

## Troubles du comportement après prise d'isoniazide.

A. Djibo & A. Lawan

Service de médecine interne, Hôpital national de Niamey et Faculté des sciences de la santé, B. P. 12278, Niamey, Niger.

Manuscrit n°2215. "Thérapeutique". Reçu le 23 juin 2000. Accepté le 21 février 2001.

### Summary: Behavioural disorders during treatment with isoniazid.

*Isoniazid, efficient antituberculosis drug, can provoke neuropsychiatric manifestations at certain patients. Two mechanisms of action for isoniazid-related psychosis are kept by the majority of authors:*

*- pyridoxin deficiency*

*- isoniazid toxicity, molecule near chemically to iproniazid, powerful IMAO (monoamine oxydase inhibitor).*

*The predisposing factors are : slow acetylator, diabetes, hepatic insufficiency, old age, alcoholism. Family and personal history of mental illness are also predisposing factors.*

*We report here the observation of a 53-year-old man presented with psychotic symptoms suspected to be relation with isoniazid. The favorable evolution after the definitive stop of isoniazid therapy is in favor of this hypothesis.*

*Although rare, the neuropsychiatric symptoms during tuberculosis treatment by isoniazid, the possibility of iatrogenic etiology must be evoked. Isoniazid, antituberculosis very used in Africa, is mentioned by several authors like the cause of psychiatric disorders. Pyridoxin deficiency seems to play a role of trigger. Supplementation with vitamin B6 during the treatment by isoniazid must be the refore systematic to warm these unrests.*

### Résumé :

*L'isoniazide, antituberculeux majeur, peut induire des troubles neuropsychiatriques chez certains patients. Deux hypothèses physiopathologiques sont retenues par la majorité des auteurs: la carence en pyridoxine et la toxicité de l'isoniazide, apparenté à un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), donc pouvant induire un effet sérotoninergique. Les sujets à risques, selon les données de la littérature, sont: les acétylateurs lents, les malnutris, les diabétiques, les insuffisants hépatocellulaires, les éthyliques, mais aussi certains patients ayant des antécédents familiaux ou personnels de troubles neuropsychiatriques.*

*Nous rapportons ici l'observation d'un patient de 53 ans. La symptomatologie présentée est probablement en rapport avec la prise d'isoniazide. L'évolution favorable des troubles du comportement après arrêt définitif du produit suspecté est en faveur de cette hypothèse.*

*Bien que rare, la survenue de troubles neuropsychiatriques au cours du traitement de la tuberculose doit faire évoquer la possibilité d'une étiologie iatrogène. L'isoniazide, antituberculeux très utilisé en Afrique, est cité par plusieurs auteurs dans la survenue de ces troubles. La carence en pyridoxine semble jouer un rôle déclenchant, d'où l'utilité d'un complément d'apport en cette vitamine.*

*isoniazid  
tuberculosis  
behavioural disorder  
Hospital  
Niamey  
Niger  
Sub-Saharan Africa*

*isoniazide  
tuberculose  
trouble du comportement  
hôpital  
Niamey  
Niger  
Afrique intertropicale*

## Introduction

La tuberculose est une pathologie fréquente en Afrique subsaharienne. Cette fréquence augmente avec l'épidémie de l'infection par le VIH dont elle constitue une des premières infections opportunistes.

L'apparition de troubles du comportement au cours du traitement de la tuberculose a été rapportée dès le début des années 50. Les premiers cas ont été décrits après utilisation d'éthionamide (9, 11, 14). Des cas ont également été rapportés après prise de cyclosérine (10). Cependant l'isoniazide, antituberculeux majeur qui occupe une place de choix dans la prise en charge des malades au Niger, reste de loin la molécule la plus incriminée dans la survenue de troubles neuropsychiatriques.

Le tableau clinique décrit, assez polymorphe, est très variable dans son expression, son intensité, ses modalités d'apparition et sa gravité: hallucinations visuelles et/ou auditives, état confusionnel, désorientation temporo-spatiale, excitation psychomotrice, dépression, accès maniaque, voire tentatives d'autolyse (6, 3, 1, 12)...

