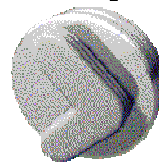


Effets indésirables des médicaments

Ghali Iraqi Rabat



Introduction

- Une bonne gestion des effets indésirables des médicaments de deuxième ligne est un aspect central d'une bonne prise en charge de la TB-MR
- Observance
- Risque de résistance
- Importance de les détecter, les déclarer et bien prendre en charge
- Pharmacovigilance (feed back avec le CNPV)
- Intérêt d'une formation adéquate
- Utilisation du guide « Effets indésirables des anti-bacillaires »

The background of the slide features a repeating pattern of stylized hands in various colors including orange, yellow, green, and blue, arranged in a way that suggests they are reaching out or holding each other.

**Best practices
in engagement
of all health-care providers
in the management
of drug-resistant tuberculosis**

THE
END TB
STRATEGY



World Health
Organization

WHO 2015

Geneva

28-29 July 2015

Meeting of technical & funding agencies

**Active tuberculosis
drug-safety monitoring
and management (aDSM)**

Framework for implementation

THE
END TB
STRATEGY

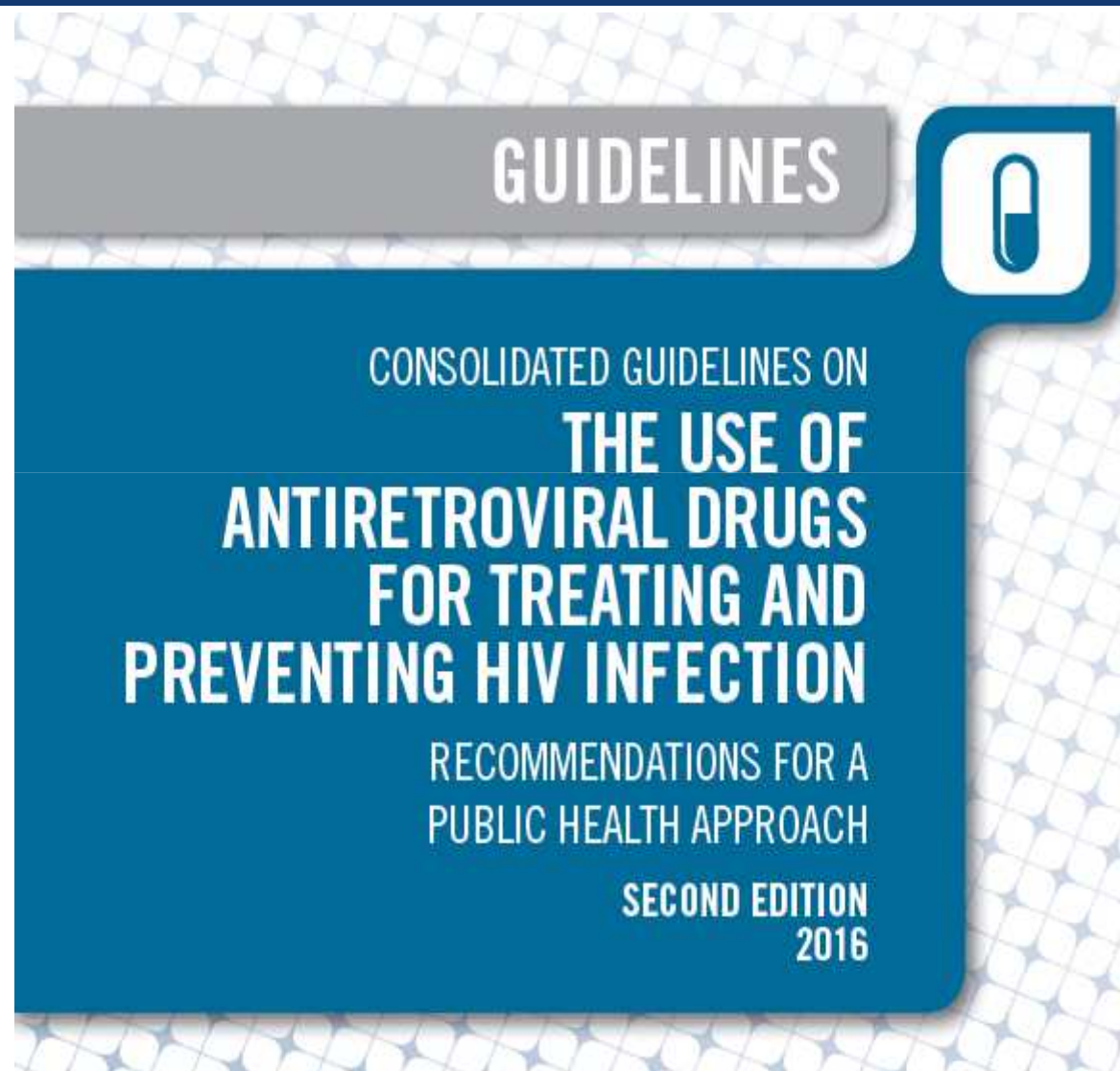
Gestion des effets indésirables des médicaments

- Problèmes identifiés :
 - Un bilan d'inclusion n'est pas systématiquement effectué avant le traitement
 - Les examens de suivi ne sont pas standardisés
 - La recherche des effets indésirables se fait de forme passive
 - La prise des médicaments n'est pas supervisée
 - Les effets indésirables ne sont pas gradés
 - L'audiogramme n'est pas effectué

