

# Réaction paradoxale aux antituberculeux, présentation de deux cas et revue de la littérature

**Kayembe JM\***,

Kabengele O\*, Tshiasuma P\*,  
Mupepe D\*\*, MPOYO W.\*\*

## *Correspondance :*

Professeur Dr JM. Kayembe-Ntumba  
Service de Pneumologie  
Département de Médecine interne  
C.U.K. B.P. 123 Kinshasa XI  
e-mail : dr12jkayembe@yahoo.com

## *Summary*

Paradoxical reaction is more frequent in HIV-infected patients under highly active antiretroviral therapy. However, this phenomenon has been also described in HIV-negative patients on antituberculous therapy raising the hard problem of differential diagnosis, risk factors and treatment. To aware physicians on this phenomenon, the authors report on two plausible cases of paradoxical reaction during antituberculosis therapy and discuss possible pathogenic mechanisms, risk factors and therapeutic strategies.

**Keys words:** paradoxical reaction, antituberculous treatment, HIV-negative patients

\*: Service de Pneumologie, Médecine, C.U.K

\*\* : Hôpital Biamba Marie Mutombo

## Résumé

La réaction paradoxale est assez fréquente chez les patients infectés par le VIH sous antirétroviraux .Toutefois, ce phénomène a été décrit chez des patients VIH-négatifs sous antituberculeux, soulevant un problème de diagnostic différentiel, de facteurs de risque et de traitement

Les auteurs présentent deux observations de réaction paradoxale aux antituberculeux. L'objectif est d'attirer l'attention du personnel soignant sur un phénomène de plus en plus fréquent mais souvent de diagnostic et de prise en charge tardifs.

**Mots clés :** réaction paradoxale, antituberculeux, patients VIH-négatifs

## Introduction

La réaction paradoxale aux antituberculeux représente l'altération des symptômes cliniques, l'aggravation des lésions radiologiques préexistantes ou l'apparition de nouvelles lésions à la suite d'un traitement pourtant bien conduit. (1,2). Ce phénomène a été rapporté, surtout chez des sujets co-infectés par le VIH et le bacille de Koch en réponse à la reconstitution immunitaire induite par le traitement antirétroviral (iris : immune reconstitution inflammatory syndrom) (3,4). Chez des sujets séronégatifs pour le VIH sous antituberculeux, quelques auteurs décrivent des manifestations cliniques, bio-immunologiques et radiologiques diverses allant de la fièvre intercurrente à l'augmentation de volume des ganglions, à l'apparition d'épanchements dans les séreuses ou à l'atteinte d'autres organes(1,2,5,6). La nature, la fréquence et la sévérité de ces manifestations délétères sont loin d'être consensuelles. La réaction paradoxale aux antituberculeux est un diagnostic d'exclusion pour lequel il n'existe pas actuellement de test spécifique de confirmation. Elle est envisagée en dehors de toute notion d'échec thérapeutique, de résistance ou de développement d'une nouvelle infection.

Du point de vue physiopathologique, cette réponse inflammatoire exagérée relève d'une réponse cellulaire restaurée par le traitement antituberculeux. Ce traitement renforce la réaction d'hypersensibilité retardée aux antigènes mycobactériens et aux parois cellulaires issues de la lyse massive des bacilles (5-7). L'exposition à une charge bacillaire importante, la diminution des mécanismes suppresseurs et surtout le renforcement de l'hypersensibilité retardée expliqueraient, comme dans l'iris au cours de la co-infection tuberculose et VIH sous antirétroviraux, la survenue de la réaction paradoxale aux antituberculeux (1-3).

Cette réaction paradoxale survient plus fréquemment dans les formes de tuberculose extrapulmonaires ou disséminées suggérant le rôle délétère de la lyse massive des BK (1,2,5,6).

Quel est le délai d'installation de cette réaction ? Quels sont les patients à plus haut risque ? Ce sont là des préoccupations nécessitant notamment des études fondamentales de génétique et de biologie moléculaire de l'hôte et du germe.

### **Cas clinique n° 1**

Le patient MK, 16 ans, est admis aux Cliniques Universitaires de Kinshasa le 24 septembre 2008 à la suite d'une altération de l'état général (fièvre, amaigrissement, anorexie) et d'une toux depuis plus de 3 semaines.

Le tableau clinique d'admission note :

- un poids de 41 kg, une température de 38,9° C, une pâleur conjonctivale et une fréquence respiratoire de 28 cycles/min.

Les explorations para-cliniques ont révélé :

- une hématicrite à 28%, les globules blancs sont à 6000/mm<sup>3</sup> avec 86% des neutrophiles et 14% des lymphocytes, une VS de 18 mm/H1

La radiographie du thorax (24 septembre 2008) a montré un syndrome alvéolaire avec excavation au sommet droit

Le Ziehl sur expectorations a montré la présence des BK

Un traitement par RHEZ (3 comp/j pour 41 kg) a été initié depuis le 25 septembre 2008 et l'évolution fut marquée par l'amorce d'une thermolyse progressive et la reprise de l'appétit.

