

Article original

Accoutumance orale rapide à la rifampicine en suspension

Rapid desensitization with rifampicin syrups

S. Ben M'rad *, A. Dridi, H. Daghfous, S. Merai, F. Tritar, F. Djenayah

Service de pneumoallergologie, hôpital A.-Mami, Ariana, 2080 Tunis, Tunisie

Reçu le 19 octobre 2004 ; accepté le 4 janvier 2005

Résumé

La survenue d'une réaction allergique aux médicaments antituberculeux pose un réel problème de prise en charge, notamment depuis l'avènement des tuberculoses multirésistantes. L'accoutumance rapide peut alors représenter une alternative intéressante chez les patients ayant une allergie immédiate à ces médicaments. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 29 ans, non immunodéprimé, hospitalisé pour une tuberculose disséminée, et ayant présenté une réaction systémique grave liée à une allergie immédiate à la rifampicine, et chez lequel nous avons effectué une accoutumance rapide utilisant de la rifampicine en suspension, sous couverture par corticoïdes et antihistaminiques. Aucun incident n'est survenu au cours de l'accoutumance, ni secondairement, le patient ayant toléré une pleine dose de rifampicine. L'utilisation de la rifampicine en suspension pour l'accoutumance rapide, telle que nous l'avons réalisée, présente un réel intérêt, puisqu'elle permet de surseoir à l'utilisation de produits en poudre qui nécessitent des dosages minutieux, et parfois astreignants.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Allergic reaction to antituberculosis drugs is difficult to manage, notably since the advent of multiresistant tuberculosis. In patients with immediate-type allergic reactions to antituberculosis drugs, a rapid desensitization procedure may represent an interesting alternative. A 29-years-old man, not immunocompromised, hospitalized for a disseminated tuberculosis, has presented a severe immediate systematic reaction due to rifampicin allergy. We performed a rapid desensitization with a rifampicin syrup, while the patient was under corticosteroids and anti-histamines coverage. Desensitization and further treatment with a full dose of rifampicin induced no reaction. Thus, we show that the use of rifampicin syrup for rapid desensitization represents an efficient procedure that allows deferring the use of products in powder, which require meticulous dosages.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Allergie médicamenteuse ; Accoutumance rapide ; Rifampicine

Keywords : Allergy ; Drug allergy ; Rapid desensitization ; Rifampicin

1. Introduction

La survenue d'une réaction allergique aux médicaments antituberculeux pose un réel problème de prise en charge, notamment depuis l'avènement des tuberculoses multirésistantes. Les protocoles d'accoutumance rapide pourraient alors

représenter une alternative intéressante, permettant la poursuite du traitement.

2. Observation

M. E.W., âgé de 29 ans, sans antécédent particulier, a été hospitalisé pour prise en charge d'une dyspnée aiguë évoluant dans un contexte fébrile. À l'examen, le patient présentait une fièvre à 39 °C, une polypnée à 24 cycles/minute, une

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : douggui.hedi@planet.tn (S. Ben M'rad).

TA à 120/80 mmHg, et une adénopathie jugulocarotidienne gauche. La radiographie du thorax montrait un aspect micronodulaire diffus, évocateur d'une miliaire tuberculeuse. La gazométrie montrait une hypoxémie (62 mmHg), une hypocapnie (28 mmHg) et une réduction de la saturation (88 %). Devant ce tableau radiologique et clinique, le patient a été mis sous oxygénothérapie par sonde nasale, et sous traitement antituberculeux quadruple associant isoniazide (300 mg/jour), rifampicine (600 mg/jour), pyrazinamide (2000 mg/jour) et streptomycine (1 g IM). La recherche de BK dans les crachats a été négative, et l'IDR à la tuberculine phlycténulaire. La sérologie VIH a été négative. Dans le cadre du bilan d'extension de cette miliaire, le liquide céphalo-rachidien obtenu à la ponction lombaire a été de formule normale, et l'échographie abdominale a révélé une hépatomégalie homogène et une polyadénopathie intra-abdominale. L'étude anatomopathologique de la biopsie de l'adénopathie cervicale a confirmé le diagnostic de tuberculose.

