

## TRAVAUX ORIGINAUX

## LES POLYNÉVRITES DE L'ISONIAZIDE

PAR MM.

Ed. BENHAMOU et M. TMSIT

(Alger)

Il n'est pas douteux que l'INH est actuellement le meilleur médicament spécifique de la tuberculose et que l'un de ses avantages sur la streptomycine est son manque de toxicité, du moins aux doses de 5mg/kg qu'emploient habituellement les phthisiologues dans les traitements au long cours. Cependant, des doses plus élevées (de 20 à 30 mg/kg et plus) se sont imposées dans le traitement de certaines localisations de la tuberculose, comme les méningites ainsi que dans celui des tuberculoses pulmonaires sévères. Fouquet, dans un Symposium à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (26 Novembre 1954) avait souligné la nécessité des hautes doses dans la méningite tuberculeuse de l'enfant. Nous-mêmes, à Alger, avons toujours observé, chez l'adulte, comme chez l'enfant, avec les fortes doses, une évolution écourtée de la méningite tuberculeuse, en même temps qu'une normalisation plus rapide du L. C.-R.

Les examens électrophorétiques nous avaient apporté d'ailleurs de nouveaux arguments en faveur des hautes doses d'INH. Chez 16 adultes atteints de méningite tuberculeuse et traités par de fortes doses d'isoniazide, nous avons pu constater que l'hyper- $\alpha_2$ -globulinémie, ce témoin fidèle de l'évolution de la tuberculose, était « décapitée » dès le deuxième mois dans 74 % des cas, alors qu'elle ne l'était que dans 10 % des cas chez les sujets traités par les doses faibles de l'antibiotique (fig. 1). Chez 20 enfants, la réponse fut sensiblement la même, l'hyper- $\alpha_2$ -globulinémie était « décapitée » au quatrième mois du traitement dans 67 % des cas avec les fortes doses, et seulement dans 12 % des cas avec les faibles doses (fig. 2).

Mais si l'isoniazide à hautes doses présente des avantages certains, cliniques et biologiques, il peut être parfois grevé d'une véritable « rançon », la polynévrite. Gammon, Burge et King en avaient rapporté les premières observations en 1953; Biehl et Vilter en rapportaient d'autres en 1953-1954 et avaient en outre le mérite de faire un rapprochement entre ces polynévrites et celles de l'avitaminose B 6. En France, Kissel, dès 1953, puis en 1954, Chadourne, Bourgeois, Brouet, Marche et Gauthier, en 1955 Vallat et Gandois publiaient des observations de polynévrites chez des tuberculeux pulmonaires traités par l'isoniazide ou le glyconiazide. Nous-mêmes avons rapporté à la Société pneumophthisiologique d'Algérie (12 Novembre 1955), un cas grave de polynévrite chez un vieux tuberculeux pulmonaire traité depuis cinq mois par des doses quotidiennes de 15 mg/kg d'INH.

Toutes ces observations se ressemblent, mais les auteurs américains comme les auteurs français mettent l'accent sur la notion de terrain, discutant plus particulièrement la part de l'alcoolisme et aussi, celle du diabète, de l'insuffisance hépatique, et même d'une tuberculose ancienne dans l'étiologie de ce nouveau chapitre des polynévrites des tuberculeux.

Or voici que nous venons d'observer 8 cas de polynévrites, en quelque sorte à l'état pur, et pour lesquelles seul l'isoniazide peut être incriminé, de polynévrites survenues chez des adultes jeunes, sans aucun antécédent pathologique, non alcooliques,

non hépatiques, non diabétiques, et à cette occasion nous voudrions :

- 1° rapporter ces observations de polynévrites au cours des méningites tuberculeuses;
- 2° reprendre et préciser la description des polynévrites de l'INH;
- 3° montrer les relations qui semblent exister entre ces polynévrites et celles de l'avitaminose B 6;
- 4° indiquer le traitement curatif et préventif de ces polynévrites.

## I. — LES POLYNEVRITES AU COURS DES MENINGITES TUBERCULEUSES

Sur 18 malades, adultes, traités par des doses de 15 à 25 mg/kg, 8 furent atteints de polynévrites au bout de six à dix semaines, c'est-à-dire dans la proportion qu'avait donnée Biehl et Vilter dans leur statistique des polynévrites au cours des tuberculoses pulmonaires traitées par l'INH à des doses variant de 16 mg à 24 mg/kg.

Voici nos observations :

OBSERVATION I. — Belaïd Dah..., 45 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar, le 17 Juin 1954, pour une méningo-miliaire traitée par l'INH à raison de 20 mg/kg, associé à la streptomycine et au PAS. En un mois l'amélioration sera déjà évidente. Mais dès le quatrième mois s'installe une polynévrite pseudo-tabétique, avec parésie des membres inférieurs, marche difficile, talonnante, avec signe de Romberg. Troubles sensitifs symétriques et bilatéraux.

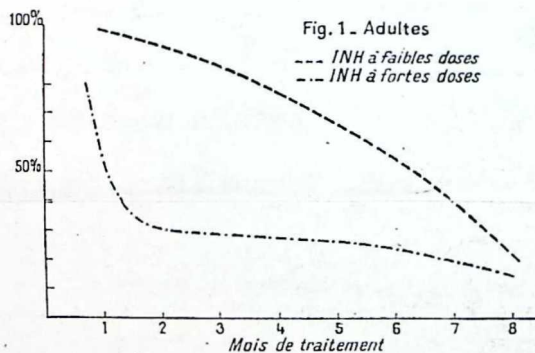


Fig. 1. — Courbes comparées des pourcentages d'hyper- $\alpha_2$ -globulinémie chez 10 adultes atteints de méningite tuberculeuse et traités les uns par des doses fortes d'INH, les autres par des doses faibles. Remarque avec quelle rapidité ce pourcentage diminue chez les adultes traités par des doses fortes : au deuxième mois de traitement il n'est plus que de 26 % alors qu'il reste à 90 % chez les autres.