Gestion des effets indésirables des médicaments

- les médicaments sont pris à jeun sans nécessité. Or, des médicaments comme l'éthionamide ont une toxicité gastrique directe qui est atténuée par un petit repas avant la prise des médicaments. Ce petit repas ne devrait pas contenir du lait ou produits laitiers pour éviter des interférences avec l'absorption de la quinolone
- la prise de médicaments contenant des cations divalents (fer, magnésium, calcium, vitamines, sucralfat devrait aussi être évitée au moment de la prise des quinolones)
- Importance du bilan initial
- Interactions médicamenteuses

Interactions ARV/antibacillaires



WHO 2016

Facteurs de risque

- Age : métabolisme des médicaments retardé ; interactions; comorbidités
- Malnutrition : stéatose hépatique; hypo albuminémie
- Grossesse
- Dysfonction hépatique, rénale
- Interactions médicamenteuses (CYP450)
- Tuberculose étendue, disséminée
- Traitement anti bacillaire antérieur, toxicité dans antécédents
- Atopie : prédisposition familiale
- HIV

Terrain

- Chez l'enfant la posologie des anti-bacillaires a été modifiée en 2010 (augmentation) ; la tolérance des anti-bacillaires est généralement bonne
- Femme enceinte : les aminosides et les quinolones sont contre-indiqués ; l'hépatopathie est plus fréquente, d'où une surveillance plus attentive ; il faut compléter par Vit B6 25 mg par jour (en cas d'INH) et donner la vit K 15 jours avant l'accouchement (si Rifampicine ou rifabutine) ; l'allaitement est possible sous certaines conditions.
- PPVIH : les effets indésirables des anti-bacillaires sont plus fréquents, comme les interactions avec les antirétroviraux ; des réactions paradoxales, parfois graves, sont possibles à la phase initiale du traitement antirétroviral (actuellement à introduire de façon précoce)
- Insuffisants hépatiques et/ou rénaux : on doit éviter les médicaments susceptibles d'aggraver les pathologies sous-jacentes. Ces dernières augmentent la toxicité des médicaments dont il convient d'adapter la posologie en fonction du bilan biologique. Le dosage sérique et la surveillance régulière permettent de diminuer les risques de toxicité.
- Diabète : il expose à un sur-risque de neuropathie et de toxicité oculaire (Ethambutol, INH) et parfois à des taux sériques bas. Tenir compte des interactions et du risque plus élevé de rechute.
- Alcoolisme : Il expose au risque de neuropathies périphériques et optiques induites par Isoniazide et Ethambutol comme de toxicité hépatique par PZA, INH, ou Rifampicine. L'observance du traitement peut aussi être problématique.

Femme enceinte

Traitement sûr : Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide

Streptomycine aminosides, quinolones, Ethionamide : contre indiqués

INH: pyridoxine (vitamine B6) 25 mg/j à la mère

Rifampicine et Rifabutine en fin de grossesse: Vitamine K1 à la mère 10 mg/j pendant les 15 derniers jours de grossesse et au NN en néonatal.

Allaitement non contre indiqué si absence de forme contagieuse

Tuberculose et VIH

Symptômes	ARV	Anti-bacillaires	Observations
Neuropathie périphérique	<u>Stavudine</u> Didanosine	<u>Cyclosérine</u> Isoniazide <u>Ethambutol</u> <u>Fluoroquinolones</u> Streptomycine Kanamycine Amikacine <u>Capréomycine</u> <u>Viomycine</u> Ethionamide <u>Linézolide</u>	Traiter par vit B6
Symptômes psychiatriques	<u>Efavirenz</u>	<u>Cyclosérine</u> Isoniazide <u>Fluoroquinolones</u> Ethionamide	
Douleur abdominale	Tous	Ethionamide/PAS	Symptôme bénin mais peut aussi révéler une <u>pancréatite</u> , une hépatite ou une acidose lactique(d4T)
Pancréatite	d4T, <u>ddl</u>	<u>Linézolide</u>	Arrêter le médicament responsable Considérer lithiase ou alcoolisme excessif

Insuffisance hépatique

Principes de base :

- Donner la dose minimale efficace
- Utiliser les médicaments peu hépatotoxiques (aminosides, ETB, quinolones, en cas d'atteinte hépatique sévère)
- Faire une surveillance clinique et biologique régulière

En général en cas de cirrhose ou d'atteinte hépatique préexistante, il faudrait évaluer la gravité de l'atteinte par le score de **Child-Pugh** ou le score **MELD**

Classification de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:

Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%

Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%

Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

Indications selon les scores de gravité

- Child-Pugh Classe A ou score MELD <18 :
Traitement standard
- Classe B ou score MELD 18–25 :
Eviter le pyrazinamide
(1 seul médicament hépatotoxique, Rifampicine ou Isoniazide)
- Child Classe C ou MELD >25 :
médicaments non hépatotoxiques

