

Fait clinique

Accoutumance orale rapide au Rifater[®], association fixe de trois antituberculeux majeurs

Rapid desensitization to Rifater[®]

A. Meybeck^a, N. Just^{a,*}, M. Nyunga^a, C. Quaden^a, H. Fallouh^b, B. Wallaert^a

^a Clinique des maladies respiratoires, hôpital Albert-Calmette, 59037 Lille cedex, France

^b Service de pneumologie, centre hospitalier général de Cambrai, 59407 Cambrai cedex, France

Reçu le 13 août 2002 ; accepté le 8 novembre 2002

Résumé

Les réactions d'hypersensibilité aux antituberculeux sont relativement rares, mais lorsqu'elles surviennent, elles induisent des difficultés thérapeutiques. Nous rapportons un cas d'hypersensibilité à deux antituberculeux majeurs, le pyrazinamide et l'isoniazide. Une accoutumance orale rapide au Rifater[®], motivée par l'évolution de la maladie tuberculeuse a été réalisée avec succès, permettant au patient de bénéficier d'un traitement antituberculeux optimal.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis agents are relatively uncommon, but when they occur they result in therapeutic problems. We report a case of hypersensitivity to both isoniazid and pyrazinamide. Rapid oral desensitization to Rifater[®], necessitated by the progression of the patient's tuberculosis, was successfully conducted, allowing the patient to proceed with an optimal anti-tuberculosis regimen.

© 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Mots clés : Antituberculeux ; Hypersensibilité ; Accoutumance

Keywords: Isoniazid; Pyrazinamide; Allergy; Hypersensitivity; Desensitization

1. Introduction

Les réactions allergiques aux antituberculeux sont peu fréquentes puisqu'elles surviennent dans 4 à 5 % des cas [1]. Chez les patients infectés par le VIH, l'incidence de telles réactions atteint néanmoins 25 % [2]. Les réactions d'hypersensibilité conduisent généralement à l'arrêt ou au changement de thérapeutique. Nous rapportons un cas d'hypersensibilité à deux antituberculeux majeurs, le pyrazinamide et l'isoniazide, ayant motivé la réalisation d'une accoutumance au Rifater[®], association de trois antituberculeux majeurs (rifampicine, isoniazide et pyrazinamide).

2. Cas clinique

Mr V., âgé de 47 ans était pris en charge pour un infiltrat radiologique lobaire supérieur droit en décembre 2001. L'examen direct des expectorations à la recherche de bacilles acido-alcool résistants était négatif, mais la culture permettait d'isoler une souche de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistante. La sérologie VIH était négative. Un traitement par éthambutol (1200 mg) et Rifater[®] (5 comprimés), association de rifampicine, d'isoniazide et de pyrazinamide était institué. Moins d'une demi-heure après la première prise, le patient présentait une éruption cutanée maculo-papuleuse motivant l'interruption de l'ensemble du traitement. Une semaine plus tard, la réintroduction des différentes molécules était effectuée en hospitalisation sous surveillance rappro-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : n-just@chru-lille.fr (N. Just).

chée, après mise en place d'une perfusion de sécurité. L'introduction de l'isoniazide à la dose de 300 mg était suivie 1 h après la prise, d'une hypotension, associée à une bradycardie et à une sensation de brûlure au niveau du visage, sans éruption cutanée constatée. Cette symptomatologie atypique faisait davantage évoquer un éventuel malaise vagal. Néanmoins, compte tenu du contexte elle a motivé l'arrêt de l'isoniazide et l'administration d'antihistaminiques et de corticoïdes. Les signes étaient rapidement régressifs. L'administration de rifampicine (600 mg) n'était responsable d'aucune réaction notable. Elle était donc poursuivie et le pyrazinamide (1500 mg) était ajouté. Une heure après la prise de pyrazinamide, une urticaire généralisée était observée motivant l'interruption de cette molécule. Enfin, l'éthambutol (1200 mg) était adjoint à la rifampicine sans induire de réactions d'hypersensibilité. Un contrôle de l'examen cyto-bactériologique de l'expectoration mettait en évidence la présence de bacilles acido-alcool-résistants à l'examen direct. Le patient était alors adressé pour prise en charge thérapeutique. Il était admis en hospitalisation et placé en isolement. L'ensemble du traitement antituberculeux était interrompu afin d'éviter l'émergence de résistances et de permettre un bilan allergologique. Les tests cutanés, en *prick* et pour les formes galéniques injectables en IDR, à l'éthambutol, au pyrazinamide, à l'isoniazide et à la streptomycine étaient négatifs. L'intradermoréaction à la rifampicine était positive au 1/1000 (0,06 mg/l), mais 3 sujets témoins présentaient une réaction similaire, faisant évoquer une réaction irritative. La discordance entre l'anamnèse et la négativité des tests cutanés nous a incité, compte tenu du caractère atypique et réversible des manifestations observées, à réaliser un test de provocation orale à l'isoniazide. Cette procédure était réalisée après obtention du consentement éclairé du patient et mise en place d'une perfusion de sécurité. Une réaction semi-retardée, à type d'urticaire généralisée, était observée 12 h après la prise confortant ainsi le diagnostic d'allergie à l'isoniazide. Concernant le pyrazinamide, le diagnostic d'allergie immédiate à ce médicament était retenu sur les données de l'anamnèse et la chronologie des faits. Compte tenu de l'évolutivité de l'infection tuberculeuse, justifiant la mise en route rapide d'un traitement antituberculeux optimal, une accoutumance aux antituberculeux était débutée. Après obtention du consentement éclairé du patient et la mise en place d'une voie d'abord veineuse et en l'absence de lésions cutanées, des doses progressivement croissantes de Rifater® ont été administrées sous contrôle médical rapproché et à proximité d'une unité de réanimation. Le protocole d'accoutumance est décrit au Tableau 1. Celui-ci était réalisé alors que le patient bénéficiait d'un traitement par hydroxyzine (Atarax®) (25 mg x 2/j). Une éruption érythémateuse prurigineuse du tronc, apparue 3 h après le début du protocole, a rapidement régressée après l'administration de 50 mg d'hydroxyzine. Aucune autre réaction n'a été observée lors de la poursuite du protocole. Le patient a reçu la dose quotidienne requise (5 cp) en une prise, 36 h après le début de l'introduction du Rifater®. La poursuite du

