

## EVALUATION DE L'HÉPATOTOXICITÉ DES ANTITUBERCULEUX CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE TUBERCULOSE MULTI-RÉSISTANTE (TB-MR) AU SÉNÉGA

## EVALUATION DE L'HÉPATOTOXICITÉ DES ANTITUBERCULEUX CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE TUBERCULOSE MULTI-RÉSISTANTE (TB-MR) AU SÉNÉGAL

THIAM S<sup>1,2</sup>, CISSE F<sup>1,2</sup>, SAMBA A<sup>2,3</sup>, NDIAYE A<sup>2,3</sup>, SOUMAH IY<sup>2</sup>, COLY NF<sup>4</sup>, DOUPA D<sup>5</sup>, DIALLO F<sup>2,3</sup>, SALL ND<sup>2,6</sup>.

### RÉSUMÉ.

La multirésistance du bacille de Koch complique le traitement de la tuberculose et oblige l'administration de médicaments de seconde ligne moins efficaces avec une durée plus longue occasionnant surtout de nombreux effets secondaires dont la cytolysé hépatique. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'hépatotoxicité des antituberculeux de seconde ligne au cours des dix-huit premiers mois de traitement chez des patients atteints de TB-MR et suivis au niveau du programme national de lutte contre la tuberculose (PNT).

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique effectuée au laboratoire de biochimie en collaboration avec le PNT du Sénégal. Un total de 47 patients a été retenu sur un effectif de 299 malades. Tous les patients étaient sous traitement de seconde ligne à base d'Amikacine (AM) + Pyrazinamide (PZA) + Cyclosérine (CS) + Acide para-amino-salicylique (PAS) + Lévo-floxacine (LFX) + éthionamide (ETO). Les transaminases ont été dosées sur l'appareil A15 de Biosystems (Barcelona, Espagne) avec un sérum de contrôle de niveau I.

L'âge moyen des sujets était de 29,53 ans avec une prédominance masculine. La valeur moyenne des transaminases était augmentée au cours du traitement avec une différence statiquement significative ( $p < 0,05$ ). Cette variation n'était pas liée au sexe. Les sujets de moins de 20 ans présentaient une diminution des transaminases après un an de traitement à la différence des autres tranches d'âge. Le nombre de patients qui présentaient une cytolysé avait augmenté passant de 4 à M0 à 18 à M18. Une hépatotoxicité de grade 1 ou 2 était retrouvée chez la majorité des patients et un seul patient présentait des valeurs d'ALAT supérieures à 4 fois la normale.

Le traitement de seconde ligne est responsable d'une cytolysé légère chez les TB-MR suivis par le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT). Une évaluation plus rapprochée et un raccourcissement de la durée du traitement pourraient améliorer la prise en charge des patients TB-MR Sénégalais.

**Mots-clés :** Hépatotoxicité, Transaminases, Antituberculeux, Multi-résistance, Sénégal.

### ABSTRACT

Multidrug resistance of Koch's bacillus complicates the treatment of tuberculosis and compels the administration of less effective second-line drugs with a longer duration, mainly causing numerous side effects, including hepatic cytolysis.

The objective of this study was to evaluate the hepatotoxicity of second-line anti-TB drugs during the first 18 months of treatment in patients with MDR-TB and monitored at the PNT.

This is a retrospective and analytical study carried out at the laboratory of biochemistry in collaboration with the National Tuberculosis Control Program (PNT) in Senegal. A total of 47 patients were selected from a cohort of 299 patients. All of them were on second-line treatment with Amikacin (AM) + Pyrazinamide (PZA) + Cycloserine (CS) + Para-amino-salicylic acid (PAS) + Levofloxacin (LFX) + Ethionamide (ETO). Transaminases were assayed on Biosystems A15 using a Level I control serum.