Le 20 octobre 2008, le patient représente une température de 40°C et développe un tableau méningé franc (raideur de nuque et Kernig positif) et une détresse respiratoire. Le bilan paraclinique indique alors : une VS accélérée à 135 mm/H1, une hématicrite à 30%, une protéine C réactive à 150 mg/l

La radiographie thoracique de contrôle (23 octobre 2008) montre une extension des lésions de type miliaire dans les deux champs pulmonaires.

Le RHEZ a été poursuivi avec adjonction de corticoïdes devant l'hypothèse d'une réaction paradoxale et le patient a connu une lyse thermique durable et une amélioration de son état général après plus de deux mois de traitement.

### **Cas clinique n° 2**

Patiente NG, 41 ans, est admise à l'Hôpital Biamba Marie Mutombo le 19 décembre 2008 pour fièvre et toux productive traînant depuis un mois et non améliorées par les antipaludiques et l'amoxicilline-acide clavulanique.

L'examen physique d'admission retient : un poids de 61 Kg, une température de 38,5° C, une fréquence respiratoire de 28 cycles/min et des râles humides dans les deux champs pulmonaires.

## Explorations paracliniques et évolution

Admission	04 février 2009	Mars 2009
GB+Formule	7000/mm <sup>3</sup> N64%L36%	5500/mm <sup>3</sup> N89%L11%
Hb	8,7 g%	6,2 g%
VS	45 mm/H1	102 mm/1H1
CRP	7-20mg/l	20-200 mg/l
Protéines totales	4,8g/l	
Albumine	1,6g%	
Ziehl	2 séries de 3 Ziehls chacune négative	

Radiographie du thorax à l'admission : adénopathies trachéobronchiques droites  
Tomodensitométrie du thorax (TDM) (13 janvier 2009) : adénomégalies médiastinales dont la plupart sont nécrosées + des images réticulonodulaires apicales droites  
TDM du thorax (14 février 2009) : pneumonie excavée lobaire supérieure droite + épanchement péricardique et adénomégalies médiastinales

La patiente était sous RHEZ depuis le 30 décembre 2008 avec cependant, persistance d'une fièvre intermittente en dépit d'une corticothérapie de 10 jours (médrol).

Transférée en France pour des explorations plus approfondies, elle gardera son tableau de fébricule malgré 2 mois de RHEZ bien conduit mais la résistance aux antituberculeux a pu être exclue grâce à une PCR positive sur produit de tubage gastrique mais négative pour la recherche de mutation. L'évolution a été marquée par une apyrexie après réintroduction des corticoïdes en raison de 1mg/Kg/j de prednisolone.

## Discussion

Ces deux observations illustrent la difficulté du diagnostic de la réaction paradoxale aux antituberculeux chez des sujets séronégatifs pour le VIH.

Les premiers cas ont été décrits en 1955 chez des patients sous streptomycine avec augmentation de la fréquence lorsque la streptomycine était associée à l'isoniazide(9). Les régimes actuellement en vigueur, incluant 4 molécules devraient de ce fait, exposer à plus de manifestations

délétères.

Le délai d'apparition de la réaction paradoxale est variable d'après les auteurs (1, 2,6) ; celui-ci peut aller de quelques jours à plusieurs mois. Il a été de près d'un mois dans un cas et de plusieurs mois dans l'autre cas ici rapportés. Bantaleb *et al* ont rapporté la survenue d'une adénopathie paradoxale en fin de traitement antituberculeux bien conduit(10).

Cette variabilité de délai suggère la diversité de la réponse cellulaire de l'hôte aux antigènes mycobactériens libérés (5,6) ou encore la variété génotypique des souches mycobactériennes. En effet, Van Crevel *et al.* ont rapporté des épisodes de fièvre associés à l'infection par la souche myco-bactérienne de Beijing (17) tandis que d'autres auteurs ne retrouvent pas de lien entre le génotype et le type de réaction paradoxale (18).

Parmi les facteurs de risque de réaction paradoxale, de nombreux auteurs ont évoqué : l'anémie, l'hypoalbuminémie, le taux initial bas de lymphocytes et la remontée très rapide de ceux-ci sous traitement, la forme extrapulmonaire ou disséminée de la tuberculose (1, 2, 6).