Le traitement antituberculeux a été bien toléré jusqu'au 26^e jour. À J26, le patient a présenté, une dizaine de minutes après l'administration du traitement, un malaise associé à une urticaire généralisée, une rougeur conjonctivale, une rhinite aqueuse et un bronchospasme. La TA était de 100/70 mmHg. Les symptômes ont disparu en 24 heures sous corticoïdes injectables (200 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse), antihistaminiques par voie orale (1 comprimé de cétirizine) et aérosol de bronchodilatateurs (2 ampoules de terbutaline). Suite à cette réaction, très évocatrice d'une allergie médicamenteuse, il a été décidé d'exclure la Streptomycine, remplacée par l'Ethambutol, et de réintroduire les antituberculeux un par un, à des intervalles de 48 heures, pour identifier la molécule responsable. Les réintroductions de l'éthambutol, de la pyrazoline et de l'Isoniazide ont été bien tolérées. En revanche, quelques secondes après la réintroduction de la rifampicine, le patient a présenté une urticaire généralisée, une rhinoconjonctivite, une fièvre à 40 °C, et une chute tensionnelle (80/60 mmHg), imposant l'injection intraveineuse d'adrénaline (0,25 mg) et la mise en place d'une perfusion de corticoïdes (300 mg d'hydrocortisone) en plus des aérosols de Terbutaline (2 ampoules) et un antihistaminique (1 cp) préalablement prescrits. Ce traitement a permis une évolution favorable en près de 24 heures.

Le bilan biologique alors effectué a montré une importante élévation des transaminases ($\times 6$, par rapport à la normale) et un taux d'IgE sériques totales de 25 UI/l. Un prick-test à la rifadine (sirop pur), réalisé six jours après le choc anaphylactique, et alors que le patient recevait encore de faibles doses de corticoïdes, s'est révélé négatif. L'IDR à la rifampicine n'a pas été réalisée par crainte d'une réaction systémique.

Le caractère disséminé de la tuberculose, nécessitant une quadrithérapie, a fait discuter l'administration de la rifampicine selon une méthode d'accoutumance, sous surveillance stricte de tous les paramètres cliniques (pouls, TA, rythme respiratoire, débit expiratoire de pointe, température, signes cutanés, ORL et pulmonaires), et en s'entourant de toutes les

Tableau 1

Horaire	Quantité de rifadine en mg	Quantité de rifadine en cc
8 h	0,1 mg	0,1 cc prélevés de la préparation
8 h 15	0,5 mg	0,5 cc prélevés de la préparation
8 h 30	1 mg	1 cc prélevés de la préparation
8 h 45	2 mg	2 cc prélevés de la préparation
9 h	4 mg	4 cc prélevés de la préparation
9 h 15	8 mg	8 cc prélevés de la préparation
9 h 30	16 mg	16 cc prélevés de la préparation
9 h 45	32 mg	32 cc prélevés de la préparation
Puis le relais était fait directement à partir du sirop de rifadine selon ce protocole		
10 h	50 mg	1 cuillère mesure (c.m.) de 2,5 ml de rifadine pure
10 h 15	75 mg	1 c.m. + 1/2 c.m. de rifadine pure de 2,5 ml
10 h 30	100 mg	1 c.m. de 5 ml de Rifadine pure
10 h 45	150 mg	1 c.m. à 5 ml + 1 c.m. à 2,5 ml (rifadine pure)
12 h	300 mg	3 c.m. de rifadine pure
24 h	300 mg	3 c.m. de rifadine pure

précautions nécessaires en cas de réaction anaphylactique grave. Nous avons alors opté pour un protocole rapide utilisant de la rifampicine en sirop (Laboratoire Aventis®), dont le flacon est muni d'une double cuillère mesure, graduée à 2,5 ml (correspondant à 50 mg de rifadine) et à 5 ml (100 mg de rifadine). Nous avons d'abord procédé à une dilution de 5 ml de rifadine dans 100 ml de sérum physiologique, et nous avons administré le médicament à des doses progressivement croissantes, sur une journée, comme indiqué dans le [Tableau 1](#). La progression des doses a été parfaitement tolérée. Le lendemain l'administration de deux comprimés de rifadine (600 mg) s'est également effectuée sans incident. Le traitement antituberculeux a alors été poursuivi sans incident, malgré l'arrêt progressif de la corticothérapie, en trois jours, et de l'antihistaminique, en six jours.