The average age of subjects was 29.53 years with a male predominance. The value of transaminases was increased during treatment with a statistically significant

1 Laboratoire de biochimie, Hôpital DalalJamm

2 Service de biochimie médicale, Université Cheikh Anta Diop de Dakar

3 Laboratoire de biochimie, Hôpital Aristide le Dantec (HALD)

4 Hôpital d'enfant de Diamniadio

5 Université Gaston Berger de Saint Louis

6 Laboratoire de biologie médicale, Hôpital AbassNdao

**Auteur correspondant:** Souleymane THIAM, Laboratoire de biochimie, Hôpital Dalal Jamm, BP 19001 Guédiawaye-Dakar, Sénégal. E-mail: sthiam85@gmail.com. Tel: (+221) 76 557 77 39

ISSN 2424-7243

difference ( $p < 0.05$ ). This variation was not related to sex. Unlike other age groups, a decrease of transaminases was noted in younger subjects under the age of 20 after one year of treatment. The number of patients who had cytolysis increased shifting from 4 at M0 to 18 at M18. Grade 1 or 2 hepatotoxicity was found in most of patients and only 1 patient had ALT values 4 times superior to the standard.

Second-line treatment is responsible for mild cytolysis in MDR-TB followed up by the National Tuberculosis Control Program (NTP). Closer evaluation and shorter treatment duration may improve the treatment of Senegalese MDR-TB patients.

**Keywords:** Hepatotoxicity, Transaminases, Anti-tuberculosis, Multi-resistance, Senegal. Hepatotoxicity, Transaminases, Anti-tuberculosis, Multi-resistance, Senegal.

## INTRODUCTION

La tuberculose multi-résistante (TB-MR ou « MDR-TB »), est définie comme une infection due au bacille de Koch (BK) résistant à au moins l'isoniazide (H) et à la rifampicine (R) [1]. Au Sénégal, cette forme multi-résistante est une priorité de santé publique. C'est ainsi qu'à travers son programme national de lutte contre la tuberculose (PNT), le Sénégal s'est doté d'un dispositif de prise en charge de la TB-MR depuis 2010. C'est un dispositif qui permet un diagnostic rapide des formes multi-résistantes d'une part et d'autre part faire un suivi clinico-biologique des patients sous traitement antituberculeux [2,3]. Au Sénégal le traitement de la TB-MR est basé sur une association de 4 à 6 antituberculeux de deuxième intention moins efficaces que ceux de première intention. C'est un traitement lourd qui est responsable de nombreux effets indésirables. Sa durée est longue (au moins deux ans) et son coût est élevé, ce qui peut conduire à l'échec thérapeutique et à l'augmentation de la contagiosité [4]. Ce pendant au Sénégal le traitement est gratuit pour tous les patients suivis par le PNT. En 2006, la prévalence de la TB-MR était de 17% chez les patients en rechute alors que les nouveaux cas étaient seulement de 2,1%. Le rapport annuel du PNT de 2014 dénombrait un cumul de 160 cas de TB-MR sous traitement de seconde ligne [5].

Parmi ces médicaments de seconde ligne, certains sont responsables de lésions au niveau des tissus hépatique et rénal limitant ainsi leur utilisation. Ce sont principalement le pyrazinamide (PZA), l'éthionamide (ETO) et le para-amino-salicylique (PAS) qui sont incriminés d'où la nécessité d'une évaluation des fonctions hépatique et rénale avant et pendant le traitement [6].

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'hépatotoxicité des antituberculeux de seconde ligne au cours des dix-huit premiers mois de traitement chez des patients atteints de TB-MR et suivis au niveau du PNT.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique réalisée au laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie (FMPO) de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD), en collaboration avec le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) du Sénégal pour le suivi biologique des patients TB-MR sous traitement.

L'étude a inclus 47 patients sur les 299 suivis par le PNT entre juin 2010 et février 2017. Les critères d'inclusion étaient de faire partie de la cohorte du PNT, d'avoir un dossier complet avec une détermination de l'activité des transaminases pour les 18 premiers mois de traitement. Les patients avec un suivi biologique irrégulier et les perdus de vue n'ont pas été inclus dans l'étude.

Tous les patients de notre étude étaient sous traitement de seconde ligne. Une

surveillance biologique était effectuée avant le début du traitement (M0), au premier mois (M1), au deuxième mois (M2), au sixième mois (M6) au douzième mois (M12), au dix-huitième mois (M18) et à deux ans (M24).

