

ARTICLES ORIGINAUX

Les polynévrites de l'INH au cours de la tuberculose pulmonaire

par

Ed. BENHAMOU et M. TIMSIT

Une notion nouvelle doit maintenant faire partie des connaissances des phthisiologues : l'INH, ce médicament héroïque de la tuberculose pulmonaire, connaît, comme la streptomycine et les autres antibiotiques, une « rançon » : et cette rançon est la polynévrite. — mais rançon évitable, mais rançon réversible, puisque nous savons maintenant que cette polynévrite s'inscrit dans le cadre de l'avitaminose B6 et que le « renfort » vitamine B6 peut s'opposer à la rançon de l'INH. Et c'est pour vous raconter cette belle histoire que je suis venu prendre la parole, aujourd'hui, devant vous.

I. — COMMENT NOUS AVONS ÉTÉ FRAPPÉS PAR L'APPARITION DE POLYNÉVRITES AU COURS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE ET DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE.

Nous avons, dès l'avènement de l'INH dans l'arsenal thérapeutique de la tuberculose, réservé les hautes doses de ce médicament aux tuberculeux qui nous paraissaient les plus atteints. Et c'est ainsi que nous avons prescrit des doses quotidiennes de 15 mg/kg à l'un de nos malades.

LAMCÈNE, musulman, âgé de 75 ans, était entré à l'hôpital d'El Kettar, pour une tuberculose pulmonaire fibro-caséuse, bilatérale qui nous paraissait au-dessus des ressources de la thérapeutique. Nous avions prescrit l'*Isoniazide* à 15 mg/kg. Par acquit de conscience, avec, en plus, de la streptomycine et du PAS ; et à

notre grande surprise, 5 mois après l'institution de ce traitement l'amélioration clinique et radiologique avait été considérable ; mais voici qu'à un examen attentif de ce malade nous découvriions une polynévrite sensitive et motrice atteignant les quatre membres et caractérisée par des fourmillements, des piqûres, des décharges électriques au niveau des pieds, à paroxysme nocturne et empêchant le sommeil. Ces dysesthésies avaient gagné les membres supérieurs et étaient devenues intolérables. A l'examen nous trouvâmes une abolition des réflexes achilléens, une diminution de la force musculaire segmentaire affectant les extenseurs et en particulier le long extenseur du gros orteil, ainsi que les fléchisseurs, de la douleur à la pression des masses musculaires au niveau des quatre membres et des troncs nerveux, un aspect de peau de crapaud, de « glossy-skin » sur la face interne des jambes, des ongles friables et cassants, puis une amyotrophie généralisée du type Aran-Duchenne aux membres supérieurs ainsi qu'aux membres inférieurs. Pas de troubles de la sensibilité profonde, ni viscérale, ni osseuse ; pas de troubles de la coordination. L'absence d'antécédents éthyliques et de signes d'insuffisance hépatique permettait d'éliminer le diagnostic de polynévrite alcool-tuberculeuse. Pas de signe d'irritation pyramidale. LCR normal. La réduction des doses d'INH et l'administration de vitamines B1, B2 et B12 entraînèrent une régression des troubles moteurs et trophiques et une régression plus lente des troubles sensitifs.

En somme, cette observation reproduisait, avec un peu plus de gravité, celles qui avaient déjà été rapportées dès 1953 en Amérique, par GAMMON, BURGE et KING, par BIEHL et NIMITZ, BIEHL et VILTER ; en 1953-1954 en

France, par KISSEL, CHADOURNE, BOURGEOIS, BROUET, MARCHE et GAUTHIER, et plus récemment en 1955 par VALLAT et GANDOIS. Cependant, ces différents auteurs avaient insisté sur le terrain sur lequel apparaissaient ces polynévrites, sur l'alcoolisme, les antécédents hépatiques, le diabète : chez notre malade, aucun de ces facteurs ne pouvait être envisagé.

Or, dans le même temps, voici que nous découvrons chez *quatre nouveaux malades*, atteints de miliaire compliquée de méningite tuberculeuse, et traité délibérément par nous avec l'*isoniazide* à *très fortes doses* (20 mg et plus, au lieu de 5 mg/kg des phthisiologues), les mêmes accidents polynévritiques.