Insuffisance rénale ou hémodialyse

Médicament	Posologie
Isoniazide	Pas d'ajustement
Rifampicine	Pas d'ajustement
Pyrazinamide	25-35 mg/kg 3/7
Ethambutol	15-25 mg/kg 3 /7
Streptomycine	12-15 mg/kg 2 ou 3/7
Rifabutine	Dose normale (Taux sérique)
Kanamycine	12-15 mg/kg 2 ou 3/7
Amikacine	12-15 mg/kg 2 ou 3/7
Capréomycine	12-15 mg/kg 2 ou 3/7
Ofloxacine	600-800 mg 3/7
Lévofloxacine	750-1000 mg 3 /7
Moxifloxacine	Pas d'ajustement
Ethionamide	Pas d'ajustement
Cyclosérine	250/J, ou 500 mg 3/7
PAS	4 g 2 fois /j
Bédaquiline	Pas ajustement si IR modérée

Insuffisance rénale ou hémodialyse

- Delamanid Pas ajustement si IR modérée
- Linézolide Pas ajustement
- Clofazimine Pas ajustement
- Amoxicilline-Ac clavulanique $Cl < 10$ ml/min dose 1g/j

Pharmacocinétique

Agent	Dose	C max µg/ml	Délai pour Cmax (h)	Demi-vie heure
Isoniazide	300 mg	4-8 (3-6)	1-2	0.6 -1.5 AR 2.5 h AL
Rifampicine	600 mg	6-12	2-4	2-3
Rifabutine	300 mg	0.45-0.9	3-4	25-36
Pyrazinamide	25-35mg/kg	20-60	1-2	9-10
Ethambutol	25 mg/kg	2-6	2-3	3-4
Kanamycine	15 mg /kg	44	0.5-1.5	2.2
Amikacine	15 mg /kg	46	0.5-1.5	3

Capréomycine	1 g IM	32	0.5-1.5	3
Ethionamide	500 mg	2-5	2	2
Cyclosérine	250 -500mg	20-35	2	7
PAS	4 gx2	20-60	4-8	1
Lévofloxacine	500mg-1 g	8-13	1-2	7-9
Moxifloxacine	400 mg	3-5	1-2	6.5-7
Clofazimine	100 mg	0.5-2	2-7	10-15 jours
Linézolide	600 mg	12-26	1.5	5-6
Clarithromycine	500 mg	1-1.5	2-4	3-7

Taux sérique

Médicament	Technique de dosage	Recommandation de TDM	Délai d'équilibration	Moment(s) de prélèvement	Intervalle thérapeutique
Antituberculeux					
Isoniazide ¹¹	HPLC-UV	• Résistance • Toxicité dose-dépendante • Interactions médicamenteuses et alimentaires	1-2 semaines	Pic (2 h postdose)	4-8 mg/l ¹
Rifampicine ¹¹			2-3 semaines		6-12 mg/l ¹
Pyrazinamide ¹¹			1-2 semaines		30-50 mg/l ¹
Ethambutol ¹¹			1-2 semaines		3-6 mg/l ¹

Remarques

- Taux sériques des différents anti-bacillaires et moment opportun pour les doser
- au Maroc on préconise le dosage de l'Isoniazide à la 3ème heure alors que dans les autres pays (USA, GB, Suisse etc.), le dosage des anti-bacillaires majeurs est fait à la 2ème heure.

Echelle ANRS : cotation des effets indésirables

DEGRE	TYPE	DESCRIPTION
DEGRE 1	Anomalie légère	Gêne légère et transitoire, sans limitation de l'activité quotidienne habituelle; ne nécessite pas d'intervention médicale
DEGRE 2	Anomalie modérée	Limitation partielle de l'activité quotidienne habituelle; une intervention médicale ou un traitement correcteur ne sont pas obligatoirement nécessaires
DEGRE 3	Anomalie sévère	Limitation de l'activité quotidienne habituelle; nécessite une intervention médicale et un traitement correcteur, hospitalisation possible
DEGRE 4	Menace vitale ou lésion permanente	Activité très limitée; nécessitant une intervention médicale et un traitement correcteur, presque toujours en milieu hospitalier

Cotation (clinique)

Symptôme	Vomissements	Diarrhée	Eruption cutanée
Degré 1	Transitoire: 2-3 épisodes/j ou durée ≤ 1 semaine	Transitoire 3-4/j <1 semaine	Erythème; prurit modéré
Degré 2	Répété 4-5/j >1 semaine	Persistante 5-7/j >1 semaine	Eruption étendue maculo-papuleuse avec ou sans prurit
Degré 3	Continu 24 Hypotension orthostatique	>7/j ; sanglante Perfusion	Eruption étendue papulo-vésiculeuse ou suintante. Purpura palpable. Ulcérations cutanées ou muqueuses
Degré 4	Choc hypovolémique	Choc hypovolémique	lésions muqueuses- bulleuses (type Lyell ou Stevens Johnson). Erythrodermie fébrile. Nécrose cutané

Cotation (clinique)

Symptôme	Neuropathie périphérique	Psychisme	Arthralgies	Myalgie
Degré 1	Douleur discrète;	Anxiété mineure	Isolée	Légère, sans limitation de l'activité
Degré 2	Douleur permanente d'intensité modérée	Anxiété nécessitant un traitement ou dépression mineure	Avec gêne fonctionnelle modérée	Faiblesse musculaire avec limitation de l'activité
Degré 3	Douleur permanente d'intensité sévère	Dépression majeure	Avec gêne fonctionnelle importante	Faiblesse sévère avec limitation importante des activités quotidiennes
Degré 4	Douleur insupportable malgré le traitement	Psychose aiguë (idées suicidaires, état maniaque, délire hallucinatoire)		Mionécrose