Pour chaque patient de la cohorte du PNT, la TB-MR a été confirmée par le laboratoire de référence de la dite structure et répondait aux critères d'éligibilité du traitement de seconde ligne. Ce traitement de seconde ligne était réparti en deux phases dont une phase intensive de 6 mois : Amikacine (AM) + Pyrazinamide (PZA) + Cyclosérine (CS) + Acide para-amino-salicylique (PAS) + Lévo-floxacin (LFX) + éthionamide (ETO). La deuxième phase se déroulant sur une durée de 18 mois associait PZA+PAS+LFX et ETO [7].

Des prélèvements sanguins étaient effectués à jeun par ponction veineuse au niveau du laboratoire puis centrifugés à 3000 tours par minute pendant 5 minutes. Si le dosage était différé, le prélèvement était conservé à -20°C.

L'activité des transaminases ont été appréciée par méthode enzymatique avec l'analyseur multiparamétrique A15® (Biosystems SA, Barcelona, Espagne) en utilisant leurs propriétés à catalyser le transfert du groupement aminé de l'aspartate (Asp) ou de l'alanine (Ala) respectivement pour l'ASAT et l'ALAT au 2-oxaloglutarate. La concentration catalytique des transaminases était déterminée en mesurant la vitesse de disparition du NADH,H<sup>+</sup> à 340 nm sous l'action de la malate déshydrogénase (MDH) pour l'ASAT ou de la lactico-déshydrogénase (LDH) pour l'ALAT. Un sérum de contrôle de niveau I de Biosystem® était utilisé pour la validation de chaque série d'analyses. Pour l'interprétation des valeurs des transaminases, nous avons utilisé les valeurs usuelles de notre laboratoire : ASAT Normal < 40 UI/l et ALAT Normal < 35 UI/l). La stratification par grade de sévérité répondait aux critères de l'OMS [8].

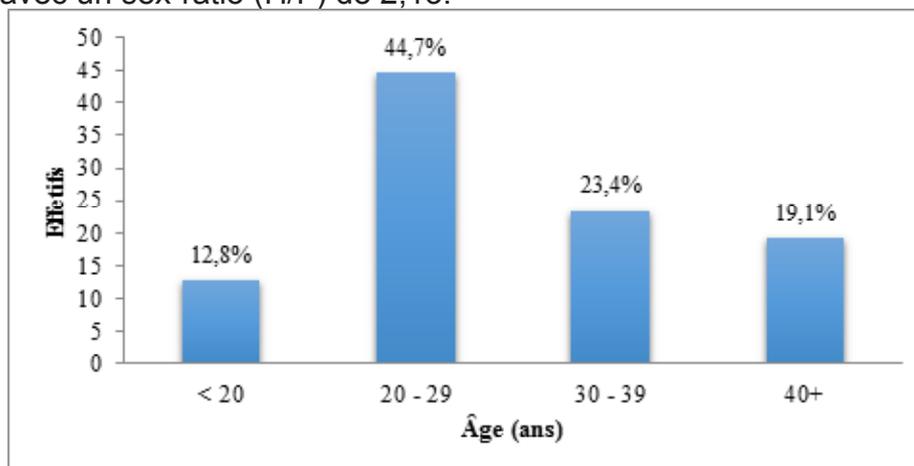
- Grade 1 (légère) : < 2,5xVN (ALAT 40-100 UI/l)
- Grade 2 (légère) : 2,5-5 x VN (ALAT 101-200 UI/l)
- Grade 3 (modérée) : 5-10 x VN (ALAT 201-400 UI/l)
- Grade 4 (sévère) : > 10 x VN (ALAT > 400 UI/l)

Les données ont été traitées par le logiciel SPSS 18.0. Les tests de Student et de Khi 2 ont été utilisés pour la comparaison des moyennes. Toute valeur de p < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

## RÉSULTATS

### Caractéristique de la population

Au total 47 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 29,53±10,31 ans avec des extrêmes de 8 et 50 ans. La majorité des patients avait moins de 40 ans (80,9%)(Figure 1). On retrouvait une prédominance masculine (68,1%) avec un sex-ratio (H/F) de 2,13.



