

Introduction

La tuberculose pharmaco-résistante connaît une augmentation de son incidence. Le Linézolide est l'un des médicaments les plus efficaces pour son traitement, mais les effets indésirables restent problématiques. Nous en rapportons le cas d’une patiente.

Observation médicale

- Il s’agit d’une patiente âgée de 38 ans, sans tares connues, hospitalisée pour prise en charge d’une tuberculose résistante multifocale (miliaire et ganglionnaire) diagnostiquée bactériologiquement. Devant cette forme grave, la patiente a été mise sous traitement prolongé associant le Linézolide, la Bédaquiline, la Clofazimine, le Cyclosérine et la Lévoﬂoxacine et la vitamine B6 150mg/j.
- La patiente a été mise sous trithérapie antirétrovirale après 1 mois et demi devant la découverte d’une infection rétrovirale au cours du bilan systémique d’hospitalisation.
- L’évolution s'est marquée après 3 mois du traitement par l’altération de l’état général faite d'asthénie pour laquelle la patiente a été réhospitalisée.
- Le bilan d’admission a montré une pancytopénie avec une anémie à 4.9 normochrome normocytaire arégénérative, une leucopénie à 1900 et une thrombopénie à 69000. L’ionogramme sanguin, le bilan rénal et le bilan hépatique étaient normaux.
- Devant cette pancytopénie et vu le contexte, on a évoqué un syndrome d’activation macrophagique, un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, une néoplasie, une infection opportuniste associée ou une origine médicamenteuse. On a complété par une biopsie ostéo-médullaire qui a objectivé une dépression médullaire réactionnelle.
- Durant son hospitalisation, on a noté l'apparition d’une neuropathie périphérique des membres inférieurs faite de fourmillements et d’hypoesthésies. L’ENMG a été demandé objectivant une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice d’origine médicamenteuse très probablement.
- Devant cette symptomatologie neurologique, on a diminué la dose du Linézolide à 300mg/j mais vu l’atteinte médullaire concomitante et puisque la patiente a reçu 3 mois du Linézolide, on a opté pour l'arrêt.
- Après 3 jours d’arrêt du Linézolide, on a constaté une évolution favorable marquée par une ascension d’hémoglobine à 8.60, des leucocytes à 2100 et des plaquettes à 154000. Même la symptomatologie neurologique a été régressée.

Discussion:

- La tuberculose pharmaco-résistante reste un problème de santé mondial majeur car malgré un régime de traitement complexe de nombreux effets indésirables suivent le processus thérapeutique.
- En raison de la relation synergique entre la tuberculose et le VIH, Il a été prouvé que les patients tuberculeux VIH-positifs sont plus susceptibles d’être infectés par des souches de la tuberculose résistante, d’où le problème d’observance en raison des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.
- Le Linézolide, qui est une molécule importante dans le traitement de la tuberculose pharmaco-résistante, son utilisation prolongée est associée à de nombreux effets secondaires telles que la myélosuppression et la neurotoxicité. Des études ont trouvé que la toxicité du Linézolide peut être augmentée chez les patients VIH-positifs mais le mécanisme est encore non expliqué.
- Une myélosuppression a été observée dans des études précliniques. Des valeurs hématologiques anormales ont été définies dans les essais cliniques comme étant inférieures à 75 % de la limite inférieure de la normale et/ou de la valeur de base. L'inhibition de la synthèse des protéines mitochondriales due à une interaction du Linézolide avec les ribosomes mitochondriaux provoquant une perte de la fonction mitochondriale dans les cellules hématopoïétiques en est la cause sous-jacente. La dépression médullaire est habituellement réversible après l’arrêt du Linézolide comme chez notre patiente.
- Des études ont montré que le Linézolide bloque le flux d'autophagie dans le système nerveux périphérique entraînant une perte de la gaine de myéline ou une inhibition de la croissance. Généralement, la neuropathie périphérique survient après 3 à 6 mois de traitement, elle est irréversible même après arrêt du traitement mais une majorité des patients dans une étude ont également signalé un soulagement progressif des symptômes après l'arrêt du Linézolide comme le cas de notre patiente.

Conclusion:

Le Linézolide est une molécule efficace dans le traitement de la tuberculose pharmaco-résistante mais il a des effets secondaires qui peuvent être sévères d’où l’intérêt d’une surveillance clinique et biologique rapprochée afin de les détecter au plus tôt.

Références:

[1] J. Sasse and D. Teichmann Eur Respir Rev 2009; 18: 114, 291–294.
[2] Abhijeet Singh, Rajendra Prasad, Viswesvaran Balasubramanian & Nikhil Gupta (2020) Drug-Resistant Tuberculosis and HIV Infection: Current Perspectives, HIV/AIDS - Research and Palliative Care, 12:, 9-31.
[3] Wasserman S and al. 2019. Linezolid pharmacokinetics in South African patients with drug-resistant tuberculosis and a high prevalence of HIV coinfection. Antimicrob Agents Chemother 63:e02164-18.
[4] Leader R, Hackett J, Allan A, et al. BMJ Case Rep: Linezolid-induced pancytopenia. 2018.
[5] Imperial et al. Proposed Linezolid Dosing Strategies to Minimize Adverse Events for Treatment of Extensively Drug ResistantTuberculosis. CID 2022:74.