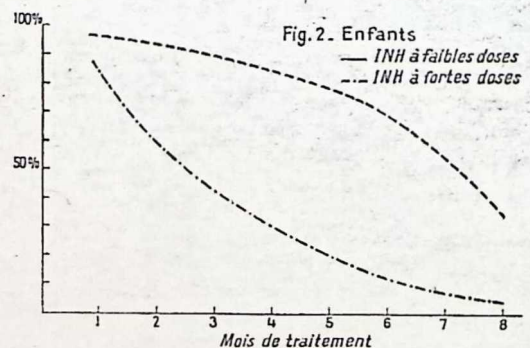


Fig. 2. — Courbes comparées des pourcentages d'hyper- $\alpha_2$ -globulinémie chez 20 enfants atteints de méningite tuberculeuse et traités les uns par des doses fortes d'INH, les autres par des doses faibles. Remarque avec quelle rapidité ce pourcentage diminue chez les enfants traités par des doses fortes : au quatrième mois, il n'est plus que de 33 % alors qu'il reste à 88 % chez les autres.

au niveau des pieds, sous forme de fourmillements, d'engourdissements, de brûlures, plus marqués la nuit et qui empêchent le sommeil. Abolition des réflexes achilléens. Diminution de la force musculaire dans le territoire des extenseurs des membres inférieurs. Hyperesthésie plantaire. Amyotrophies au niveau des loges antéro-externes des jambes. Pupilles se contractant normalement à la lumière, B.-W. négatif dans le sang et le L. C.-R. Hypoexcitabilité des membres inférieurs et supérieurs aux courants galvanique et faradique. La suppression de l'INH et l'administration de vitamine B 1, B 12 et de strychnine à doses croissantes amènent une amélioration assez rapide des troubles moteurs, mais plus lente des troubles sensitifs, lesquels persisteront encore six mois après la guérison de la méningite.

OBSERVATION II. — René Stor..., 22 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar, le 6 Juillet 1954, pour une méningite tuberculeuse qui sera traitée par la streptomycine, le PAS et l'INH à la dose quotidienne de 20 mg/kg. L'amélioration est rapide; mais à la troisième semaine surviennent des crises convulsives, alors que l'E. E. G. ne montre aucune aggravation du tracé pris à l'entrée. Au début du troisième mois, diplopie, douleurs rétro-oculaires, signes évidents d'arachnoïdite opto-chiasmatique confirmée par une cysternographie et qui nécessite des injections intrathécales d'INH. Au même moment surviennent des troubles polynevrétiques sous forme de fourmillements, d'engourdissements, de brûlures à paroxysmes nocturnes, atteignant les mains et les pieds. Maladresse dans les mouvements habituels. Diminution de la force musculaire du long extenseur propre du gros orteil. Réflexes ostéo-tendineux conservés. La diminution des doses d'INH et l'administration de vitamine B 1, entraînent une amélioration des troubles sensitifs et moteurs; mais la sensation de « pied électrique » persistait encore huit mois après la guérison de la méningite tuberculeuse.

OBSERVATION III. — Pierrette Per..., 18 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar le 21 Août 1954, pour une forme sévère de méningite tuberculeuse qui sera traitée par la streptomycine, le PAS et des doses quotidiennes de 25 mg/kg d'INH et de la cortisone. L'amélioration clinique est rapide; la malade se lève au douzième jour et présente à la fin de la troisième semaine tous les signes cliniques et humoraux d'une amélioration certaine. Mais à la fin de la huitième semaine apparaissent successivement : des troubles digestifs très pénibles avec épigastralgies, vomissements, anorexie, amaigrissement; puis une glossite avec langue vernissée, décapillée; puis au troisième mois des troubles polynevrétiques sous forme de fourmillements, engourdissements au niveau des extrémités des membres inférieurs. Hyperesthésie entanté renant, au niveau des pieds, le contact des draps insupportable. Maladresse dans les mouvements habituels. Douleur à la pression des masses musculaires. Diminution de la force musculaire segmentaire de l'extenseur propre du gros orteil. Réflexes achilléens conservés. La réduction des doses d'INH à 5 mg/kg et l'administration de vitamine B 1 et B 12 entraînent une amélioration rapide. Onze mois plus tard, cette malade fera une rechute de méningite tuberculeuse et l'administration d'INH à la dose quotidienne de 20 mg/kg, en association avec 200 mg par jour de pyridoxine, ne s'accompagnera pas de polynévrite.

OBSERVATION IV. — Faïma Guel..., 22 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar, le 22 Août 1954, pour une méningo-miliaire qui sera traitée par la streptomycine, le PAS et des doses quotidiennes de 25 mg/kg d'INH. Au troisième mois, alors que la méningite évoluait rapidement vers la guérison, surviennent des troubles digestifs, avec des douleurs épigastriques et des vomissements qui en imposent pour un ulcus et font pratiquer des radiographies qui ne montrent aucune lésion organique de l'estomac. Bientôt survient une glossite avec une langue vernissée, décapillée, non douloureuse. Puis la malade ressent, au niveau des pieds, la sensation de fourmillements, de brûlures, empêchant tout sommeil. Amyotrophies des muscles des loges antéro-externes des jambes. Pupilles réagissant normalement à la lumière. La suppression de l'INH et l'administration de vitamine B 1 et B 12 entraînent l'amélioration lente de la polynévrite et rapide de la glossite et des troubles digestifs.

OBSERVATION V. — Aïcha Sab..., 24 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar, le 12 Octobre 1954, pour une méningo-miliaire qui sera traitée par la streptomycine, le PAS et des doses quotidiennes de 25 mg/kg d'INH. L'amélioration est rapide et le L. C.-R. sera normal au troisième

mois. Mais, dès la septième semaine apparaissent des troubles sensitifs : acroparesthésies, sous forme de fourmillements, d'engourdissements au niveau des pieds et des mains, décharges électriques à prédominance nocturne et gênant le sommeil. Maladresse dans les mouvements les plus élémentaires, en particulier pour faire son lit. Crampes musculaires. Douleur à la pression des masses musculaires. Abolition des réflexes achilléens. La suppression de l'INH et l'administration de vitamine B1 et de strychnine à doses croissantes entraînent une amélioration des troubles moteurs et des troubles sensitifs, ainsi que la réapparition du réflexe achilléen.