Et si nous avons prescrit dès le début de l'affection ces doses élevées, c'est que d'une part l'expérience nous avait montré ainsi qu'à d'autres auteurs que l'action thérapeutique des hautes doses était supérieure, du moins dans la méningite tuberculeuse, à celle qu'on obtenait avec les faibles doses ; c'est que d'autre part, sur le plan biologique nous avons pu voir que l'hyper-alpha-2-globulinémie, ce témoin fidèle de l'évolutivité de la tuberculose, était « décapitée » en moins de deux mois, avec les fortes doses, alors qu'elle ne l'était qu'au quatrième mois avec les doses faibles.

Voici ces quatre nouvelles observations :

Le premier malade, DAI..., était entré à l'hôpital d'El Kettar, le 17 juin 1954, pour une méningo-miliaire grave, et nous avions prescrit l'INH à raison de 20 mg/kg associé à la streptomycine et au P.A.S. Dès le *quatrième mois*, la guérison semblait acquise, tant sur le plan pulmonaire que sur le plan méningé, tandis que s'installait une polynévrite à forme pseudo-tabétique, c'est-à-dire avec une marche difficile, talonnante, des troubles sensitifs tels que fourmillements, engourdissements au niveau des quatre extrémités, particulièrement pénibles la nuit, une abolition des réflexes achilléens, une diminution de la force musculaire au niveau du long extenseur du gros orteil. Hypo-

excitabilité des membres inférieurs au galvanique et au faradique, B. W. négatif dans le sang et le L.C.R. *La suppression de l'INH et l'administration de vitamines B1 et B12, ainsi que des injections de strychnine à doses croissantes entraînèrent une amélioration progressive des troubles moteurs et plus lente des troubles sensitifs qui persistèrent plusieurs mois.*

La deuxième malade, GUE..., Fatma, était entrée à l'hôpital le 22 août 1954 pour une méningo-miliaire traitée par les doses quotidiennes de 25 mg/kg d'INH associé à la streptomycine et au P.A.S. Au troisième mois, alors que la miliaire et la méningite étaient pratiquement guéries, survenaient des troubles digestifs d'abord, tels qu'anorexie, vomissements, dyspepsie post-prandiale en imposant pour un ulcère au point de nécessiter des radiographies de l'estomac. La langue était vernissée, lisse. Quelques semaines plus tard, on notait une parésie des membres inférieurs avec diminution de la force musculaire segmentaire, de la fatigue à la marche, une abolition des réflexes achilléens, de la douleur à la pression des masses musculaires. Pas de troubles de la sensibilité profonde. Pas de troubles de la coordination. Pas d'anomalie pupillaire. *La suppression de l'INH et l'administration de vitamines B1 et B12 n'entraînèrent qu'une amélioration lente de la polynévrite.*

La troisième malade, SAB..., Aïcha, était entrée à l'hôpital le 12 octobre 1954 pour une miliaire associée à une méningite grave, et fut traitée par l'INH à la dose quotidienne de 25 mg/kg associé à la streptomycine et au P.A.S. Dès la fin du deuxième mois l'amélioration de la miliaire et de la méningite était considérable, et le L.C.R. sera normal au troisième mois. Mais dès la septième semaine apparaissaient des troubles sensitifs au niveau des extrémités : fourmillements, refroidissements, chaleurs, douleurs à prédominance nocturne et gênant le sommeil, maladresse dans les mouvements les plus élémentaires, *abolition des réflexes achilléens, pas de troubles de la coordination. La suppression de l'INH et l'administration de vitamines B1, B2, B12 n'entraînèrent qu'une amélioration lente de la polynévrite.*

