



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 (2009) xxx-xxx

Fait clinique

Réactions aux antituberculeux : prise en charge allergologique à propos de quatre cas

Reactions to antituberculosis drugs: Management of allergic reactions in four cases

J. Birnbaum

Service de pneumologie-allergologie, pôle cardiovasculaire et thoracique, hôpital de Sainte-Marguerite,
270, boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex 09, France

Reçu le 6 octobre 2009 ; accepté le 7 octobre 2009

Résumé

Les réactions secondaires aux antituberculeux sont fréquentes mais les accidents allergiques IgE-dépendant sont plus rares. La valeur des tests cutanés dans ces réactions a rarement été évaluée et des tests cutanés positifs retrouvés dans des études étaient de faux-positifs. Dans ce travail, nous rapportons les cas cliniques de quatre patients ayant présenté des réactions cutanées immédiates à la prise de Rifater[®], les résultats des tests cutanés et la prise en charge thérapeutique avec la mise en place d'une accoutumance. Le rôle de la rifampicine semble certain devant des tests cutanés positifs à la concentration au 0,006 mg/ml. L'accoutumance permet de poursuivre les traitements.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Antituberculeux ; Allergie ; Tests cutanés ; Accoutumance ; Rifampicine

Abstract

While secondary reactions to antituberculosis drugs are frequent, IgE-dependent allergic reactions are rare. The sensitivity and specificity of skin tests for the diagnosis of these reactions have not been evaluated, and positive skin tests reported in some studies were false positives. Here we report four clinical cases who presented with immediate cutaneous reactions after taking Rifater[®], the results of their skin tests and management of this allergy through oral desensitization. Rifampycin, a component of Rifater[®], was implicated as the cause of the reaction based on positive skin tests with a 1/10,000 dilution (containing 0.006 mg/ml) of that drug. Successful oral desensitization allowed the drug to be continued.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Antituberculosis drugs; Rifampicin; Allergy; Skin tests; Management

Les accidents allergiques IgE-dépendant aux antituberculeux sont rares. Le plus souvent, il s'agit de réactions cutanées urticariennes ; les chocs anaphylactiques sont exceptionnels. La rifampicine est l'antituberculeux le plus impliqué dans les réactions d'hypersensibilité immédiate. La présence d'IgE n'a pas été mise en évidence pour tous les antituberculeux, en particulier pour l'éthambutol et le pyrazinamide. La prise en charge allergologique est de ce fait plus complexe.

Le bilan allergologique avec les tests cutanés est difficilement interprétable car ils ne sont pas validés. En effet, on ne

connaît pas la concentration maximale à utiliser comme limite de spécificité pour chacun des antituberculeux. Par ailleurs, le dosage des IgE spécifiques, vis-à-vis des différentes molécules d'antituberculeux, n'est pas commercialisé. Il est donc important d'envisager systématiquement, dans le cadre d'un bilan allergologique, des tests de provocation ou d'emblée une accoutumance en fonction de la clinique.

L'étude de quatre cas cliniques, de patients vus successivement à la consultation sur la dernière année, pour une réaction secondaire lors de la première prise d'un traitement par antituberculeux, nous permet peut-être d'avancer une concentration maximale, limite de spécificité, pour les tests cutanés à la rifampicine.

Adresse e-mail : joelle.birnbaum@ap-hm.fr.

1. Cas cliniques

1.1. Cas 1

Mme A. Anne-Marie, 70 ans, reçoit en juin 2008, un traitement par Rifater[®] pour tuberculose pulmonaire, (rifampicine : 120 mg ; isoniazide : 50 mg ; pyrazinamide : 300 mg) à la dose de 5 cp/j. À la première prise des 5 cp, dans l'heure qui suit, elle note l'apparition d'une urticaire géante. Le traitement antituberculeux est immédiatement interrompu et la symptomatologie régresse avec un traitement antiallergique.

Les tests cutanés donnent les résultats suivants : rifampicine : IDR 1/10 000 positif, soit 0,006 mg/ml ; isoniazide : IDR 1/10, soit 10 mg/ml ; pyrazinamide : PT pur : négatif.

