

## ORIGINAL ARTICLE



# Monitoring of adverse effects of antituberculosis drugs: case study of hepatic cytolysis and skin reactions

Hadjer LARACHI<sup>1,2,3</sup>, Khawla MOKKADEM<sup>1</sup>, Nesrine OUADAH<sup>1</sup>, Abdelkader KHELIFI<sup>6</sup>, Ibtissem Nour el Houda BEKHTI<sup>1,2,3</sup>, Houari TOUMI<sup>3,4,5</sup>

1. Faculté de médecine de Sidi Bel Abbes, Algérie
2. Laboratoire central, CHU Sidi Bel Abbes, Algérie
3. Laboratoire de recherche et de développement pharmaceutique, EHU d'Oran, Algérie
4. Laboratoire de pharmacovigilance, EHU d'Oran, Algérie
5. Faculté de médecine d'Oran, Algérie
6. Service d'anesthésie-réanimation, Centre anti-cancer, Sidi Bel Abbes, Algérie

### ABSTRACT

**Introduction.** Tuberculosis remains a major public health issue worldwide. Progress in treatment, particularly with the emergence of anti-tuberculosis drugs, has been significant. However, identifying the drugs responsible for adverse effects is crucial to establish a practical approach in clinical situations, including the assessment and monitoring of these effects. **Methods.** This case study describes the monitoring and management of adverse effects of anti-tuberculosis drugs in patients at the Tuberculosis and Respiratory Diseases Control Department (SCTMR) in Sidi Bel Abbes (Algeria). **Results.** The observed effects include nine cases of hepatic cytolysis and two cases of skin reactions. This work revealed a predominantly high intrinsic imputability of anti-tuberculosis drugs, with a rating of I3 (C2S2) for six cases and I5 (C2S3) for five cases. The therapeutic interventions implemented and their compliance with international recommendations are discussed. **Discussion.** SCTMR specialists generally follow international recommendations to manage adverse effects of anti-tuberculosis drugs. However, the high imputability of anti-tuberculosis drugs indicates that they are strongly incriminated in the occurrence of these adverse effects. **Conclusion.** Adverse effects of anti-tuberculosis treatment are not rare, requiring rigorous clinical, biological and pharmacovigilance monitoring. These surveillances can reduce mortality and morbidity associated with tuberculosis treatment. A government commitment is essential to revitalize the national pharmacovigilance center and improve the detection of serious adverse effects.

### ARTICLE HISTORY

Received 17 Jul 2024  
Accepted 25 Aug 2024

### KEYWORDS

Antituberculosis ; Adverse effect ; Imputability ; Pharmacovigilance

### CORRESPONDING AUTHOR

Hadjer LARACHI  
hadjerlarachi59@gmail.com

## 1. INTRODUCTION

Pendant des millénaires, les moyens de lutte contre la tuberculose étaient très limités, se résumant principalement au repos dans des sanatoriums, souvent situés en altitude. Cependant, ces séjours, bien que bénéfiques temporairement,

n'assuraient pas une guérison durable. Ce n'est qu'au début du XXe siècle que de véritables progrès ont été réalisés avec l'émergence de nouveaux traitements. Le premier médicament efficace, la streptomycine, a été découvert en 1944, marquant le

début d'une nouvelle ère dans le traitement de la tuberculose. Entre 1950 et 1963, d'autres antituberculeux toujours en usage aujourd'hui, comme l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthambutol et la rifampicine, ont vu le jour. [1]

Le traitement de la tuberculose est désormais bien standardisé. Cependant, les décisions thérapeutiques doivent considérer divers critères tels que l'efficacité, la résistance, la tolérance et le coût. La prise en charge peut être sérieusement compromise par les effets secondaires des antituberculeux, qui sont fréquents, parfois imprévisibles et potentiellement graves, notamment chez les patients à risque. Les neuropathies périphériques et la cytolysé hépatique sont des effets indésirables courants de l'isoniazide. La rifampicine, bien tolérée en général, peut néanmoins provoquer des effets immuno-allergiques graves lors d'un traitement discontinu. Le pyrazinamide, bien que rarement hépatotoxique, peut entraîner des complications sévères. L'éthambutol est principalement associé à une neuropathie optique, dont la réversibilité n'est pas toujours garantie. [2]

La connaissance approfondie de ces effets indésirables est cruciale pour identifier les médicaments responsables et adapter les approches thérapeutiques en conséquence. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris de déterminer l'imputabilité des traitements antituberculeux dans l'apparition des effets indésirables observés dans notre étude clinique.

