

Annexe 2

LA CHIMIOThERAPIE ANTITUBERCULEUSE

1. LA PRESENTATION DES MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

1.1. Les médicaments essentiels ou de première intention

1.1.1. Les présentations isolées

Rifampicine

La rifampicine se présente sous forme de gélules ou de comprimés dosés à 300 mg ou à 150 mg et sous forme de sirop à usage pédiatrique, dosé à 2%, soit 100 mg pour une mesurette de 5 ml.

Il existe aussi une forme injectable pour perfusion intraveineuse.

La rifampicine s'administre généralement par voie orale et à jeun, à la dose moyenne de 10 mg /kg/jour et très exceptionnellement en perfusion intraveineuse, chez un malade comateux par exemple.

Isoniazide

L'isoniazide ou INH se présente en comprimés blancs, dosés à 100 mg ou à 300 mg et sous forme d'ampoules dosées à 500 mg.

L'isoniazide s'administre habituellement per os, à jeun, à la dose moyenne de 5 mg /kg/jour et très exceptionnellement en perfusion intraveineuse ou en injections locales.

Streptomycine

La streptomycine se présente sous formes d'ampoules dosées à un gramme ou de flacons contenant 1g ou 0,5g de poudre, à dissoudre dans cinq centimètres cubes de solvant. Elle s'administre en injections intramusculaires, à la dose moyenne de 15 mg/kg/jour.

Pyrazinamide

Le pyrazinamide se présente sous forme de comprimés blancs dosés à 500 mg, ou à 400 mg et il s'administre per os et à jeun, à la dose moyenne de 25 mg/kg/jour.

Ethambutol

L'éthambutol se présente sous forme de comprimés blancs, dosés à 100 et à 400 mg. Il s'administre per os et à jeun, à la dose moyenne de 15 mg par kilo et par jour.

1.1.2. Les présentations combinées (associations en proportions fixes)

Rifampicine + Isoniazide

L'administration quotidienne simultanée de rifampicine et d'isoniazide durant toute la durée des régimes de première et de deuxième ligne est facilitée par la présentation de ces deux médicaments, combinés en proportions fixes dans une même gélule ou dans un même comprimé.

Cette présentation comporte deux dosages, généralement différents par la forme et par la couleur de la présentation :

- le dosage "fort", ou RH 300, contient 300 mg de rifampicine et 150 mg d'isoniazide,
- le dosage "faible" ou RH 150 contient 150 mg de rifampicine et 100 mg d'isoniazide

Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide

Il existe une combinaison triple, associant la rifampicine, l'isoniazide et le pyrazinamide se présentant sous forme de gélules ou de comprimés comportant des doses fixes des trois médicaments : rifampicine (120 mg) + isoniazide (50 mg) + pyrazinamide (300 mg).

1.1.3. Les présentations actuelles et les prochaines présentations prévues

Actuellement, toutes les présentations isolées et toutes les présentations combinées, en proportions fixes, décrites au paragraphe 1.1.2., sont disponibles.

Dans les prochaines années, lorsque seront commercialisées les formulations proposées par l'OMS et l'UICMTR, on pourra disposer des présentations suivantes :

- **Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide + Ethambutol (150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg),**
- **Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide (150 mg + 75 mg + 400 mg)** en remplacement de la formulation actuelle (120 + 50 + 300),
- **Rifampicine + Isoniazide (150 mg + 75 mg)**, en remplacement des deux combinaisons actuelles, "forte" et "faible",
- **Pyrazinamide 400 mg**, en remplacement de la formulation actuelle à 500 mg.

Pour l'usage pédiatrique, on disposera aussi des présentations suivantes :

- **Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide (60 mg + 30 mg + 120 mg), en comprimés ou en granulés,**
- **Rifampicine + Isoniazide (60 mg + 30 mg), en comprimés ou granulés.**

1.1.4. Les présentations combinées et associées (Blister-packs)

Pour faciliter la gestion et la manipulation des médicaments administrés par voie orale, ainsi que la posologie et la supervision de la prise régulière des médicaments administrés aux malades, plusieurs firmes ont étudié la présentation des médicaments sous la forme de comprimés ou de gélules, disposés sur des plaquettes à alvéoles (Blister - packs), dont chaque rangée détachable représente le traitement quotidien ; les sept rangées de la plaquette représentant le traitement hebdomadaire.