On conclue à une allergie à la rifampicine et une accoutumance à cette molécule est mise en route :

- jour 1 : 1 mg ; 2 mg ; 4 mg ; 8 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg ; 80 mg (dose cumulée : 165 mg) : RAS ;
- jour 2 : 40 mg ; 80 mg ; 120 mg ; Rifater[®] (dose cumulée de rifampicine : 360 mg) : 1 cp : RAS ;
- jour 3 : 40 mg ; 80 mg ; 120 mg ; 140 mg ; Rifater[®] (dose cumulée de rifampicine : 500 mg) : 1 cp : RAS ;
- jour 4 : Rifater[®] : 1 cp ; 1 cp ; 2 cp : absence de réaction ;
- jour 5 : Rifater[®] : 3 cp : absence de réaction ;
- jours 6 et 7 (le week-end) : Rifater[®] : 3 cp : absence de réaction ;
- jour 6 : Rifater[®] : 4 cp : absence de réaction ;
- jour 7 : Rifater[®] : 5 cp : absence de réaction.

Par la suite, la patiente a reçu 5 cp de Rifater[®] pendant toute la durée de son traitement avec une parfaite tolérance clinique.

1.2. Cas 2

M. C. Claude, 71 ans, médecin ORL, est traité par Rifater[®] à la posologie de 5 cp par jour, pour toux chronique, asthénie, Quantiféron positif, survenus après un contact avec une patiente BK positifs. Au premier jour du traitement, l'apparition d'une urticaire aiguë entraîne son arrêt immédiat. Il décide de lui-même de reprendre le traitement antituberculeux mais de façon dissociée sur une huitaine de jours. Il aurait débuté par la rifampicine pendant quelques jours (quatre à cinq jours) sans réaction secondaire. Puis, il aurait introduit INH et pyrazinamide avec ou sans rifampicine et à nouveau une urticaire est apparue. L'interrogatoire est incertain quant à la chronologie de la réintroduction des antituberculeux, la consultation ayant eu lieu quelques semaines plus tard...

Les résultats des tests cutanés sont les suivants : rifampicine : IDR 1/100 positif, soit 0,6 mg/ml ; isoniazide : IDR 1/10, soit 10 mg/ml ; pyrazinamide : PT pur : négatif. L'allergie à la rifampicine est douteuse mais par prudence on décide de commencer par une accoutumance à cette molécule :

- jour 1 : 1 mg ; 2 mg ; 4 mg ; 8 mg ; 10 mg ; 20 mg ; 40 mg ; 80 mg : RAS ;

- jour 2 : 40 mg ; 80 mg ; 120 mg ; Rifater[®] : 1 cp : RAS ;
- jour 3 : 40 mg ; 80 mg ; 120 mg ; 140 mg ; Rifater[®] : 1 cp : RAS. Dose cumulée : 500 mg ;
- jour 4 : Rifater[®] : 1 cp : apparition d'une urticaire au niveau du thorax. En interrogeant le patient, il rapporte un prurit apparu la veille dans les 30 minutes qui ont suivi la prise du premier cp de Rifater[®]. On décide de faire un test de provocation au Rifinah[®] (rifampicine : 300 mg, isoniazide : 150 mg) ;
- jour 5 : Rifinah[®] : 1 cp RAS ;
- jours 6 et 7 (le week-end) : Rifinah[®] : 1 cp RAS ;
- jour 8 : Rifinah[®] : 2 cp RAS ;
- jour 9 : introduction du Ppyrilène[®] (cp 500 mg) ;
- Rifinah[®] 2 cp et Ppyrilène[®] 1 cp : urticaire.

On conclue en fait à une hypersensibilité au Ppyrilène[®] et on propose au patient une accoutumance à cette molécule qu'il refuse. Le traitement prescrit sera de 2 cp de Rifinah[®]. Avec un recul de six mois, la tolérance est bonne.

1.3. Cas 3

M. A. Meruzh a eu, après la première prise de 6 cp de Rifater[®] et de 3 cp de Déxambutol[®], pour une pleurésie tuberculeuse, dans l'heure qui a suivi, une urticaire géante isolée traitée avec succès par 60 mg de solupred et polaramine. Les traitements antituberculeux sont alors arrêtés.

