

## ARTICLE ORIGINAL

# LE PROFIL ACETYLEUR RAPIDE PEUT INFLUENCER LA REPONSE AU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

## RAPID ACETYLATOR PROFILE MAY INFLUENCE ANTI-TUBERCULOSIS RESPONSE

S. AISSANI<sup>[1]</sup>, F. BARR<sup>[1]</sup>, S. BENAMARA<sup>[1]</sup>, D. SADOUKI<sup>[2]</sup>, F. YAMOUNI<sup>[3]</sup>, A. ZITOUNI<sup>[1]</sup>,

<sup>[1]</sup> service de pneumologie, Hopital Mohammed Seghir El Nekkache , université d'Alger

<sup>[2]</sup> service de toxicologie, Hopital Mohammed Seghir El Nekkache , université d'Alger

<sup>[3]</sup> service de microbiologie, Hopital Mohammed Seghir El Nekkache , université d'Alger

### Résumé:

La tuberculose est un problème de santé publique. La majorité des tuberculeux répondent au traitement antituberculeux bien conduit. La résistance et l'inobservance thérapeutique représente les principales causes de l'inefficacité thérapeutique mais d'autres causes doivent être recherchées devant des cas particuliers. Nous rapportons le cas d'une jeune patiente de 20 ans, sans antécédents et sans comorbidités. Elle a présenté une tuberculose pulmonaire à microscopie positive chronique pendant 3 ans et ne répondant pas au traitement antituberculeux de première ligne (2RHZE/4RH), à des doses adaptées au poids et au régime de 2<sup>e</sup> ligne (2SRHZE/1RHZE/5RHE). Plusieurs causes de la non réponse ont été évoquées puis éliminées : une inobservance thérapeutique, une mycobactériose atypique, une résistance aux antituberculeux et un déficit de l'interleukine 2 (IL2). La raison retrouvée est l'acétylation rapide de l'isoniazide. L'adaptation des doses a permis d'obtenir la guérison.

**Mots clés :** antituberculeux, métabolisme hépatique, acétylation de l'isoniazide.

### Abstract

Tuberculosis is a public health problem. Most of TB patients respond to successful TB treatment. Resistance and non-compliance are the main causes of therapeutic ineffectiveness, but other causes must be sought in the face of specific cases. We report the case of a young 20-year-old patient with no history and no co-morbidities. She presented with pulmonary tuberculosis with chronic positive microscopy for 3 years, without response to the first line anti-tuberculosis treatment (2RHZE / 4RH), at doses adapted to the weight, followed by a 2nd line treatment (2SRHZE / 1RHZE / 5RHE). Several causes of non-response have been suggested and then eliminated: therapeutic non-compliance, atypical mycobacteriosis, resistance to anti-tuberculosis drugs and a deficit of interleukin 2. The reason found is the rapid acetylation of H. The dose adjustment has allowed to obtain healing.

**Key words:** anti-tuberculosis drugs, hepatic metabolism, acetylation of isoniazid.

### Introduction

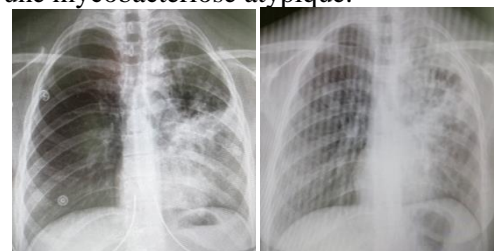
La tuberculose est un problème de santé publique. La majorité des tuberculeux répondent au traitement antituberculeux bien conduit comportant l'isoniazide (H), la rifampicine (R), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E). La résistance et l'inobservance thérapeutique représente les principales causes de l'inefficacité thérapeutique. D'autres causes moins fréquentes doivent être recherchées devant des cas particuliers.