Ainsi, le traitement de première ligne de chaque malade serait contenu dans deux boîtes différentes :

- l'une comportant huit plaquettes hebdomadaires pour le traitement intensif initial de deux mois (8 semaines ou 56 jours), avec trois ou quatre médicaments en proportions fixes,
- l'autre comportant dix huit plaquettes hebdomadaires, pour assurer le traitement de continuation de quatre mois (18 semaines ou 126 jours), avec deux médicaments en proportions fixes.

1.1.5. Les médicaments de seconde intention

Les médicaments de seconde intention utilisés en Algérie sont au nombre de quatre :

Ethionamide

L'éthionamide se présente en comprimés dosés à 250 mg. Il s'administre per os et à jeun à la dose de 10 à 15 mg/kg, (750 mg/jour).

Kanamycine

La kanamycine est un aminoside qui se présente sous forme d'ampoules dosées à 1g ou 500 mg. Elle s'administre par voie intramusculaire à la dose de 15 à 20 mg par kg et par jour.

Ofloxacin

L'ofloxacin est un de nombreux dérivés des quinolones. Elle se présente sous forme de comprimés sécables dosés à 200 mg et s'administre à raison de 8 à 10 mg par kg et par jour ; (600 à 800 mg/jour).

Cyclosérine

La cyclosérine se présente sous forme de comprimés ou de capsules dosées à 250 mg et s'administre par voie orale à raison de 500 à 750 mg/jour chez l'adulte.

2. LA POSOLOGIE DES MEDICAMENTS

La posologie des médicaments doit être strictement adaptée au poids des malades pour donner à la chimiothérapie toute son efficacité et pour éviter le risque d'effets secondaires ou toxiques dus à un surdosage.

Pour cela il est indispensable de peser le malade avant de prescrire le traitement et de le peser au moins une seconde fois à la fin du deuxième mois de traitement pour adapter éventuellement les doses de médicaments, si le malade a changé de catégorie de poids.

2.1. La posologie des médicaments de première intention à respecter, en fonction de la catégorie de poids chez l'adulte, est donnée à titre indicatif dans le tableau 1.

Tableau 1 : Posologie des médicaments essentiels (régimes de 1^{ère} et 2^{ème} ligne)

Poids des malades (Kg)	RH 300, gélules ou comprimés	RH 150, gélules ou comprimés	Pyrazinamide comprimés à 500 mg	Ethambutol Comprimés à 400 mg	Streptomycine ampoules à 1g
50 et plus	2	0	4	3	1g
40 à 49,9	0	3	3	2	0,75g
30 à 39,9	0	2	2	1 et demi	0,50g
20 à 29,9	1	0	1 et demi	1	0,50g

2.2. La posologie des médicaments de seconde intention en fonction du poids des malades figure dans le tableau 2.

Tableau 2 : Posologie des médicaments de seconde intention en fonction de la catégorie de poids des malades (régimes de 3^{ème} ligne)

Poids des malades (Kg)	Cyclosérine, gélules ou comprimés à 250 mg	Ethionamide comprimés à 250 mg	Kanamycine Ampoules à 1g	Ofloxacin comprimés à 200 mg
50 et plus	3	3	1	2
40 à 49,9	3	3	0,75	1 et demi
30 à 39,9	2	2	0,75	1
20 à 29,9	1	1	0,50	1

3. LES SITUATIONS PARTICULIERES

3.1. Malades présentant une insuffisance hépatique

Pour les malades qui présentent une insuffisance hépatique prouvée biologiquement ou pour ceux qui ont eu un ictère régressif dans les premières semaines du traitement on réduira les doses d'isoniazide à moins de 4 mg/kg et les doses de rifampicine à moins de 8 mg/kg, en surveillant le taux des transaminases sériques.

En cas d'aggravation ou de réapparition des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou de cytolysse, on suspendra l'administration d'isoniazide et on poursuivra le traitement par la rifampicine, à une dose inférieure à 8 mg/kg, l'éthambutol, à une dose de 15 mg/Kg, et le cas échéant le pyrazinamide, à la dose normale.

3.2. Malades présentant une insuffisance rénale chronique

Chez les malades qui sont atteints d'insuffisance rénale chronique patente, avec une créatinémie supérieure à 12 mg/litre chez la femme et à 15 mg/l chez l'homme, on adaptera la posologie des médicaments antituberculeux dont l'élimination est rénale.