Le bilan allergologique est réalisé une semaine plus tard. Les tests cutanés sont négatifs à l'isoniazide (IDR au 1/10, soit 10 mg/ml), au pyrazinamide (prick test pur), à l'éthambutol (prick test pur) et positif à la rifampicine au 1/100 000, soit à 0,0006 mg/ml.

On conclue alors à une allergie à la rifampicine et on programme une accoutumance à cette molécule selon le même protocole que la patiente Mme A. (cas clinique 1). Celle-ci est bien tolérée et le patient prend 6 cp de Rifater[®] auxquels on ajoute 3 cp de Déxambutol[®] au dixième jour. Après sept semaines de ce traitement, la tolérance clinique est toujours très bonne.

1.4. Cas 4

M. De Ma Gérard, 46 ans, doit être traité pour une tuberculose ganglionnaire mais à la première prise de Rifater[®] (5 cp) et de Dexambutol[®] (2 cp), il a souffert d'un érythème progressivement diffus associé à un prurit rapidement résolutif. Le traitement est alors suspendu.

Le bilan allergologique a été effectué mi-juillet 2009, un an après la réaction initiale. Les tests cutanés sont négatifs pour l'isoniazide (IDR au 1/10, soit 10 mg/ml), le pyrazinamide (prick test pur), l'éthambutol (prick test pur) et positif à la rifampicine au 1/1000, soit à 0,06 mg/ml.

Devant ce résultat, une accoutumance à la rifampicine est mise en route :

- jour 1 : 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 10 ; 20 ; 40 ; 80 mg (dose cumulée : 165 mg) : bonne tolérance clinique ;

- jour 2 : 40 ; 80 ; 120 ; 160 mg (dose cumulée : 400 mg) : bonne tolérance clinique ;
- jour 3 : Rifater[®] 1 cp ; 2 cp : 30 minutes après apparition d'un rash cutané généralisé avec prurit ;
- la responsabilité de l'isoniazide ou du pyrazinamide est suspectée ;
- jour 4 : rifampicine : 300 mg $\times$ 2 : bonne tolérance clinique ;
- une heure après, INH : 12,5 ; 25 ; 50 mg : bonne tolérance clinique ;
- jour 5 : rifampicine 600 mg ;
- INH : 1 ; 2 ; 3 cp : bonne tolérance clinique ;
- jours 6 et 7 (week-end, prise au domicile) : rifampicine 600 mg associée à INH : 150 mg : bonne tolérance clinique ;
- jour 8 : Rifinah[®] : 2 cp : bonne tolérance clinique ;
- Pylène[®] : 1 cp : rash cutané des membres inférieurs avec prurit léger ;
- la responsabilité de l'INH est éliminée et celle du pyrilène confirmée ;
- jour 9 : Rifinah[®] : 2 cp et Déxambutol[®] 2 cp : bonne tolérance clinique.

Le patient sort de l'hôpital de jour avec ce traitement.

En conclusion, ce patient a très certainement présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate au pyrilène.

2. Discussion

De ces quatre cas cliniques, il ressort que les accidents allergiques qui paraissent IgE-dépendant à la rifampicine soient associés à des tests cutanés positifs à des concentrations au maximum de 1/10 000, soit 0,006 mg/ml. Les bilans allergologiques positifs à des concentrations au 1/1000 (0,06 mg/ml) et supérieures correspondraient à des faux-positifs. Ces résultats vont dans le sens de ceux de l'étude de Buerger et al. qui trouvent une concentration non irritative pour les tests cutanés en IDR à la rifampicine, déterminée chez 24 sujets sains, au 1/10 000, soit 0,006 mg/ml [1].

Pour les deux patients chez qui le pyrazinamide est impliqué, les tests cutanés n'ont été d'aucune aide au diagnostic, seule la réintroduction a montré la responsabilité de cette molécule.

