



## Lettre à la rédaction

### Lupus érythémateux systémique induit par l'isoniazide

### Systemic erythematosus lupus induced by Isoniazid

*Mots clés* : Tuberculose; Isoniazide; Lupus; Pleurésie

*Keywords*: Tuberculosis; Isoniazid; Lupus; Pleuresy

#### 1. Introduction

De nombreux médicaments ont été rapportés comme facteurs déclenchants de lupus érythémateux systémique (LES) parmi lesquels l'isoniazide.

L'incidence estimée du lupus d'origine médicamenteuse est de 15 000 à 20 000 cas par an aux États-Unis, et représente environ 5 à 10 % du nombre total de patients atteints de LES [1].

La liste des médicaments incriminés est longue, variée et évolutive. Nous rapportons un cas de lupus induit à l'isoniazide chez une jeune femme traitée pour une tuberculose pleurale, avec guérison complète à l'arrêt du médicament en cause.

#### 2. Observation

Une patiente âgée de 35 ans était suivie pour une tuberculose pleurale. Elle a été mise sous traitement antituberculeux quadruple associant : isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide associé une kinésithérapie pleurale. À deux mois de traitement, elle s'est présentée à la consultation pour des paresthésies des membres supérieurs et inférieurs invalidantes avec des polyarthralgies intéressant les grosses articulations (les hanches et les genoux) de façon bilatérale, symétrique et migratrice. L'examen cutané a objectivé des lésions hyperchromiques au niveau de l'abdomen et surtout au niveau des zones photo-exposées (visage et décolleté) avec des plaques d'alopecie diffuse au niveau du cuir chevelu. Cette éruption aux caractères photo-disposés faisait envisager par le dermatologue des lésions vraisemblablement d'origine lupique. La biopsie cutanée des lésions dermatologiques n'a pas été réalisée. Au bilan biologique, il existait un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation à 40 mm à la première heure et protéine C-réactive 30 mg/L), une hyper-gammaglobulinémie polyclonale modérée à 18 g/L alors que le reste du bilan était normal (ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique et bilan

phosphocalcique). Un bilan immunologique a été pratiqué mettant en évidence la présence d'anticorps antinucléaires à un taux 1/320, de type nucléaires, mais pas d'élévation des anticorps anti-ADN natifs, des anticorps anti-Sm, antihistone positif de type Ig G et anticardiolipine positifs (mesure qualitative).

L'isoniazide était alors interrompu et l'évolution a été marquée par une amélioration des signes cliniques ce qui a conforté notre hypothèse quant à l'imputabilité de l'isoniazide. Le traitement antituberculeux a été repris en excluant l'isoniazide.

L'évolution à deux mois était marquée par la régression complète des signes cutanés, articulaires et des anomalies biologiques.

En effet, le taux des anticorps antinucléaires à six mois était négatif.

L'ensemble de ces éléments amenait à poser le diagnostic de lupus induit notamment par l'isoniazide connu à l'origine de lupus induit.

#### 3. Discussion

La notion de lupus induit médicamenteux a été décrite pour la première fois par sulfadiazine [2] en 1945 et par l'hydralazine en 1953. Depuis des centaines de publications ont été consacrées à ce sujet [3] et de nouveaux médicaments comme les bêtabloquants, la minocycline, les immunomodulateurs (interleukines, interférons et anti-TNF $\alpha$ ) ont été mis en cause dans le déclenchement de manifestations auto-immunes notamment lupique.

Les lupus induits peuvent constituer jusqu'à 10 % des LES et plus de 80 médicaments ont été mis en cause. Une liste des médicaments les plus en cause est rapportée dans le **Tableau 1** [2].

Le lupus induit peut être classé en systémique, en atteinte cutanée subaigüe et en atteinte cutanée chronique [2-4].

Pour retenir le diagnostic, quatre critères sont nécessaires [5,6] :

- les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant l'administration du produit ;
- il doit exister la prise d'un médicament potentiellement inducteur ;
- ces symptômes doivent être réversibles à l'arrêt du traitement. Cette réversibilité intervient dans des délais variables allant de quelques semaines à deux ans ;

Tableau 1  
Principaux médicaments inducteurs de lupus.

*Médicaments pour lesquels la relation de cause à effet est établie*

Hydralazine  
Procaïnamide  
Quinidiniques  
Isoniazide  
Minocycline  
Acébutolol  
Sulfasalazine  
Carbamazépine  
Chlorpromazine  
Infliximab  
Étanercept

*Médicaments qui relèvent d'un cas clinique ou pour lesquels la relation n'est pas clairement établie*

D-Pénicillamine  
Interféron a et c

- il faut documenter la présence d'anticorps antinucléaires avec au moins un symptôme clinique de lupus systémique.

Le rôle de l'isoniazide dans les manifestations présentées par cette patiente a été immédiatement suspecté. Le diagnostic retenu a été celui de lupus induit avec apparition des signes clinicobiologiques deux mois après le début du traitement, la prise d'un médicament potentiellement inducteur et la résolution des manifestations à l'arrêt de l'isoniazide.

Les premières manifestations de lupus induit apparaissent en général plusieurs mois après l'exposition au médicament.

Ils surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané et la prédominance féminine est beaucoup moins marquée [2]. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes cutanées, rénales et neurologiques sont exceptionnelles [7].

Le taux des anticorps antinucléaires est classiquement peu élevé, et la présence d'anticorps antihistones est évocatrice mais non spécifique [8]. Ces derniers sont retrouvés chez plus de 80 % des patients avec lupus induit, mais également dans 20 % des cas de lupus systémique non induits [5].