Le quatrième malade, M..., âgé de 37 ans, était entré à l'hôpital d'El Kettar, venant de Laënnec où il était traité pour une *tuberculose ulcéro-infiltrante bilatérale* et qui se compliqua d'un infiltrat miliaire et de méningite. La dose quotidienne d'INH fut d'emblée portée à 40 mg/kg ; mais si au bout de 50 jours la miliaire et les accidents ulcéreux avaient considérablement

régressé, au cinquième mois, survenaient des acroparesthésies d'abord nocturnes, puis diurnes, permanentes avec hyperesthésie plantaire, abolition des réflexes achilléens, diminution de la force musculaire dans le territoire des extenseurs ; B. W. négatif dans le sang et dans le LCR. Nous réduisons alors la dose d'INH à 5 mg/kg et nous donnons 200 mg de pyridoxine par jour, l'amélioration est évidente, et chez ce malade non seulement des troubles psychiques (qui étaient apparus sous forme d'euphorie, d'expansivité, de familiarité, signes de la série maniaque) disparaurent rapidement, mais encore les dysesthésies des pieds et des mains régressèrent immédiatement.

Bien plus chez des malades atteints, cette fois, de *méningite tuberculeuse sans association avec d'autres localisations tuberculeuses*, et qui étaient jeunes, sans aucun antécédent pathologique, qui n'étaient ni alcooliques, ni diabétiques, ni hépatiques, nous observons des *polynévrites*, en quelque sorte à l'état pur, et dans la même proportion que celles enregistrées par BIEHL et VILTER. Aussi bien, pouvons-nous décrire avec plus de précision :

- 1° le syndrome polynévritique,
- 2° les symptômes d'alarme,
- 3° les symptômes d'accompagnement.

1° *Le syndrome polynévritique* est essentiellement caractérisé par l'existence de troubles sensitifs, bilatéraux et symétriques, siégeant au niveau des extrémités et survenant toujours chez les adultes, jamais chez des enfants, de la 8^e à la 10^e semaine de traitement par l'isoniazide à hautes doses. Les malades accusent des sensations d'engourdissements, de fourmillements, de brûlures, plus marquées d'abord la nuit que le jour, puis permanentes, et affectant une topographie de « chaussette » au niveau des pieds, et de « gant » au niveau des mains, gênant la marche, rendant insupportable le poids des couvertures et provoquant une certaine maladresse dans les mouve-

ments les plus habituels. A un stade plus avancé surviennent des crampes au niveau des mollets et des secousses électriques le long des membres.

A ces troubles sensitifs s'associent généralement des *troubles moteurs* discrets consistant surtout en une faiblesse musculaire et une diminution de la force segmentaire révélée en particulier à l'examen par l'impossibilité d'extension forcée du gros orteil.

A l'examen on trouve généralement une abolition des réflexes achilléens, les autres réflexes ostéo-tendineux n'étant abolis que tardivement, un léger degré d'amyotrophie prédominant dans les territoires des loges antéro-externes des muscles des jambes, une hyperesthésie plantaire, et quelquefois au niveau des artères des troubles vaso-moteurs rappelant l'acrodynie infantile. Les examens électriques montrent toujours une hypo-excitabilité au courant galvanique et faradique, en particulier dans le domaine des extenseurs des membres inférieurs.

Ce n'est qu'à une période tardive, et si le diagnostic n'est pas fait, que s'installent des troubles plus graves : troubles trophiques intéressant la peau et les phanères avec glossy-skin, peau de crapaud, ongles cassants, ou troubles moteurs plus sévères réalisant des formes quadriplégiques ou troubles sensitifs avec ataxie, signe de Romberg, marche talonnante, évoquant un pseudo-tabès.

2° Les symptômes d'alarme sont plus intéressants à connaître car ils semblent particuliers à la polynévrite de l'isoniazide et peuvent permettre de la rechercher et la dépister.

Ce sont essentiellement des troubles cutanéomuqueux et des troubles digestifs. Les troubles cutanéomuqueux sont précoces et apparaissent vers la 4^e semaine de traitement : il s'agit le plus souvent d'une glossite ;

semblable à celle que provoquent les antibiotiques à large spectre donnés par voie orale, et caractérisée par l'existence d'une langue lisse, vernissée, décapillée, non douloureuse. *Les troubles digestifs précèdent également de plusieurs semaines l'apparition des troubles nerveux et consistent en vomissements, douleurs épigastriques rebelles, dyspepsie postprandiale* pouvant faire penser à un syndrome ulcéreux et qui nous ont fait pratiquer à deux reprises un examen radiologique de contrôle.