On ne prescrira ni la streptomycine, ni la kanamycine, ni l'éthambutol.

Le seul régime à administrer est le régime **2RHZ / 4RH**.

L'adaptation de la posologie est fonction du degré de l'élimination rénale des médicaments :

- La rifampicine n'étant pas éliminée par le rein, aucun ajustement de sa posologie n'est nécessaire.
- L'isoniazide est éliminé par voie urinaire, même à un stade avancé d'altération de la fonction rénale. C'est pourquoi une réduction de moitié de la posologie n'est nécessaire qu'en cas d'insuffisance rénale avancée, avec un taux de créatinine supérieur à 100 mg/l.
- Le pyrazinamide est éliminé exclusivement par le rein. C'est pourquoi la posologie doit être réduite en fonction de la progression de l'insuffisance rénale comme l'indique le tableau 3.

Tableau 3 : Posologie des médicaments à adopter chez un insuffisant rénal, en fonction du taux de créatinine sérique

Médicament	Taux de créatinine sérique en mg/litre		
	12 - 30	30-100	> 100
Rifampicine (mg/jour)	600	600	600
Isoniazide (mg/jour)	300	300	150
Pyrazinamide (mg/jour)	1500	1000	750

Cependant, des problèmes particuliers peuvent se poser lorsque l'on doit utiliser (pour des raisons bactériologiques) des médicaments antituberculeux à risque de rétention ou de toxicité rénale chez un dialysé.

Ces problèmes doivent être résolus avec la collaboration d'un néphrologue pour décider de la dose de médicament à administrer, 4 à 6 heures avant chaque dialyse et ce, en fonction du rythme hebdomadaire des séances de dialyse.

3.3. Malades diabétiques ou immuno-déprimés

Chez les malades atteints de diabète sucré et chez ceux qui présentent un état d'immuno-dépression iatrogène ou une infection par le VIH, le traitement anti-tuberculeux ne nécessite ni modification des doses de médicaments, ni prolongation de la chimiothérapie.

Seule une surveillance particulière des effets du traitement est recommandée pour détecter une éventuelle complication.

3.4. Femmes enceintes

- **Au cours de la grossesse**, la chimiothérapie antituberculeuse ne fait courir aucun risque à la femme enceinte ni à l'enfant.

Il est recommandé d'éviter la streptomycine et de prescrire, pour les malades de Catégorie I, le régime 2ERHZ/4RH.

- **Après l'accouchement**, il faut veiller à adapter la posologie au nouveau poids de la malade.

3.5. Malades mentaux

Pour les malades atteints d'une maladie mentale ou présentant des antécédents psychiatriques, la dose d'isoniazide doit être réduite à 4 mg par kg et par jour après une consultation spécialisée.

4. LES EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES DES MEDICAMENTS DE PREMIERE INTENTION

La chimiothérapie de la tuberculose est susceptible de provoquer un certain nombre d'effets secondaires qui surviennent en général au cours du premier trimestre du traitement.

Ces effets secondaires sont le plus souvent mineurs, mais dans 1 à 3% des cas, des effets secondaires majeurs peuvent apparaître, imposant l'arrêt temporaire ou définitif du traitement ou du médicament incriminé.

4.1. Les effets secondaires mineurs chez l'adulte

Les effets secondaires mineurs n'indiquent pas l'arrêt du traitement ou même du médicament en cause.

Ils sont transitoires et régressent soit spontanément, soit à l'aide d'un traitement symptomatique, soit après une diminution temporaire des doses (tableau 4).

4.1.1. Des troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements) peuvent apparaître après l'absorption de n'importe lequel des médicaments oraux.

La prise des médicaments au cours des repas entraîne généralement leur sédation, mais ils nécessitent parfois un traitement symptomatique.

S'ils persistent pendant plus d'un mois, on recherchera l'existence d'une maladie digestive associée avant d'envisager l'interruption du traitement.

4.1.2. Des troubles cutanés à type d'érythème localisé à la face et aux membres ou un prurit isolé, ne doivent pas entraîner l'interruption du traitement et nécessitent seulement une surveillance clinique et l'administration d'un antihistaminique.