OBSERVATION VI. — Dabbia Ked..., 23 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar, le 7 Décembre 1954, pour une méningite tuberculeuse sévère qui sera traitée par la streptomycine, le PAS, la cortisone et des doses quotidiennes de 25 mg/kg d'INH. L'amélioration est d'abord spectaculaire et au bout de la quatrième semaine, la malade, redevenue lucide, réclame à manger et se lève. Une reprise brutale de la méningite tuberculeuse nous laisse d'abord inquiet, puis s'améliore. Mais à la huitième semaine apparaissent successivement : des troubles digestifs avec vomissements et douleurs épigastriques, une glossite avec chéilite ; puis des troubles sensitifs extrêmement marqués sous forme de fourmillements, de douleurs au niveau des pieds ; puis des crises convulsives généralisées. Diminution de la force musculaire. Amyotrophie au niveau des membres inférieurs, puis des membres supérieurs. Abolition des réflexes tendineux à tous les étages. La peau est sèche, glabre, avec des callosités sur la face dorsale des mains. Au quatrième mois, au moment où nous supprimons l'INH survenait un syndrome confusionnel aigu, avec psychose de Korsakoff, fabulation, désorientation, agitation psychomotrice. Et quarante-huit heures plus tard, la malade mourait dans un tableau de polynévrite ascendante du type Landry.

OBSERVATION VII. — Ahmed Djil..., 15 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar, le 11 Mai 1955, pour une méningite tuberculeuse grave qui sera traitée par la streptomycine, le PAS et des doses quotidiennes de 25 mg/kg d'INH. L'amélioration est rapide : l'apyrexie est obtenue en quinze jours, le L. C. R. est normalisé à la fin du troisième mois. Mais à la huitième semaine surviennent des acroparesthésies, sous forme de fourmillements extrêmement pénibles, à paroxysmes nocturnes, empêchant tout sommeil. Les sensations de « pied électrique », de brûlures rendent insupportables les couvertures ou le port des chaussettes. Réflexes achilléens conservés. Hyperesthésie plantaire très marquée. La réduction des doses d'INH à 12 mg par jour, l'administration de pyridoxine (vitamine B6) à raison de 100 mg par jour entraînent une diminution des symptômes, qui s'accroît beaucoup plus rapidement dès que la dose quotidienne de vitamine B6 sera triplée, puis quadruplée.

OBSERVATION VIII. — Ahmed Menh..., 37 ans, entre à l'hôpital d'El-Kettar, le 8 Juin 1955, pour une méningo-miliaire sévère qui sera traitée par la streptomycine, le PAS, la cortisone et des doses quotidiennes de 40 mg/kg d'INH en même temps que par des injections intra-thécales de streptomycine et d'hydro-cortisone. On associera à ce traitement des injections intra-musculaires de vitamine B6 à la dose de 100 mg par jour. L'amélioration est rapide. Au bout de cinquante jours, la miliaire est guérie en même temps que le L. C. R. est normalisé. Mais dès la sixième semaine du traitement survenait une glossite ; puis au début du cinquième mois, des troubles sensitifs sous forme d'acroparesthésies nocturnes, puis permanentes, avec sensation de « pied brûlant ». Hyperesthésie plantaire. Douleur à la pression des masses musculaires des mollets et des troncs nerveux. Diminution de la force musculaire segmentaire dans le territoire des extenseurs. Marche difficile, talonnante, avec signe de Romberg. Abolition des réflexes achilléens. Pupilles réagissant normalement à la lumière. B. W. négatif dans le sang et dans le L. C. R. Puis brusquement survient un syndrome hypo-maniaque avec euphorie, logorrhée, volubilité, agitation motrice. On réduit alors les doses d'INH à 5 mg/kg par jour et l'on double, puis l'on triple et quadruple la dose quotidienne de vitamine B6 (400 mg par jour). L'amélioration de la polynévrite et la guérison des troubles psychiques sont presque immédiates et au bout d'un mois les réflexes achilléens réapparaissent.

## II. — LES POLYNEVRITES DE L'ISONIAZIDE

Ces 8 observations, ainsi que celles déjà publiées dans la littérature et relatives à la tuberculose pulmonaire traitée par les fortes doses d'isoniazide, permettent de distinguer :

- 1° des symptômes pathognomoniques ;
- 2° des symptômes ou syndromes d'accompagnement.

### I. — LES SYMPTÔMES PATHOGNOMONIQUES.

Ce sont essentiellement des troubles sensitifs des extrémités, bilatéraux et symétriques, survenant chez des adultes, non chez les enfants, de la sixième à la huitième semaine du traitement, quelquefois un peu plus tard et dans la proportion de 40 à 44 %, lorsqu'on dépasse la dose de 16 mg/kg pour atteindre celle de 20 à 24 mg/kg, et seulement dans la proportion de 1 à 2 % des cas et au bout de neuf mois lorsque la dose varie de 3 à 7 mg/kg. Ces dysesthésies sont ressenties sous forme d'engourdissements, de fourmillements, de secousses électriques, de chaleurs, de brûlures, plus marqués la nuit que le jour avant d'être permanents, d'abord et surtout au niveau des pieds, avec une topographie de « chaussette », puis au niveau des mains avec une topographie de « gant » ; les paresthésies des membres inférieurs ne permettant pas de supporter le poids des couvertures ou gênant la marche, celles des mains rendant maladroits les gestes habituels. Surviennent ensuite des crampes au niveau des mollets, des bras, puis des troubles moteurs avec faiblesse musculaire, diminution de la force segmentaire, en particulier dans les mouvements d'opposition à l'extension du gros orteil, plus tardivement des amyotrophies. Les troubles trophiques sont plus rares au niveau de la peau, des ongles, alors que seraient plus fréquents des troubles vasomoteurs si bien décrits par Bourgeois, par Brouet et Marche, sous forme de « pieds chauds » à veines dilatées, douloureux, couverts de sueurs, rappelant l'acrodynie infantile et un peu l'acrodynie expérimentale du rat. Pas d'atteinte des nerfs crâniens. Pas de troubles visuels, ni d'anomalies des réactions pupillaires. A l'examen on trouve tantôt une hyperesthésie de la voute plantaire, au début de l'évolution, tantôt une hypoesthésie au tact, à la chaleur, à la douleur au niveau des zones dysesthésiques, de la douleur à la pression des muscles et des troncs nerveux et surtout et précocement une abolition des réflexes achilléens, les autres réflexes restant conservés ou n'étant abolis que tardivement. Les examens électriques montrent une hypocoexcitabilité au courant galvanique et au courant faradique en particulier dans le domaine des extenseurs des membres inférieurs.