Dans nos deux observations, la tuberculose pulmonaire a été associée respectivement à un syndrome méningé et à une atteinte péricardique. Les deux patients avaient une anémie à l'initiation du traitement et pour l'un d'entre eux, l'hypoalbuminémie a été confirmée. L'anémie et l'hypoalbuminémie sont des marqueurs indirects de dénutrition pouvant favoriser la survenue d'une réponse paradoxale aux antituberculeux. L'hypoalbuminémie qui expose à une plus grande fraction libre de médicaments dans la circulation majeure également, le risque d'effets délétères. La lymphocytose relative rapportée respectivement à 14 et 11% dans nos deux observations était diminuée à l'initiation du traitement antituberculeux ; le rôle de la lymphocytose basse initiale comme facteur de risque potentiel de réaction paradoxale a

été décrit chez des patients séronégatifs pour le VIH sous antituberculeux (1, 2, 6). La fréquence et le type d'atteintes paradoxales sont toutefois diversement rapportés dans la littérature. Certains auteurs décrivent la fièvre intercurrente comme étant la principale manifestation (2, 10, 12) comme dans nos observations ; d'autres retrouvent la préon-dérance des manifestations ganglionnaires (1, 11, 13, 14, 17) ou d'atteintes du système nerveux central (15, 16, 18).

L'aggravation des lésions radiologiques thoraciques et la détresse respiratoire observées sont en accord avec des études antérieures (1, 2, 16).

Nos deux patients ont connu une lyse thermique durable après plus de 2 mois de traitement antituberculeux et après adjonction des corticoïdes. La réponse favorable à la corticothérapie apparaît dès lors, comme un critère utile au diagnostic de la réaction paradoxale.

L'altération transitoire du tableau clinique, radiologique et biologique sous traitement antituberculeux bien conduit et l'amélioration sous corticothérapie ont soutenu le diagnostic de réaction paradoxale dans nos deux observations. Des études cliniques à plus large échelle permettront une meilleure approche diagnostique et une bonne définition des sujets à plus haut risque dans nos contrées où les analyses de génétique et de biologie moléculaires ne sont pas encore disponibles.

## Références

- Cheng SL, Wang HL, Yang PC. Paradoxical response during antituberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; **11** (12): 1290-1295.
- Cheng VC, Yam WC, WOO PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP, Cheung WC, Yuen Ky. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; **22** (10): 597-692.
- Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Jonshon MA, Lipman MC. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV Co-infection. *Thorax* 2004; **59** (8): 704-707.
- Colebunders R, John L, Huyst V, Kambugu A, Scano F, Lynen L. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; **10** (9): 946-953.
- Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Infect Dis* 1987; **15**: 1-3.
- Cheng V C, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK *et al.* Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculous therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; **21**: 803-809.
- Ellner JJ. Suppressor adherent cells in human tuberculosis. *J Immunol* 1978; **121**: 2573-2579.
- Froissart A, Pagnay C, Cherin P. Lymph node paradoxical enlargement during treatment for tuberculous spondylodiscitis. *Joint Bone Spine* 2007; **74** (3): 2092-295.
- Choremi CB, Padiatellis C, Zoumboulakis D, Yannakos D. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *American Review of Tuberculosis* 1955; **72**: 527-536.
- Bentaleb A, Tagu P, Vascaut L. Adénopathie paradoxale à la fin du traitement d'une tuberculose pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2007 ; **24** : 625-629.
- Carter EJ, Mates S. Sudden enlargement of a deep cervical lymph node during and after treatment for pulmonary tuberculosis. *Chest* 1994; **106**: 1896-1898.
- Rao GP, Nadh BR, Hemaratnan A, Srinivas TV, Reddy PK. Paradoxical progression of tuberculous lesions during chemotherapy of central nerves system tuberculosis. Report of four cases. *J Neurosurgery* 1995; **83**: 359-262.
- Carvalho ACC, De Iaco G, Saleri N, Pini A, Capone S, Manfrin M, Matteelli. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in HIV-seronegative patients. *Clinical Infectious Diseases* 2006; **42**: 893-895.
- Vidal CG, Fernandez SR, Lacasa JM *et al.* Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 756-758.
- Walter A, Eyer-Silva, Jorge Francisco C, Pinto, Juçara Arabe, Carlos Alberto Morais-de-Sa. Paradoxical reaction to the treatment of tuberculosis uncovering previously silent meningeal disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2002; **35** (1): 59-61.
- Choi YW, Jeon SC, Seo HS *et al.* Tuberculous pleural effusions : new pulmonary lesions

during treatment. *Radiology* 2002; **224**: 493-502.

17. Van Crevel R, Nelwan RH, de Lenne W *et al.* *Mycobacterium tuberculosis*. Beijing genotype strains associated with febrile response to treatment. *Emerg Infect Dis* 2001; **7**: 880-883.
18. Perrin FMR, Breen RAM, Lipman MCI *et al.* Is there a relationship between *Mycobacterium tuberculosis* strain type and tuberculosis paradoxical reaction? *Thorax* 2005; **60**: 706-707.