

La Lettre d'ICAR

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse

Comité Scientifique
Yvon Berland, Marseille
Gilbert Deray, Paris
Maurice Laville, Lyon

Coordinateur National
Vincent Launay-Vacher, Paris

Coordinateurs Régionaux
Philippe Brunet, Marseille
Jean-Pierre Fauvel, Lyon
Svetlana Karie, Paris

Les effets rénaux des médicaments antituberculeux

Rifampicine (Rifadine®, Rimactan®) : Depuis le premier cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) rapporté en 1971, de nombreux effets rénaux dus à la rifampicine ont été publiés dans la littérature internationale [1-5]. Ces effets relèvent le plus souvent d'un mécanisme immuno-allergique, en particulier lors d'un traitement discontinu, intermittent et/ou interrompu. Les principales caractéristiques cliniques de ces insuffisances rénales sont un syndrome grippal, une oligo-anurie quasi-constante, des troubles gastro-intestinaux (douleur abdominale, nausées, vomissements et diarrhées), douleur lombaire, rash, oedèmes. Des troubles hématologiques à type d'hyperéosinophilie, d'anémie hémolytique et de thrombocytopenie sont également retrouvés chez environ 2/3 des patients. Dans environ 30 % des cas, une atteinte hépatique concomitante à l'IRA est observée. Une protéinurie et une hématurie sont mises en évidence chez environ 1/3 des patients, une leucocyturie stérile chez la moitié des patients. Des troubles hydroélectrolytiques révélant une atteinte tubulaire peuvent également être présents : glycosurie sans hyperglycémie, hypokaliémie associée à une fuite urinaire de potassium, acidose métabolique par perte urinaire de bicarbonates et diabète insipide néphrogénique. Lorsqu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ou de type I, les manifestations cliniques sont brutales et apparaissent après une prise unique du médicament chez les patients ayant déjà traités par la rifampicine dans le passé (10 jours à 6 ans de période « libre » après un traitement continu par la rifampicine d'une durée de 8 jours à 18 mois). L'atteinte rénale se manifeste le plus souvent par une néphrite interstitielle aiguë immunoallergique et/ou une nécrose tubulaire aiguë. Une atteinte glomérulaire de type glomérulonéphrite rapidement progressive peut aussi être observée. L'atteinte rénale peut être sévère nécessitant parfois un traitement temporaire par dialyse. L'évolution est généralement favorable et impose souvent l'arrêt définitif du traitement. Dans la plupart des cas, la fonction rénale récupère complètement en 1 à 3 mois après l'épisode d'IRA. La récupération est en règle spontanée à l'arrêt de la rifampicine mais nécessite parfois un traitement par corticoïdes. Bien que moins nombreux, les cas d'atteinte rénale attribués à la rifampicine administrée de façon continue existent également. Leurs caractéristiques sont proches de celles des insuffisances rénales survenant lors de traitements intermittents. Il est recommandé d'effectuer un bilan rénal et hépatique avant la mise en place du traitement par rifampicine. Une surveillance des fonctions rénale et hépatique sera par la suite mise en place tout au long du traitement.

Isoniazide (Rimifon®) : Bien que l'isoniazide soit principalement connu pour ses effets hépatotoxiques, un cas de glomérulonéphrite extracapillaire a été rapporté dans la littérature [6]. Les manifestations rénales sont apparues 1 mois après le début du traitement chez une jeune fille de 13 ans. L'arrêt de l'isoniazide et le traitement par corticoïdes et cyclophosphamide ont permis une récupération complète de la fonction rénale. Par ailleurs, il existe deux cas d'IRA (néphrite interstitielle aiguë sur la biopsie rénale chez un patient) associée à une hyperéosinophilie chez les patients recevant l'isoniazide et l'éthambutol [7].

Ethambutol (Dexambutol®, Myambutol®) : L'éthambutol peut être responsable d'une toxicité oculaire sévère et d'une hyperuricémie. La néphrotoxicité due à cette molécule est très rare. En effet, il n'existe que 4 cas rapportant une atteinte rénale de type immunoallergique suite à l'administration de l'éthambutol [8-10]. Les manifestations rénales étaient les suivantes : augmentation de la créatininémie, protéinurie, hématurie, oligurie, glycosurie. Le délai moyen de l'apparition des signes cliniques varie entre 1 jour (patient traité par quadrithérapie 5 ans auparavant) et 2 mois. La biopsie rénale effectuée chez 3 patients a mis en évidence des lésions tubulaires et un infiltrat lymphocytaire interstitiel. Dans un cas, le recours à l'hémodialyse a été nécessaire. L'évolution est généralement favorable, mais la récupération complète de la fonction rénale peut prendre quelques mois.

Pyrazinamide (Pirilène®) : Il existe deux cas observations rapportant une insuffisance rénale aiguë au pyrazinamide [11,12]. Dans ces deux cas, l'insuffisance rénale se caractérisait par une atteinte tubulo-interstitielle et l'évolution était favorable à l'arrêt du médicament. Dans un des cas, l'insuffisance rénale s'accompagnait (ou était la conséquence) d'une rhabdomyolyse.

Conclusion : Bien qu'il existe des cas isolés de néphrotoxicité de l'isoniazide, de l'éthambutol et du pyrazinamide, la rifampicine semble être le plus souvent responsable de l'atteinte rénale lors d'une thérapie antituberculeuse. Le mécanisme principal, commun pour tous les antituberculeux, est celui d'une réaction immunoallergique. Le traitement discontinu, intermittent et/ou interrompu serait un facteur de risque de la néphrotoxicité de la rifampicine.

Le 30 Septembre 2005

Références : [1] Covic A *et al.* J Indian Med Assoc 2004; 102(1): 20, 22-5; [2] Bassilios N *et al.* Nephrol Dial Transplant 2001; 16(1): 190-1; [3] De Vriese AS *et al.* Am J Kidney Dis 1998; 31(1): 108-15; [4] Muthukumar T *et al.* Am J Kidney Dis 2002; 40(4): 690-6; [5] Ogata H *et al.* Nephron 1998; 78(3): 319-22; [6] Brik R *et al.* Am J Nephrol 1998 18(5): 430-2; [7] Stone WJ *et al.* Antimicrob Agents Chemother 1976; 10(1): 164-72; [8] Garcia-Martin F *et al.* Nephron 1991; 59(4): 679-80; [9] Collier J *et al.* Br Med J 1976 6; 2(6044): 1105-6. [10] Kwon SH *et al.* Nephrol Dial Transplant 2004; 19(5): 1335-6; [11] Namba S *et al.* Jpn J Med 1991; 30(5): 468-472; [12] Sanwikarja S *et al.* Neth J Med 1989; 34(1-2): 40-46.

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail icar.nephro@psl.aphp.fr
La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Gilead. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Gilead n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.