Ces polynévrites sont généralement réversibles, guérissant d'autant plus facilement que le diagnostic a été fait plus tôt, l'INH supprimé ou réduit et le traitement vitaminique plus intensif. Le réflexe achilléen, lui-même, revient dans la plupart des cas. Mais si le diagnostic est tardif, on peut voir se développer à côté des formes sensitives de beaucoup les plus fréquentes, des formes pseudo-labétiques, des formes amyotrophiques, des formes trophiques, des formes acrodyniques, des formes bulbaires du type Landry, ces dernières extrêmement rares et dont nous avons donné une observation démonstrative.

### 2° LES SYMPTÔMES ET SYNDROMES D'ACCOMPAGNEMENT.

Ces symptômes ou syndromes peuvent apparaître au début, au cours de la période d'état ou à la fin de l'évolution et comprennent :

- a) Des troubles digestifs ;
- b) Des accidents cutanés ou muqueux, et plus particulièrement une glossite ;
- c) Des troubles nerveux centraux, en particulier des psychoses et des convulsions.

a) LES TROUBLES DIGESTIFS SONT PRÉCOCES, précédant généralement les troubles sensitifs et consistant en syndromes douloureux post-prandiaux, nausées, vomissements, épigastralgies, anorexie. Chez 2 de nos malades les douleurs étaient telles qu'elles nous firent pratiquer un examen radiologique de l'estomac pour éliminer la possibilité d'un ulcus.

Ces accidents digestifs doivent donner l'éveil et faire rechercher l'état des réflexes achilléens avant même l'apparition des paresthésies.

b) LES ACCIDENTS CUTANÉO-MUQUEUX PEUVENT PRÉCÉDER OU ACCOMPAGNER LA POLYNEVRITE et donner l'alarme.

Les érythèmes sont plus rares et peuvent prendre l'aspect d'érythèmes localisés aux dos des mains, comme l'ont signalé Mac Connel et Cheetam et ressembler aux érythèmes de la pellagre aiguë.

La glossite nous a paru particulièrement fréquente, 4 fois dans 8 cas : c'est une langue lisse, vernissée, dépapillée, non douloureuse évoquant la langue de la maladie de Biermer ou celle que provoquent les antibiotiques à large spectre donnés par voie orale. Les malades se plaignent souvent de sécheresse de la bouche. Il arrive, comme dans l'une de nos observations que la glossite s'accompagne de chéilite, de stomatite angulaire, comme dans l'avitaminose B2 et parfois la muqueuse montre des papilles turgescentes, rougeâtres, comme dans la pellagre.

c) LES TROUBLES NERVEUX CENTRAUX SONT PLUS TARDIFS et souvent contemporains de la polynévrite, qu'il s'agisse de psychoses ou de convulsions.

Les psychoses méritent une mention spéciale. Dans un de nos cas il s'agissait d'un syndrome hypomaniaque, avec euphorie, volubilité, agitation motrice alors que la polynévrite était en pleine évolution et se traduisait par une abolition des réflexes et une marche pseudo-tabétique : la guérison fut obtenue en diminuant le taux de l'isoniazide et en augmentant celui de la pyridoxine. Dans un deuxième cas, nous fûmes en présence d'une psychose de Korsakoff avec fabulation, perte de la mémoire, désorientation, comme dans l'observation de Richard Hunter (1952) relative à une femme de 41 ans traitée par des doses de 8 à 12 mg Ko d'isoniazide pour une tuberculose pulmonaire bilatérale, et qui présenta le tableau typique d'une psychose polynévritique avec perte de la mémoire et fabulation. Dans l'observation de MacConnel et de Cheetam il s'agissait d'un homme de 22 ans (1952) qui présenta un syndrome schizophrénique avec catatonie et qui guérit avec des injections de 40 mg d'acide nicotinique répétées 4 fois par jour et des doses quotidiennes de 50 mg par la voie orale. Porot, dans une excellente revue générale récente, après avoir rappelé les observations de Hunter, de MacConnel, de Benda et l'observation plus récente de Letailleur et Schmidt relative à une psychose sévère avec tentative de suicide survenue au cours d'une tuberculose pulmonaire traitée par des doses quotidiennes de 35 mg/kg d'INH et qui guérit dès la cessation de l'isoniazide, rapporte quelques observations personnelles et insiste sur l'atteinte hypomaniaque avec euphorie, exaltation intellectuelle, hyperesthésie sensorielle, qui caractérise ces accidents. Il insiste aussi sur le terrain alcoolique qui prédisposerait plus particulièrement à l'éclosion de ces psychoses.

Les convulsions méritent aussi l'attention, encore qu'elles soient rares. C'est ainsi que dans une première observation (obs. II), des crises convulsives et transitoires survinrent sans qu'il y eût d'aggravation de la méningite tuberculeuse et sans qu'il y eût d'antécédents épileptiformes. Dans une deuxième observation les convulsions survinrent au cours d'une polynévrite de forme amyotrophique qui évolua vers un syndrome de Landry et sans qu'il y eût d'antécédents épileptiformes. Cependant Fetteroff, Holmes et Martin avaient rapporté l'observation d'un malade de 43 ans, ancien épileptique qui présenta des convulsions répétées et insistent sur le terrain épileptogène qui prédisposait à ces convulsions. Il en était de même dans les observations de Reilly qui sont relatives à des cas

de convulsions sur terrain épileptogène. Mais nous avons été frappés de voir survenir chez 3 nourrissons traités pour primo-infection grave par des doses élevées d'INH et alors que le L. C.-R. était normal, des convulsions sans lendemain, sans gravité, au moment où la primo-infection était guérie, et qui disparurent dès que l'isoniazide fut supprimé.