3. Discussion

Des réactions (présomées) allergiques aux antituberculeux sont rapportées chez 4 à 5 % des patients [1]. Les réactions à la rifampicine sont diverses et imprévisibles [2]. Elles peuvent être immédiates, médiées par des IgE, ou non immédiates, liées à des réactions d'hypersensibilité cytotoxique ou par complexes immuns circulants [3]. Quel que soit le mécanisme en cause, la survenue d'une réaction allergique peut interférer avec le schéma thérapeutique initial et favoriser l'évolution de la maladie. Le recours à une accoutumance, après affirmation du caractère IgE-dépendant de la réaction, est, dans certains cas, impérative.

Chez notre patient, un mécanisme IgE-dépendant a été retenu malgré la négativité du prick-test à la rifadine, et malgré l'absence d'élévation du taux des IgE sériques totales. Les études publiées soulignent le manque de spécificité de ces arguments en matière d'allergie à la rifampicine [4]. Toutefois, l'histoire clinique du patient (chronologie immédiate

des symptômes, disparition des symptômes à l'éviction, et récurrence immédiate lors de la réintroduction), a été très évocatrice d'une réaction allergique liée à des IgE spécifiques, la période de sensibilisation correspondant aux 26 premiers jours de traitement.

La gravité de la réaction et l'existence d'une allergie à un seul médicament pouvaient représenter des arguments à l'encontre d'une accoutumance médicamenteuse. Toutefois, le caractère disséminé de la tuberculose, faisant craindre une évolution péjorative, représentait un argument en faveur de la réintroduction de la rifampicine, d'autant que la gravité d'une réaction allergique ne représente pas une contre-indication absolue de la réintroduction du médicament responsable, lorsque celui-ci est indispensable. C'est ainsi, par exemple, qu'une accoutumance a déjà été réalisée après syndrome de Stevens-Johnson induit par un traitement antituberculeux [5]. Les réactions mineures en cours d'accoutumance sont souvent bien contrôlées par une corticothérapie [6].

L'utilisation de la rifampicine en suspension pour l'accoutumance rapide, que nous avons menée avec succès chez notre patient, représente une originalité puisqu'elle permet de passer à l'utilisation de produits en poudre, qui nécessitent des dosages minutieux et, parfois, astreignants. Malgré la diversité des protocoles rapportés dans la littérature, les résultats de l'accoutumance à la rifampicine sont généralement favorables, avec un taux de succès pouvant atteindre près de 82 % [7]. Un bon taux de réussite est également rapporté chez les patients infectés par le VIH, chez qui la tuberculose et les problèmes d'allergie médicamenteuse sont plus fréquents que dans la population générale. Chez 35 patients VIH intolé-

rants à la rifampicine, les méthodes d'accoutumance ont donné 60 % de bons résultats [8].

Références

- [1] Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory A. Rapid oral desensitization to Isoniazid and Rifampicin. *Chest* 1990;98:1518–9.
- [2] Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine* 1999;78:361–9.
- [3] Fenniche S, Maalej S, Fekih L, Hassene H, Belhabib D, Megdiche ML. Manifestations d'hypersensibilité à la rifampicine. *Presse Méd* 2003;32:1167–9.
- [4] Meybeck A, Just N, Nyunga M, Quaden C, Fallouh H, Wallaert B. Accoutumance rapide au Rifater, association fixe de trois antituberculeux majeurs. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2003;43:125–7.
- [5] Kura MM, Hira SK. Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis: role of desensitization. *Int J Dermatol* 2001;40:481–4.
- [6] Matz J, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:815–7.
- [7] Kobashi Y, Okimoto N, Matsushima T, Abe T, Nishimura K, Shishido S, 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.
- [8] Arrizabalaga J, Casas A, Camino X, Iribarren JA, Rodriguez 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.