Cotation (clinique)

Symptôme	Neuropathie périphérique	Psychisme	Arthralgies	Myalgie
Degré 1	Douleur discrète;	Anxiété mineure	Isolée	Légère, sans limitation de l'activité
Degré 2	Douleur permanente d'intensité modérée	Anxiété nécessitant un traitement ou dépression mineure	Avec gêne fonctionnelle modérée	Faiblesse musculaire avec limitation de l'activité
Degré 3	Douleur permanente d'intensité sévère	Dépression majeure	Avec gêne fonctionnelle importante	Faiblesse sévère avec limitation importante des activités quotidiennes
Degré 4	Douleur insupportable malgré le traitement	Psychose aiguë (idées suicidaires, état maniaque, délire hallucinatoire)		Mionécrose

Cotation (biologie)

	SGOT(UI/l)	SGPT
Valeurs normales	5 -35	5 - 40
Degré 1	44-88	50- 100
Degré 2	89- 175	101-200
Degré 3	176- 350	201-400
Degré 4	351	401

Cotation (biologie)

	Lipase	UI/L	Amylase	UI/L
Valeurs normales	7	62	10	45
Degré 1	63	93	45	68
Degré 2	94	124	69	90
Degré 3	125	310	91	225
Degré 4	311		226	

Cotation (biologie)

	Créatinémie	μmol/l	Kaliémie	(mEq/l)	Lactate	mmol/l
Valeurs normales	56	125	3.5	6	0.5	2
Degré 1	126	188	3.2	3.4	>2	2.99
Degré 2	189	375	2.8	3.1	3	3.99
Degré 3	375	750	2.5	2.7	4	4.99
Degré 4		751	<2.5		≥5	

Cotation (biologie)

	Hémoglobine	Plaquettes	Neutrophiles
Valeurs normales	>10.5	>100.000	>1500
Degré 1	9.5 -10.5	75000-99999	1000-1500
Degré 2	8 – 9.4	50000-74999	750-999
Degré 3	6.5 -7.99	20000- 49999	500- 749
Degré 4	<6.5	<20000	<500

Cotation (paraclinique)

	QT	Troubles auditifs	Hypothyroïdie
Valeurs normales	Homme <450ms; Femme <470ms	0 - 20 dB	
Degré 1		Légère: 21 - 40dB	infraclinique; TSH<12mU/l; T4 libre normale
Degré 2	Homme >450 et <500 Femme >470 et <500	Moyenne: 41-70 dB	Hypothyroïdie franche sans complications;
Degré 3	>500 ms	Sévère: -71 - 90 dB	Hypothyroïdie sévère avec signes cliniques
Degré 4	>500 ms avec manifestations cliniques	Profonde : >90dB	Coma myxoedemateux

Effets indésirables (Isoniazide)

- Effets indésirables hépatiques
- Gastralgies avec des nausées et des vomissements.
- Effets indésirables neurologiques
- Pancréatite aigue
- Effets indésirables cutanés
- Anomalies hématologiques
- Autres effets indésirables :
 - Algoneurodystrophie
 - Lupus induit
 - Fièvre
 - Gynécomastie
 - Cushing induit
 - Rhabdomyolyse

CAT en cas d'arrêt d'un médicament

- a) Intolérance à la rifampicine : 2HZES /10HE,
- b) Intolérance à l'isoniazide : 2RZES/7RE,
- c) Intolérance au pyrazinamide : 2RHE/7RH,
- d) Intolérance à l'éthambutol : 2RHZ(S) \4RH

Approche intégrée des effets indésirables

Effet indésirable	Médicament	C A T
Rash	S, H, R, Z	Stop anti-bacillaires
Troubles auditifs	S	Stop S
Ictère, hépatite	H, Z, R	Stop anti tb
Confusion	tous	Stop anti tb
Troubles visuels	E	Stop E
Choc, purpura, IR aigue	R	Stop R
Oligurie	S	Stop S

