



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2011) xxx-xxx

Fait clinique

Allergie aux antituberculeux, une solution thérapeutique pragmatique : la désensibilisation au Rifater[®]

Allergy to antituberculosis drugs, a pragmatic approach: Tolerance induction to Rifater[®]

L.P. Pur Ozyigit^{a,b}, C. Galera^b, C. Defrance^b, Z. Kilicaslan^b, P. Demoly^{b,*}

^a Service des maladies respiratoires, CHU d'Istanbul, Istanbul, Turquie

^b Inserm U657, service de l'exploration des allergies, département de pneumologie, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

Reçu le 6 décembre 2010 ; accepté le 10 décembre 2010

Résumé

Des réactions d'hypersensibilité aux médicaments antituberculeux apparaissent dans 4 à 5 % de la population exposée. Le changement de médicaments en raison de réactions d'hypersensibilité expose à la résistance au traitement des souches. Nous rapportons un cas d'une infirmière avec le diagnostic de tuberculose pulmonaire. Quinze minutes après la première prise du médicament Rifater[®], combinaison des antituberculeux rifampicine, isoniazide et pyrazinamide, la patiente a développé une urticaire généralisée. Le traitement a été complètement arrêté et la patiente a été référée pour évaluation allergologique. Après les tests cutanés, la désensibilisation a été complétée avec succès. Le traitement de la tuberculose pour six mois a été accompli sans aucun effet secondaire. La désensibilisation orale par notre protocole est une alternative sûre, permettant à ces patients de procéder à un traitement optimal antituberculeux.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Médicaments antituberculeux ; Désensibilisation ; Hypersensibilité ; Intradermo-réaction

Abstract

Hypersensitivity reactions to antituberculosis drugs are seen in 4–5% of the exposed population. Drug protocol switches in tuberculosis due to hypersensitivity reactions may cause drug resistance. We report the case of a nurse with a diagnosis of pulmonary tuberculosis. After 15 minutes of taking the first dose of the drug combination of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide, Rifater[®], she developed a generalized urticaria. The treatment was interrupted completely and the patient was immediately referred for evaluation. After skin tests, desensitization was successfully completed. The tuberculosis treatment has been completed without any side effects. Oral desensitization by our protocol is a safe alternative, allowing these patients to continue their treatment with an optimal antituberculosis regimen.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Antituberculosis drugs; Tolerance induction; Hypersensitivity; Intradermal skin tests

1. Introduction

L'hypersensibilité aux médicaments antituberculeux est l'un des effets secondaires imprévisibles et aussi un souci fréquent des cliniciens. Les réactions d'hypersensibilité aux médicaments antituberculeux apparaissent chez 4 à 5 % de la

population exposée [1] ; ces réactions nécessitent généralement la cessation et la modification du traitement.

Ces modifications peuvent alors provoquer la résistance aux médicaments. De nos jours, la menace de la tuberculose résistante aux médicaments est un grave problème de santé publique mondiale.

Lorsqu'un médecin est confronté à un patient avec une réaction d'hypersensibilité à un médicament et qu'il en a encore besoin, il y a trois options à envisager : administrer un autre médicament sans rapport moléculaire avec le produit en cause, administrer un médicament qui peut causer une réaction croisée

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pascal.demoly@inserm.fr (P. Demoly).

avec l'autre après des tests allergologiques ou administrer le même médicament après une désensibilisation.

En fonction de l'intervalle entre l'administration du médicament et l'apparition du premier symptôme, l'hypersensibilité aux médicaments peut être classée comme immédiate (survenant dans l'heure qui suit la dernière prise) ou non immédiate. Chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité de type immédiat aux médicaments antituberculeux, une procédure de désensibilisation rapide peut être une option remarquable.

2. Cas clinique

Nous rapportons un cas d'une infirmière de 25 ans travaillant dans un service de pneumologie et avec un diagnostic de tuberculose pulmonaire. Un traitement avec l'éthambutol et Rifater[®], un comprimé à dose fixe utilisé dans le traitement de la tuberculose, contenant 50 mg d'isoniazide, 120 mg de rifampicine et 300 mg de pyrazinamide, a été prescrit. Quinze minutes après la première dose, la patiente a développé une urticaire généralisée. Le traitement a été interrompu et la patiente a été immédiatement renvoyée pour évaluation. Elle n'avait pas d'antécédents de maladie atopique, d'autres sensibilités aux antibiotiques ou un traitement antérieur avec des médicaments antituberculeux.