ISSN 2424-7243

Figure 1 : Répartition des patients par tranche d'âge

### Evolution des transaminases au cours du traitement

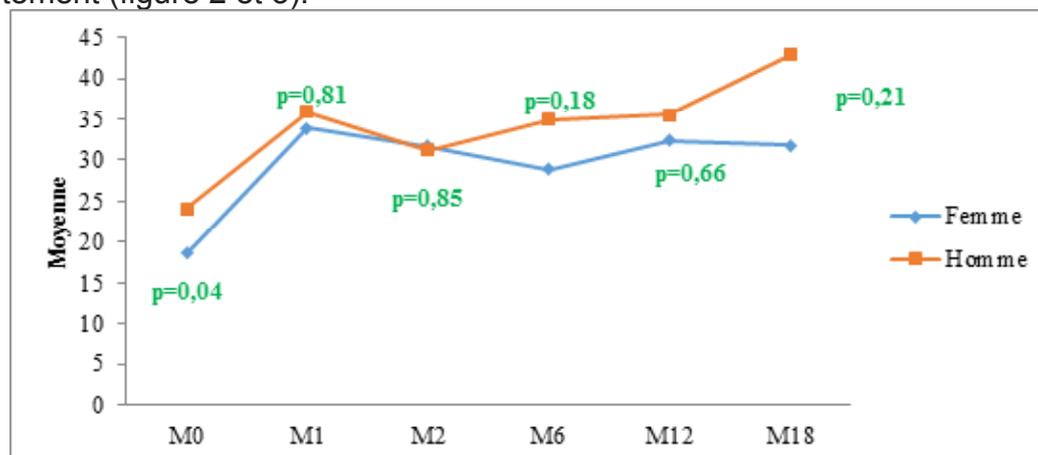
A l'inclusion (M0) les valeurs moyennes des transaminases étaient normales (ASAT=22,34 et ALAT=17,04). En cours de suivi l'évolution a montré une augmentation croissante du taux des ASAT alors que pour les ALAT, la valeur moyenne avait diminué jusqu'à M6 avant d'augmenter à M12 et à M18 (Tableau I). Une différence significative était retrouvée entre les valeurs moyennes des transaminases au cours d'évolution sauf pour les ALAT ( $p=0,323$ ) entre M1 et M0.

**Tableau I :** Valeurs moyennes des transaminases au cours des dix-huit premiers mois de traitement

	ASAT			ALAT		
	Moy± ET	Min-Max	P	Moy± ET	Min-Max	p
M0	22,34±8,6	9-52	-	17,04±11,54	3-55	-
M1	35,3±26,66	5-196	0,001	14,6±12,3	2-53	0,323
M2	31,36±8,81	16-58	0,0001	10,51±8,23	1-34	0,002
M6	33,06±14,45	15-92	0,0001	10,19±8,23	1-34	0,001
M12	34,49±22,66	10-10]	0,001	25,28±23,53	3-113	0,034
M18	39,32±28,18	11-183	0,0001	29,17±30,48	3-167	0,012

Moy = Moyenne, ET = Ecart-type, Min = Minimum, Max = Maximum

Aucun lien statistique n'a été retrouvé entre l'évolution des transaminases et le sexe sauf à M0 pour les ASAT. Toutefois, les hommes présentaient des valeurs moyennes beaucoup plus élevées que les femmes surtout après 12 mois de traitement (figure 2 et 3).