## 2. MÉTHODES

L'étude des cas a porté sur la détection et la surveillance des effets indésirables liés aux traitements antituberculeux. Ces effets, notamment l'hépatotoxicité et les troubles cutanés, ont été suivis chez des patients diagnostiqués avec la tuberculose pulmonaire ou extra-pulmonaire recevant une thérapie antituberculeuse de première intention au service de contrôle de la tuberculose et des maladies respiratoires (SCTMR) de Sidi Bel Abbès.

L'étude d'imputabilité a été réalisée selon la méthode française, initialement développée en 1978 par Dangou-Mau et al, révisée en 1985 par Begaud et al, puis mise à jour en 2011 par des spécialistes des centres régionaux de pharmacovigilance, ainsi que par des acteurs de l'industrie pharmaceutique et de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). C'est l'une des méthodes les plus largement utilisées et la seule à avoir un statut légal et une utilisation obligatoire en France, elle est aussi adoptée par le Centre National de pharmacovigilance et matériovigilance (CNPM) en Algérie. [3]

La méthode française est algorithmique et repose sur l'évaluation de huit critères divisés en trois groupes : chronologie, sémiologie et données bibliographiques. Sept critères permettent l'établissement d'un score chronologique (C) et d'un score sémiologique (S). Le croisement de ces scores permet de calculer l'imputabilité intrinsèque (I) à sept niveaux, de I0 à I6,

s'exprimant de façon graduée sans dénomination, ce qui évite la confusion qui existait autrefois avec les autres méthodes d'imputabilité utilisant des adjectifs similaires. Ce score ne prend en compte que les informations disponibles dans le cas clinique évalué [3]. Le huitième critère, qui repose sur une catégorisation de la littérature scientifique disponible pour un effet indésirable similaire attribué à un médicament donné, est utilisé pour dériver un score "extrinsèque" ou bibliographique (B) pour la réaction [3]

Tous les participants ont été informés du but et des objectifs de l'étude et des consentements éclairés écrits ont été obtenus.

## 3. RESULTATS

Dans notre étude de cas, nous avons collecté onze déclarations de pharmacovigilance liées au traitement antituberculeux dont neuf cas d'hépatotoxicité et deux cas des troubles cutanés.

Comme illustré dans le Tableau 1, les transaminases ont significativement augmenté dès la deuxième semaine chez les patients ayant présenté une cytolysé hépatique, avec des niveaux allant de deux à dix-huit fois la normale. En accord avec la pharmacovigilance et les critères d'imputabilité (délai suggestif, évolution suggestive à l'arrêt de traitement) et les critères sémiologiques (symptomatologie évocatrice du rôle du médicament), une hépatite médicamenteuse due à l'association des molécules antituberculeuses est fortement suspectée. [4]

**Tableau 1.** Déclarations des effets indésirables type hépatotoxicité survenus chez les patients sous les antituberculeux.