4.1.3. Une sensation de striction ou d'engourdissement autour de la bouche, sur toute ou sur une partie de la face ou une sensation de vertige peuvent apparaître après une injection de streptomycine.

Ces phénomènes sont transitoires et disparaissent souvent après diminution pendant quelques jours de la dose injectée (0,75 gramme au lieu de 1 gramme).

4.1.4. La sensation d'euphorie ou l'insomnie provoquée parfois par l'isoniazide sont corrigées par l'administration d'une dose inférieure à 5 mg/kg/jour.

4.1.5. Les arthralgies observées après l'administration de pyrazinamide sont liées à l'élévation du taux sanguin d'acide urique.

Elles ne présentent aucune gravité et cèdent facilement à l'aspirine.

4.1.6. Une coloration rougeâtre des urines, de la salive ou des larmes, dont il faut informer le malade, s'observe souvent au début du traitement par la rifampicine. Elle est sans gravité.

Tableau 4 : Les effets secondaires mineurs des médicaments antituberculeux

Médicament	Effets secondaires	Mesures à prendre
Isoniazide	Euphorie, Insomnie	Vérifier la posologie et la prise matinale du médicament
Rifampicine	Urines colorées Troubles digestifs	Aucune ; prise au cours des repas ; ou Traitement symptomatique
Streptomycine	Striction de la face Nausées, Vertiges	Diminution de la dose Traitement symptomatique
Pyrazinamide	Arthralgies, Anorexie	Traitement symptomatique
Ethambutol	Nausées	Traitement symptomatique

4.2. Les effets secondaires majeurs chez l'adulte

Les effets secondaires majeurs sont rares.

Ils imposent toutefois nécessairement l'arrêt du traitement et, le plus souvent, l'hospitalisation, après l'avis d'un pneumo-phtisiologue.

4.2.1. Les accidents cutanés surviennent dans les premières semaines de traitement et se manifestent le plus fréquemment par une réaction d'hypersensibilité générale, caractérisée par :

- un début brutal avec fièvre, céphalée, et vomissements,
- une éruption cutanée rouge, prurigineuse, urticarienne ou scarlatiniforme, siégeant de préférence au niveau de la face et des membres et parfois généralisée,
- un œdème de la face ou un œdème laryngé qui peuvent parfois être associés.

Devant un tel tableau clinique, il faut arrêter tous les médicaments jusqu'à disparition de la réaction, car tous les médicaments antituberculeux peuvent en être la cause.

Il faut alors identifier le médicament responsable en ayant recours à la méthode clinique simple qui consiste à administrer tour à tour chacun des médicaments à une dose quotidienne très basse et progressive jusqu'à la reprise des troubles (tableau 5).

- On commencera par l'isoniazide ou la rifampicine qui sont les plus actifs et donc les plus importants pour le malade.

L'isoniazide sera administré seul, de la façon suivante :

- 50 mg le premier jour (1/6ème de la dose normale),
- 150 mg les deuxième et troisième jours (la moitié de la dose normale),
- 300 mg à partir du quatrième jour (dose normale).

Si aucune réaction ne se produit, on poursuivra l'administration d'isoniazide.

- On procédera de la même façon, selon les indications figurant dans le tableau 5 pour les autres médicaments.

Si l'hypersensibilité est due à la streptomycine, au pyrazinamide ou à L'éthambutol, on supprimera le médicament responsable.

Si l'hypersensibilité est due à l'isoniazide ou à la rifampicine, on composera un régime efficace en associant l'un de ces deux médicaments aux autres médicaments essentiels.

Tableau 5 : Méthode clinique d'identification d'un médicament responsable d'une réaction d'hypersensibilité générale

Médicament suspecté	Jour 1	Jours 2 et 3	Jour 4 et suivants
Isoniazide	50 mg	150 mg	300 mg
Rifampicine	75 mg	150 mg	300 mg
Streptomycine	0,125 mg	0,25 mg	0,5 mg
Pyrazinamide	250 mg	500 mg	1 gr

Ethambutol	100 mg	200 mg	400 mg
------------	--------	--------	--------

- On pourra aussi tenter une désensibilisation progressive à l'isoniazide ou à la rifampicine sous couvert d'un corticoïde, tout en administrant deux ou trois antituberculeux bien tolérés. On procédera alors comme suit :
 - Administration de 1/10^{ème} de la dose quotidienne normale du médicament, en même temps que 0,5 mg / kg / jour de prednisone,
 - Doublement tous les deux jours de la dose du médicament jusqu'à la dose efficace, en maintenant l'administration quotidienne de prednisone
 - Réduction progressive, en deux semaines de la prednisone, tout en poursuivant l'administration du médicament en cause à dose efficace.