### Présentation du Cas clinique

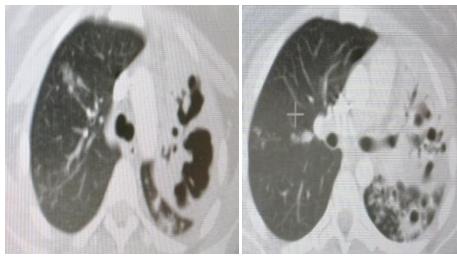
La patiente AC..A âgée de 20 ans, étudiante, fille unique sur une fratrie de 3, sans antécédents et sans comorbidités. En effet cette patiente a été contaminée quelques mois auparavant pendant les vacances par une cousine qui toussait en raison d'une tuberculose pulmonaire et qui n'était pas encore diagnostiquée. Quelques mois, notre patiente a présenté une tuberculose pulmonaire gauche (image1) à microscopies positives avec 10BAAR/100 champs. Le traitement antituberculeux a été débuté en septembre 2017.

Elle a été traitée pendant 6 mois par un régime de première ligne 2RHZE/4RH adapté à son poids de 45 kgrs. Les symptômes respiratoires persistaient durant toute la période

du traitement avec une perte de poids de 4 kgrs. La radiographie thoracique standard et la TDM du thorax en fin de traitement ont montré une extension des images (images 2, 3 et 4). Le contrôle bactériologique aux 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois étaient positifs ; Ce qui a permis de déclarer l'échec. Un traitement de 2<sup>e</sup> ligne a été prescrit comportant 2SRHZE/1RHZE/3RHE. Le contrôle bactériologique était négatif au 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> mois mais les cultures correspondantes de Bk sur milieu de Lowenstein et celles du 8<sup>e</sup> mois étaient positives. Le test de sensibilité aux antituberculeux n'a pas retrouvé de résistance aux antituberculeux prescrits au niveau du laboratoire de l'hôpital et du laboratoire de référence de l'institut Pasteur d'Alger. Ce dernier a même éliminé une mycobactériose atypique.



**Image1: avant tout traitement Image 2 : un an après le début**



**Image 3 : après un an de traitement image 4: après un an de traitement**

Donc, nous étions réellement devant une tuberculose pulmonaire chronique depuis 14 mois non résistante et ne répondant pas aux traitements antituberculeux bien conduits de 1<sup>e</sup> et de 2<sup>e</sup> ligne. Son état s'altérait progressivement associé à une perte globale de poids de 8 kgrs, une anémie microcytaire hypochrome à 8 g/dl d'Hémoglobine et une extension bilatérale des images radiologiques. Les sérologies HIV, hépatites virale B et C sont négatives.

Ceci a fait discuter plusieurs étiologies : un syndrome de malabsorption sans manifestations digestives associées notamment la maladie cœliaque. Le bilan lipidique, magnésémie, calcémie, kaliémie et natrémie étaient normaux. La fibroscopie oesogastro-duodénale normale et les biopsies duodénales n'ont pas retrouvées une atrophie villositaire. Le dosage des anticorps antigliadine était normal. Une hypovitaminose D à 8 mmol/l corrigée par une supplémentation L'observance thérapeutique éliminée par l'interrogatoire et confirmée par le dosage des antituberculeux dans le sang.

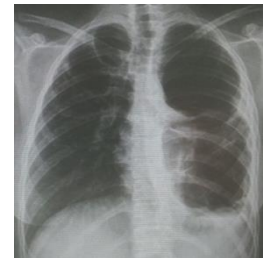
Le dosage de l'Interleukine 2 décrite comme élément responsable du retard à la négativité des bacilloscopies, est normal.

Cette situation avait duré une autre année sans solution thérapeutique malgré le maintien des antituberculeux RH seul. La perte de poids est devenue de plus en plus importante en raison d'une anorexie jusqu'à atteindre 36kgrs, une fente musculaire très importante, une dyspnée plus en plus importante jusqu'à atteindre le stade 3 mMRC. L'examen a mis en évidence, un hippocratisme digital avec tachycardie à 110 et saturation pulsée en oxygène entre 93-94%.

