

10.1 INTRODUCTION

La plupart des malades atteints de TB achèvent leur traitement sans souffrir d'effets secondaires notables. Mais, comme quelques rares sujets en éprouvent parfois, il est important de maintenir une surveillance clinique pendant le traitement antituberculeux. Les examens de laboratoire ne sont toutefois pas indispensables en routine.

Comment le personnel soignant contrôle-t-il l'apparition d'effets secondaires chez les patients?

- a) en apprenant aux patients à reconnaître les symptômes des réactions les plus courantes et à les signaler si elles apparaissent;
- b) en leur demandant spécifiquement s'ils ont constaté ces symptômes à chaque consultation pendant le traitement, c'est-à-dire au moins une fois par mois pour chaque patient.

10.2 PRÉVENTION DES EFFETS SECONDAIRES

Le personnel soignant doit être au courant des situations particulières ayant une incidence sur le choix et la posologie des antituberculeux (voir Chapitre 9).

Il est possible de prévenir la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide. Elle se manifeste en général par une sensation de brûlure aux pieds et elle est plus fréquente chez les sujets VIH-positifs et les consommateurs d'alcool. Il convient de donner à ces patients un traitement préventif de pyridoxine à la posologie de 10 mg/jour. L'idéal serait, dans la mesure du possible, de prescrire systématiquement 10 mg/jour de pyridoxine avec l'isoniazide.

10.3 OÙ PRENDRE EN CHARGE LES EFFETS INDÉSIRABLES?

Réactions	Où les prendre en charge
Mineures, par ex. troubles digestifs, douleurs articulaires	en consultation externe
Majeures, par ex. ictères, éruptions cutanées sévères	Adresser à l'hôpital de district ou à un établissement central

10.4 QUAND ARRÊTER LES ANTITUBERCULEUX?

Lorsqu'un malade présente des effets secondaires mineurs, il faut lui expliquer la situation, lui proposer un traitement symptomatique et l'encourager à poursuivre le traitement antituberculeux.

En cas de réactions majeures, il faut arrêter tout de suite le(s) médicament(s) suspect(s). Le malade ne doit jamais reprendre le médicament en question s'il présente une des réactions suivantes:

Réaction	Médicament responsable
éruption cutanée sévère, agranulocytose	thioacétazone
perte de l'acuité auditive, troubles de l'équilibre	streptomycine
troubles visuels (diminution de la vision et de la perception des couleurs)	éthambutol
insuffisance rénale, choc, thrombopénie	rifampicine
hépatite	pyrazinamide

10.5 EFFETS SECONDAIRES DES ANTITUBERCULEUX

Médicament	Effets secondaires courants	Effets secondaires rares
isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> ◦ neuropathie périphérique ◦ hépatite (plus de 40 ans) ◦ somnolence/léthargie 	convulsions, pellagre, arthralgies, agranulocytose, réactions lupoides, éruptions cutanées, psychose aiguë
rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> ◦ digestifs: anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales ◦ hépatite ◦ diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux 	insuffisance rénale aiguë, choc, thrombopénie, éruption cutanée, "syndrome grippal" (traitement intermittent), colite pseudo-membraneuse, pseudo insuffisance surrénalienne, ostéomalacie, anémie hémolytique
pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> ◦ arthralgies ◦ hépatite 	troubles digestifs, éruptions cutanées, anémie sidérolastique
streptomycine	<ul style="list-style-type: none"> ◦ lésions nerveuses des fonctions auditives et vestibulaires (y compris pour le fœtus) ◦ lésions rénales 	éruptions cutanées
éthambutol	<ul style="list-style-type: none"> ◦ névrite optique 	éruptions cutanées, douleurs articulaires, neuropathie périphérique
thioacétazone	<ul style="list-style-type: none"> ◦ éruptions cutanées, impliquant souvent les muqueuses, avec parfois la formation de cloques 	hépatite, agranulocytose

La rifampicine diminuant l'efficacité des contraceptifs oraux, on conseillera aux femmes une autre méthode de contraception.

Il faut avertir les patients que la rifampicine teinte en rouge orangé toutes les sécrétions corporelles (urine, larmes, sperme et sueur).

10.5.1 Effets secondaires des antituberculeux chez les malades VIH-positifs

Les réactions indésirables sont plus fréquentes chez les tuberculeux VIH-positifs que les autres. Le risque augmente en fonction de l'immunodéficience. La plupart des effets secondaires se produisent au cours des deux premiers mois de traitement.

Eruptions cutanées

C'est la réaction la plus fréquente, souvent précédée ou accompagnée de fièvre. L'implication des muqueuses est courante et le médicament responsable est en général la thioacétazone, même si la streptomycine et la rifampicine sont parfois incriminées. Les réactions cutanées graves, parfois mortelles, comprennent la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell).