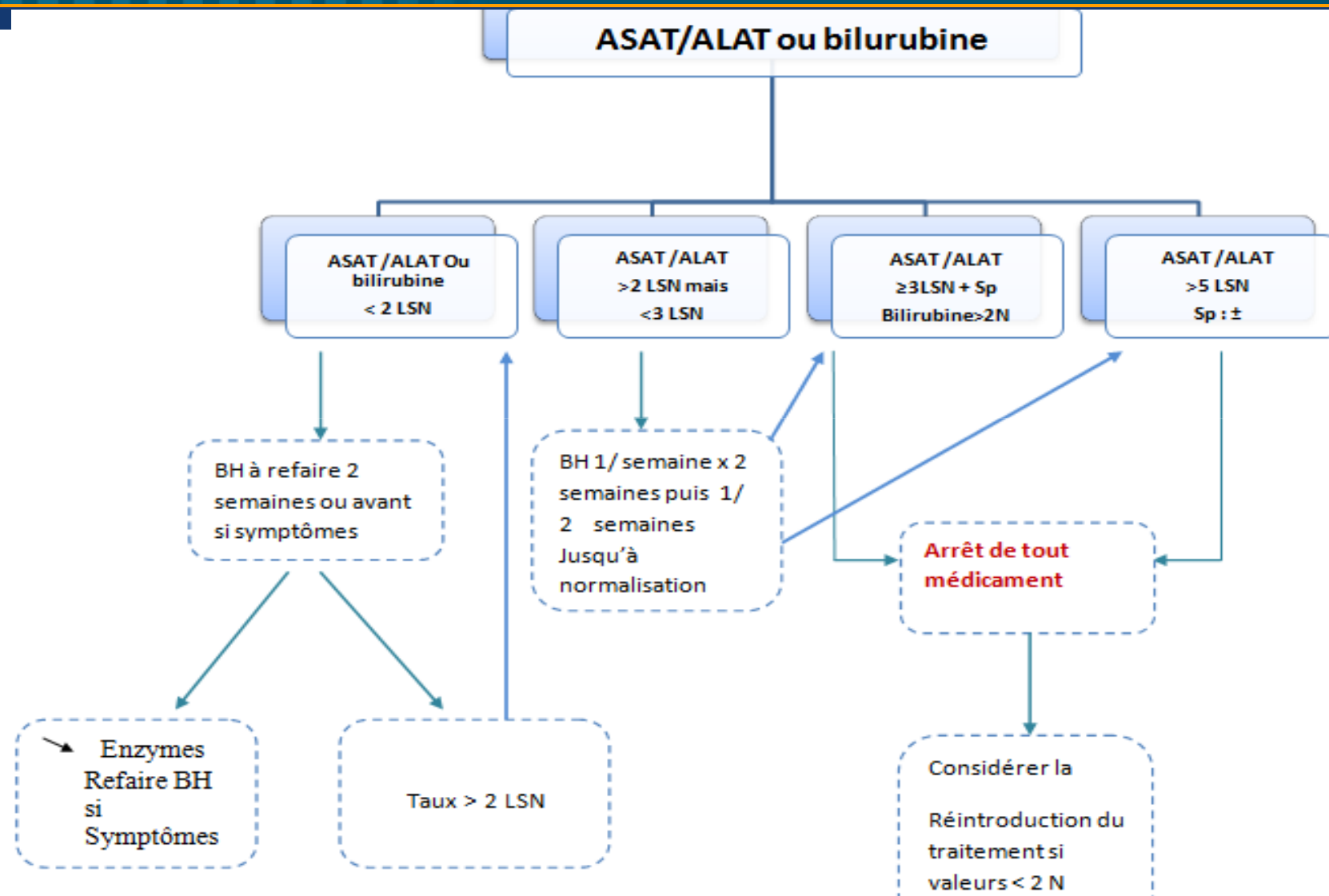
Approche intégrée des effets indésirables

Effets indésirables	Médicament	C A T
Anorexie, nausées Douleur abdominale	Z R H	Traitement symptomatique
Arthralgies	Z	AINS
Paresthésies	H	Vit B6 50-75 mg/jour
Somnolence	H	Prise au coucher
Syndrome pseudo grippal	R (intermittent)	Administration progressive Traitement continu

Effets indésirables hépatiques

- Définition
- Facteurs de risque
- Types d'atteinte hépatique
- Les mécanismes d'hépatotoxicité
- Signes cliniques , évolution
- CAT devant des anomalies du bilan hépatique

Effets indésirables hépatiques



Imputabilité

Tableau 2. Echelle RUCAM (Roussel-Uclaf causality assessment method)

Critères	Détails	Scores
Délai d'apparition de l'atteinte hépatique après le début du traitement	2: suggestif d'une DILI 1: compatible avec une DILI 0: non conclusif pour une DILI	0 à 2
Décours clinique (après retrait du traitement)	3: très suggestif d'une DILI 2: suggestif d'une DILI 1: compatible avec une DILI 0: non conclusif par une DILI -2: pas en faveur d'une DILI	-2 à 3
Facteurs de risque (OH ou âge > 55 ans)	0: aucun facteur de risque 1: 1 seul facteur de risque 2: 2 facteurs de risque	0 à 2
Médication concomitante	0: hépatotoxicité de la médication concomitante non connue ou incompatible avec le délai d'apparition -1: compatible avec le délai d'apparition de l'atteinte hépatique, mais médication peu hépatotoxique -2: hépatotoxicité de la médication concomitante compatible avec le délai et la substance -3: hépatotoxicité définitivement causée par une autre médication	0 à -3
Diagnostic alternatif d'origine non médicamenteuse	2: diagnostic alternatif exclu (pas d'hépatite A, B ou C; pas de rapport ASAT/ALAT ≥ 2 ; pas de lithases ou de maladie des voies biliaires à l'ultrason; pas d'hypotension récente) 1 à -2: diagnostic alternatif possible selon le nombre de pathologies exclues (cf. plus haut) -3: diagnostic alternatif probable	-3 à 2
Hépatotoxicité du médicament	0: médicament non hépatotoxique 1: médicament potentiellement hépatotoxique 2: médicament hépatotoxique	0 à 2
Réponse à la réexposition médicamenteuse	3: réponse positive 1: réponse compatible 0: le patient n'a pas été réexposé au médicament -2: réponse négative	-2 à 3

Score de RUCAM: 1-8: diagnostic de DILI hautement probable; 6-8: DILI probable; 3-5: DILI possible; 1-2: DILI peu vraisemblable; ≤ 0 : DILI exclu
DILI: drug-induced liver injury.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE HEPATOTOXICITE AUX ANTITUBERCULEUX