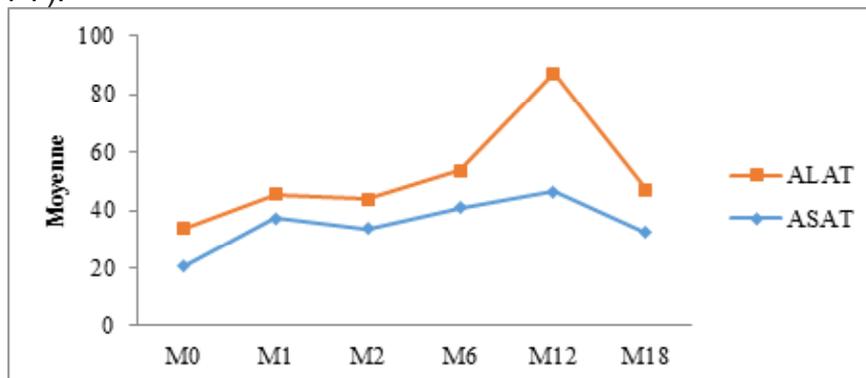


**Figure 2 :** Evolution des ASAT en fonction du sexe au cours des dix-huit premiers mois de traitement.

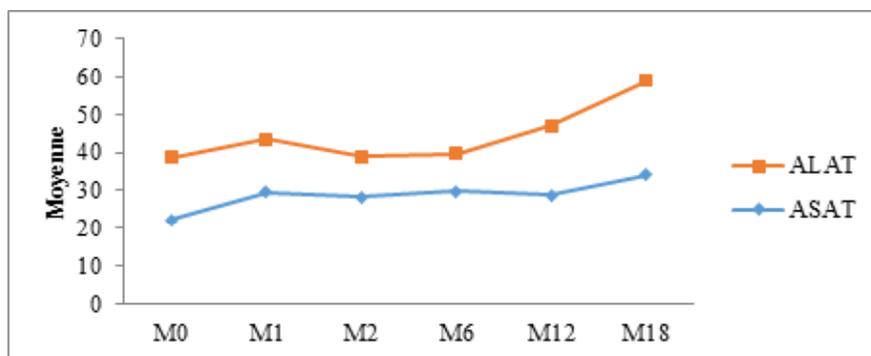


**Figure 3 :** Evolution des ALAT en fonction du sexe au cours des dix-huit premiers mois de traitement.

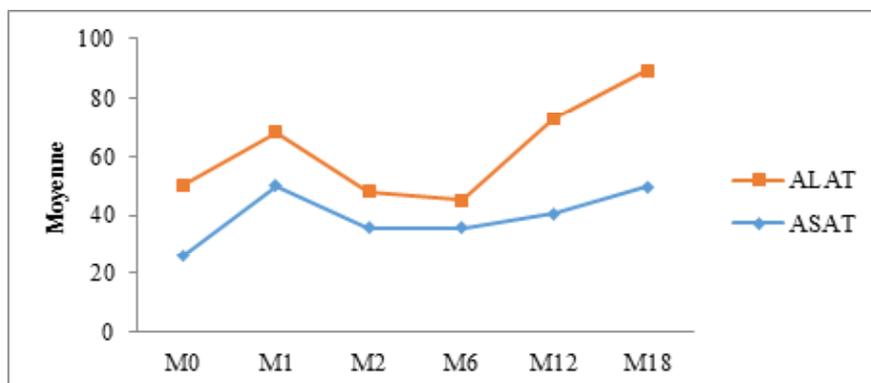
La cinétique des transaminases était croissante quelles que soit les tranches d'âge avec un pic à M12 pour les sujets de moins de 20 ans. A partir de 12 mois de traitement les transaminases augmentaient dans toutes les tranches d'âge sauf pour les moins de 20 ans pour lesquels, on notait une diminution (Figure 4-7).



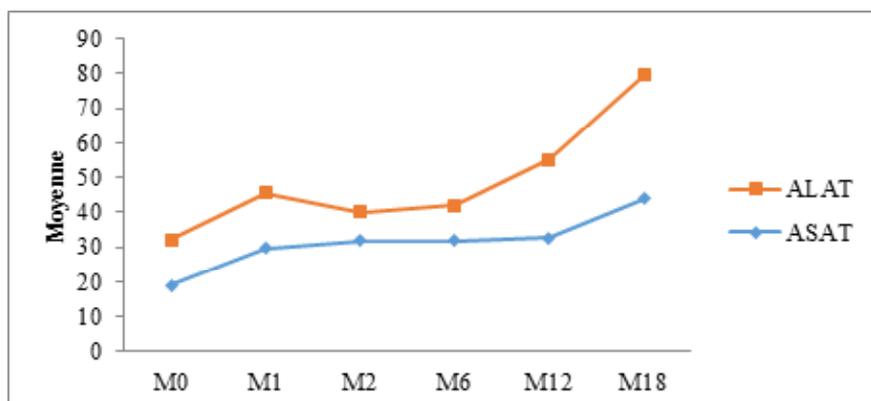
**Figure 4** : Evolution des transaminases chez les patients de moins de 20 ans