La pathogénie des lupus induits est variable selon le médicament en cause, et les mécanismes qui aboutissent à la production d'autoanticorps sont complexes et ne sont à ce jour pas totalement élucidés.

Deux mécanismes ont été décrits [1,5] :

- pharmacologique, lié à la classe du médicament. Certains médicaments pourraient avoir le rôle d'haptène rendant secondairement l'ADN antigénique [9] ;
- immunologique, soit par action périphérique sur l'antigène en le modifiant, comme pour le procaïnamide et l'hydralazine, la modification de la molécule entraîne une modification de la méthylation de l'ADN qui provoque l'autoréactivité [5], soit par action centrale en agissant sur les cellules lymphoïdes ou effectrices T et B en augmentant l'activité de l'ADP-ribase dans ces cellules. L'activation de cette polymérase pourrait entraîner des modifications de la chromatine et notamment des histones.

L'isoniazide est un antituberculeux majeur utilisé depuis plus de 60 ans [10]. La fréquence globale de ses effets indésirables est estimée à 5 % [11]. Ces derniers sont représentés essentiellement par les atteintes hépatiques et neurologiques.

Le lupus induit par l'isoniazide survient dans 1 % des cas [12], il touche sans prédominance les deux sexes [2,13,14]. Vingt-deux pour cent des malades traités par isoniazide développent en moyenne après six mois des anticorps antinucléaires [14].

Dans une étude menée par Vázquez-Del Mercado, la présence d'anticorps antihistones est spécifique chez des patients traités par isoniazide [15] et l'isoniazide est classé comme médicament inducteur de l'auto-immunité. La présence d'anticorps antihistone est la conséquence d'une stimulation par l'isoniazide des lymphocytes au niveau du tissu lymphoïde [15,16]. L'anticorps IgG anti(H2A-H2B)-ADN apparaît spécifique du lupus induit par l'isoniazide [15].

Il est exceptionnel qu'un lupus induit par la prise d'isoniazide soit sévère. Ce sont les atteintes rénale et neurologique qui font la gravité de la maladie et justifient alors une prise en charge spécifique [17,18].

Le diagnostic de lupus induit implique l'arrêt du traitement inducteur. La régression des symptômes cliniques s'observe en général en quelques jours à quelques semaines comme c'est le cas de notre patiente. Les anomalies biologiques peuvent persister plus longtemps (plusieurs mois).

Seule la persistance des signes cliniques lupiques justifie un traitement spécifique (antimalarique de synthèse, corticothérapie, immunosuppresseur). Il faut par ailleurs éviter, si possible, la réintroduction d'un traitement de la même classe thérapeutique.

#### 4. Conclusion

Les médicaments antituberculeux sont responsables d'effets indésirables fréquents, souvent mineurs mais parfois sévères. Le lupus induit doit être évoqué lorsqu'un patient sous un médicament inducteur comme l'isoniazide présente un tableau clinicobiologique évocateur de lupus. La disparition des anomalies cliniques et biologiques à l'arrêt du traitement conforte le diagnostic.

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

#### Références

- [1] Meyer O, Kahn MF. Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peletier AP, Meyer O, Piette JC, editors. Les maladies systémiques. Paris: Flammarion éditeur; 1991. p. 239-42.
- [2] Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. Autoimmunity 2005;38:507-18.
- [3] Saag K, Teng G, Patkar N. American College of Rheumatology 2008, recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying

- antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2008;59: 762–84.
- [4] Marzano AV, Vezzoli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus* 2009;18:935–40.
- [5] Hachulla E, Flipo RM, Puisieux F. Rhumatismes inflammatoires induits par les médicaments. *Rev Rhum (Ed Fr)* 2004;71:489–97.
- [6] Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:166–82 [Review].
- [7] Pramatarov KD. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998;6:367–77.
- [8] Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch dermatol Res* 2009;301:99–105.
- [9] Le Goff P, Sarau A. Drug-induced lupus. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:40–5.
- [10] Spillane JD. Iatrogenic neurological diseases. *Proc R Soc Med* 1964;57:135–40.
- [11] Aouama K, Chaabane A, Loussaïefb C, Ben Romdhane F, Boughattasa NA, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Infect* 2007;37: 253–61.
- [12] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472–7.
- [13] Guleria R, Behera D, Jendal SK. Systemic lupus erythematosus during isoniazid therapy. *Indian J Chest Allied Sci* 1990;32:55–8.
- [14] Siddiki MA, Khan IA. Isoniazid induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. *Am J Ther* 2002;9:163–5.
- [15] Vázquez-Del Mercado M, Casiano CA, Rubin RL. Ig A antihistone antibodies in Isoniazid-treated tuberculosis patients. *Autoimmunity* 1995;20:105–11.
- [16] Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity – a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 2010;34:J266–75.
- [17] Rakoston JL, Randriamanana D, Rakotomizao JR, et al. Lupus érythémateux systémique grave induit par l'isoniazide. *Rev Pneumol Clin* 2009;65:361–4.
- [18] De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7: 545–51.

J. Ben Amar\*,  
B. Dhahri,  
H. Smadhi,  
S. Azzabi,  
M.A. Baccar,  
H. Aouina,  
L. El Gharbi,  
H. Bouacha

*Service de pneumologie, hôpital Charles-Nicolle, faculté de médecine de Tunis, université El Manar II, Tunis, Tunisie*

\*Auteur correspondant

Adresse e-mail: [jihenbenamar@gmail.com](mailto:jihenbenamar@gmail.com) (J. Ben Amar).

Reçu le 15 janvier 2012

Accepté le 23 mai 2012