<b>Médicament</b>	<b>RHZE</b> (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol) : <b>6 cas</b> <b>RHZ</b> (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide) : <b>1cas</b> <b>RH</b> (rifampicine, isoniazide) : <b>1cas</b>
<b>Description</b>	<b>Cytolysé hépatique : 09 cas</b> <b>Délai d'apparition : très suggestif : 2 semaines</b> <b>Symptomatologie</b> : évocatrice du rôle du médicament <b>Bilan hépatique</b> : ASAT/ALAT < 3 * LSN : 1 cas ASAT /ALAT > 3 * LSN jusqu' à 18 fois LSN : 8 cas
<b>Mesures correctives</b>	<b>Si ASAT/ALAT &lt; 3*LSN</b> : diminution de la dose et surveillance biologique jusqu'à normalisation. <b>Si ASAT/ALAT &gt; 3*LSN</b> : arrêt de traitement jusqu'à normalisation et réintroduction de manière progressive. <b>Evolution</b> : <b>suggestive</b> : régression à l'arrêt du traitement ou à la diminution de dose. <b>I3 (C2S2)</b> : la survenue de l'effet indésirable est probablement imputée au traitement antituberculeux : <b>6 cas.</b> <b>I5(C2S3)</b> : la survenue de l'effet indésirable est fortement imputée au traitement antituberculeux : <b>3 cas.</b>
<b>Imputabilité intrinsèque</b>	
<b>Imputabilité extrinsèque</b>	<b>B4</b> : l'effet indésirable est décrit sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP)

LSN : limite supérieure de la normale.

Comme illustré dans le Tableau 2, chez un patient, un prurit généralisé avec des éruptions cutanées sont apparus après 11 jours de prise des antituberculeux. Ces effets ont disparu après l'instauration d'un traitement antihistaminique. Chez un deuxième patient, des boutons de type acné sont survenus. Après un traitement symptomatique comprenant l'utilisation de savon au soufre et de crèmes, le problème cutané s'est corrigé. En accord avec la pharmacovigilance et les critères d'imputabilité chronologiques (délai suggestif, évolution suggestive à l'arrêt de traitement) et sémiologiques (symptomatologie évocatrice du rôle de médicament), une réaction cutanée à l'association des molécules antituberculeuses est fortement suspectée.

**Tableau 2.** Déclarations des effets indésirables type réactions cutanées survenus chez les patients sous les antituberculeux.

<b>Médicament</b>	<b>RHZE : 1cas</b> <b>RH : 1cas</b>
<b>Description</b>	<b>Deux cas notifiés</b> <b>Cas 1</b> : prurit généralisé avec des éruptions cutanées. <b>Cas 2</b> : boutons de type acné avec des taches noires au visage. <b>Délai d'apparition</b> : très suggestif : 2 semaines <b>Symptomatologie</b> : évocatrice du rôle du médicament
<b>Mesures correctives</b>	Instauration du traitement antihistaminique sans interruption des antituberculeux. <b>Evolution : suggestive</b> : régression sous traitement symptomatique <b>Arrêt du traitement antituberculeux</b> : non réalisé
<b>Imputabilité intrinsèque</b>	<b>I5 (C2S3)</b> : la survenue de l'effet indésirable est fortement imputée au traitement antituberculeux dans les deux cas .
<b>Imputabilité extrinsèque</b>	<b>B4</b> : l'effet indésirable est décrit sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

#### 4. DISCUSSION

Les données de la littérature révèlent que les associations des antituberculeux exposent à la survenue de plusieurs effets indésirables tels que : les atteintes hépatiques, neurologiques, oculaires, cutanées et articulaires.[2]

##### Étude des cas d'hépatotoxicité

L'isoniazide, la pyrazinamide et, dans une moindre mesure, la rifampicine sont hépatotoxiques. Le mécanisme est décrit

comme dose-dépendant. Certaines personnes sont plus à risque, notamment les alcooliques, les patients séropositifs au VIH, les femmes, les personnes malnutries, les sujets âgés et les patients infectés par l'hépatite B ou C. [4]

Le délai moyen d'apparition des effets indésirables est de deux semaines, comme indiqué dans le Tableau 1. Selon la littérature, ce délai se situe entre deux jours et 14 mois pour la rifampicine et la pyrazinamide (délai tardif), et entre un jour et un an pour l'isoniazide (délai précoce). [5]

Parmi les neuf patients ayant présenté une cytolysé hépatique, cinq étaient asymptomatiques avec une augmentation transitoire des transaminases ASAT/ALAT. Pour ces patients, une réduction de la dose jusqu'à la normalisation du bilan biologique a été recommandée. Dans les cinq autres cas, les patients ont présenté des signes cliniques évidents d'hépatotoxicité, ce qui a conduit les praticiens à l'arrêt systématique du traitement jusqu'à la normalisation du bilan hépatique.