**Figure 5** : Evolution des transaminases dans la tranche d'âge 20-29 ans

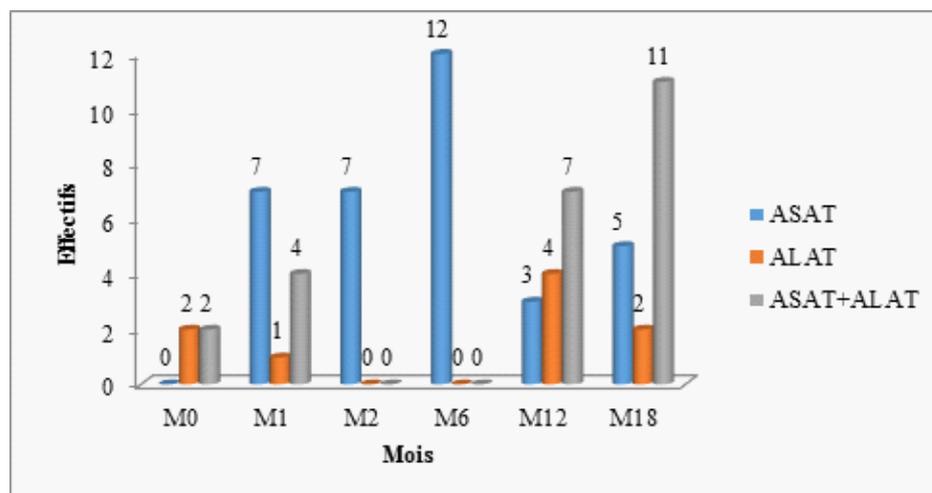


**Figure 6** : Evolution des transaminases dans la tranche d'âge 30-39 ans



**Figure 7** : Evolution des transaminases chez les patients de plus de 40 ans

A l'inclusion (M0) seuls quatre patients présentaient une perturbation des transaminases. Ce nombre a augmenté au cours du traitement passant de 12 patients à M1 à 18 patients à M18. Une élévation simultanée des ASAT et ALAT a été retrouvée chez 11 patients à M18 contre 2 patients à l'inclusion (Figure 8).



**Figure 8** : Perturbation de transaminases chez les TB-MR au cours des dix-huit premiers mois de traitement.

La majeure partie des patients avaient des valeurs de transaminases inférieures à la normale au cours des dix-huit premiers mois de traitement. Un seul patient présentait des valeurs de transaminases supérieures à 4 fois la normale (> 4N) à M18 de traitement. Les valeurs moyennes des ALAT étaient inférieures à la normale chez tous les patients à M2 et à M6 de traitement (Tableau II).

Tableau II : Répartition du taux des transaminases de M0 à M18.

		M0(%)	M1(%)	M2(%)	M6(%)	M12(%)	M18(%)
ASAT	N	45(95,7)	36(76,6)	40(85,1)	35(74,5)	37(78,7)	31(66)
	<2N	2(4,3)	10(21,3)	7(14,9)	11(23,4)	7(14,9)	14(29,8)
	2-4N	-	-	-	1(2,1)	3(6,4)	1(2,1)
	> 4N	-	1(2,1)	-	-	-	1(2,1)
ALAT	N	43(91,5)	42(89,4)	47(100)	47(100)	36(76,6)	34(72,3)
	<2N	4(8,5)	5(10,6)	-	-	8(17)	10(21,3)
	2-4N	-	-	-	-	3(6,7)	2(4,3)
	> 4N	-	-	-	-	-	1(2,1)

Une hépatotoxicité des médicaments anti-tuberculeux utilisés était retrouvée chez certains patients. Le nombre de patients sous grade 1 augmentait au cours du traitement passant de 4 (8,5%) à l'inclusion jusqu'à 10 (21,3%) à M18 de suivi. Après un an de traitements 2 (4,3%) et 3 (6,4%) patients ont respectivement développé une hépatotoxicité de grade 2 à M12 et à M18 (tableau III).