Signes d'hépatite

Signes d'hépatite:
-ictère
-Douleur sous-costale
-Anorexie, Nausée
-Jalène, Prurit
-Fièvre

Bilan Hépatique: ALAT, Phosphatase alcaline, Bilirubine totale

H Cytolytique
(ALAT > 2N ou ALAT/PA < 5)

H Cholestatique ou H Mixte
(PA > 2 ou ALAT/PA < 2) (2 < ALAT/PA < 5)

Critères d'hospitalisation:
au moins 1 des signes suivants:
-Ictère
-TP < 50%
-ALAT > 10N
-Endophépatie

ALAT ≥ 5N ou ALAT ≥ 3N + signes d'hépatite
et/ou Bil > 2N et/ou INR > 1.5

Ictère et/ou asthénie majeure et/ou Bil > 3N et/ou INR > 1.5

Arrêt du traitement

Si forme grave : référer vers un centre spécialisé

Interrogatoire à la recherche de facteurs de
risque d'hépatotoxité

Sujets à risque:
-maigrissement, grossesse,
dysfonctionnement hépatique, interactions
médicamenteuses, TB disséminée, Sida

Surveillance : clinique et biologique
(Bilan hépatique : 1 fois/semaine)

Bilan étiologique à la recherche d'autres
causes non médicamenteuses

Normalisation du bilan hépatique

Vérifier la posologie (surdosage ?)
Si facteur de risque : PZA à éviter
Rifampicine à éviter si hépatite
cholestatique

Réintroduction progressive sur 3 à 7
du moins au plus toxique (E+R+HP)
avec bilan hépatique 2 fois/semaine

Suivi Thérapeutique Pharmacologique
Ethambutolémie à J7H2; Rifampicinémie à
J7H2; Isoniazidémie à J5H3; Pyrazinamidémie
J5H3

Conduite à tenir devant un rash potentiellement grave

- Interrompre tous les médicaments actuels (Pyrazinamide, INH, Ethambutol et Rifampicine)
- Si forme grave ou aigue: mettre en route immédiatement au moins deux antituberculeux de remplacement : une FQN et un autre antituberculeux mineur injectable ou administré par voie orale.
- Examiner avec soin les antécédents en portant une attention particulière aux autres causes possibles de rash, par exemple des allergies alimentaires ou d'autres médicaments, y compris les médicaments en vente libre et les remèdes traditionnels
- Lorsque le rash a disparu, recommencer la prise d'un antituberculeux. Choisir celui qui est le moins susceptible d'avoir causé le rash, mais aussi l'un des plus efficaces. Si les antécédents ne sont pas clairs (ce qui est généralement le cas), donner de l'INH.
- Attendre 2 ou 3 jours pour s'assurer que le rash ne réapparaît pas avec l'INH avant de commencer un deuxième antituberculeux : la Rifampicine.
- Si aucun rash n'est présent après 2 ou 3 jours de prise de Rifampicine, donner de l'éthambutol.
- Si aucun rash ne se manifeste après la prise d'Ethambutol, présumer que le rash était causé par le PZA. La décision de recommencer le PZA dépend du besoin de cet antituberculeux et de la gravité de la réaction allergique initiale.
- Si le rash recommence avec un agent, interrompre cet agent de façon permanente et recommencer la prise des autres antituberculeux.
- Modifier le schéma thérapeutique en fonction du médicament interrompu en permanence.

Réactions immuno-allergiques

Réaction	Gravité	Conduite à tenir
Prurit, érythème	Faible	<u>Anti-histaminiques</u> Topique local
Fièvre, éruption (rash, urticaire)	Modérée	<u>Arrêt des antibacillaires</u> <u>Anti-histaminiques</u> Corticoïdes Test de réintroduction
Réaction systémique choc Atteinte multi-viscérale Eruption bulleuse généralisée Cytopénies sévères	Grave	Hospitalisation Traitement symptomatique Identification prudente du médicament incriminé Désensibilisation dans certains cas

Désensibilisation (accoutumance)

Protocoles rapides (24-48h)

Rifampicine : **Jour 1** : 0,1 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 16 ; 32 ; 50 ;
100 ; 150 mg toutes les 45 minutes,
puis 300 mg 3 h 30 après

Jour 2 : 300 mg x 2 puis dose totale en une
prise.

Ethambutol : **Jour 1** : 0,1 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 16 ; 32 ; 50 ;
100 ; 200 mg toutes les 45 minutes,
puis 400 mg, 3 h 30 après

Jour 2 : 400 mg x 3 puis dose totale en une
prise

Effets indésirables hématologiques

Médec	GB	Plq	Hb	Eos	Pancytopénie	Aplasie GR	C I V D	Anémie hémolytique	Anémie aplasique
R	↓	↓		↑		+	+	+	
H	↓	↓	↓	↑	+	+	+	+	+
Z		↓	↓						
E	↓	↓		↑					
S	↓	↓		↑	+		+	+	

Effets secondaires M 2 éme ligne

- Nausées/vomissements ; Diarrhée ; Douleur abdominale ; Gastrite
- Arthralgies
- Vertiges ; Troubles auditifs ; Acouphènes
- Céphalées ; Troubles du sommeil ; Dépression ; Psychose ; Idées Suicidaires
- Troubles électrolytiques
- Anorexie
- Neuropathie périphérique ; Convulsions
- Réaction allergique
- Rash
- Troubles visuels
- Hypothyroïdie
- Hépatotoxicité
- Insuffisance rénale (néphrotoxicité)
- Prolongation du QT