Ainsi se présente cette polyneuropathie de l'isoniazide, essentiellement sensitive, à prédominance distale, chéropodale, réversible, si caractéristique, dès qu'on a éliminé l'hypothèse d'une polyneuropathie alcoolique ou d'une polyneuropathie arsénicale et dont le diagnostic est facile, qu'elle soit isolée ou associée à un syndrome d'accompagnement, surtout quand elle survient vers la huitième semaine d'un traitement par les hautes doses d'INH et au moment où la localisation tuberculeuse, la méningite en particulier, est arrivée au stade d'amélioration ou de guérison.

### III. — LES RELATIONS QUI EXISTENT ENTRE LES POLYNEURITES DE L'INH ET CELLES DE L'AVITAMINOSE B6, ET LES TESTS BIOCHIMIQUES QUI SEMBLERENT EN APPORTER LA PREUVE.

Or quand on compare les polyneuropathies de l'INH et celles de l'avitaminose B6 expérimentale de l'homme, on est frappé par leur similitude.

Vilter, Mueller et Glazer faisant prendre à 50 volontaires un antagoniste métabolique de la vitamine B6, la désoxypyridoxine par la voie orale et à la dose de 50 à 300 mg par jour pendant plusieurs semaines voient apparaître chez 35 d'entre eux, et vers le vingt-deuxième jour en moyenne, toute une série d'accidents :

— des troubles digestifs, en particulier des nausées, des vomissements, des épigastralgies;

— des accidents cutanéo-muqueux et en particulier d'une part, une dermatite séborrhéique atteignant surtout la face au niveau des angles nasolabiaux, du nez, de la bouche, du menton et des érythèmes à tendance desquamante et pigmentés, et d'autre part une glossite avec stomatite angulaire, et perlèche, évoquant un peu celle de la pellagre ou de l'aribo flavinose.

— des troubles nerveux centraux du type confusion mentale ou du type épileptiforme et des troubles nerveux périphériques du type polyneuropathie avec sensations de « pieds chauds », de « pieds électriques ».

Tous ces accidents obéissent très rapidement, en quelques jours, à la suppression de la désoxypyridoxine et à l'administration de vitamine B6.

Biehl et Viller, les premiers, firent un rapprochement entre les polyneuropathies de l'INH et celles de la désoxypyridoxine, montrant que les premières guérissaient, comme les secondes, par l'emploi de la pyridoxine. Pour notre compte, nous avons été frappés de voir que les syndromes d'accompagnement de la polyneuropathie, comme les troubles digestifs, la glossite, les psychoses ou les convulsions étaient généralement réversibles et guérissaient facilement, comme les polyneuropathies, par la suppression ou la diminution de l'INH et l'administration de la vitamine B6 à hautes doses.

Or, la vitamine B6 comprend en réalité 3 formes métaboliques : la pyridoxamine, la pyridoxine et le pyridoxal (cette dernière forme étant la plus active et intervenant comme coenzyme dans certains mécanismes biochimiques de désamination et de transamination); et toute déficience en vitamine B6 doit se traduire par la production de substances intermédiaires, anormales, dans le clivage des acides aminés. De plus, chez les sujets carencés, des expériences de laboratoire ont montré que dans les urines était excrété la pyridoxine en excès ou plus exactement du pyridoxal; l'isoniazide agissant comme une antivitaminase viderait les tissus de

vitamine B6 par formation et excrétion d'isonicotinyl-hydraxone de pyridoxal.

C'est pour apporter quelques preuves d'une carence en vitamine B6, chez les sujets prenant de fortes doses d'INH et pour démontrer que la polyneuropathie était au moins en partie la conséquence d'une déficience métabolique que Biehl et Vilter ont proposé 3 réactions biochimiques de contrôle :

1° la mesure du taux de pyridoxine dans les urines;

2° le test au tryptophane;

3° le test à l'alanine.

a) Lorsqu'on mesure le chiffre de la pyridoxine éliminée dans les urines chez les malades traités par de fortes doses d'INH, on voit s'élever le taux de la pyridoxine (ou du pyridoxal). C'est ainsi que Biehl et Vilter voient ce taux passer de 200 microgrammes à 900 microgrammes lorsque l'INH est donné à la dose de 20 mg/kg (fig. 3) tout se pas-

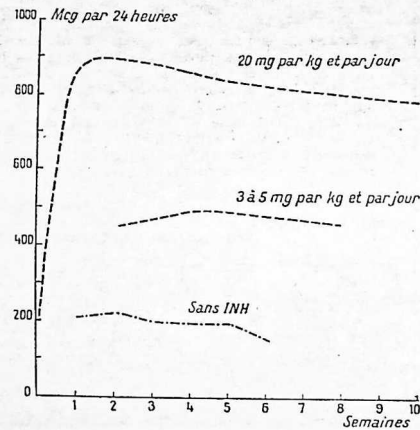


Fig. 3. — Courbe d'élimination urinaire de la pyridoxine avec des doses croissantes d'INH (Biehl et Vilter).

sant comme s'il y avait alors une déperdition progressive de vitamine B6. Avec notre collaborateur R. Lacroix, dosant la pyridoxine par une méthode colorimétrique dérivée de celle de Bird à la dichloroquinone chlorimide (fig. 4), nous avons pu faire les mêmes constatations sur les urines de malades obligeamment confiés par les Professeurs Thiodet et Lévi-Vallens.

b) La vitamine B6 jouant un rôle important dans la désamination du tryptophane et ne laissant apparaître dans les urines du sujet normal que des traces d'un métabolite intermédiaire, l'acide xanthurénique, après absorption de 10 g de tryptophane, la carence de cette vitamine B6 laisse apparaître après la même prise de tryptophane une quantité anormale d'acide xanthurénique : 50 à 100 mg et plus au lieu de 3 à 5 mg, qu'on met facilement en évidence avec le sulfate d'ammonium ferrique.

c) La vitamine B6 jouant également un rôle important dans la désamination d'un autre acide aminé, l'alanine, qui intervient dans le mécanisme de l'uricogénèse, en provoquant une élévation passagère de l'urée sanguine, il suffit de faire absorber une dose de 30 g d'alanine à un sujet carencé pour voir qu'après douze heures le taux d'urée sanguine reste encore élevé alors que chez le sujet normal le taux d'urée sanguine redescend dans le même temps.

Ainsi tout se passe sur le plan biologique comme si les hautes doses d'INH étaient au même titre que la désoxypyridoxine, un antivitaminase B6, l'on comprend que les manifestations cliniques de cette avitaminose puissent être justiciables d'un traitement par la vitamine B6.