**Tableau III** : Représentation de la sévérité de l'hépatotoxicité au cours des dix-huit premiers mois de traitement.

Mois		Effectifs	Pourcentage
M0	Grade 1	4	8,5
	Total	4	8,5
M1	Grade 1	5	10,6
	Total	5	10,6
M12	Grade 1	9	19,1
	Grade 2	2	4,3
	Total	11	23,4
M18	Grade 1	10	21,3
	Grade 2	3	6,4
	Total	13	27,7

## DISCUSSION

Notre étude retrouvait une prédominance de la TB-MR chez le sujet jeune de sexe masculin. La moyenne d'âge était de  $29,53 \pm 10,31$  ans avec plus de 80% des sujets qui avaient moins de 40 ans. Le sex-ratio était de 2,13.

Plusieurs études rapportent cette constatation et concluent que la TB-MR est une maladie du sujet jeune actif surtout de sexe masculin [5,9]. Cette prédominance pourrait être expliquée par l'inobservance du traitement dans cette population étant donné qu'ils sont très préoccupés (étude, travail...) et plus prédisposés aux autres facteurs de résistance (alcool, tabac...) [10].

La prise en charge de cette forme multi-résistante de la tuberculose nécessite l'utilisation de médicaments de seconde ligne moins efficaces avec une durée plus longue occasionnant de multiples effets indésirables. Parmi les effets secondaires des antituberculeux il y'a les hépatites cytolytiques qui représentent 4,5-21% des complications liées au traitement [11].

Ainsi l'évaluation des taux de transaminases (ASAT et ALAT) au cours des dix-huit premiers mois de traitement a retrouvé une augmentation croissante des valeurs moyennes au cours du traitement. Cette augmentation était statistiquement significative pour les ASAT pendant toute la durée du traitement alors que pour les ALAT, une augmentation significative était retrouvée sauf à M1 de traitement ( $p=0,323$ ). Cette élévation croissante des transaminases n'était pas liée au sexe à la différence de l'étude de l'American thoracic Society [12] qui retrouvait le sexe féminin comme facteur de risque. Toutefois, les hommes présentaient des valeurs moyennes beaucoup plus élevées que les femmes après 12 mois de traitement dans notre étude comme retrouvé par Lo [13] dans son étude préliminaire chez les TB-MR après un an de traitement. Dans notre étude, une différence statistiquement significative était retrouvée avec l'âge avancé pour les ALAT durant toute la durée du traitement ( $p<0,05$ ). Cependant, chez les sujets de moins de 20 ans, une diminution des valeurs moyennes était retrouvée après 12 mois à la différence des autres tranches d'âge où les valeurs moyennes continuaient à augmenter.

Cette élévation des transaminases peut être retrouvée dans d'autres cas chez les TB-MR. Parmi elles, nous retrouvons : l'obésité, le syndrome métabolique, la prise d'alcool, les hépatites virales, les causes endocrines ... [13]. Dans notre étude ces autres causes n'ont pas fait l'objet d'une évaluation. Par contre, des études ont démontré que l'hépatotoxicité liée à la PZA augmentait avec l'âge avancé du sujet [14]. Par ailleurs, il faut noter que 1-9% de la population générale présente une élévation asymptomatique des transaminases [15].

A l'inclusion du traitement anti-tuberculeux de seconde ligne, seuls quatre patients (8,5%) présentaient un bilan perturbé avec une augmentation des ALAT alors que les 2 autres présentaient une augmentation simultanée des ALAT et des ASAT. Ce nombre a augmenté durant le traitement, passant de 12 patients (25,5%) à M12 à 18 patients (38,3%) à M18 avec une élévation simultanée des ASAT et des ALAT chez 11 patients (23,4%).