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 53 ans, sans antécédents psychiatriques personnels ou familiaux connus, admis dans notre service pour toux, amaigrissement, dyspnée et altération profonde de l'état général.

## Observation

M.S., 53 ans, est vu en consultation le 3 mars 2000 pour amaigrissement important avec une perte de poids chiffrée à 17 kg en deux mois. Le patient est fébrile (39,2 °C). À l'interrogatoire, une toux grasse

productive, évoluant depuis un mois environ, est notée. Selon l'entourage, M.S. ne s'alimente plus depuis le début des signes. Il a reçu, avant son admission à l'hôpital, pour une pneumopathie, une antibiothérapie associant à l'amoxicilline de l'érythromycine. Il n'y a pas de notion d'intoxication, en particulier éthylique. À l'examen clinique, on note une déshydratation, une fonte musculaire majeure en rapport avec son état de dénutrition associée à des œdèmes des membres inférieurs. L'auscultation pulmonaire permet de retrouver des râles crépitants bilatéraux prédominant aux sommets. La radiographie pulmonaire met en évidence une infiltration multinodulaire bilatérale surtout en région apicale, associée à des images caverneuses prédominant au niveau du champ pulmonaire gauche. Le diagnostic de tuberculose, suspecté, est confirmé par l'examen bactériologique des crachats (présence de bacilles acido-alcoolo-résistants). L'hémo-gramme montre une anémie hypochrome microcytaire (hémoglobine à 8,6 g/dl, hémocrite à 27 %, VGM à 77  $\mu^3$ ). Il existe un syndrome inflammatoire biologique (VS à 82mm la première heure, fibrinogène = 6 g/l). Une hypoprotidémie à 40 g/l est notée. Le bilan hépatique biologique, la glycémie, l'urée sanguine, la créatinémie, l'uricémie sont normales et les hémocultures sur milieux usuels sont revenues négatives.

Une antibiothérapie spécifique par l'association isoniazide +rifampicine + pyrazinamide (Rifater<sup>®</sup>) est donc instaurée à raison de 4 comprimés en prise unique le matin à jeun. Un traitement adjuvant (réhydratation, multivitaminothérapie par Béczyme<sup>®</sup>, régime hyperprotidique) est aussi mis en route.

À J4, le malade est apyrétique et nous notons une reprise progressive de l'appétit ainsi qu'une fonte des œdèmes des membres inférieurs. À J9, le malade présente brutalement un tableau d'agitation, de confusion avec hallucinations auditives associées à un délire de persécution. L'examen neurologique est normal. Il n'y a pas de signes de focalisation. La radiographie du crâne (la tomodensitométrie n'étant pas disponible sur place), l'examen du fond d'œil (FO) et l'électroencéphalogramme (EEG) sont normaux, écartant ainsi un possible processus expansif intracrânien. L'ionogramme sanguin, la glycémie, la calcémie faits en urgence sont normaux. La sérologie rétrovirale (VIH1 et VIH2) est négative.

Le patient, après avis psychiatrique, est mis sous chlorpromazine 25 mg matin et soir. Quarante-huit heures après, l'état psychique reste inchangé et s'est même aggravé avec une attitude oppositionnelle (refus des soins). C'est dans ce contexte qu'est notée une reprise de la fièvre à 41 °C, ce qui conduit à la suspension de la chlorpromazine, la possibilité d'une fièvre due aux neuroleptiques ayant été évoquée. Le lendemain, le patient est de nouveau apyrétique et tous les signes psychiatriques ont disparu (soit 3 jours après suspension du traitement antituberculeux). Le traitement initial est donc reconduit et, 48 heures après, les troubles du comportement réapparaissent avec, en plus, une agressivité.

Un nouveau schéma excluant l'isoniazide et associant à la rifampicine, de la pyrazinamide et de l'étambutol est institué. La vitaminothérapie par Béczyme<sup>®</sup> (complexe vitaminiq ue comportant 10 mg de pyridoxine par comprimé) est maintenue à la posologie de 2 comprimés par jour. Une amélioration progressive de l'état général est alors notée, avec disparition totale des troubles du comportement 5 jours après leur réapparition, reprise de l'appétit, gain pondéral et une nette amélioration des constantes biologiques (protidémie et hémogramme en particulier). Le patient quitte l'hôpital six semaines après son admission, avec un poids de 48 kg et des examens biologiques normaux, en dehors d'une VS qui reste élevée à 40 mm la 1ère heure.