### IV. — LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE DES POLYNEURITES DE L'INH

Le traitement peut être curatif et préventif :

a) LE TRAITEMENT CURATIF. — Devant une polyneuropathie de l'INH, compliquée ou non d'une psychose, un problème angoissant se pose au thérapeute : faut-il supprimer l'INH qui en est la cause, alors que cet antibiotique reste, de loin, le médicament le plus spécifique, le plus actif qu'on puisse opposer à une localisation grave de la tuberculose et en particulier à une méningite sévère ou maligne ? Pour la tuberculose pulmonaire, la plupart des phthisiologues et en particulier Bourgeois, Kissel, Brouet ont penché pour la suppression de l'INH. Dans nos cas qui concernaient des méningites tuberculeuses nous avons préféré ramener les doses d'INH à 5 ou 10 mg/kg plutôt que de nous priver des avantages de l'antibiotique, mais en augmentant, jusqu'à 300, 400 mg et plus, les injections intramusculaires de pyridoxine. Nous avons eu avec cette tactique des résultats aussi satisfaisants, aussi curateurs de la polyneuropathie qu'avec la suppression de l'isoniazide. Nous savons d'ailleurs, après les beaux travaux de Ungar, de Oestreicher, que non seulement la pyridoxine n'est nullement toxique à doses élevées aussi bien chez l'animal que chez l'homme, mais aussi qu'elle n'a aucun effet inhibiteur sur l'action bactériostatique ou bactéricide de l'INH sur le bacille tuberculeux.

Avant de connaître la véritable pathogénie des polyneuropathies de l'isoniazide, nous avions donné, comme la plupart des auteurs, de la vitamine B1 à nos malades à raison de 100 à 200 mg par jour, de la vitamine B12 à raison d'une à deux injections par jour, ainsi que de la strychnine à doses progressives, mais les résultats obtenus avaient été

lents ou médiocres. La vitamine PP avait donné entre les mains de MacConnel et Chectam des résultats plus favorables au moins sur la glossite et les troubles psychiques : sans doute parce qu'il y a entre tous les éléments du complexe vitaminiq. B, une certaine analogie d'action de groupe. Il n'est donc peut-être pas inutile d'associer à la vitamine B6 des vitamines B1, B2 et PP.

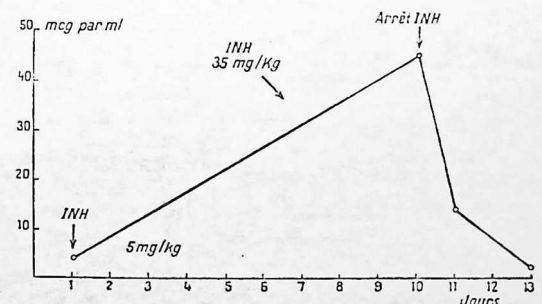


Fig. 4. — Courbe d'élimination urinaire de la pyridoxine avec des doses croissantes d'INH et après arrêt du traitement (Ed. Benhamou et R. Lacroix). Remarquer la fuite considérable de pyridoxine à l'acmé des doses d'INH.

Le régime des malades soumis aux fortes doses d'INH mérite aussi d'être précisé, encore que les accidents nutritionnels d'avitaminose B6 soient rares : on préférera une nourriture variée mais riche en levure de bière, en jaune d'œuf, en viande, en légumes. Il ne faut pas oublier que les aliments conservés, stérilisés à l'autoclave, perdent leur contenu en vitamine B6, qu'il s'agisse d'aliments solides ou de laits artificiels. On sait qu'aux Etats-Unis, une épidémie de convulsions chez les jeunes enfants disparut dès qu'on eut ajouté de la vitamine B6 au lait industriel trop purifié.

b) LE TRAITEMENT PRÉVENTIF. — Mais il vaut mieux essayer de prévenir ces polyneuropathies, comme

l'on conseille Biehl et Vilter, qu'attendre leur apparition, en se rappelant cet impératif que nous sommes en présence d'adultes atteints de méningite tuberculeuse, devant être obligatoirement traités par de fortes doses d'isoniazide. Comme Biehl et Vilter, nous avons systématiquement associé aux doses quotidiennes et moyennes de 15 à 25 mg d'INH, et dès le début, 100 mg de pyridoxine en injection intramusculaire, matin et soir. La période critique pour l'apparition d'une polynévrite se situant autour de la huitième semaine, la pyridoxine peut encore exercer son action préventive, même si elle est administrée à la 4<sup>e</sup> semaine. C'est en suivant cette tactique que nous avons vu disparaître les accidents polynévritiques dans l'immense majorité des cas. Nous n'avons eu à enregistrer dans ces derniers mois qu'un seul cas de polynévrite; et il a suffi de ramener le taux de 25 mg/kg à 1 1/2 mg/kg, tout en élevant la dose de pyridoxine à 400 mg pour faire disparaître les troubles sensitifs et voir réapparaître le réflexe achilléen.

En résumé, la polynévrite est un accident relativement fréquent, et comme la « rançon » des hautes doses d'isoniazide, telles qu'on les prescrit dans certaines formes graves de la tuberculose et en particulier dans la méningite tuberculeuse: chez 18 malades atteints de méningite tuberculeuse et recevant des doses de 15 à 25 mg/kg, 8 furent atteints de polynévrite plus ou moins sévère. Or on sait, depuis les expériences de Vilter, Mueller et Glazer sur des volontaires prenant un métabolite antagoniste de la vitamine B<sub>6</sub>, la désoxypyridoxine, qu'on peut créer de telles polynévrites et qu'on peut les guérir rapidement par la suppression de l'antivitamine B<sub>6</sub> et par l'administration de pyridoxine ou vitamine B<sub>6</sub>. Il en est de même pour les polynévrites de l'INH qui guérissent soit par la suppression de l'isoniazide, soit par les injections intramusculaires de pyridoxine à la dose de 200 à 400 mg par jour. Tout se passe comme si l'INH se comportait, au même titre que la désoxypyridoxine, comme un antivitamine B<sub>6</sub>, et comme si les polynévrites de l'INH et de la désoxypyridoxine étaient des manifestations d'avitaminose B<sub>6</sub>. Certaines réactions biochimiques d'ailleurs, en plus de l'épreuve thérapeutique, semblent autoriser une telle interprétation pathogénique des polynévrites de l'INH: c'est l'augmentation de la pyridoxine dans les urines des malades prenant de fortes doses d'INH ou carencés en vitamine B<sub>6</sub> par la désoxypyridoxine; c'est la persistance d'une élévation du chiffre de l'urée sanguine douze à vingt-quatre heures après absorption de 30 g d'alanine, ces réactions traduisant une carence en vitamine B<sub>6</sub>. Après Biehl et Vilter, nous avons pu confirmer l'action préventive de la pyridoxine sur les polynévrites de l'isoniazide; des doses quotidiennes de 200 mg de pyridoxine, injectées dès le début du traitement par les hautes doses d'INH, permettent d'éviter, dans l'immense majorité des cas, l'apparition d'une polynévrite; et quand celle-ci survient, il suffit de diminuer la dose d'isoniazide, sans même la supprimer, et d'augmenter celle de la vitamine B<sub>6</sub>, pour voir rétrocéder rapidement la polynévrite et les syndromes qui l'accompagnent.