Les réactions secondaires aux antituberculeux sont fréquentes mais les anaphylaxies sont plus rares, dominées par les réactions cutanées urticariennes, alors que les chocs anaphylactiques sont exceptionnels. L'absence d'un mécanisme IgE-dépendant retrouvé, la non validation des tests cutanés pour les différentes molécules, impliquent une prise en charge allergologique reposant essentiellement sur les tests de provocation et l'accoutumance en cas d'absolue nécessité de prescription. Cette dernière a fait la preuve de son efficacité quel que soit l'antituberculeux.

2.1. La rifampicine

L'incidence des réactions secondaires est de 0,43 réactions pour 100 personnes par mois d'exposition observées lors du traitement [2]. La plus fréquente est le « syndrome grippal » qui

associe : fatigue, fièvre, myalgie, arthralgies, maux de tête, urticaire, exanthème, douleurs abdominales, crampes, dyspnée, favorisé par les traitements intermittents. Les patients avec des réactions cutanées peu sévères à type de prurit, rash, urticaire, angioedème, érythème sont de l'ordre de 0,5 à 5 %. En revanche, les manifestations cutanées sévères sont rares : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique généralisée, érythème pigmenté fixe, « *red man syndrome* » [3] de même que les chocs anaphylactiques.

Pour le diagnostic, les tests cutanés, IDR et Patch tests ne sont pas validés.

Dans quelques cas, des IgE par ImmunoCAP Phadia ont été retrouvées positives, mais leur dosage n'est pas commercialisé à ce jour.

Devant une hypersensibilité immédiate et la nécessité absolue de traiter, la seule conduite à tenir est l'accoutumance dont voici quelques exemples :

- jours : jour 1 : 0,1 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 16 ; 32 ; 50 ; 100 ; 150 mg toutes les 45 minutes, puis 300 mg 3 h 30 après : jour 2 et les suivants : 300 mg $\times$ 2 ;
- sept jours : jour 1 : 5 mg $\times$ 6 : jour 2 : 10 ; 20 ; 30 ; 40 ; 50 ; 60 mg : jour 3 : 20 ; 40 ; 60 ; 80 ; 100 ; 120 mg : jour 4 : 50 ; 100 ; 150 ; 200 ; 250 ; 300 mg : jour 5 : 100 ; 200 ; 300 ; 400 ; 500 ; 600 mg : jour 6 : 150 ; 300 ; 450 ; 600 ; 750 ; 900 mg ; jour 7 : 300 $\times$ 3 mg ;
- sept jours : jour 1 : 5 mg $\times$ 6 (30 mg) : jour 2 : 10 mg $\times$ 6 (60 mg) : jour 3 : 20 mg $\times$ 6 (120 mg) : jour 4 : 50 mg $\times$ 6 (300 mg) : jour 5 : 100 mg $\times$ 6 (600 mg) : jour 6 : 150 mg $\times$ 6 (900 mg) : jour 7 : 300 mg $\times$ 3 (900 mg).

2.2. Isoniazide

Les réactions secondaires sont rapportées chez 5 % des patients (soit 0,49 réactions pour 100 personnes par mois d'exposition), dont 2 % de rash cutanées [2].

Les autres manifestations cutanées de même que l'anaphylaxie sont rares et comparables à celles observées avec la rifampicine [4]. L'atteinte hépatite est de deux types, soit asymptomatique, avec augmentation isolée des transaminases, la plus fréquente, soit l'hépatite clinique.

La présence d'IgE spécifiques a été mise en évidence dans certaines études. Les tests cutanés recommandés mais non validés dans les réactions d'hypersensibilité immédiate sont les IDR à la concentration de 0,05 à 5 mg/ml et pour les réactions retardées, les patch tests à 50 % dans vaseline et les photo-patch tests, mais il n'existe pas de standardisation ni pour la concentration ni pour le véhicule [5]. Le dosage des IgE n'est pas commercialisé. Une seule étude a mis en évidence la présence d'IgE.

Seule l'accoutumance permet de réintroduire cette molécule en cas d'hypersensibilité immédiate.