## Discussion

La responsabilité de l'isoniazide dans la survenue des troubles du comportement de notre patient est vraisemblable: apparition des signes 9 jours après le début du traitement antituberculeux, disparition des troubles après sa suspension, réapparition après réintroduction et disparition complète des troubles du comportement depuis l'éviction définitive de l'isoniazide du schéma thérapeutique.

La survenue de troubles du comportement au cours des traitements antituberculeux a été signalée par plusieurs auteurs. R. S. MITCHELL et W. LESTER, cités par A. MADAN *et al.*, ont rapporté que la cyclosérine peut conduire à une tentative de

suicide (10). L'éthionamide, autre molécule antituberculeuse, est aussi citée comme facteur déclenchant de psychose (11, 9). Or, ces deux molécules sont toujours utilisées par certains, cliniciens, en particulier dans le traitement de tuberculoses à mycobactéries atypiques (7).

Selon les données de la littérature, l'isoniazide reste cependant le produit le plus impliqué dans la survenue de troubles psychiatriques au cours de l'antibiothérapie antituberculeuse. Le nombre de cas reste cependant très faible. K. A. PALLONE *et al.*, dans une revue de la littérature (publications couvrant la période 1950-1992), ont colligé 9 cas (7 hommes et 2 femmes) de troubles neuropsychiatriques associés à l'utilisation de l'isoniazide (12). DRIRA *et al.* en Tunisie, dans un article faisant le point sur les effets indésirables des antituberculeux, n'ont noté que 2 cas chez 410 patients (4).

L'hydrazide de l'acide isonicotinique ou isonicotinylhydrazine (INH) ou isoniazide a été introduit en thérapeutique comme antituberculeux en 1951 (2).

Le mécanisme physiopathologique présidant à la survenue des troubles neuropsychiatriques, bien que mal élucidé, peut s'expliquer par le fait que ce produit se combine au pyridoxal et au phosphate de pyridoxal pour former des hydrazones. L'hydrazone, en inhibant la pyridoxal kinase, accélère l'excrétion urinaire de pyridoxine, ce qui entraîne une carence en vitamine B6 (16). Les médicaments à fonction amine libre, comme la pénicillamine et l'isoniazide, sont également connus pour favoriser l'excrétion du complexe médicament-pyridoxal (8). Or, chez l'homme, la carence en vitamine B6 peut se manifester par des troubles neuropsychiques comme ceux décrits lors de la prescription d'isoniazide (1, 2). D'où, pour les prévenir, l'adjonction de pyridoxine au cours des traitements antituberculeux comportant de l'isoniazide (2, 3, 5, 6). Un autre mécanisme pouvant expliquer ces troubles est l'analogie de structure chimique de l'isoniazide avec l'iproniazide qui est un puissant IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase) (2, 13). Par cette voie, on peut assister à la survenue d'un syndrome sérotoninergique qui se traduit par divers symptômes comme l'état confusionnel ou l'état maniaque (2). Les sujets à risques selon les données de la littérature sont: les acétylcholinestérases, les malnutris, les diabétiques, les insuffisants hépato-cellulaires, les éthyliques, mais aussi ceux ayant des antécédents familiaux ou personnels de troubles neuropsychiques (6, 15).

Le tableau clinique présenté par notre patient peut s'expliquer en partie aussi par son état de dénutrition lors de l'admission. La malnutrition est en effet citée comme facteur déclenchant de troubles neuropsychiatriques au cours des traitements par isoniazide (3). Une carence en pyridoxine est possible, entrant dans le cadre d'une dénutrition globale chez ce patient qui ne s'alimente plus depuis plusieurs semaines, avec une perte de poids majeure. Paradoxalement, une alimentation riche en protides serait un facteur de carence en pyridoxine. En effet, selon J. D. WILSON (16), les besoins en pyridoxine peuvent être augmentés par un accroissement de l'apport protéique. Les troubles du comportement peuvent aussi être la conséquence de troubles ioniques comme une hyponatrémie, mais le bilan biologique ne plaide pas en sa faveur. Le retour de la fièvre chez notre patient pourrait être en rapport avec la chlorpromazine (hyperthermie des neuroleptiques), celle-ci étant revenue à la normale après arrêt du produit suspecté. L'anémie constatée à l'admission peut être d'origine mixte: inflammatoire et nutritionnelle (carence martiale dans le cadre d'une dénutrition globale).