La patiente a été admise à l'hôpital et le consentement éclairé a été obtenu. L'évaluation a été commencée par des prick-tests avec les composants non dilués : la rifampicine (60 mg/mL), l'isoniazide (150 mg/mL) et le pyrazinamide (500 mg/mL) et donnant des résultats négatifs ; ils ont été suivis par des intradermo-réactions (IDR), avec des solutions à quatre dilutions différentes de la forme intraveineuse de la rifampicine (de 1/10 à 1/10 000). Les résultats des IDR ont été positifs pour 1/100 et négatifs pour 1/1000.

Les tests cutanés à la rifampicine ont été validés chez 20 autres patients exposés avec tuberculose. Sept de nos 20 bénévoles (35 %) ont eu des résultats positifs en IDR pour la dilution de 1/100, ce qui indique que la positivité de notre cas pour 1/100 n'a pas de valeur diagnostique pour la réaction d'hypersensibilité. Deux étaient encore positifs au 1/1000 et juste un était positif avec une dilution de 1/10 000, correspondant approximativement à 0,006 mg/mL. Par conséquent, cette concentration est considérée comme le seuil de concentration non-irritant de la rifampicine pour l'IDR. En raison de sa profession, la mettant au contact de patients et l'exposant aux organismes résistants, nous avons décidé de développer rapidement une tolérance (désensibilisation) sans un test de provocation oral concernant chacun des trois médicaments composant Rifater[®]. La désensibilisation a été réalisée et complétée avec succès en sept heures avec le protocole du service, publié par ailleurs pour d'autres médicaments (Tableau 1) [2]. Dans ce protocole, sans prémédication, nous débutons par 1/1 000 000 de la dose thérapeutique, suivie de 11 autres doses en augmentant la concentration par trois fois la dose précédente à chaque fois toutes les 30 minutes. Lors de la dernière dose de désensibilisation, la patiente a présenté une éruption maculo-papuleuse sur son épaule, qui a disparu spontanément en 20 minutes, ce

Tableau 1

Protocole de désensibilisation rapide au Rifater[®] menée au CHU de Montpellier.

Dose	Pourcentage de la dose thérapeutique quotidienne ^a de Rifater [®]
1	1/1 000 000
2	3/1 000 000
3	1/100 000
4	3/100 000
5	1/10 000
6	3/10 000
7	1/1000
8	3/1000
9	1/100
10	3/100
11	1/10
12	3/10
13	1/2

^a La dose quotidienne de Rifater[®] (50 mg d'isoniazide, 120 mg de rifampicine et 300 mg de pyrazinamide) de trois à six dragées est proportionnelle au poids du patient. Poids de 30 à 39 kg : trois dragées de Rifater[®] par jour. Poids de 40 à 49 kg : quatre dragées de Rifater[®] par jour. Poids de 50 à 64 kg : cinq dragées de Rifater[®] par jour. Poids supérieur à 65 kg : six dragées de Rifater[®] par jour.

qu'a confirmé la responsabilité de Rifater[®] dans son histoire clinique initiale. Le lendemain, le traitement avec la dose complète de Rifater[®] n'a induit aucune réaction et après six mois, son traitement s'est accompli sans incident. Nous avons prévu de procéder à un test de provocation par voie orale pour les composantes de Rifater[®] pour évaluer l'hypersensibilité aux médicaments de la patiente, mais nous avons dû le reporter en raison de sa grossesse.