La réintroduction des médicaments antituberculeux avec des doses progressives et une surveillance rapprochée des transaminases a entraîné une bonne évolution dans presque tous les cas. Cette approche est conforme aux recommandations des sociétés savantes BTS (British Thoracic Society), ATS (American Thoracic Society) et ERS (European Respiratory Society), [5] qui préconisent :

##### Pour les patients présentant des symptômes d'hépatotoxicité :

- Arrêter les médicaments antituberculeux en question et surveiller la fonction hépatique chaque semaine.
- Si les niveaux d'ASAT ou ALAT ou de bilirubine sont supérieurs ou égaux à trois fois la normale, attendre la disparition des symptômes avant de réintroduire le traitement. Commencer par la rifampicine ± éthambutol, ajouter ensuite l'isoniazide après une semaine avec une augmentation progressive de la dose, puis inclure la pyrazinamide en l'absence de symptômes, lorsque les transaminases sont inférieures à trois fois la normale. [5,6]
- Si les niveaux d'ASAT, ALAT et de bilirubine sont inférieurs à trois fois la normale et que les symptômes sont légers (sans ictère), reprendre le traitement et continuer tant que les transaminases restent en dessous de trois fois la normale. [6]

##### Pour les patients sans symptômes d'hépatotoxicité :

- Si les niveaux d'ASAT ou d'ALAT sont cinq fois supérieurs à la normale ou si la bilirubine est trois fois supérieure à la normale, arrêter tous les antituberculeux. Réintroduire le traitement en suivant le même schéma mentionné ci-dessus lorsque les transaminases sont inférieures à trois fois la normale. [5,6]
- Si les niveaux d'ASAT et d'ALAT sont inférieurs à cinq fois la normale et/ou en cas d'ictère (bilirubine > 3 mg/dl), poursuivre le traitement avec une surveillance hebdomadaire des transaminases. [6]

○ Si la réintroduction des médicaments conduit à la reprise des signes d'hépatotoxicité, éliminer le médicament responsable du traitement et le remplacer par un autre s'il s'agit d'un médicament essentiel. [7]

#### Etude des cas des troubles cutanés

Deux cas de réactions cutanées au traitement antituberculeux ont été observés (tableau 5). L'hypersensibilité aux antituberculeux est l'un des effets imprévisibles qui apparaît chez quatre à cinq pourcent de la population exposée et s'élève à 25 % chez les sujets VIH positifs. [8]

Les observations détaillées dans Tableau 2 sont en accord avec les recommandations américaines de 2003. Lorsque le problème cutané (rash, prurit) est mineur, des antihistaminiques peuvent être débutés sans que les antituberculeux soient cessés. Cependant, l'arrêt des antituberculeux est nécessaire en cas de rash érythémateux généralisé, avec ou sans fièvre ou atteinte des muqueuses. [9]

Après la résolution de l'atteinte cutanée, les antituberculeux peuvent être repris selon un schéma similaire à celui de l'organisation mondiale de la santé, en débutant un antituberculeux tous les deux à trois jours et en augmentant graduellement les doses sur deux à trois jours. Selon les recommandations américaines, la rifampicine est le premier agent à être réintroduit, suivi de l'isoniazide, puis de l'éthambutol ou de la pyrazinamide. [10]

Après la réintroduction des trois agents, l'ajout du quatrième antituberculeux peut être évité en fonction de la présentation du rash et de la nécessité de cet agent dans la thérapie. Les régimes antituberculeux suggérés lorsque l'agent causal est la rifampicine ou l'isoniazide sont les mêmes que ceux recommandés en présence d'une résistance à ces mêmes agents. [9]

## 5. CONCLUSION

Les effets indésirables des médicaments peuvent amener un patient à interrompre prématurément son traitement antituberculeux, ce qui peut entraîner une morbidité accrue, un échec thérapeutique, une altération de la qualité de vie, voire un décès évitable. La pharmacovigilance joue un rôle crucial dans la surveillance de ces effets indésirables.