La normalité du fond d'œil, de l'EEG et l'évolution favorable ne sont pas en faveur d'un processus expansif intracrânien.

Une méningite, en particulier tuberculeuse, peut être évoquée devant un tel tableau. Les résultats de la ponction lombaire ont permis d'écarter ce diagnostic.

## Conclusion

La survenue de troubles du comportement au cours du traitement de la tuberculose doit faire évoquer une possible étiologie iatrogène (isoniazide en particulier). L'analogie de structure chimique de l'isoniazide avec l'iproniazide peut expliquer en partie la survenue de ces troubles. La responsabilité de l'isoniazide dans la survenue des troubles de notre patient est vraisemblable. Une carence en pyridoxine, entrant dans le cadre d'une dénutrition globale, est aussi possible sur ce terrain. L'arrêt de l'isoniazide et la poursuite de la vitaminothérapie par Béczyme® ont permis une disparition des troubles du comportement.

## Références bibliographiques

1. ALAO AO & YOLLE JC - Isoniazid-induced psychosis. *Ann Pharmacother*, 1998, **32**, 889-891.
2. ALLAIN P - *Les médicaments*. (Eds) ESTEM, Paris, 1996, 414 p.

3. CHAN TY - Pyridoxine ineffective in isoniazid-induced psychosis. *Ann Pharmacother*, 1999, **33**, 1123-1124.
4. DRIRA I, JRAD S, BEN ARIF J, SOUISSI R, DAGHFOUS R *et al.* - Les effets indésirables des antituberculeux. *Tunisie Méd.*, 1998, **76**, 1041-1046.
5. DUKE T & MAI M - Meningitis or madness: a delicate balance. *J Paediatr Child Health*, 1999, **35**, 319-320.
6. DUROUX P - Surveillance et accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. *Rev Prat*, 1979, **29**, 2681-2690.
7. FREEDMAN SD - Autres infections mycobactériennes. In: HARRISON TR (Eds), *Principes de Médecine Interne*. Médecine-Sciences Flammarion Paris, 1992, pp: 649-650.
8. GUILLAND JC & LEQUEU B - *Les vitamines : du nutriment au médicament*. Editions Médicales internationales, Cachan, 1992, 350 pp.
9. LANSDOWN FS, BERAN M & LITWAK T - Psychotoxic reaction during ethionamide therapy. *Am Rev Respir Dis*, 1967, **95**, 1053-1055.
10. MADAN A, JAIN NK, SHARMA TN, SHARMA DK & MADAN R - Attempted suicide following treatment with isoniazid. *Tubercle*, 1989, **70**, 147-149.
11. NARANG RK - Acute psychotic reaction probably caused by ethionamide. *Tubercle*, 1972, **53**, 137-138.
12. PALLONE KA, GOLDMAN MP & FULLER MA - Isoniazid-associated psychosis : case report and review of the literature. *Ann Pharmacother*, 1993, **27**, 167-170.
13. SHAH AK, TOBIANSKY R & BRADLEY JJ - Psychosis and anti-tuberculosis therapy. *Lancet*, 1989, **9**, 623.
14. SHARMA GS, GUPTA PK, JAIN NK, SHANKER A & NANAWATI V - Toxic psychosis to isoniazid and ethionamide in a patient with pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 1979, **60**, 171-172.
15. UPADHYAYA MP & CHATURVEDI SK - Psychosis and anti-tuberculosis therapy. *Lancet*, 1989, **23**, 735-736.
16. WILSON JD - Déficit et excès en vitamines In: HARRISON T (Eds), *Principes de Médecine Interne*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 1992, pp. 434-443.