuis 2006, 6 mois
- Allongement QTc (moxifloxacine, clofazimine et delamanid)
- CYP3A4
- Allongement QTc dose dépendant particulièrement chez dénutri

## Delamanide

- Nitro-imidazole: inhibition de la synthèse des acides mycoliques
- Allongement QTc dose dépendant particulièrement chez dénutri

## Les questions à se poser dans tous les cas

- S'agit-il d'un effet secondaire attribuable au traitement
  - Imputabilité intrinsèque/extrinsèque
  - Terrain ?
- Ai-je prescrit les bonnes doses ?
- Ai-je prescrit le schéma adapté au terrain ?
  - Sujet âgé, insuffisance rénale, hépatite pré-existante
- La gravité de l'effet secondaire impose-t-elle un arrêt thérapeutique ?
- La gravité de la tuberculose autorise-t-elle un arrêt thérapeutique ?

## Iatrogénie sous Anti-Tuberculeux

- Expertise:
  - Des traitements
  - Du suivi
- Vigilance particulière
  - Comorbidités
    - Enfants, Sujet âge, femme enceinte
    - Hépatopathe (OH, VHC, NASH)
    - Interactions médicamenteuses
    - VIH
- Education et surveillance indispensable: intérêt de la consultation IDE d'observance (exemple du CLAT 06)
  - cs IDE
  - Fiches d'informations
  - Courriers et ordonnances explicatives