2.3. Pyrazinamide

Il représente l'antituberculeux le plus souvent impliqué dans la survenue de réactions secondaires (1,48 pour 100 personnes

par mois d'exposition) avec principalement des rash cutanés [2]. D'autres atteintes cutanées ont été décrites comme l'urticaire, la photosensibilisation, l'érythème multiforme, l'érythème pigmenté fixe, les lésions lichénoïdes. L'atteinte hépatique est plus rare mais peut être fatale [6]. Les facteurs de risque sont le sexe féminin, l'âge supérieur à 60 ans, l'origine asiatique, la sérologie VIH positive. La présence d'IgE n'a jamais été démontrée.

Les tests cutanés par prick test et IDR au pur ont toujours été négatifs ; les patch tests à 1 % et 10 % dans l'alcool ont été proposés avec un résultat positif chez un patient ayant présenté un rash cutané avec prurit. Le diagnostic repose donc sur le test de provocation. En cas d'absolue nécessité, une accoutumance est possible : dose initiale de 5 mg avec une progression de 50 à 100 % toutes les 30 minutes pour arriver à la dose thérapeutique.

2.4. *Étambutol*

C'est l'antituberculeux qui est le mieux toléré en dehors des atteintes oculaires avec une incidence de réactions secondaires de 0,07 pour 100 personnes par mois d'exposition. Les réactions cutanées comparables à celles décrites pour les autres antituberculeux sont les plus fréquentes : prurit, rash cutanés le plus souvent, possibilité de Stevens-Johnson, de nécrose épidermique toxique, d'éruption lichénoïde. D'autres manifestations plus rares ont été rapportées : dyspnée, infiltrats pulmonaires, hyperéosinophilie, neutropénie, purpura.

L'existence d'un mécanisme IgE-dépendant n'a jamais pu être démontrée.

Les tests cutanés, prick tests, IDR ne sont pas validés. Les patch tests ne sont pas standardisés aussi bien sur la concentration de la molécule que sur la nature du véhicule à utiliser. Dans une étude, les patch tests sont positifs quand le médicament est écrasé et dilué dans l'eau chez des patients avec une histoire clinique d'hypersensibilité retardée alors que ces tests sont négatifs chez dix témoins.

Le test de provocation est le seul test diagnostique possible. Il a été positif chez quelques patients avec rash cutané ou fièvre.

Si ce médicament doit être absolument prescrit, l'accoutumance doit être proposée. À titre d'exemple [7] :

- jour 1 : 0,1 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 16 ; 32 ; 50 ; 100 ; 200 mg toutes les 45 minutes, puis 400 mg, 3 h 30 après ;
- jour 2 : 400 mg $\times$ 3.

3. Conclusion

Les réactions d'hypersensibilité immédiates ou retardées sont souvent rapportées sous la forme de cas cliniques ne permettant pas d'avancer dans la détermination d'un consensus de validation des tests cutanés [8]. L'étude de ces quatre patients laisse à penser que la limite de spécificité des IDR à la rifampycine serait à 0,006 mg/ml, une concentration supérieure entraînant une réponse non spécifique. Cette concentration reste à être confirmée par des études ultérieures.

Références

- [1] Buerger, Cherer K, Häusermann, et al. Immediate hypersensitivity to Rifampicin in 3 patients: diagnostic procedure and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:20–26.
- [2] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. 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.
- [3] Azad A, Connely N. Case of rifampicin-induced acute generalized exanthematous-pustulosis. *Intern Med J* 2006;36:619–20.
- [4] Crook MJ. Isoniazid-induced anaphylaxis. *J Clin Pharmacol* 2003;167:1472–7.
- [5] Rebollo S, Sanchez P, Vega JM, et al. Hypersensitivity syndrome from isoniazide with positive patch test. *Contact Dermatitis* 2001;45:306.
- [6] Ribí C, Hauser H. Adverse reaction to pyrazinamide. *Allergy* 2002;57:964–5.
- [7] Matz J, Borish LC, Routes JM, et al. Oral desensitization to rifampicin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:815–7.
- [8] Vervloet D, Pradal M, Birnbaum J, Koeppel MC. *Drug Allergy*. Ed de Condé 2009;57–112.