Les perturbations ainsi retrouvées chez les TB-MR pourraient être dues aux antituberculeux car les taux de transaminases observés chez les TB-MR sans traitement sont comparables à ceux observés dans la population générale [14]. Plusieurs études rapportent une augmentation des transaminases chez les patients TB-MR sous PZA surtout quand elle est associée à la LFX (47%) [16]. Ce qui est aussi retrouvé dans notre étude vu que tous nos patients étaient sous cette association PZA et LFX durant toute la durée du traitement.

Cette cytolyse était de grade 1 ou 2 et augmentait au cours du traitement passant de 4 (8,5%) patients à M0 à 13 (27,7%) patients à M18. Ce qui est en faveur d'une hépatotoxicité des antituberculeux chez les TB-MR sénégalais. Néanmoins cette hépatotoxicité ne nécessitait pas l'arrêt du traitement, d'autant qu'un seul patient présentait des valeurs supérieures à 4 fois la normale (>4N). Mais un arrêt de la PZA serait recommandé avec une prolongation de la deuxième phase de 3 mois si les valeurs des ALAT étaient comprises entre 3 et 6 fois la normale (>5N) [17], ce qui n'a pas été le cas pour notre patiente car ne présentant aucune manifestation clinique jusqu'à la fin du traitement.

## CONCLUSION

Le traitement de seconde ligne de la TB-MR entraîne une légère hépatotoxicité chez les TB-MR suivi par le PNT. Un suivi biologique régulier et concerté doit être effectué afin de pouvoir diagnostiquer des toxicités rares voire graves chez les TB-MR surtout après un an de traitement.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tattevin P. le traitement de la tuberculose en 2007. Médecine et Maladies Infectieuses. 2007 ; 37(10) : 617-628.
2. Programme national de lutte contre la tuberculose (PNT). Rapport annuel 2015, Sénégal.
3. Plan stratégique de lutte contre la tuberculose au Sénégal. Période 2013-2017.
4. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie Rifater® (Antibiotique antituberculeux : 120 mg de Rifampicine, 50 mg d'Isoniazide et 300 mg de Pyrazinamide). Version s-a 4.0 datée du 11 mars 2009.
5. Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT). Rapport annuel 2014, Sénégal.
6. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C et al. les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. Médecine et Maladies Infectieuses. 2007 ; 37(5) : 253-261.
7. Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT). Guide pour la prise en charge de la tuberculose multirésistante au Sénégal, 2011.
8. OMS. Surveillance internationale des effets indésirables des médicaments: Terminologie des effets indésirables. Uppsala: Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance internationale des drogues, 1992.
9. Ahui BJ, Horo K, Bakayoko AS et al. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. Rev Pneumologie Clin. 2013 ; 69 :315-319.
10. Djuretic T, Herbert J, Drobniowski F et al. Antibiotic resistant tuberculosis in the United Kingdom: 1993-1999. Thorax. 2002;57:477-82.
11. Tahaoglu K, Atac G, Sevim T et al. The management of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2001; 5(1):65-69.
12. COHN DL, O'BRIEN RJ, GEITER LJ et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(4):221-247.
13. Lo S, Diallo F, Samba A et al. Evaluation de l'activité enzymatique des transaminases au cours de la première année de traitement de la tuberculose multirésistante. Revue Africaine de

Biologie Médicale. 2016 ; 1(1) :8-13.

14. Schaberg T, Rebhan K et Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 1996;9:2016-30.

15. Ho CC, Chen YC, Hu FC et al. Safety of Fluoroquinolone Use in Patients with Hepatotoxicity Induced by Anti-Tuberculosis Regimens. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 ; 48 :1526-33

16. Papastavros T, Dolovich LR., Holbrook A et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *Canadian Medical Association Journal*. 2002; 167(2) : 131-136.

17. Wing-Wai Y, Chi-Chiu L. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *The Hong Kong Medical Diary*. 2007; 12(1):7-9