Cette cure de désensibilisation, qui dure trois à quatre semaines, peut échouer et si, malgré les corticoïdes, les manifestations d'hypersensibilité réapparaissent, le médicament devra être arrêté et remplacé.

4.2.2. Les accidents sanguins (anémie, granulopénie) peuvent survenir au cours de l'administration de streptomycine et de rifampicine, surtout au cours des traitements intermittents qui peuvent induire deux accidents aigus graves : purpura thrombocytopénique ou anémie hémolytique, qui imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.

4.2.3. Les accidents hépatiques : Une hépatite iatrogène peut être provoquée par l'isoniazide, la rifampicine ou le pyrazinamide, ou par l'association isoniazide-rifampicine, particulièrement chez des sujets dont le foie est lésé par une cirrhose ou une hépatite infectieuse ou toxique.

L'hépatite est annoncée par des prodromes : anorexie, nausées, vomissements, arthralgies, qui précèdent l'apparition d'un ictère franc, colorant les conjonctives et la peau. Biologiquement on retrouve des signes de cholestase et de cytololyse avec des taux de bilirubine et des transaminases sériques très élevées.

Devant ce tableau, il faut interrompre immédiatement le traitement, demander l'avis d'un pneumo-phtisiologue qui hospitalisera le malade pour surveiller l'évolution clinique et biologique de l'ictère en l'absence de traitement antituberculeux.

Si l'ictère régresse, avec retour à la normale du taux de bilirubine et des transaminases, il est possible de reprendre le traitement par la rifampicine et l'isoniazide en diminuant légèrement les doses (5 à 8 mg/kg pour la rifampicine et 4 mg/kg pour l'isoniazide)

Cette éventualité est la plus fréquente et se produit dans 80% des cas.

Mais en cas de persistance de l'ictère pendant plus de 15 jours et d'aggravation des signes biologiques de cytololyse, le traitement doit être définitivement interrompu et modifié, en même temps qu'une exploration approfondie des fonctions hépatiques sera entreprise en collaboration avec le gastro-entérologue.

4.2.4. Des accidents neurologiques et sensoriels peuvent être provoqués par plusieurs médicaments antituberculeux.

- La streptomycine peut être responsable d'une chute de l'acuité auditive pouvant aller jusqu'à la surdité, d'un vertige sévère et permanent ou d'une ataxie.
- Dans ce cas, l'administration de streptomycine ou de tout autre aminoside (kanamycine) doit être interrompu.
- L'isoniazide peut provoquer une polynévrite sensitive qui régresse après administration de pyridoxine ou après l'arrêt du traitement.

S'il est absorbé accidentellement à forte dose, il peut entraîner des convulsions ou des crises d'épilepsie.

- L'éthambutol, s'il est absorbé à des doses supérieures à 25 mg/kg de poids, peut être à l'origine d'une névrite rétro-bulbaire axiale (avec baisse de l'acuité visuelle et dyschromatopsie) ou péri-axiale (avec réduction du champ visuel).

Cette névrite optique régresse après arrêt définitif de l'éthambutol.

4.2.5. Un accident rénal majeur : l'anurie consécutive à une tubulonéphrite toxique est exceptionnel et peut s'observer lors de l'administration intermittente de streptomycine et de rifampicine.

Cet accident impose l'arrêt définitif du traitement et la mise sous dialyse.

Le tableau 6 résume les effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux et les principales mesures à prendre lorsqu'ils surviennent.

Tableau 6 : Les effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux

Effets secondaires	Médicaments Responsables	Mesures à prendre
Hypersensibilité généralisée	Tous	-Arrêt du traitement -Identification du médicament responsable -Désensibilisation éventuelle, Reprise ou arrêt définitif du médicament responsable
Purpura Anémie hémolytique	Rifampicine Streptomycine	-Arrêt définitif du traitement
Hépatite avec ictère	Isoniazide Pyrazinamide Rifampicine	-Arrêt temporaire du traitement -Surveillance clinique et biologique -Reprise éventuelle du traitement en diminuant les doses ou -Arrêt définitif du traitement
Surdité Troubles vestibulaires Polynévrites Epilepsie Névrite optique	Streptomycine Isoniazide Ethambutol	-Arrêt total et définitif du médicament responsable -Pyridoxine -Contrôle de la posologie des médicaments -Arrêt total et définitif du médicament
Anurie	Rifampicine Streptomycine	- Arrêt total et définitif du traitement

4.3. Surveillance des effets secondaires chez l'enfant

Les antituberculeux sont habituellement très bien tolérés par l'enfant.