## BIBLIOGRAPHIE

AIR KALEB, A. : L'électrophorèse dans la tuberculose méningée. Thèse d'Alger, 1933. — BENIAMON, Ed. et THISTET, M. : Les polynévrites de l'INH au cours de la tuberculose pulmonaire. Journées Phtisio de l'Afrique du Nord, 12 Novembre 1933. — BENIAMON, Ed., DESTANG, F., PÉRISSIER, J., CHICHE, J.-C. et THISTET, M. : La micro-électrophorèse sur papier dans la tuberculose. Communication à l'Académie de Médecine, 18 Janvier 1933. — BIEHL et NIMTZ, H. : Studies of the use of a high dose of Isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.*, 1934, 70, 430. — BIEHL, J. et VILTER, R. : Effect of Isoniazid on vitamin B<sub>6</sub> metabolism. Its possible significance in producing Isoniazid neuritis. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, Mars 1934, 85, 389; Effects of Isoniazid on pyridoxin metabolism. *J. A. M. A.*, 1934, 25, 12. — BIEHL, J. et SKAULEM, J. : Toxicité to INH. *Am. Rev. Tuberc.*, Août 1934, 68, 297. — BOONZ, I. V. et WOODWARD, V. T. : Isoniazid. *Proc. Soc. Exp. Biol.*

N. Y., 1933, 85, 389. — BOURGEOIS, P. et BUGZ, A. : Polynévrite sensitive des membres inférieurs au cours d'un traitement par le glycozinazide. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, nos 19-20. — BROUET, G., MARCHE, J., PALEY, P. et FERRAN, M. J. : Les traitements de la tuberculose pulmonaire par les antibiotiques. *Gaz. Méd. de France*, 1932, 23. — BULTER, L. et MORGAN, A. : Leucocyte and Thymus Changes in the Pyridoxine-deficient Young and adult male rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1934, 85, 441. — CHADOURNE, BUGZ, DUCHET, SUCHAUX, LOANNGOU et PINELLI : Polyvérite à prédominance sensitive attribuable à la glycozinazide. *Rev. de la Tuberc.*, 1934, 48, n° 12. — DIMICK, M. et SCHREFFLER, C. : Isoniazide. *J. Nutr.*, 1939, 47, 23. — FERGUSON, A. : Agranulocytosis during Isoniazid therapy. *Lancet*, 1932, 4, 479. — FETTERHOFF, K. J., HOLMES, C. X. et MARTIN, G. E. : Risques du traitement par l'isoniazide chez les épileptiques. Relation d'un cas. *Am. Rev. Tub.*, 1932, 66, n° 4, 301. — FOLLIS, R. et WINTROBE, M. : Comparison of effects of pyridoxine and pantothenic acid deficiencies on Nervous tissues or swine. *J. Exp. Med.*, Juin 1946, 81. — GAMMON, G. D., BURGE, F. et KING : Toxicité nerveuse observée chez des malades tuberculeux traités par l'INH. *Arch. Neurol. Psych.*, Juillet 1933, 70, n° 4. — GAUTHIER, M. : Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux traités par l'INH et ses dérivés. Thèse de Paris, 1933. — GLAZER, H. et coll. : Study of urinary excretion of xanthurenic acid and other tryptophan metabolites in human beings with pyridoxine deficiency induced by desoxyypyridoxine. *Arch. Biochem.*, Septembre 1933, 23, 243. — HOOK, O. : Polynévrites causées par l'INH. *Acta Medica Scand.*, Stockholm, 40 Novembre 1933, 447, 2. — HEAST : Note sur l'action de très fortes doses d'acide isonicotinique dans les lésions bacillaires. *Gazette des Hôpitaux*, 15 Août 1933, n° 46. — HUFF, J. et PERLZWEIG, N. : Methylnicotinamide. A. métabolite of nicotinic Acid in the urine. *J. Biol. Chem.*, Octobre 1943, 159, 393. — HUNTER, R. A. : Confusional psychosis with residual organic cerebral improvement following Isoniazid therapy. *Lancet*, 13 Novembre 1932, 960. — KISSEL, R., ANNOUL, G., BARBIER, J., CATTEGOR, F. et HARTMAN, P. : Polyvérite sensitive apparue chez un tuberculeux pulmonaire à la suite d'un traitement par un dérivé de l'isoniazide. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*

