

SÉCURITÉ DE TROIS PROTOCOLES DIFFÉRENTS DE RÉINTRODUCTION DES ANTITUBERCULEUX APRÈS UNE HÉPATOTOXICITÉ INDUITE PAR LE TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX.

SAFETY OF 3 DIFFERENT REINTRODUCTION REGIMENS OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS AFTER DEVELOPMENT OF ANTITUBERCULOSIS TREATMENT-INDUCED HEPATOTOXICITY*.

M. Koubâa, B. Hammami

Service des Maladies Infectieuses. CHU Hédi Chaker. Sfax, Tunisie.

L'hépatotoxicité est l'effet indésirable le plus fréquent lors de l'instauration d'un traitement anti-tuberculeux. Elle peut être responsable de 6 à 12% de mortalité si le traitement est poursuivi. Ce risque est plus important quand plusieurs médicaments sont associés. Différents schémas de réintroduction des antituberculeux après une hépatotoxicité ont été préconisés avec une sécurité variable, mais aucun consensus n'a été adopté jusqu'à ce jour pour résoudre ce problème.

Dans un article publié dans CID* en 2010, les auteurs se proposent de comparer la tolérance au cours de 3 protocoles différents de réintroduction des antituberculeux [Isoniazide (I), Rifampicine (R), Pyrazinamide (Z)] à la suite d'une hépatotoxicité. Leurs objectifs étaient de comparer ces trois protocoles en termes d'innocuité et de risque de récurrence de l'hépatotoxicité, ainsi que de rechercher les facteurs prédictifs d'une récurrence de cette hépatotoxicité.

Il s'agit d'une étude prospective randomisée menée en Inde qui avait inclus des sujets de 16 à 65 ans suivis en ambulatoire ou en milieu hospitalier et qui ont développé une hépatotoxicité induite par les antituberculeux (HIAT). La période d'étude s'étendait entre 2004 et 2009. Deux cent trente sept patients ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient :

1. Augmentation de 5 fois la limite supérieure de la valeur normale (50 UI/L) de l'ASAT et/ou de l'ALAT sur un seul dosage, ou 3 fois la limite supérieure de la normale sur 3 dosages successifs.
2. Augmentation de la bilirubinémie totale plus de 1,5 mg/dl.
3. Augmentation de l'ASAT et/ou ALAT par rapport aux valeurs initiales, associée à des nausées, anorexie, vomissements et un ictère.
4. Absence d'une hépatite B, C ou E confirmée sérologiquement.
5. La bilirubinémie totale doit être inférieure à 1 mg/dl ; ASAT et ALAT < 100 UI/L après épreuve de retrait.

L'HIAT est retenue s'il y a présence des critères 1, 2 ou 3 avec les critères 4 et 5. Un consentement éclairé a été obtenu pour tous les patients. Les critères d'exclusion étaient une évidence sérologique d'une infection virale hépatique, un aspect d'hépatopathie chronique à l'échographie, une infection par le VIH, l'alcoolisme chronique (défini comme une consommation de plus que 48 g d'alcool par jour pendant au moins 1 an), la consommation concomitante d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques (exemple : méthotrexate, phénytoïne, valproate de sodium et fluconazole), la grossesse et le refus d'un consentement éclairé.

Pour les sujets qui ont répondu aux critères d'inclusion, le traitement par H, R et Z a été arrêté immédiatement après l'apparition d'une hépatotoxicité et il a été remplacé par

éthambutol, streptomycine et une fluoroquinolone. Les patients ont été suivis à une semaine d'intervalle et après une stabilisation clinique et biochimique obtenue en moyenne après 28 jours (absence de vomissements et de douleurs abdominales, ASAT et ALAT < 100 UI/L et BT < 1,0 mg/dl), une réintroduction des antituberculeux a été faite selon 3 protocoles différents (tableau 1).

Tableau 1 : Les différents protocoles de réintroduction des antituberculeux

Protocoles	Protocoles de réintroduction des antituberculeux
Protocole 1	H, R et Z à la dose maximale dès le premier jour
Protocole 2*	R à la dose maximale à J1. H à la dose maximale à J8. Z à la dose maximale à J15.
Protocole 3**	H à la dose de 100 mg/j à J1, dose maximale à J4. R à la dose de 150 mg/j à J8, dose maximale à J11. Z à la dose de 500 mg/j à J15, dose maximale à J18.