- **Les effets secondaires mineurs** : douleurs abdominales, vomissements, nausées, arthralgies, rash cutané, sont peu fréquents, transitoires et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.
- **Les effets secondaires majeurs** à type de réaction d'hypersensibilité générale, d'anémie hémolytique, de purpura ou d'anurie sont exceptionnels.

Le risque de survenue d'une névrite optique rétro-bulbaire avec l'utilisation de l'éthambutol est faible à une posologie de 15 mg/Kg/j.

Cette atteinte oculaire est réversible et disparaît après l'arrêt du traitement.

L'hépatotoxicité est rare chez l'enfant avec les régimes et la posologie du schéma national.

Une élévation isolée du taux des transaminases sériques est transitoire et ne nécessite pas l'arrêt du traitement.

Si un ictère survient, le traitement doit être interrompu jusqu'à normalisation des tests (2 semaines en moyenne), puis repris en administrant les doses minimales.

La pratique systématique d'un bilan hépatique n'est pas nécessaire et ce dernier ne sera effectué qu'en cas de survenue d'un ictère ou d'autres signes d'hépatite (nausées, vomissements, douleurs abdominales, hépatomégalie).

5. LES EFFETS SECONDAIRES INDESIRABLES DES MEDICAMENTS DE SECONDE INTENTION

5.1. L'éthionamide

Les effets indésirables mineurs sont surtout d'ordre digestif : anorexie, salivation excessive, nausées, vomissements, éructations sulfureuses, goût métallique.

Des effets secondaires plus sérieux peuvent se manifester par des troubles psychotiques (hallucinations ou syndrome dépressif).

Une hypoglycémie peut apparaître et elle peut être grave chez le diabétique. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les malades atteints de diabète, d'insuffisance hépatique, d'alcoolisme ou d'instabilité mentale.

5.2. L'ofloxacine

Les effets indésirables sont généralement mineurs. Ils peuvent se manifester par des troubles digestifs banals (anorexie, nausées, vomissements) ou par des troubles nerveux (vertiges, céphalées et plus rarement convulsions).

Une tendinite du tendon d'Achille a été observée, pouvant aboutir à sa rupture.

5.3. La kanamycine

Les effets secondaires liés à l'administration de kanamycine sont similaires à ceux qui sont induits par la streptomycine (surdité, vertiges et néphro-toxicité).

Chez les insuffisants rénaux, ce médicament doit être évité ou administré avec précaution (diminution des doses ou augmentation des intervalles entre chaque administration).

5.4. La cyclosérine

Les effets indésirables de ce médicament peuvent être très sérieux.

Les effets mineurs sont représentés par des troubles neurologiques à type de tremblements, de vertiges, de céphalées, de difficulté d'élocution ou d'insomnies.

Les manifestations majeures d'intolérance peuvent prendre la forme de convulsions, d'un état confusionnel ou de troubles du comportement, pouvant aboutir au suicide.

On a plus rarement décrit un état d'hypersensibilité généralisée ou une hépatite.

La cyclosérine est à éviter chez les malades ayant des antécédents d'épilepsie, de maladie mentale ou d'alcoolisme, et il est recommandé de prescrire des petites doses de tranquillisants pour éviter les effets secondaires mineurs.

6. LES INTERFERENCES MEDICAMENTEUSES

L'élimination de la rifampicine par voie biliaire retentit sur le métabolisme de certains autres médicaments en accélérant leur élimination. C'est le cas des :

- contraceptifs oraux à faible taux d'œstrogènes,
- glycosides,
- anticoagulants,
- hypoglycémiants oraux,
- cortico ides.

C'est pourquoi Il est important d'ajuster les doses de ces médicaments en fonction de leurs taux sériques ou de l'évolution des constantes biologiques qu'ils doivent réguler.