

Tuberculose : intérêt du dosage de l'isoniazide dans la prévention des effets hépatotoxiques

Lucie Negri¹, Jean Le Grusse², Patrick Séraissol¹, Michel Lavit¹, Georges Houin¹, Peggy Gandia^{1,3}

1 Laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie clinique, Hôpital Purpan, Institut fédératif de biologie (IFB), Toulouse, France

2 Centre de lutte antituberculeuse, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse, France

3 EA4553, Laboratoire de pharmacocinétique, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

Texte reçu le 6 mai 2014 ; accepté le 12 août 2014

Mots clés :

isoniazide ;
polymorphisme
d'acétylation ;
hépatotoxicité ;
adaptation de posologie

Résumé – Objectif. Plusieurs études récentes ont établi une corrélation entre le polymorphisme de N-acétyltransférase 2 (NAT2) et l'hépatotoxicité induite par l'isoniazide. L'objectif de ce travail a été d'évaluer la place du dosage de l'isoniazide, marqueur du phénotype d'acétylation, dans la pratique clinique, au niveau du département de la Haute-Garonne. **Méthodes.** Les données issues des déclarations obligatoires de tuberculose et les résultats des dosages d'isoniazide effectués au laboratoire de pharmacocinétique et toxicologie clinique ont été exploités durant la période de 2009 à 2012. **Résultats.** La pratique actuelle du dosage est loin d'être systématique : seulement 3,9 % des patients ayant développé une tuberculose ont bénéficié d'un dosage d'isoniazide. La posologie initiale en isoniazide était adaptée aux capacités d'acétylation pour seulement 33,3 % des patients. **Conclusion.** Un arbre décisionnel a été réalisé et permet d'identifier les populations (acétylateurs lents) susceptibles de bénéficier d'un dosage d'isoniazide.

Keywords:

isoniazid;
polymorphism;
hepatotoxicity;
posology adjustment

Abstract – Tuberculosis: Relevance of Isoniazid Dosage in Prevention of Liver Side Effects. Objective. Several recent studies have established a correlation between NAT2 polymorphism and hepatotoxicity induced by isoniazid. The objective of this work was to assess the place of isoniazid dosage, marker of acetylation phenotype, in clinical practice in the department of Haute-Garonne. **Methods.** Data from reportable disease of tuberculosis and the results of isoniazid dosage performed at the pharmacokinetics and clinical toxicology laboratory were used during the period 2009-2012. **Results.** The current practice of dosage is far from being systematical: only 3.9% of patients who developed tuberculosis have benefited from isoniazid dosage. The isoniazid initial posology was adapted to the acetylation capacity for only 33.3% of patients. **Conclusion.** A decision tree was realized and used to identify populations (low metabolism) liable to benefit from isoniazid dosage.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Le polymorphisme génétique de la N-acétyltransférase 2 (NAT2) conduit à trois phénotypes classiquement appelés acétylateur lent, intermédiaire et rapide.^[1] Selon les origines ethniques et les zones géographiques du monde, la fréquence des acétylateurs lents est très variable. En Europe et plus particulièrement en France, la fréquence est de 50 % alors qu'elle n'est que de 10 % au Japon.^[2-4]

Parmi les sujets traités par isoniazide (INH), médicament majeur dans la prise en charge thérapeutique de la tuberculose et métabolisé par NAT2, environ 5 % des patients (hommes/femmes

âgés de plus de 17 ans [17-94 ans] d'origine ethnique variée [Amérique Nord/Centrale/Sud, Europe, Afrique, Asie] traités avec une dose moyenne d'INH de 5,2 mg/kg, présentent des effets indésirables, principalement hépatiques et neurologiques.^[5-6] L'hépatotoxicité se traduit par une augmentation des transaminases (aspartate aminotransférases [ASAT], alanine aminotransférases [ALAT]), pouvant évoluer jusqu'à une hépatite fulminante mortelle. La fréquence et la gravité de ces atteintes hépatiques sont majorées par la rifampicine, puissant inducteur enzymatique des cytochromes P450, fréquemment associée à l'INH.^[7] La neurotoxicité se manifeste principalement par des neuropathies périphériques

Tableau I. Études ayant mis en évidence une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'effets indésirables hépatotoxiques.