Par la suite, un test d'acétylation de H a été fait et a permis de classer la patiente acétyleur rapide responsable de la non réponse au traitement. Les calculs ont été confirmés par deux méthodes : méthode de Vivien ( $I_3 = \text{indice d'inactivation} = 0.26$ ) et la méthode Ratio métabolique ( $R_m = \text{Acti INH} / \text{INH} = 1.75$ ). L'adaptation des doses selon Vivien et selon la formule poids  $\times (0.6 + 1.5) / I_3$  a permis de passer à 3 comprimés de  $R_{150}H_{75}$  au lieu de 2.

Un mois après l'adaptation des doses, la dyspnée a nettement diminué ; elle est revenue au stade 1 mMRC. Une prise progressive du poids qui est actuellement à 49 kgrs. Les bacilloscopies à la recherche de Bk à l'examen direct et en cultures se sont négativées depuis le réajustement des doses et ceci depuis 8 mois. La

radiographie du thorax en fin de traitement a montré malheureusement des séquelles étendues surtout à gauche (image 5).



**Image 5 : après guérison**

### Discussion

La tuberculose est un problème de santé publique. Son traitement est bien codifié. Il a pour objectifs la guérison et la réduction de l'incidence de la tuberculose à moins de 10 cas pour 100 000 habitants (1). Les causes de non réponse au traitement antituberculeux sont multiples. Elles sont représentées principalement par l'inobservance thérapeutique (2), la résistance (3), le déficit en IL2 (4) et la malabsorption (5) (6). L'isoniazide est un antituberculeux essentiel dans la prise en charge de la tuberculose. Son administration fait courir des risques de surdosage chez les acétyleurs lents donc effets secondaires hépatiques dose-dépendants et de sous-dosage chez les acétyleurs rapides pouvant être à l'origine de l'échec thérapeutique (7). L'isoniazide se prend par voie orale, son absorption est rapide avec une biodisponibilité proche de 100% et le pic sérique est atteint 1 à 2 heures après administration d'une dose unique à jeun. Son métabolisme se fait essentiellement par acétylation par la N-acétyltransférase essentiellement au niveau du foie. Il est métabolisé par une N-acétyltransférase en acétylisoniazide lui-même hydrolysé en acétylhydrazine et acide isonicotinique. Une faible partie de H est transformée en hydrazine qui serait responsable de l'hépatotoxicité de l'INH. Son élimination se fait par voie urinaire dans plus de 75 % principalement sous forme de métabolites. L'élimination rénale de H varie de 10% pour les acétyleurs rapides à 30 % pour les acétyleurs lents (8).

On parle souvent de l'hépatotoxicité liée à H et à l'association RH (9) et de l'importance d'identifier les mécanismes en cause pour prévenir les hépatites médicamenteuses (10). C'est pour cela que certains chercheurs proposent de faire le dosage de l'isoniazide dans le cadre du suivi thérapeutique pour une meilleure adaptation de la posologie et pour éviter la survenue d'une éventuelle hépatotoxicité (11)

Par ailleurs, en raison d'une variation du polymorphisme génétique de l'acétylation de l'isoniazide, on peut assister aussi à un sous dosage chez certains patients acétyleurs rapides (12). Ce qui prédispose au risque d'inefficacité thérapeutique. Il existe plusieurs méthodes pour définir le type d'acétylation (rapide, lente ou intermédiaire). La plus ancienne c'est celle de Vivien grâce au calcul de l'indice d'inactivation :

$$I_3 \times \frac{\text{concentration de H}+0.6}{\text{dose thérapeutique de H en fonction du poids}}$$

Si le  $I_3 < 0.6$ , on parle d'acétyleur rapide et s'il  $> 0.6$ , on parlera d'acétyleur lent. Cette méthode permet l'adaptation des doses selon la formule suivante :

dose adaptée = poids (kg)  $\times \frac{0.6+1.5}{I_3}$ . Le 1.5 correspond à la concentration plasmatique comprise entre 1 et 2mg/l(13).

D'autres méthodes existent pour apprécier le degré d'acétylation de l'isoniazide (14,15).