3° *Les symptômes et syndromes d'accompagnement, contemporains de la polynévrite consistent en des accidents nerveux-centraux comme les convulsions et les psychoses.*

Les convulsions sont rares, le plus souvent bénignes, isolées et déjà lendemain, survenant le plus souvent sur un terrain épileptogène. Cependant dans deux de nos observations il n'y avait aucun antécédent d'épilepsie capable de prédisposer les malades à ces accidents convulsifs.

Les manifestations psychotiques sont plus fréquentes et déjà bien connues, reproduisant le plus souvent les signes de la *série maniaque ou hypo-maniaque* : expansivité, familiarité, logorrhée, fuite des idées, hypermimie, volubilité, variabilité de l'humeur, excitation psycho-motrice, et parfois un tableau de confusion mentale avec désorientation temporo-spatiale, amnésie et troubles de l'idéation, parfois tentatives de suicide, parfois syndrome de Korsakoff. POROT, dans un article récent et très documenté, rappelle les observations de HUNTER, de McCONNEL, de BENDA, de LETAILLER et SCHMIDT relatives à des psychoses sévères survenues au cours de tuberculoses pulmonaires traitées par des doses fortes d'INH et relate quelques observations personnelles, en soulignant la fréquence de l'atteinte hypo-maniaque et l'importance du terrain alcoolique.

II. — COMMENT CES FAITS QUI AVAIENT MOINS ATTIRÉ L'ATTENTION A LA SUITE DES DOSES FAIBLES D'INH PURENT ÊTRE RAPPROCHÉS DES MANIFESTATIONS DE L'AVITAMINOSE B6.

Dès 1951-1953, VILTER et MUELLER avec leurs collaborateurs avaient remarqué qu'en faisant prendre à des volontaires une antivitamine B6, la désoxypyridoxine, ils créaient toute une série de symptômes caractéristiques : des *accidents cutanés* sous forme de *séborrhée sèche au niveau de la face*, plus particulièrement autour de la bouche et le long des plis naso-labiaux ; des *accidents muqueux* sous forme de *stomatite angulaire*, de *perlèche*, de *glossite*, comme dans la pellagre et l'ariboflavine ; des *accidents digestifs* sous forme d'anorexie, de nausées, de vomissements ; des *accidents nerveux-centraux* à type de convulsions ou périphériques à type de polynévrite. Ces accidents rappelaient un peu la dermatite et l'acrodynie du rat carencé en vitamine B6 ainsi que d'autres manifestations de l'avitaminose B6 expérimentale.

Or BIEHL et VILTER eurent l'idée de faire un rapprochement entre les manifestations cliniques de la polynévrite de l'INH et la polynévrite obtenue chez l'homme par la désoxypyridoxine. Et de même que dans la polynévrite de la désoxypyridoxine on trouvait dans l'urine des malades ainsi carencés une augmentation du taux de la pyridoxine, attestant la fuite de cette vitamine, on obtint les mêmes réponses chez des malades soumis à des doses élevées d'INH. Un autre test avait été proposé pour confirmer la carence en vitamine B6 : c'était l'augmentation de l'acide xanthurénique dans les urines des malades après absorption de tryptophane. Ce test fut positif aussi bien dans la polynévrite expérimentale que dans celle qui apparaissait chez les malades soumis aux fortes doses d'isoniazide.

Ainsi, pouvait-on conclure que la polynévrite des sujets traités par les doses élevées d'INH était vraisemblablement une manifestation majeure d'une avitaminose B6; ainsi, pouvait-on conclure que l'INH à hautes doses était comme la desoxyypyridoxine, une antivitamine B6.

III. — COMMENT ON GUÉRIT OU PRÉVIENT LES POLYNÉVRITES AU COURS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE ET DES AUTRES LOCALISATIONS DE LA TUBERCULOSE.