NB : La dose maximale est déterminée selon le poids : H (5 mg/kg), R (10 mg/kg) et Z (25 mg/kg).

*Protocole de l'American Thoracic Society (ATS).

**Protocole du British Thoracic Society (BTS).

La figure 1 résume les résultats de cette étude comparative.

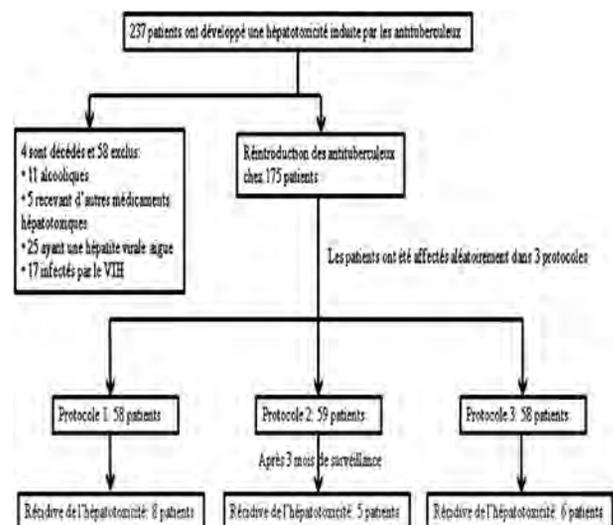


Figure 1 : Résumé de l'étude

Après avoir exclu 58 patients et éliminé les 4 patients décédés, 175 ont été inclus dans l'étude, en les affectant aléatoirement dans le protocole 1 (58 patients), le protocole 2 (59 patients) et le protocole 3 (58 patients). Tous les patients avaient un suivi régulier de la fonction hépatique pour une période de 3 mois après la réintroduction des 3 antituberculeux. Celle-ci était bien tolérée chez 156 patients (89%), alors que 19 ont eu une récurrence de l'hépatotoxicité. Les taux de bilirubinémie totale, d'ASAT et d'ALAT étaient similaires dans les 3 groupes. Aucun décès n'a été observé. La récurrence de l'hépatotoxicité a été observée chez 8 patients inclus dans le protocole 1, 6 patients dans le protocole 2 et 5 patients dans le protocole 3. Aucune différence significative n'a été notée entre les trois protocoles de réintroduction des antituberculeux, qu'il s'agisse d'une réintroduction simultanée ou successive des trois antituberculeux hépatotoxiques. En outre, les auteurs ont conclu que l'hypoalbuminémie est un facteur prédictif de la réapparition de l'hépatotoxicité et que la sévérité du premier épisode n'a pas d'effet sur le risque de récurrence de cet événement.

Cette étude serait la première à comparer 3 protocoles différents de réintroduction des antituberculeux avec un échantillon de grande taille. Bien que la réintroduction de H, R et de Z après une toxicité hépatique puisse augmenter le risque

de morbidité, l'obligation de la faire est fondée sur le fait que dans les protocoles sans R ou H, une plus longue durée de traitement est nécessaire. En plus, cette étude a des implications importantes pour des pays où la tuberculose sévit selon un mode endémique avec une bacilloscopie positive et où la réintroduction rapide des antituberculeux majeurs contribue à une négativation rapide des expectorations et réduit le risque de transmission de la maladie. Cette stratégie a d'autres avantages dans le traitement des cas graves menaçant la vie et la réduction du risque d'acquisition de BK multirésistant.

Les patients présentant une hypoalbuminémie devraient être attentivement suivis vu le risque de récurrence d'HIAT. De ce fait, le statut alimentaire de ces patients devrait être amélioré. D'après les auteurs, cette étude fournit des preuves de sécurité lors de la réintroduction simultanée des 3 médicaments potentiellement hépatotoxiques (H, R et Z) permettant de réintroduire le traitement en temps opportun pour les patients ayant une maladie sévère et limitant la transmission de la tuberculose. Toutefois, cette étude manque de puissance pour détecter une différence entre les 3 protocoles. Par conséquent, il est urgent de planifier des essais multicentriques dans les pays où la tuberculose est encore endémique, afin d'élaborer un consensus concernant les modalités de réintroduction des antituberculeux après une hépatotoxicité.

* Sharma SK, Singla R, Sarda P et al. *Clinical Infectious Diseases* 2010 ; 50 : 833-9.