Monitoring, bilan

Monitoring, Bilan	Fréquence
Consultation médicale	Initiale puis 2- 3/semaine si patient stable 1/j si état général altéré 1/15-30 jours en ambulatoire
Evaluation par personnel infirmier	1/jour et à chaque visite au cs
Poids	Initial ; 1/ semaine à la phase d'attaque 1/ mois à la phase de continuation
Créatinémie	Base puis 1/mois si agents injectables 1/1-3 semaines si VIH, diabète, autres patients haut risque
Kaliémie	1/mois si si agents injectables 1/1-3 semaines si VIH, diabète, autres patients haut risque
Glycémie	Base et 1/mois si gatifloxacin

Monitoring, bilan

Magnésium, calcium sériques	En cas d'hypokaliémie Base puis 1/mois si <u>Bédaquiline</u> ou <u>Délamanide</u> Anomalies ECG (QT prolongé)
TSH	1/3 mois si Ethionamide + PAS 1/6 mois si Ethionamide ou PAS Chercher signes cliniques d'hypothyroïdie 1/mois 1/2 mois chez les enfants
Transaminases	PZA : 1/1-3 mois ou facteurs de risque ou symptômes d'hépatite VIH : 1/mois <u>Bédaquiline</u> : 1/mois Hépatite virale : 1/1-2 semaines le premier mois puis 1/1-4 semaines après
VIH	Base et si indication clinique
Test de grossesse	Base (femme en âge de procréer et si indication clinique)
NFS	Base et si <u>Linézolide</u> : 1/semaine au début puis 1/mois après VIH sous zidovudine : 1/mois initialement puis en cas de symptômes
<u>Lipasémie</u>	Douleur abdominale <u>Linézolide</u>, <u>bédaquiline</u>, D4T, <u>ddl</u> ou <u>ddc</u>

Monitoring, bilan

Acide lactique sérique	<u>Linézolide</u> , traitement <u>anti-rétroviral</u>
Audiométrie	Base et 1/mois si agents injectables Interroger à chaque visite
Examen ophtalmologique	Si <u>Ethambutol</u> ou <u>Linézolide</u> (acuité visuelle, vision des couleurs) : base et si signes cliniques
ECG	Si <u>Bédaquiline</u> ou <u>Délamanide</u> : base et 2, 4, 8, 12, 24 semaines sous traitement. ECG 1/mois si autres médicaments qui peuvent prolonger le QT (<u>moxifloxacine</u> , <u>clofazimine</u>)
Consultation éducationnelle, psychologique, sociale	Initialement par personnel entraîné et en cas de besoin.

Prise en charge : principes de base

- Effets mineurs : rassurer le patient et traiter de façon symptomatique (anti-émétiques, AINS, antihistaminiques, lévothyroxine, électrolytes, etc...)
- Effets majeurs : identifier et arrêter les médicaments incriminés, ou diminuer la dose , en restant dans les limites des doses minima efficaces ou en s'aidant des dosages sériques).
- La ré-administration médicament l'un après l'autre sous surveillance, permet d'identifier le médicament responsable
- En cas d'arrêt d'un médicament, il faut introduire d'autres pour assurer l'efficacité du régime thérapeutique.
- Si plus de 5% des patients sont obligés d'arrêter leur traitement, il faut chercher la faille et essayer de la corriger

Rash

Séquence	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Agent injectable	125 mg	500 mg	Dose totale
<u>Lévofloxacine</u>	100 mg	250 mg	Dose totale
PAS	500 mg	1000 mg	Dose totale
Ethionamide	250 mg	500 mg	Dose totale
<u>Cyclosérine</u>	250 mg	500 mg	Dose totale

Correction de l'hypokaliémie

Kaliémie	Dose de potassium	Monitoring
≥ 4	-	1/mois
3.6 - 4	-	1/mois
3.3 - 3.5	40 mEq oral/j	1/mois
2.9 - 3.2	60-80 mEq oral/j	1/semaine
2.7 - 3	60 mEq oral x 3/j	1/1-2 j
2.4 - 2.6	80 mEq oral x 3/j(8h)	1/j
< 2.4	10 mEq/h IV et 80 mEq/6-8h	1 heure après perfusion et toutes les 6 heures

NB : La préparation de potassium pour perfusion est de 40 mEq dans 200 ml de salé ; ne pas dépasser 20mEq/h (100ml/h)

Correction de l'hypomagnésémie

Taux de magnésium	Dose totale par jour	Monitoring
≥ 2	-	1/mois
1.5-1.9	1000-1200 mg	1/mois
0.8-1.4	2000 mg (IM ?)	1-7 jours
<0.8	3000-6000 mg(IV ou IM)	1/j

NB : les quantités $>2000\text{mg/j}$ sont données par voie IM ou IV ; la préparation est de mettre 2 g de sulfate de magnésium dans 100 ml ou 4 g dans 250 ml de glucosé iso ou de salé ; ne pas dépasser un taux de 150mg/ml (2 g dans 100 ml en une à deux heures ou 4 g dans 250 ml en 2 à 4 heures).