Étude	Année	Nombre de patients	Résultats/Conclusions de l'étude
Ohno, <i>et al.</i> ^[4]	2000	77	Mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : RR = 28 ; IC _{95%} = [26,0 - 30,0]
Huang, <i>et al.</i> ^[20]	2002	224	Mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : OR = 2,87 ; IC _{95%} = [1,32 - 6,23]
Possuelo, <i>et al.</i> ^[21]	2008	254	Mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : OR = 5,5 ; IC _{95%} = [1,6 - 19,8]
Ben Mahmoud, <i>et al.</i> ^[22]	2012	66	Mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : OR = 4,3 ; IC _{95%} = [1,5 - 18,0]
Rana, <i>et al.</i> ^[23]	2012	251	Mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : OR = 3,49 ; IC _{95%} = [1,75 - 6,98]
Méta-analyses			
Wang, <i>et al.</i> ^[24]	2012	1 920	Méta-analyse prenant en compte les résultats de 14 études => mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : OR = 4,7 ; IC _{95%} = [3,89 - 6,71]
Cai, <i>et al.</i> ^[25]	2012	3 771	Méta-analyse prenant en compte les résultats de 24 études => mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : OR = 3,18 ; IC _{95%} = [2,49 - 4,07]
Du, <i>et al.</i> ^[26]	2013	4 119	Méta-analyse prenant en compte les résultats de 26 études => mise en évidence d'une corrélation entre le statut acétyleur lent et la survenue d'EIH : OR = 3,10 ; IC _{95%} = [2,47 - 3,88]

EIH : effets indésirables hépatotoxiques ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 % ; OR : odds ratio ; RR : risque relatif.

dose-dépendantes liées à un déficit en vitamine B6. L'INH, en se liant à la vitamine B6, favorise l'excrétion urinaire du pyridoxal phosphate, forme active de la vitamine B6.^[5,8,9]

Face à ce polymorphisme génétique conduisant à une forte variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques de l'INH et associée à la survenue d'effets indésirables potentiellement graves chez certains patients, se pose la question du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'INH. Le STP s'intéresse en première intention aux médicaments à marge thérapeutique étroite et présentant une grande variabilité inter-individuelle des concentrations pour une même dose. Cependant, ces deux paramètres ne sont pas suffisants pour justifier un STP si aucune étude n'a pu montrer de relation entre cette variabilité des concentrations et la réponse clinique. Le groupe de travail suivi thérapeutique pharmacologique de la Société française de pharmacologie et de thérapeutique (groupe STP de la SFPT) a entrepris une démarche d'évaluation du niveau de preuve de l'intérêt du STP. Ce travail a été publié en mars 2009.^[10] Une classification a été proposée et a établi les critères permettant de définir les niveaux de recommandations. L'intérêt de pratiquer le dosage de l'INH afin d'adapter sa posologie selon le niveau d'acétylation de NAT2 n'est à ce jour ni établi ni démenti. Jusqu'au

début des années 1980, il était perçu que les acétyleurs rapides étaient les plus à risque d'effets indésirables hépatotoxiques tandis que les acétyleurs lents l'étaient pour les effets indésirables neurotoxiques.^[11-13] En 1980, Dellamonica *et al.*^[11] ont conclu que la détermination du phénotype d'acétylation associée à une adaptation individuelle de posologie de l'INH était indispensable au traitement de la tuberculose. D'autres auteurs^[14-16] ont également revendiqué la nécessité d'un STP de l'INH basé sur la détermination de l'indice d'acétylation selon la méthode de Vivien.^[16] Puis, du début des années 1980 jusqu'aux années 1990, des études cliniques^[17-19] n'ont pas révélé de corrélation entre le polymorphisme génétique de NAT2 et la survenue d'effets indésirables hépatotoxiques. Les conclusions de ces études ont conduit à une remise en question de la pertinence du dosage de l'INH. Enfin, depuis les années 2000, de nombreuses publications ont abouti à des conclusions opposées.^[4,20-26] Ces études récentes mettent en évidence une différence significative de survenue d'effets indésirables hépatotoxiques entre acétyleurs lents et rapides (tableau I). Lors d'un traitement par INH, les patients acétyleurs lents présentent un risque plus élevé d'hépatotoxicité que les acétyleurs rapides. Ainsi, le statut acétyleur lent semble représenter un facteur de risque d'hépatotoxicité. La détermination du

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578698>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578698>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)