

LES EFFETS INDÉSIRABLES NEUROPSYCHIATRIQUES DES ANTITUBERCULEUX

L. FEKIH (1), L. BOUSSOFFARA (2), S. FENNICHE (1), H. ABDELGHAFAR (1), M. LAMINE MEGDICHE (1)

RESUME : La survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques secondaires au traitement antituberculeux pose un problème diagnostique mais aussi thérapeutique. Le but de ce travail fut d'étudier la fréquence de ces manifestations, leurs aspects cliniques et les moyens de prise en charge thérapeutiques. Etude rétrospective portant sur 18 patients hospitalisés entre janvier 1990 et juin 2008 et ayant présenté une complication neurologique ou psychiatrique aux antituberculeux. La neuropathie périphérique a touché 6 malades (33% des cas), dont un éthylique chronique, un diabétique. Notre conduite fut d'arrêter définitivement l'isoniazide chez 2 malades et de diminuer sa dose chez les 4 autres. Par ailleurs, les 6 patients ont reçu de la vitamine B6. Les convulsions sont survenues chez deux patientes sans antécédents connus de maladie épileptique. Un traitement anticonvulsivant a été prescrit et l'isoniazide a été définitivement arrêté. Les hallucinations ont été relevées chez 4 patients et l'isoniazide a été arrêté dans tous les cas. Agressivité, insomnie et troubles de la mémoire furent relevés chez 6 patients. L'isoniazide n'a été arrêté que chez une seule malade ayant des antécédents de dépression nerveuse. Les 5 autres patients ont été mis sous anxiolytiques. L'isoniazide a été incriminé dans tous les cas et l'évolution fut favorable chez les 18 malades. Une surveillance étroite des malades sous antituberculeux est nécessaire pour détecter des éventuels effets indésirables neuropsychiatriques incriminant le plus souvent l'isoniazide.

MOTS-CLÉS : *Effets indésirables - Neuropathie - Convulsion - Hallucination - Tuberculose - Antituberculeux*

INTRODUCTION

Le traitement antituberculeux permet actuellement la guérison de la majorité des cas de tuberculose sous réserve d'un traitement adapté et d'une parfaite adhérence thérapeutique de la part du malade. Ce traitement peut être responsable de nombreux effets indésirables dont la fréquence, le type et la gravité sont très variables. Cependant, le respect des posologies et des contre-indications des différents antituberculeux permet d'éviter certains effets. Néanmoins, la survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques reste imprévisible. L'isoniazide est l'antituberculeux le plus souvent incriminé.

Devant la rareté de ces effets lors de notre surveillance quotidienne des antituberculeux, une

NEUROPSYCHIATRIC SIDE EFFECTS OF ANTITUBERCULOSIS

SUMMARY : Accuracy of neurological or psychiatric complications secondary to the administration of antituberculosis may be at the origin of diagnosis and therapeutic problems. This work aims at studying the frequency of these manifestations, their clinical presentations and their therapeutic approach. Patients and methods: This retrospective study was carried on from January 1990 to June 2008 at Ibn Nafis Pulmonary Department of Abderrahmen Mami Hospital in Ariana. It dealt with 18 in-patients with a neurologic or a psychiatric complication due to antituberculous drugs. Peripheral neuropathy was noted in 6 patients (33%). One of them had a history of chronic alcoholism, another one had a history of diabetes mellitus and 2 other patients were more than 72 years old. We had definitively stopped isoniazide in 2 cases and decreased the dosage in 4 other patients. However, all patients received B6 vitamin. Convulsions occurred in 2 women without any history of epileptic status. Anticonvulsivant treatment was prescribed and isoniazid definitively stopped. Hallucinoses was noted in 4 patients, with one having a history of chronic alcoholism. Isoniazide was stopped in all cases. Agressivity, insomnia and memory problems were noted in 6 patients. Isoniazid was interrupted in only one woman who had history of depression. In 5 other patients, anxiolytics were prescribed. Isoniazide was incriminated in all cases and evolution was favorable for the 18 patients. A close monitoring of patients on antituberculous treatment is required to detect the onset of any neuropsychiatric complications incriminating usually isoniazid. Definitive interruption or decrease of the dose of isoniazid depending of the acetylation test were necessary.