Si ces prémices quasi-expérimentales étaient vraies, il devenait logique de traiter les malades atteints de polynévrites par des injections de vitamine B6 ou de pyridoxine. *C'est ce que nous avons fait, et faisons systématiquement depuis quelques mois.* D'une part, nous avons vu guérir rapidement et définitivement un certain nombre de ces malades, à la condition qu'on arrivât à la période où la lésion était encore réversible; et d'autre part il nous a été possible de poursuivre le traitement à l'INH à des doses qui autrefois étaient encore considérées comme dangereuses. Faut-il en plus supprimer complètement l'isoniazide? La plupart des auteurs avaient adopté cette attitude et nous-mêmes avons, dans quelques-unes de nos observations, interrompu le traitement à l'INH. Mais il est des cas graves pour lesquels il est déraisonnable d'abandonner le meilleur moyen de traitement antituberculeux que nous possédions actuellement, et nous pensons qu'en *injectant matin et soir des doses de 200 et 300 mg de pyridoxine (Becilan) on peut se contenter de diminuer un peu les doses d'INH tout en restant au-dessus de la dose classique de 5 mg/kg.* Il n'est pas inutile de maintenir ces malades à un régime riche en protéines, en jaune d'œuf, en légumes, en levure de bière, et comme les carences en vitamine B6 ne sont pas

très éloignées dans leurs manifestations des carences en vitamines B1, B2 et PP, on peut avec bénéfice ajouter ces différentes vitamines qui cependant à elles seules ne peuvent assurer la guérison. La levure de bière, les extraits hépatiques sont de précieux adjuvants, ainsi que la strychnine à hautes doses, pour la guérison plus rapide de ces polynévrites.

Mais on peut faire mieux encore, *on peut prévenir ces polynévrites*, et sans doute quelques-uns de ces accidents psychiques sur lesquels insistaient récemment POROT, MORÈRE, en faisant prendre dès le début du traitement et en même temps que l'isoniazide à hautes doses, des injections quotidiennes de 100 à 200 mg de pyridoxine par jour. Depuis que nous avons adopté cette tactique, nous n'avons vu apparaître de polynévrite que chez un de nos malades et sans doute parce que les doses de pyridoxine étaient insuffisantes: il nous suffit de doubler la dose pour faire rétrocéder puis disparaître cette polynévrite à ses débuts. Il faut rappeler en outre que les malades éthyliques, diabétiques ou hépatiques sont plus sensibles que les autres aux effets antivitaminiques de l'INH à hautes doses, d'où la nécessité de proscrire l'alcool chez les malades soumis à l'isoniazidothérapie.

En bref, nous pensons que, sous couvert de pyridoxine, nous arrivons à un nouveau tournant de la thérapeutique de la tuberculose, qu'on peut désormais employer l'INH à hautes doses quand on doit « contrôler » les périodes graves ou dangereuses de toute tuberculose et qu'on peut ainsi diminuer sans doute les journées d'hospitalisation et permettre ensuite plus facilement le retour à un traitement ambulatoire avec les doses faibles d'INH et cette fois sans précautions.