Tableau 1
Protocole d'accoutumance au Rifater® et réactions observées

Heure après le début du protocole	Dose administrée	Dose cumulée journalière	Réactions observées
hr : min			
Jour 0			
0	1/6 cp*	1/6 cp	
0 : 45	1/3 cp	1/2 cp	
1 : 30	1/2 cp	1 cp	
2 : 15	2/3 cp	1 cp 2/3	
3 : 00	1 cp	2 cp 2/3	Erythème du torse
12 : 00	2 cp	4 cp 2/3	
24 : 00	2 cp	6 cp 2/3	
Jour 1			
36 : 00	5 cp	5 cp	

* Un comprimé de Rifater® contient 120 mg de rifampicine, 50 mg d'isoniazide et 30 mg de pyrazinamide.

traitement par Rifater n'a induit aucune manifestation d'hypersensibilité.

3. Discussion

Nous rapportons un cas d'hypersensibilité multiple aux antituberculeux. Notre patient a présenté une réaction allergique immédiate après la première prise d'éthambutol et de Rifater®, association de rifampicine, d'isoniazide et de pyrazinamide. La réintroduction successive de ces différentes molécules a permis d'incriminer le pyrazinamide devant la survenue d'une éruption d'urticaire généralisée typique, 1 h après sa réintroduction. L'isoniazide était également suspectée devant les réactions atypiques observées après sa réintroduction. Si les manifestations observées lors de la réintroduction de la molécule faisait plus évoquer un malaise vagal, le diagnostic d'allergie à l'isoniazide était confirmé par la survenue d'une éruption cutanée semi-retardée typique lors du test de provocation orale. Le diagnostic d'allergie à la rifampicine n'était pas retenu malgré la positivité de l'intradermoréaction au 1/1000. En effet, sa réintroduction n'était suivie d'aucune réaction et la réalisation du test chez 3 témoins induisait une réaction identique à celle observée chez notre patient dans les 3 cas.

Les réactions d'hypersensibilité aux antituberculeux sont observés dans 5 % des cas. La survenue d'une réaction après la première prise du traitement antituberculeux en l'absence de contact antérieur n'évoque pas un mécanisme allergique. Cependant ce cas de figure a déjà été décrit dans la littérature. M. Radal et al. ont rapporté 3 cas d'éruptions cutanées survenues 1/2 h à 1 h après la toute première prise d'une chimiothérapie antituberculeuse et attribuées au pyrazinamide [3]. De telles manifestations doivent donc faire suspecter en premier lieu le pyrazinamide, les autres antituberculeux induisant le plus souvent des réactions d'hypersensibilité après plusieurs jours de traitement.

L'isoniazide est un inhibiteur de l'histaminase. Cette propriété a été impliquée dans la survenue lors d'un apport

alimentaire excessif d'histamine chez certains patients traités par isoniazide d'une sensation de malaise, associant une chaleur cutanée, un flush, des palpitations et des céphalées [4]. Néanmoins, de véritables réactions d'hypersensibilité à type de rash cutané ont été rapportées chez 2 % des patients traités par isoniazide [5].

La négativité des tests cutanés au pyrazinamide comme à l'isoniazide ne remet pas en cause leur implication lors de manifestations d'hypersensibilité au cours d'un traitement antituberculeux. Des tests cutanés négatifs ont en effet été fréquemment rapportés [1]. Ceci peut s'expliquer par l'implication de mécanismes non IgE dépendants ou par une mauvaise sensibilité des tests cutanés tels qu'ils sont couramment réalisés.