KEYWORDS : *Side effects - Neuropathy - Convulsion - Hallucinoses - Tuberculosis - Antituberculosis*

étude rétrospective a été menée afin d'estimer la fréquence de ces manifestations et d'évaluer notre conduite thérapeutique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une étude rétrospective, à visée analytique, a été menée sur les 2.279 dossiers de patients tuberculeux (tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire confirmée) traités entre le 1^{er} janvier 1990 et le 30 juin 2008 au service de pneumologie IBN Nafiss de l'hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana. Dix-huit malades apparemment immunocompétents ayant présenté un effet secondaire neurologique ou psychiatrique aux antituberculeux ont été répertoriés. Pour certaines manifestations, un calcul de l'imputabilité a été fait selon la méthode de Begaud et Evreux afin d'évaluer notre conduite thérapeutique (1). Cette méthode sépare l'imputabilité extrinsèque

(1) Service de Pneumologie, Ibn Nafiss, Hôpital Abderrahmen Mami, Ariana, 2080 Tunisie.

(2) Service de Pneumologie, Hôpital Tahar Sfar de Mahdia, 5100 Tunisie.

qui repose sur les connaissances bibliographiques, de l'imputabilité intrinsèque correspondant aux données de l'observation. L'imputabilité de chaque médicament est calculée séparément sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés. Le calcul de l'imputabilité intrinsèque repose sur la réponse à 3 questions pour le calcul de l'imputabilité chronologique et 4 questions pour l'imputabilité sémiologique. Un score final est établi par les auteurs dans la littérature par combinaison des imputabilités et est attribué à chaque effet secondaire. Ce score est défini comme suit : I0 : exclu; I1 : douteux; I2 : plausible; I3 : vraisemblable; I4 : très vraisemblable.

RÉSULTATS

Les dossiers de 2.279 patients tuberculeux ont été exploités. Il s'agissait de tous les tuberculeux pris en charge pendant 18 ans dans notre service. Parmi ces patients, 14,7% ont développé des effets secondaires aux antituberculeux. Parmi ces effets, les épigastralgies avec ou sans vomissements furent relevées chez 4,8% des malades, les atteintes neuro-sensorielles chez 2,4% et les manifestations d'hypersensibilité chez 1,3% des tuberculeux traités. D'autres manifestations telles que l'acné, les arthralgies, la diarrhée, la gynécomastie ont par ailleurs été notées. À côté de ces manifestations, des effets secondaires neuropsychiatriques ont touché 18 parmi les 2.279 tuberculeux soit 0,8% des malades. Dans ce dernier groupe de malades, l'âge des patients variait de 18 à 80 ans avec une moyenne de 43,5 ans; la tranche d'âge comprise entre 30 et 40 ans représentait 77% des malades. Il s'agissait de 12 hommes (66,6%) et de 6 femmes (33,3%). Parmi ces malades, 10 patients étaient tabagiques (55,5%), et 2 étaient éthyliques chroniques (11,1%). Un seul patient avait des antécédents de diabète et une patiente avait des antécédents de dépression nerveuse. La localisation pulmonaire de la tuberculose, isolée ou associée à d'autres localisations, fut relevée chez 16 malades (88,8%). Après un bilan pré-thérapeutique sans anomalies dans tous les cas, ces patients ont été mis sous traitement antituberculeux quadruple à base de Isoniazide (H), Rifampicine (R), Pyrazinamide (Z), Streptomycine (S) ou Ethambutol (E) pendant 4 mois puis sous Isoniazide (H) et Rifampicine (R) pendant 2 mois.

Après avoir précisé les caractéristiques des patients ayant présenté des complications neuropsychiatriques, nous avons orienté notre objectif vers l'étude des effets secondaires neuropsychiatriques indépendants les uns des autres, en

précisant pour chacun un score d'imputabilité pour chaque drogue. Chez nos 18 malades, les complications neuropsychiatriques relevées ont été les suivantes : la neuropathie périphérique (33,3%), les convulsions (11,1%), et les troubles psychiques à type de troubles du comportement (nervosité, insomnie et troubles de la mémoire) ou hallucinations (55,5%).