Autres réactions

Les troubles digestifs et les hépatites sont les réactions qui imposent le plus fréquemment une modification du traitement. Il peut exister un risque accru de choc anaphylactique et de thrombopénie associé à la rifampicine.

10.6 PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES DES MÉDICAMENTS EN FONCTION DES SYMPTÔMES

Effets secondaires	Médicament probablement responsable	Prise en charge
Mineurs		Poursuivre le traitement
anorexie, nausées, douleurs abdominales	rifampicine	prendre les comprimés juste avant de dormir
arthralgies	pyrazinamide	prescrire de l'aspirine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien
sensation de brûlure dans les pieds	isoniazide	pyridoxine, 100 mg/jour
urines teintées en rouge orangé	rifampicine	rassurer le malade
Majeurs		Arrêter le médicament responsable
démangeaisons, éruptions cutanées	thioacétazone (streptomycine)	arrêter les antituberculeux (voir ci-dessous)
surdité (absence de cérumen à l'examen)	streptomycine	arrêter la streptomycine, éthambutol à la place
vertiges (et nystagmus)	streptomycine	arrêter la streptomycine, éthambutol à la place
ictère (autres causes exclues)	la plupart des antituberculeux	arrêter tous les antituberculeux jusqu'à disparition de l'ictère (voir ci-dessous)
vomissements et états confusionnels (suspicion d'hépatite médicamenteuse pré-ictérique)	la plupart des antituberculeux	arrêter les antituberculeux faire en urgence les tests de la fonction hépatique
troubles visuels	éthambutol	arrêter l'éthambutol
troubles généraux y compris le choc et le purpura	rifampicine	arrêter la rifampicine



La question est de savoir si le sujet prend ou ne prend pas de la thioacétazone. Dans les populations à forte prévalence de la TB-VIH, la thioacétazone est la cause la plus probable de réactions cutanées.

EN PRATIQUE

Essayer de déterminer s'il y avait déjà une réaction cutanée avant de commencer les antituberculeux, l'infection à VIH provoquant chez de nombreux sujets des lésions prurigineuses.

10.7.1 **Schémas thérapeutiques comprenant la thioacétazone**

Arrêter immédiatement les antituberculeux si un prurit s'installe sans autre cause évidente (comme la gale par exemple). Il peut être le premier signe d'une réaction cutanée grave. Il arrive que l'arrêt immédiat de la thioacétazone supprime la réaction cutanée ou en diminue la gravité.

Perfuser le sujet avec des solutions intraveineuses en cas de réaction cutanée sévère avec:

- a) dermatite exfoliative ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse,
- b) implication des muqueuses,
- c) hypotension.

De nombreux médecins font appel aux corticoïdes, bien qu'il n'y ait pas de confirmation formelle de leur efficacité. La posologie typique consiste à administrer 60 mg/jour de prednisolone par voie orale jusqu'à amélioration. La diminution progressive de la posologie les jours suivants dépend de la réaction du patient au traitement. Si, au départ, le sujet est incapable de déglutir, donner 100 à 200 mg/jour d'hydrocortisone par voie intraveineuse (au lieu de la prednisolone par voie orale). En cas de dermatite exfoliative, on administrera aussi des antibiotiques pour se prémunir contre des infections des lésions qui pourraient mettre la vie du patient en danger. Celui-ci reprend les antituberculeux à sa guérison, en remplaçant la thioacétazone par l'éthambutol.

EN PRATIQUE

Ne jamais prescrire de thioacétazone à un malade qui a déjà mal réagi à ce médicament.

Les réactions sévères peuvent entraîner l'arrêt du traitement antituberculeux pendant 3 à 4 semaines et, en cas de tuberculose grave, le malade risque alors de mourir. Dans cette situation, on lui administre au moins 2 antituberculeux qu'il n'a jamais pris auparavant jusqu'à disparition de la réaction. On reprendra ensuite le schéma thérapeutique initial (en remplaçant la thioacétazone par l'éthambutol).

10.7.2 Schémas thérapeutiques sans la thioacétazone

En cas d'installation d'un prurit, il faut commencer par éliminer toutes les causes évidentes. On essaie d'administrer des antihistaminiques, on continue le traitement antituberculeux et on observe attentivement le malade. Dans certains cas, le prurit disparaît. Dans d'autres, une éruption cutanée apparaît. Il faut alors arrêter les antituberculeux et attendre la disparition de des lésions dermiques. En cas de réaction grave, il est possible qu'un traitement adjuvant, tel qu'il est décrit plus haut, devienne nécessaire.

Le problème qui se pose alors est de reprendre le traitement antituberculeux sans connaître le médicament à l'origine de la réaction. Le tableau suivant expose la méthode standardisée de réintroduction des antituberculeux après un effet indésirable.