Donc, comme le dosage de l'isoniazide n'est pas systématique chez les patients en raison du coût, la détermination du profil d'acétylation et l'ajustement des posologies restent importants dans certaines situations pathologiques comme c'est le cas chez notre patiente.

### Conclusion

Le polymorphisme génétique de l'acétylation de l'isoniazide est variable d'un malade à l'autre. Pour cela, il nous semble raisonnable de demander le dosage de H avec test d'acétylation chez certains patients à risque d'hépatotoxicité et de l'intégrer dans le bilan de non réponse ou de retard à la négativation des bacilloscopies après un traitement antituberculeux bien conduit et ceci après élimination d'une résistance au traitement.

### Bibliographie

1. Stratégie mondiale et cibles pour la prévention de la tuberculose, les soins et la lutte après 2015 (WHA 67.1).
2. Conakry Souleymane Nimagan, Regis Gothard Bopaka , Mamadou Mouctar Diallo , Boubacar Djelo Diallo
3. World Health Organization. Multidrug and Extensively Drug-resistant TB (M/XDR-TB); 2010 Global Report on Surveillance and Response; WHO/HTM/TB/2010.3: Geneva, Switzerland, 2010.
4. Ruimei Zhang, Xiangyu Xi, Chunying Wang, Yong Pan, Changhua Ge, Liying Zhang, Shuo Zhang, Huimei Liu. Therapeutic effects of recombinant human interleukin 2 as adjunctive immunotherapy against tuberculosis: A systematic review and meta-analysis, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201025>
5. João Bento, Raquel Duarte, Maria Céu Brito, SóniaLeite, Maria Rosário Lobato, Maria do CarmoCaldeira, Aurora Carvalho, Malabsorption of antimycobacterial drugs as a cause of treatment failure in tuberculosis, *BMJ Case Reports* 2010; doi:10.1136/bcr.12.2009.2554
6. Pinheiro VGF, Ramos LMA, Monteiro HSA, et al. Intestinal permeability and malabsorption of rifampicin and isoniazid in active pulmonary tuberculosis. *Braz J Infec Dis* 2006;10:374-9
7. A.S.Bakayoko,M.Kamagaté, A.T.J.Daix, Z.Koné, K.Kadiatou, Y.DaoK.M.S.Domoua, *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 32, Supplément, January 2015, Pages A21-A22.
8. Pengcheng Wang, Komal Pradhan, Xiao-bo Zhong, and Xiaochao Ma. Isoniazid metabolism and

hepatotoxicity *Acta Pharm Sin B*. 2016 Sep; 6(5): 384-392. doi: [10.1016/j.apsb.2016.07.014](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014)

9. Manuel de la Lutte Antituberculeuse. Edition & Publications - ANDS 2012
10. D.Larrey, Polymorphisme génétique du métabolismhépatique des médicaments, *medecine /sciences* 1986 ; 2 :364-72
11. Guaoua S, Ratbi I, Laarabi FZ, Elalaoui SC, Jaouad IC, Barkat A, Sefiani A. Distribution of allelic and genotypic frequencies of NAT2 and CYP2E1 variants in Moroccan population. *BMC Genetic*. 2014 ; 156 (15)
12. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J tuberc Lung Dis*. 2000 ; 4 (9) : 796-806.
13. Vivien JN, Thibier R, Lepeuple A. La pharmacocinétique de l'isoniazide dans la race blanche. *Rev Fr Mal Respiratoire*. 1973; 1: 753-773.
14. Patricia Campagne, Serge Bouquet, Nicola Vernisse, George Houtin, Suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide. *EMC -biologie médicale*, Volume 1, N°1, mars2006 :1-3.
15. Polequin CA, janesko GS, Young CI, keung ACBulpitt AE ? Jeliffe RW. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampicin and pyrazinamid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1997, 41 (12): 2670-9
16. , Mamadou Bailo Diallo , OumouYounoussa, Facteurs prédictifs de l'échec de traitement antituberculeux en Guinée , *Pan Afr Med J*. 2015; 22: 146.