La polynévrite ou neuropathie périphérique, a été signalée par 6 patients (33,3%), tous de sexe masculin. Parmi eux, 2 patients étaient âgés respectivement de 72 et 80 ans, un 3^{ème} patient était diabétique depuis 3 ans et un 4^{ème} était éthylique chronique. Ces 6 malades n'avaient pas d'antécédents de neuropathie périphérique.

Le délai moyen de survenue des paresthésies douloureuses des membres inférieurs fut de 4 mois avec des extrêmes allant de 3 à 5 mois. Tous les patients étaient, à cette date, sous double antibiothérapie à base d'isoniazide et rifampicine correctement dosés selon leur poids. Le tableau clinique était dans tous les cas celui d'une neuropathie sensitive subaiguë. L'IRM médullaire a été faite chez un seul malade et n'a pas retenu d'anomalies, l'électromyogramme pratiqué chez les deux tuberculeux diabétique et éthylique n'a pas mis en évidence d'anomalies des vitesses de conduction et les amplitudes des potentiels étaient normales pour les fibres sensibles et motrices. Notre conduite a été d'arrêter définitivement l'isoniazide chez ces 2 malades et de le remplacer par l'éthambutol, de diminuer les doses d'isoniazide pour les 4 autres en fonction du test d'acétylation. Par ailleurs, de la vitamine B6 à la dose journalière de 250 mg a été prescrite chez tous les malades avec une évolution favorable au bout de 5 semaines en moyenne. Le score d'imputabilité était coté I3 (vraisemblable) pour l'isoniazide dans tous les cas.

À côté de la neuropathie périphérique, des convulsions généralisées à type de crises tonico-cloniques ont été décrites chez deux patientes sans antécédents d'épilepsie et correctement dosées d'après leur poids. Elles étaient âgées de 18 et 24 ans. Les crises sont survenues respectivement à J10 et J16 de traitement alors qu'elles étaient sous quadruple antibiothérapie (HRZS). La tomodensitométrie cérébrale et l'ionogramme sanguin étaient normaux chez les deux patientes. Notre conduite fut de mettre les 2 patientes sous anticonvulsivants, d'arrêter définitivement l'isoniazide et de le remplacer par l'éthambutol. L'électroencéphalogramme fait à distance n'a pas montré d'anomalies. L'évolution ultérieure fut favorable sans convulsions avec un recul respectif de 8 ans et 10 ans. L'imputabilité a été cotée I2 pour H chez les 2 patientes.

A côté de ces complications neurologiques, dix de nos patients ont présenté des complications psychiatriques au cours de leur traitement antituberculeux. Parmi eux, 6 étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 40,8 ans avec des extrêmes allant de 20 à 55 ans. Ces complications étaient à type d'hallucinations chez 4 patients dont un éthylique chronique ou de troubles du comportement chez les 6 autres.

Les hallucinations sont survenues dans tous les cas au cours des 3 premières semaines de traitement alors que les patients étaient sous traitement quadruple. Les patients étaient correctement dosés selon le poids. La tomographie cérébrale faite en urgence chez les 4 patients était normale. Le test d'acétylation n'a été fait que chez 3 malades ne mettant pas en évidence de surdosage en isoniazide. Le patient éthylique chronique avait cependant un profil d'acétylation lent. Notre conduite fut d'arrêter l'isoniazide dans tous les cas. L'évolution a été favorable avec disparition des hallucinations à l'arrêt définitif de l'isoniazide. Le score d'imputabilité était coté I3 pour tous les patients.

Nervosité, insomnie, agressivité, trouble de la mémoire, ont été rapportés par 6 patients à environ 6 semaines de traitement quadruple. Parmi ces malades, une patiente avait été traitée pour dépression nerveuse 8 ans auparavant. Tous les patients étaient correctement dosés en isoniazide selon leur poids. Vu le retentissement familial, social et professionnel, un anxiolytique a été prescrit pour tous les malades sans arrêt de l'isoniazide chez 5 d'entre eux. Cependant, celui-ci a été définitivement arrêté chez la malade ayant des antécédents de dépression. Le score d'imputabilité fut ainsi coté I3 (vraisemblable) pour H chez 5 patients et I2 chez la 6^{ème} malade. L'évolution fut favorable dans tous les cas.