Réintroduction des antituberculeux après un effet indésirable

Médicament	Probabilité d'être la cause de la réaction	Doses d'épreuve		
		1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
Isoniazide	le moins probable	50 mg	300 mg	300 mg
Rifampicine	↓	75 mg	300 mg	dose totale
Pyrazinamide		250 mg	1 gramme	dose totale
Ethambutol		100 mg	500 mg	dose totale
Streptomycine	le plus probable	125 mg	500 mg	dose totale

On donne si possible au malade 2 antituberculeux qu'il n'a pas pris auparavant pendant qu'il essaie les doses d'épreuve. Celles-ci sont administrées dans le but d'identifier le médicament responsable de la réaction. Le processus commence par le médicament le moins susceptible de produire l'effet indésirable (c'est-à-dire l'isoniazide). On commence par une dose d'épreuve faible. En cas de réaction, celle-ci ne sera pas si forte que pour une dose complète. On augmente progressivement la posologie sur 3 jours puis l'on répète la procédure, en ajoutant un médicament à chaque fois. Toute réaction à l'addition d'un médicament l'identifie comme le responsable de l'effet indésirable.

Si le médicament responsable est le pyrazinamide, l'éthambutol ou la streptomycine, le traitement antituberculeux peut reprendre sans ce principe actif que l'on remplacera si possible par un autre médicament. Il arrive qu'il soit nécessaire de prolonger le schéma thérapeutique. La reprise de celui-ci doit être considérée comme un nouveau départ du traitement tuberculeux. Il est vrai qu'on prolonge ainsi la durée totale du traitement mais on diminue les risques de rechute.

EN PRATIQUE

Il faut adresser les malades présentant des réactions médicamenteuses graves à des centres spécialisés.

10.8 DÉSENSIBILISATION

Il arrive rarement que des malades développent des réactions d'hypersensibilité aux 2 deux antituberculeux les plus puissants, l'isoniazide et la rifampicine, pierre angulaire de la chimiothérapie de brève durée. Si un sujet séronégatif pour le VIH a présenté une réaction (pas trop grave) à l'isoniazide ou à la rifampicine, il est possible de le désensibiliser pour le médicament en question. Il ne faut cependant jamais tenter une désensibilisation chez les malades TB-VIH à cause du risque élevé de forte toxicité.



La méthode présentée ici consiste à commencer la désensibilisation avec le dixième de la dose normale, puis à augmenter d'un dixième chaque jour, jusqu'à la prise par le malade de la dose complète, au 10^e jour. Une fois la désensibilisation terminée, on inclut le médicament dans le schéma thérapeutique habituel. Dans la mesure du possible, il convient d'administrer au malade pendant la phase de désensibilisation deux antituberculeux qu'il n'a jamais pris auparavant, afin d'éviter l'apparition de pharmacorésistances pendant cette opération.

10.9 PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE

Il existe un risque de toxicité hépatique avec tous les antituberculeux, mais l'isoniazide et le pyrazinamide en sont le plus fréquemment à l'origine, l'éthambutol rarement. Une hépatite qui survient chez un malade en cours de traitement peut avoir effectivement pour origine les antituberculeux mais d'autres causes sont possibles. Même si ce point est souvent difficile à élucider, il faudra tenter d'éliminer des autres causes avant de décider qu'il s'agit bien d'une hépatite médicamenteuse. L'hépatite se manifeste par de l'anorexie, un ictère et souvent une hépatomégalie.



Si vous posez le diagnostic d'hépatite médicamenteuse, il faut arrêter les antituberculeux, puis attendre la disparition de l'ictère, des symptômes hépatiques et le retour des enzymes hépatiques à la normale. S'il est impossible de doser les enzymes hépatiques, on conseille alors d'attendre deux semaines après la disparition de l'ictère avant de reprendre le traitement antituberculeux.

Fait étrange mais heureux, il est possible, dans la plupart des cas, de reprendre le traitement avec les mêmes antituberculeux sans que l'hépatite revienne. La reprise peut être immédiate (si l'hépatite était bénigne) ou progressive. En cas d'hépatite ayant mis la vie du patient en danger, il est probablement plus sûr de recourir à un schéma standardisé comportant la streptomycine, l'isoniazide et l'éthambutol.

Un malade gravement atteint risque de mourir sans traitement antituberculeux. Dans ce cas, on administre au patient 2 des médicaments les moins hépatotoxiques, la streptomycine et l'éthambutol. Une fois l'hépatite disparue, on reprend le traitement habituel. Face à une tuberculose étendue, on peut envisager d'administrer des fluoroquinolones, notamment l'ofloxacine, conjointement à la streptomycine et à l'éthambutol pour le traitement intermédiaire non hépatotoxique.



LECTURES COMPLÉMENTAIRES

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. Deuxième édition. Londres, MacMillan Press Limited, 1999.

Horne NW. *Modern drug treatment of tuberculosis*. Septième édition. Londres, The Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

Mitchell I, Wendon J, Fitt S et al. Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. *Lancet*, 1995, 345: 555–556.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 2002.