3. Discussion

La désensibilisation aux médicaments est définie comme l'induction d'un état temporaire de tolérance vis-à-vis d'un composé responsable d'une réaction d'hypersensibilité. Cela est accompli par l'administration de doses croissantes du médicament en question, sur une courte période de temps (de quelques heures à quelques jours), jusqu'à ce que la dose cumulative totale thérapeutique soit atteinte et tolérée. Il s'agit d'une procédure à haut risque, utilisée uniquement chez les patients pour lesquels d'autres alternatives sont moins efficaces ou non-disponibles. La désensibilisation induit un état temporaire de tolérance, qui ne peut être maintenu que par l'administration continue du médicament. Malgré la diversité des protocoles rapportés dans la littérature et la présence de certains risques, les résultats de la désensibilisation aux médicaments antituberculeux sont généralement favorables, avec un taux de réussite approchant 82 % pour la rifampicine, et 75 % pour l'isoniazide [3]. Un bon taux de réussite, 60 %, a également été rapporté chez les patients infectés par le VIH, chez lesquels la tuberculose et les problèmes d'hypersensibilité aux médicaments antituberculeux sont plus fréquents que la population générale [2,4].

Chez ces patients, comme chez d'autres d'ailleurs, il peut y avoir des manifestations d'hypersensibilité médicamenteuse

graves, comme l'hépatite, l'anémie hémolytique, la vascularite, les glomérulonéphrites ou des réactions cutanées sévères où la désensibilisation est considérée comme contre-indiquée [5].

De nombreux protocoles de désensibilisation à divers médicaments antituberculeux ont donc été déjà publiés pour les adultes [1,6,8,9], ainsi que pour les enfants [7]. Dans un cas similaire rapporté par Meybeck et al., le protocole de désensibilisation au Rifater[®] en un jour a requis l'hospitalisation du patient. Dans cette étude, les auteurs soulignent que cette procédure avec trois médicaments antituberculeux est plus simple et plus rapide que la désensibilisation successive à une variété de médicaments suspects [8]. Notre patiente a été traitée en hôpital de jour, en quittant l'hôpital le jour même de la désensibilisation après la procédure. D'autres protocoles ont été beaucoup plus lents, jusqu'à sept jours pour atteindre la dose thérapeutique [9].

La validité des tests cutanés pour le diagnostic de l'allergie à la rifampicine n'est pas clairement établie [8,9]. Pour établir les valeurs seuils de concentration pour la rifampicine dans les IDR, Buergin et al. ont administré des IDR à des volontaires sains sans une pré-exposition à la substance [9]. Une dilution de 1/10 000 de la rifampicine, ce qui correspond à 0,006 mg/ml, a été négative pour tous les bénévoles. Nous avons répété les IDR à la rifampicine avec quatre concentrations différentes de rifampicine chez 20 patients consentants recevant un traitement antituberculeux sans problème. Nos résultats ont été semblables pour la concentration de 1/10 000 de la rifampicine, considérée maintenant comme le réel seuil de concentration.

4. Conclusion

Nous concluons que la désensibilisation par voie orale à la combinaison des trois principaux médicaments antitubercu-

leux, la rifampicine, l'isoniazide et la pyrazinamide, en utilisant notre protocole est sûre et efficace, permettant de faire bénéficier ces patients d'un traitement optimal antituberculeux.

Conflit d'intérêt

Pas de conflit d'intérêt.

Références

- [1] Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory A. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest* 1990;98:1518–9.
- [2] Demoly P, Messaad D, Sahla H, et al. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole-graded challenge in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1033–6.
- [3] Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, et al. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs - evaluation of desensitization therapy according to the guideline of the Japanese Society for tuberculosis. *Kekkaku* 2000;75:699–704.
- [4] Arrizabalaga J, Casas A, Camino X, Iribarren JA, Rodríguez Arrondo F, Von Wichmann MA. The usefulness of the desensitization to rifampin in the treatment of mycobacterial disease in patients with AIDS. *Med Clin (Barc)* 1998;111:103–4.
- [5] Dutau H, Saadjian M, Bonneau V, Charpin D. Unsuccessful rapid intravenous desensitization to rifampicin. *Allergy* 2000;55:778–9.
- [6] Ben Mirac S, Dridi A, Daghfous H, Merai S, Tritar F, Djenayah F. Rapid desensitization with rifampicin syrups. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:88–90.
- [7] Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy* 2003;58:540–1.
- [8] Meybeck A, Just N, Nyunga M, Quaden C, Fallouh H, Wallaert B. Rapid desensitization to Rifater[®]. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:125–7.
- [9] Buergin S, Scherer K, Häusermann P, Bircher AJ. Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:20–6.