DISCUSSION

Les effets indésirables neuropsychiques des antituberculeux sont des effets secondaires peu fréquents du traitement, le plus souvent en rapport avec l'isoniazide.

Ces atteintes sont plus fréquentes chez les sujets âgés, les éthyliques chroniques, les diabétiques, les tuberculeux dénutris, les patients ayant des antécédents neuropsychiques, les insuffisants rénaux chroniques dialysés, et en cas de surdosage en isoniazide (2, 3, 4). Dans notre série, seuls 6 parmi les 18 malades avaient des facteurs de risque de développement d'effets secondaires neuropsychiatriques.

L'incidence de la neuropathie axonale pour un traitement à 5 mg/kg/j d'isoniazide est de l'ordre de 0,2 à 2% dans la population générale mais peut aller jusqu'à 20% sur les terrains suscités. La carence en vitamine B6 et le profil d'acétylation lent constituent des facteurs de risque supplémentaires (5, 6, 7). L'âge de survenue de la polynévrite est très variable allant de 17 à 80 ans (8).

L'isoniazide, en se liant à la vitamine B6, diminue son activité biologique et augmente son élimination urinaire ce qui est à l'origine d'une dégénérescence Wallérienne des fibres atteintes (9).

La polynévrite à l'isoniazide a été décrite dans la littérature comme une atteinte sensitivomotrice, prédominant aux membres inférieurs (8); elle est habituellement bilatérale et symétrique. Il existe une atteinte préférentielle des grosses fibres de la sensibilité épicritique et une préservation relative des petites fibres de la sensibilité thermoalgique. Les symptômes sont essentiellement sensoriels faits de paresthésies, fourmillements, picotements, analgésie. L'atteinte motrice est plus tardive avec une faiblesse musculaire rare. La biopsie neuromusculaire met en évidence l'atteinte axonale périphérique mais n'a pas de place dans un contexte évocateur (9). Certains cas de polynévrite rattachée à la streptomycine ont été rapportés dans la littérature. En fait, ceci semble lié à un mécanisme irritatif du nerf suite à une injection accidentelle dans ou près d'un axe nerveux plus qu'à un mécanisme toxique ou immuno-allergique (8).

La prévention est indiquée chez les patients présentant des facteurs de risque de toxicité à l'isoniazide. Les doses préventives recommandées varient de 10 à 25 mg/j (6, 7). Steichen rappelle l'importance de cette prévention (10). L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande la poursuite de l'isoniazide même en cas de neuropathie avérée sauf en cas d'évolution défavorable malgré la vitamine B6 à forte dose (6). Il est par ailleurs préférable d'indiquer une posologie de 3 mg/kg/j sans jamais dépasser 300 mg/j. L'adaptation des doses en fonction du test d'acétylation reste par ailleurs nécessaire chez les patients souffrant d'une neuropathie à l'isoniazide (11). Cette prévention aurait du d'emblée être faite chez nos 2 tuberculeux diabétiques et éthyliques chroniques et chez qui l'isoniazide aurait pu ne pas être arrêté. Chez les 2 tuberculeux âgés, une dose de 3 mg/kg/j n'aurait pas dû être dépassée.

Les convulsions sous isoniazide ont été exceptionnellement rapportées dans la littérature et

surtout observées en cas de dose élevée, voire toxique, de celui-ci et particulièrement chez les sujets prédisposés (5). Ces crises convulsives peuvent être résistantes à la majorité des antiépileptiques et ne céder qu'à l'injection intraveineuse de son «antidote» la pyridoxine. Leur récurrence est rare (12, 13). Chez nos 2 jeunes patientes, les crises n'ont plus jamais récidivé.

Les troubles psychiques sont multiples et variables allant de la nervosité, l'agressivité, l'insomnie, les troubles de la mémoire jusqu'aux hallucinations auditives ou visuelles (14). La fréquence des hallucinations est difficile à estimer puisqu'il n'est décrit dans la littérature que quelques rares observations à ce propos (15).