- BENDA, CLOCHE, KAHN, LEFÈVRE et MICHAUX. — L'électroencéphalogramme au cours du traitement par l'INH chez des tuberculeux pulmonaires. *Presse Méd.*, 1954, 62, n° 75, 1569.
- BIHEL et VILTER W. — Effects on Isoniazid on Pyridoxine metabolism. *J.A.M.A.*, 1954, p. 1549, n° 17.
- BIHEL J. P. et NIMTZ H. — Studies of the use of a high dose of Isoniazid. *Am. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 430.
- BOURGEOIS P. et BUGE A. — Polynévrite sensitive des membres inférieurs au cours d'un traitement par le glyconiazide. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, n° 19-20.
- BOONE I. et WOODWARD V. — Isoniazid. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 85, 389, 1953.
- CHADOURNE, BUGE, DUCHET, SUCHAUX, LOANNOU et PINELLI. — Polynévrite à prédominance sensitive attribuable à la glyconiazide. *Rev. de la Tuberc.*, tome 18, n° 12, p. 1209, 1954.
- GAMMON G., BURGE et KING G. — Neural toxicity in tuberculosis patients treated with Isoniazide. *Arch. Neurol. Psych.*, 1953, 70, 64.
- GAUTHIER M. — Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux traités par l'INH et ses dérivés. *Thèse*, Paris, 1955.
- HARTUNG K. — Réactions d'hypersensibilité à la thérapie par l'INH de la méningite tuberculeuse. *Arch. Für. Kinder heilkunde*, Stuttgart, 148, 1954.
- HOOK O. — Polynévritis caused by hydrazid of isonicotinic acid. *Act. Med. Scandinav.*, 1953, 147-167.
- HUANT. — Note sur l'action de très fortes doses d'amide nicotinique dans les lésions bacillaires. *Gazette des Hôpitaux*, n° 16, 15 août 1945.
- HUNTER R. A. — Confusionnal psychosis with residual organic cerebral improvement following isoniazid therapy. *Lancet*, 15 11.1952.
- KISSEL R., ARNOULD G., BARBIER J., CATTENOR F. et HARTMANN P. — Polynévrite sensitive apparue chez un tuberculeux pulmonaire, à la suite d'un traitement par un dérivé de l'isoniazide. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1953, n° 30-31.
- LETAILLEUR M. et SCHMIDT P. — Troubles psychiques symptomatiques d'une intoxication par l'hydrazide de l'acide isonicotinique. *Ann. méd. psychol.*, 1953, 111, 1, n° 2, 246-251.
- MC CONNELL R. B. et CHEETHAM H. D. — Acute pellagra during isoniazid therapy. *Lancet*, 15.11.1952.
- MORÈRE P., SUSINI R., DALLEY R., ALBERTINI G. et PRÉTRI A. — Troubles neuro-psychiques et crises comitiales au cours du traitement par l'INH. *Maroc Médical*, 32, 341, oct. 1953.
- MULLIN Ed., WRIGHT K., BRUNIN P. — The long term toxicity and metabolism effect INH in adult. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1953, 67, 652.
- OESTREICHER, DRESSLER S. et MIDDLEBROOK G. — Peripheral neuritis in tuberculosis patients treated with isoniazid. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1954, 70, 504.
- PAGES J. H. — A propos des accidents neuro-psychiques compliquant le traitement des tuberculeux pulmonaires par l'INH. *Th. Méd. Paris*, 1954, n° 862.
- PEGUN J. S. — Acute pellagra during isoniazid therapy. *Lancet*, p. 536, 1952.
- PERRAULT M. et CLAVEL B. — Une vitamine d'actualité : le phosphate de pyridoxal (vitamine B6). *La Sem. des Hôp. de Paris*, 30^e année, 31, 14, mai 1954.
- PERRAULT M. et CLAVEL B. — Actualité de la vitamine B6. *L'Hôpital*, 43^e année, 647, juin 1955.
- POROT M. — Isoniazid et psychisme. *Annales médico-psychologiques*, tome I, n° 2, février 1954.
- RABINOWITZ J. et SNELL E. — Vitamine B6 Group. Urinary excretion of pyridoxine, pyridoxamine, pyridoxal and 4-pyridoxic acid human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 10, 235, février 1949.
- REILLY, KILLAM, JENNEY, MARSHALL, TAUSSEL, APTER, PFEIFFER. — Convulsant effects of isoniazid. *J.A.M.A.*, vol. 152, n° 11, 1.8.53, p. 1317.
- SABRIER H. P. — Dosage de la pyridoxine dans les urines. *J. Biol. Chem.*, 189, 769, avril 1951.
- UNGAR J., TOMICH E. — Effect of pyridoxine on the action of isoniazid. *Lancet*, 31.6.1954.
- VALLAT M. et MME GANDOIS G. — Les accidents neurologiques et psychiatriques dus à l'isoniazide (psychoses, comitiales, polynévrites). *J. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 132^e année, n° 10, octobre 1955.
- VILTER R., MUELLER, GLAZER H. — The effect of vitamin B6 deficiency induced by desoxypyridoxine in human beings. *J. of Lab. & Clin. Med.*, vol. 42, n° 3, p. 355, sept. 1953.