Toxicité hématologique

Médec	GB	Plq	Hb	Eos	Pancytopenie	Aplasie GR	CIVD	Anémie hémolytique	Anémie aplasique
Am				↗					
Amx/ Clv	↘	↗		↗					
Cm	↘ ↗	↘		↗					
Cfz	↘		↘	↗			+		
Cs			↘						
Eto		↘							
H	↘	↘	↘	↗		+	+	+	+
Lfx	↘	↘	↘					+	
Lzd	↘	↘	↘		+	+			
PAS	↘ ↗	↘	↘	↗		+		+	+
Z		↘	↘						
Rfb	↘	↘							
Imip	↘	↘ ↗	↘	↗	+		+		
Mxf	↘	↘		↗			+	+	

Traitements symptomatiques

Indication	Médicaments
Nausées, vomissements	<u>Métoclopramide</u> , <u>dimenhhydrinate</u> , <u>prochlorpérazine</u> , <u>prométhazine</u> , <u>odansetron</u> , Antagonistes des récepteurs de sérotonine 5-HT3
Pyrosis, <u>indigestion</u> , <u>gastrite</u> , <u>ulcère</u>	Anti-H2 (<u>ranitidine</u> , <u>cimétidine</u> , <u>famotidine</u>) IPP (<u>oméprazole</u> , <u>lansoprazole</u> , etc.). Eviter anti acides qui <u>diminuent</u> l'absorption des <u>quinolones</u>
Candidose orale	<u>Fluconazole</u> , <u>clotrimazole</u> oraux, nystatine en suspension
Diarrhée	<u>Lopéramide</u>
Dépression	- <u>fluoxetine</u> , <u>sertraline</u> - <u>amitriptyline</u>
Anxiété sévère	<u>Lorazépam</u> , <u>diazépam</u>
Insomnie	<u>Dimenhhydrinate</u>
Psychose	- <u>Halopéridol</u> , <u>thorazine</u> , <u>risperidone</u> , <u>benzotropine</u> ou <u>biperiden</u> (prévention des signes extra pyramidaux)

Traitements symptomatiques

Convulsions	Phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital
Prévention des complications neurologiques	Pyridoxine
Neuropathie périphérique	- Vit B6 - Amitriptyline, - gabapentine
Symptômes vestibulaires	Méclizine, dimenhydrinate, prochlorpérazine, prométhazine
Douleur musculaire, arthralgies, céphalées	Ibuprofène, paracétamol, codéine
Irritation cutanée, prurit	Corticoïde crème, calamine, caladryl lotions
Hypersensibilité systémique	Antihistaminiques (diphenhydramine, chlorpheniramine, dimenhydrinate), Corticostéroïdes (prednisone, prednisolone, dexaméthasone)
Bronchospasme	Béta 2 inhalés, corticoïdes inhalés, oraux ou injectables
Hypothyroïdie	Lévothyroxine

CAT (Symptômes)

Effets indésirables	Médicament suspecté	CAT	Commentaires
Effets tératogènes	Eto, Km	Eto et Km devraient être évités pendant la grossesse	Capréo idem
Neuropathie périphérique	H, Eto, E, Lzd , Am, Lfx	pyridoxine, (maximum 200mg/jour)	25-50 mg d'amitryptiline le soir
Hypo-acousie	Aminosides	Audiogramme régulier 3/7 (4mois)	Dose cumulative
Symptômes psychotiques	H, Eto, Cs, Mxf	Arrêter une courte période (1-4 semaines). Ttt antipsychotique	

CAT (Symptômes)

Dépression	Eto,Cs	Diminuer la dose du médicament suspect si cela ne compromet pas le régime.	
Hypothyroïdie	Eto, PAS	Thyroxine	Rare
Nausées et vomissements	Eto , Cfz, H, E, Z PAS	Au cours repas Si antécédents de vomissements, donner métoclopramide 30 à 45 minutes avant	ondansetron (Zophren®) 2-4 mg En cas d'abdomen aigu, la clofazimine doit être suspendue
Gastrite	Eto	Donner des antiacides. Diminuer la dose si cela ne compromet pas le régime.	prendre les antiacides le soir pour ne pas interférer avec l'absorption des antituberculeux.

CAT (Symptômes)

Hépatite	Z, H, Eto, E, Mfx	Arrêter tout le traitement Autres causes potentielles ? Réintroduire, un par un selon l'ordre Mfx,E,Eto,H et Z	Antécédents hépatiques ? Terrain ?
Toxicité rénale	Aminosides	2 - 3 /7(surveiller la créatininémie). Ajuster les médicaments en fonction de la clearance de la créatinine)	
Prolongement de l'espace QT	Mfx,Dm,Cfz,Bdq Lfx	Arrêter	

CAT (Symptômes)

Tendinite	Mfx	Arrêter la moxifloxacin et la remplacer	
Névrite optique	E, H,Lzd	Arrêter Référer à un ophtalmologiste	Terrain ? Dose ? Risque de cécité permanente
Arthralgies	Z	AINS	Dose ?
Aplasie médullaire	Lzd	Si diminution rapide arrêter Lzd, attendre la normalisation et réintroduire le médicament à 300 Si l'aplasie réapparaît, arrêter Lzd et le remplacer	
Acidose lactique	Lzd	arrêter Lzd et le remplacer	Urgence