Dans notre série, l'adjonction de vitamine B6 et l'adaptation des doses en fonction du test d'acétylation auraient pu nous éviter l'arrêt définitif de l'isoniazide chez les patients ayant eu des hallucinations. Les troubles du comportement ont cependant bien évolué sous anxiolytiques chez les 5 patients sans antécédents neuropsychiatriques. Un arrêt définitif de l'isoniazide était par ailleurs plus prudent chez la patiente aux antécédents de dépression afin d'éviter la récurrence de la symptomatologie dépressive.

L'administration quotidienne d'isoniazide peut se compliquer exceptionnellement de troubles anxieux, tels que des troubles obsessionnels compulsifs, ou de troubles de l'humeur tels que des accès maniaques, nécessitant l'arrêt définitif de l'isoniazide. Dans ces cas, le diagnostic d'un déficit en vitamine B6 peut se faire indirectement par le dosage urinaire du métabolite du tryptophane (16, 17).

CONCLUSION

Une surveillance étroite des malades sous antituberculeux est nécessaire pour détecter des éventuels effets indésirables neuropsychiatriques. L'isoniazide est l'antituberculeux le plus souvent responsable de ces manifestations en particulier sur certains terrains à risque. La prévention par la vitamine B6 est un moyen efficace sur ces terrains; cependant l'arrêt de l'isoniazide, ou l'adaptation de sa dose en fonction du test d'acétylation, se discute en fonction de la gravité de l'effet neuropsychiatrique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Begaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.— Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie*, 1985, **40**, 111-118.

2. Duroux P.— Surveillance et accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. *Rev Prat*, 1979, **29**, 2681-2690.
3. Snider DE.— Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*, 1980, **61**, 191-196.
4. Siskind MS, Thienemann D, Kirlin L.— Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients : report of three cases and a review of the literature. *Nephron*, 1993, **64**, 303-306.
5. Martinjak-Dvorsek I, Gorjup V, Horvat M, Noc M.— Acute isoniazid neurotoxicity during preventive therapy. *Crit Care Med*, 2000, **28**, 567-568.
6. World Health Organization : treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes 3 edition. World Health Organization, Genève, 2003, 112 pages.
7. Société de Pneumologie de Langue Française : recommandations de la société de pneumologie de langue française sur la prise en charge de la tuberculose en France : conférence d'experts. *Rev Mal Respir*, 2004, **21**, S3-104.
8. Laguëny A, Ellie E.— Neuropathies sensitives. *Rev Prat*, 1992, **42**, 38-42.
9. Ochoa J.— Isoniazid neuropathy in man : quantitative electron microscope study. *Brain*, 1970, **93**, 831-850.
10. Steichen O, Martinez-Almoyna L, De Broucker T.— Neuropathie toxique induite par l'isoniazide : pensez à la prévention. *Rev Mal Respir*, 2006, **23**, 157-160.
11. Goal UC, Bajaj S, Gupta OP, et al.— Isoniazid induced neuropathy in slow versus rapid acetylators : an electrophysiological study. *J Assoc Physicians India*, 1992, **40**, 671-672.
12. Tajender V, Saluja J.— INH induced status epilepticus response to pyridoxine. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2006, **48**, 205-206.
13. Graf J, Scheffold N, Radunz W, Cyran J.— Isoniazid intoxication. *Dtsch Med Wochenschr*, 2007, **5**, 25-27.
14. Decocq G, Compagnon M, Andréjak M, et al.— Adverse effects related to the use of antitubercular drugs in psychiatric centers : retrospective study at the Philippe Pinel CH in Amiens 1994. *Thérapie*, 1996, **51**, 543-549.
15. Maâlej S, Drira I, Ben Mefteh R, et al.— Isoniazid-induced visual hallucinosis *Presse Med*, 2006, **35**, 425-426.
16. Pallone KA, Goldman MP, Fuller MA.— Isoniazid-associated psychosis : case report and review of the literature. *Ann Pharmacother*, 1993, **27**, 167-170.
17. Alao AO, Yolles JC.— Isoniazid-induced psychosis. *Ann Pharmacother*, 1998, **32**, 889-891.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Boussoffara, 13, Rue Douchambe, Cité Ennasr 1, 2080 Ariana, Tunisie.
E-mail: leila_boussoffara@yahoo.fr