de Paris, 1933, nos 30-31. — KISSEL, P., ANNOUL, G. et HARTMAN, P. : Neuro-activité et neuro-toxicité de l'INH. *Concours Médical*, 10 Juin 1934, 70, 25. — LUBING, H. : Peripheral neuropathy in tuberculosis patients treated with Isoniazid. *Am. Rev. Tub.*, 1933, 68, 438. — Mc CONNELL, R. et CHESTMAN, H. : Acute pellagra during Isoniazid therapy. *Lancet*, 13 Novembre 1932. — MORLIER, P., SUSINI, R., DALLEY, R., ALBERTINI, G. et PUTTI, A. : Troubles neuro-psychiques et crises comitiales au cours du traitement par l'INH. *Maroc Médical*, Octobre 1933, 32, 311. — MULLER, Ed., WRIGHT, K. et BRUNN, P. : The long term toxicity and metabolism effect INH in adult. *Am. Rev. Tub.*, 1933, 67, 632. — OESTRACHER, DRESSLER, S. et MIDDLEBROOK, G. : Peripheral neuritis in tuberculosis patients treated with Isoniazid. *Am. Rev. Tub.*, 1934, 70, 301. — PAGES, J.-H. : A propos des accidents neuro-psychiques compliquant le traitement des tuberculeux pulmonaires par l'INH. Thèse de Médecine de Paris, 1934. — PERRAUD, M. et CLAVEL, B. : Une vitamine d'actualité: la phosphate de pyridoxal, vitamine B<sub>6</sub>. *Le Semaine des Hôpitaux*, 14 Mai 1934, an. 30; Actualité de la vitamine B<sub>6</sub>. *L'Hôpital*, Juin 1933, an. 43, 617. — PONOR, M. : Isoniazid et psychisme. *Annales Médico-Psychologiques*, Février 1934, 4, n° 2. — RANOWITZ, J. et SALLÉ, E. E. : Vitamin B<sub>6</sub> Group. Urinary excretion of pyridoxal, pyridoxamine, pyridoxine and 4-pyridoxic acid in human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, Février 1949, 40, 239. — RALLER, KILLAM, JENNET, MANNING, TASSIO, APPEL et PRILEFF : Convulsions effect of Isoniazid. *J. A. M. A.*, Août 1933, vol. 452, n° 14. — SARRAT, H. P. : Dosage de la pyridoxine dans les urines. *J. Biol. Chem.*, Avril 1931, 109, 760. — UNGAR, J. et TOMICH, E. : Effect of pyridoxine on the action of Isoniazid. *Lancet*, 31 Juillet 1934, 20. — VARADI, S. et KELLEBER, T. : Agranulocytosis during Isoniazid therapy. *Lancet*, 1933, 448. — VALLAT, M. et GARSON, M. G. : Les accidents neurologiques et psychiatriques dus à l'isoniazide (psychoses, comitiales, polynévrites). *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, Octobre 1933, an. 432, n° 10. — VILTER, R. et coll. : The effect of vitamin B<sub>6</sub> deficiency induced by desoxyypyridoxine in human beings. *J. of Lab. and Clinical*, Septembre 1933, n° 3, 335. — VIVIER MOEUL : Existe-t-il une carence en vitamine B<sub>6</sub> (pyridoxine) ? Thèse de Médecine de Paris, 1934.

## LA TÉTRACYCLINE EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE QUELQUES INDICATIONS PARTICULIÈRES

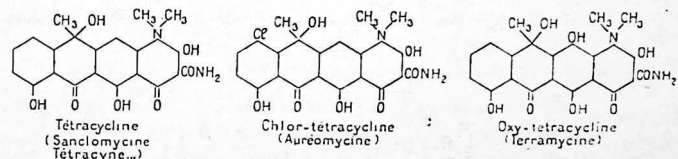
PAR MM.

A. DARBON et L. GIRIER

(Val-de-Grâce, Paris.)

Après que Duggar, en 1947, eut isolé l'auroéomycine de streptocoques auroéofaciens, et Finlay, en 1950, la terramycine de *St. rimosus*, Pultmann, Hendricks et Welsch, en 1953, obtenaient la tétracycline (ou achromycine) des cultures de *St. albo-niger*.

Ces trois antibiotiques sont de constitution chimique très voisine. L'auroéomycine, en effet, ne diffère de la tétracycline que par un atome de chlore en position 16 (c'est une chlortétracycline), la terramycine par un groupement hydroxyle OH en position 12 (c'est une oxytétracycline).



Bientôt préparé par voie chimique, par hydrogénation de l'auroéomycine-base en présence de palladium comme catalyseur, le chlorhydrate de tétracycline, tout en présentant sensiblement les mêmes propriétés antibiotiques que les deux autres, se révélait moins toxique, plus soluble et plus stable qu'eux.

Les premiers en France, A. Ravina, M. Pestel, Y. Trocmé et R. Albouy, dans une étude très documentée parue dans cette revue<sup>1</sup>, ont montré l'intérêt thérapeutique que présente le nouvel antibiotique, au spectre microbien très étendu, particulièrement actif sur les infections à pneumocoques, streptocoques et staphylocoques, mais aussi sur les infections à cocci et bacilles Gram négatif et sur les rickettsies.

Les observations que nous avons recueillies depuis un an dans le Service des Maladies Infectieuses du Val-de-Grâce, nous ont confirmé les avantages de ce médicament dans ses indications médicales maintenant classiques: infections respiratoires aiguës, staphylococcies<sup>2</sup>. Elles nous ont permis en outre de mettre en évidence un certain nombre d'indications nouvelles parmi lesquelles nous dégageons essentiellement celles-ci: brucellose, amibiase et orchite ourlienne.

La tolérance de la tétracycline, jugée par son emploi chez nos 113 malades, nous est apparue notablement meilleure que celle de l'oxytétracycline, et surtout de la chlortétracycline.

Un seul accident a été observé: une diarrhée

1. RAVINA, M., PESTEL, M., TROCMÉ, Y. et ALBOUY, R. : Intérêt thérapeutique de la tétracycline. *La Presse Médicale*, 23 Février 1953, 63, n° 13, 263.

2. Nous avons utilisé indifféremment le chlorhydrate de tétracycline (Sanclomycine Spécia, chlorhydrate de tétracycline Delagrangé) et la tétracycline-base (Tétracycline Clin). Nous tenons à remercier ces laboratoires qui nous ont approvisionnés en ces antibiotiques.

aiguë cholériforme à staphylocoque doré pathogène, guérie par l'arrêt de la médication et l'administration de spiramycine à laquelle ce staphylocoque s'était montré très sensible.

Quelques incidents bénins ont été observés — avec une fréquence bien moindre qu'avait les autres antibiotiques voisins à administration orale: langue noire villeuse, pharyngo-stomatite. L'intolérance gastrique légère — brûlures gastriques, état nauséux — n'a été qu'exceptionnellement notée. Aucun de ces incidents n'a motivé d'arrêt du traitement.