Inversement, le diagnostic d'allergie à la rifampicine n'a pas été retenu malgré la positivité de l'intradermoréaction au 1/1000. En effet, sa réintroduction n'a entraîné aucune réaction clinique et la réalisation d'une intradermoréaction chez 3 témoins a induit la même réaction que celle observée chez notre patient. La validité des tests cutanés pour le diagnostic d'allergie à la rifampicine n'est pas clairement établie. C.L. Holland et al. ont réalisé des *prick-tests* à la rifampicine chez 3 patients allergiques [1]. Les auteurs ont utilisé la forme orale diluée dans du sorbital à 70 % aux concentrations de 0,1 mg/ml et 1 mg/ml. Les tests étaient négatifs dans tous les cas. I. Drira et al. ont décrit un cas d'allergie multiple aux antituberculeux, tous les *prick-tests* réalisés étaient positifs, y compris celui à la rifampicine [6]. Ces différents résultats apparaissent donc contradictoires. À notre connaissance, aucun auteur n'a utilisé les tests par intradermoréaction dans le cadre de l'allergie à la rifampicine.

Les réactions d'hypersensibilité aux antituberculeux conduisent le plus souvent à l'éviction de la molécule suspectée. L'accoutumance peut constituer une alternative intéressante, notamment en cas d'allergie à plusieurs antituberculeux. Chez notre patient, l'existence d'une hypersensibilité à deux antituberculeux majeurs et l'évolutivité de l'infection, nécessitant d'instituer un traitement antituberculeux rapidement efficace a motivé la réalisation d'une accoutumance aux antituberculeux. Les données dans la littérature sont rares concernant ces procédures. I. Drira et al. ont rapporté un cas d'accoutumance lente au Rifater[®], menée sur 21 j [6]. Auparavant, C.L. Holland et al. et J. Matz et al. avaient proposé un protocole d'accoutumance rapide, respectivement à l'isoniazide et la rifampicine et à l'éthambutol et la rifampicine [1,7]. Enfin, M. Radal et al., sans avoir établi un protocole d'accoutumance précis, ont réintroduit à dose progressive le pyrazinamide avec succès chez 2 de leurs 3 patients [3]. Nous avons réalisé avec succès une accoutumance rapide au Rifater[®]. Une telle procédure est de réalisation plus simple et plus rapide qu'une accoutumance successive à différents antituberculeux. Elle limite l'émergence de mutants résistants favorisés par l'alternative thérapeutique faisant le plus souvent

appel à des antituberculeux non majeurs. Cependant, la réalisation d'une accoutumance aux antituberculeux se greève fréquemment de manifestations cutanées. Notre patient a reçu durant toute la procédure de l'hydroxyzine. Initialement prescrite à visée anxiolytique, elle a été secondairement augmentée devant l'apparition d'une éruption cutanée au cours de l'accoutumance. L'emploi des antihistaminiques reste controversé au cours des procédures d'accoutumance mais il est fréquent lors de l'accoutumance aux antituberculeux. Plusieurs auteurs ont ainsi utilisé des antihistaminiques, voire des corticoïdes afin de permettre la poursuite du traitement antituberculeux malgré la survenue de réactions d'hypersensibilité. C.L. Holland et al. ont introduit la prednisone (40 mg j⁻¹) devant la persistance d'une hyperthermie au cours d'une accoutumance à l'isoniazide et à la rifampicine [1]. J. Matz et al. ont rapporté 10 cas d'accoutumance à l'éthambutol ou à la rifampicine [7] : la survenue d'un rash cutané chez 4 patients a motivé l'administration d'antihistaminiques et un patient a reçu secondairement des corticoïdes devant la persistance de la symptomatologie. I. Drira a effectué une accoutumance lente au Rifater[®] alors que leur patiente restait sous antihistaminiques [6].

4. Conclusion

L'accoutumance à plusieurs antituberculeux peut être menée avec succès. Nous rapportons à notre connaissance le premier cas d'accoutumance rapide au Rifater[®], association de rifampicine, d'isoniazide et de pyrazinamide. La décision de réaliser une telle procédure implique l'analyse au cas par cas du rapport bénéfice/risque.

Références

- [1] Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest* 1990;98:1518–9.
- [2] Kuaban C, Bercion R, Koula-Shiro S. Current HIV seroprevalence rate and incidence of adverse skin reactions in adults with pulmonary tuberculosis receiving thiacetazone-free antituberculosis treatment in Yaounde, Cameroon. *Cent Afr J Med* 1998;44:34–7.
- [3] Radal M, Jonville-Bera AP, Van-Egrou B, Carré P, Lemarié E, Autret E. Éruption après la première prise d'une chimiothérapie standard antituberculeuse. Penser au pyrazinamide. *Rev Mal Respir* 1998; 15:305–6.
- [4] Urugoda CG. Histamine poisoning in tuberculous patients after ingestion of tuna fish. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:157–9.
- [5] Patel AM, McKeon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug safety* 1995;12:1–25.
- [6] Drira I, Souissi R, Dakhalaoui R, Jeguirim MS, Chebbi ML. Désensibilisation orale aux anti-tuberculeux. *Rev Pneumol Clin* 1997;53: 104–6.
- [7] 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.