Notre étude a permis de mettre en lumière plusieurs effets indésirables significatifs, dont les cas de réactions cutanées et d'hépatotoxicité. L'imputabilité intrinsèque de ces effets a été établie pour tous les patients concernés, avec une cotation majoritairement élevée (I3 pour six cas et I5 pour cinq cas). La prise en charge de ces effets indésirables s'est avérée conforme aux recommandations internationales, soulignant l'importance de protocoles de surveillance rigoureux.

Nous recommandons une vigilance accrue dans la gestion des traitements antituberculeux, notamment par le biais d'une surveillance clinique régulière et d'une éducation approfondie des patients sur les signes d'alerte des effets indésirables.

Les résultats de cette étude mettent en lumière la nécessité de recherches supplémentaires pour approfondir notre compréhension des mécanismes sous-jacents des effets indésirables des antituberculeux et pour développer des stratégies de prévention plus efficaces. Nos conclusions fournissent une base solide pour des améliorations futures dans la gestion et la prévention des effets indésirables liés aux traitements antituberculeux.

Le recueil intensif des effets des médicaments antituberculeux, et la mobilisation de tous les acteurs restent le seul moyen pour évaluer le retentissement des thérapeutiques de la tuberculose.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interest.

## REFERENCES

- Locht C. La tuberculose, une histoire toujours d'actualité. *Med Sci (Paris)*. juin 2016;32(6-7):535-6. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163206001>.
- Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, et al. Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2007;37(5):253-61. Doi : 10.1016/j.medmal.2006.12.006.
- Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, et al. Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. *Thérapie* 2013;68:69. DOI: 10.2515/therapie/2013016
- Lohoues-Kouacou MJ, Mahassadi Kouamé A, Houedanou C, et al. Incidence et facteurs associés à la survenue d'une hépatite médicamenteuse dans une cohorte de patients noirs africains en première phase de traitement antituberculeux à Abidjan (Côte-d'Ivoire). *J Afr Hepato Gastroenterol*. juin 2010; 4(2):81-8. DOI 10.1007/s12157-010-0155-4
- Wing-Wai Y, Chi-Chiu L. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *The Hong Kong Medical Diary* 12(1):7–9 24. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00941.x.
- El Baoudi A. Conduite à tenir devant l'hépatotoxicité aux antibacillaires à propos de 50 cas [Internet]. [maroc] : Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat - Thèse de médecine ; 2017. Disponible en ligne : <https://toubkal.imist.ma/handle/123456789/28187?show=full>.
- Piubello A. Guide pratique pour la prise en charge de la tuberculose résistante. Paris : Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires : 2018. Disponible en ligne : [https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/TheUnion\\_DR-TB-FR.pdf](https://theunion.org/sites/default/files/2020-08/TheUnion_DR-TB-FR.pdf).
- Alami S. E. M, Hammi S, Bourkadi, J. E. (2014). Réactions immunoallergiques graves aux antibacillaires : à propos de 10 cas. *The Pan African Medical Journal*, 19. <https://doi.org/10.11604/pamj.2014.19.152.5225>. (consulté le 07/07/2024).
- Cuerrier, S. (2006). Prise en charge d'un rash chez un patient sous traitement antituberculeux. *Pharmactuel*, 39(1). Disponible en ligne : <http://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/download/572/240>.(consulté le 07/07/2024).
- OMS. Plateforme de partage des connaissances sur la tuberculose de L'OMS. Prise en charge des manifestations indésirables. Disponible en ligne : <https://tbksp.org/fr/node/1272> (consulté le 07/07/2024).