JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY
© 2011 JFVP. *www.jfvpulm.com. Print: ISSN 2264-7899. Online: ISSN 2264-0754*

J Func Vent Pulm 2011; 5(2): 1-94
DOI: 10.12699/jfvp.2.5.2011.4

REVUE GENERALE

Les manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux: épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir

Hypersensitivity reactions to antituberculosis therapy: epidemiology, mechanism and patient management

R. Bouchentouf, Z. Yasser, A. Benjelloune, M. A. Aitbenasser

Service de Pneumologie de l'Hôpital Militaire Avicenne. Marrakech. Maroc

SUMMARY

Tuberculosis is a major problem of public health in the worldwide, particularly in developing countries. Tuberculosis is a infectious disease but it is curable with anti-tuberculosis drugs. However, treatment with anti-tuberculosis exposes patients to the occurrence of adverse immunological reactions such as hypersensitivity.

Despite its low prevalence (5%), the allergy of anti-tuberculosis drugs makes a real problem for the treatment, particularly since the forte coming of multidrug-resistant tuberculosis. Anti-tuberculosis drug allergy (or hypersensitivity) may be seen in any principal drugs. However, the mechanism of this event is multiple and complex. Anti-tuberculosis drugs might induce skin, blood or general allergic manifestation, occurring preferably in the first two months of treatment. The diagnosis of drug hypersensitivity is now well codified. It is mainly based on the history and clinical examination, and allergy tests.

Hypersensitivity reactions with anti-tuberculosis drugs lead to interrupt the treatment and wait until the disappearance of clinical adverse signs to reintroduce the treatment. The anti-tuberculosis drugs responsible of allergic manifestation must be identified in order to induce , if possible, an immune-tolerance (desensitization) permitting to the resumption of tuberculosis treatment. Close monitoring of patients under tuberculosis treatment is required to detect the onset of allergic reaction.

KEYWORDS: Tuberculosis, antituberculous therapy, allergy, desensitization

RESUME

La tuberculose représente un problème majeur de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement. Il s'agit d'une maladie infectieuse et curable grâce au traitement antituberculeux. Cependant, le traitement antituberculeux expose à la survenue d'effets secondaires tels que les réactions immunologiques d'hypersensibilité.

Malgré sa faible prévalence (5%), l'allergie aux antituberculeux pose un réel problème de prise en charge, notamment depuis l'avènement des tuberculoses multirésistantes. Elle concerne tous les antituberculeux majeurs dont le mécanisme est multiple et complexe. Les antituberculeux peuvent induire des allergies cutanées, hématologiques ou générales, survenant de préférence dans les deux premiers mois de traitement. Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est actuellement bien codifié. Il repose essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques et le bilan allergologique.

Les réactions d'hypersensibilité aux antituberculeux conduisent à arrêter le traitement jusqu'à disparition des signes cliniques. Les antituberculeux responsables doivent être identifiés afin, si possible, induire une immunotolérance permettant une reprise du traitement antituberculeux. Une surveillance étroite des malades sous antituberculeux est nécessaire pour détecter l'apparition des réactions allergiques.

MOTS CLES: Tuberculose, traitement antituberculeux, allergie, désensibilisation

Auteur correspondant: **Dr Rachid BOUCHENTOUF. Service de Pneumologie de l'Hôpital Militaire Avicenne. Maroc**
E-mail: bouchentouf_rachid@yahoo.fr

INTRODUCTION

La tuberculose représente un problème de santé publique à travers le monde. C'est une maladie infectieuse devenue actuellement curable sous réserve d'un traitement bien conduit et prolongé associant plusieurs antituberculeux.

Néanmoins, ce traitement expose à la survenue d' effets secondaires, parmi ces effets, les réactions immunologiques d'hypersensibilité.

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

EPIDEMIOLOGIE

L'allergie aux antituberculeux est relativement rare (environ 5 %) [1]. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital. Sa reconnaissance est indispensable, afin de pouvoir traiter efficacement la tuberculose. Chez les patients infectés par le VIH, l'incidence de telles réactions atteint néanmoins 25 % [2].

Elle concerne tous les antituberculeux majeurs avec par ordre de fréquence le pyrazinamide, puis la streptomycine, l'éthambutol, la rifampicine et l' isoniazide *(Tableau 1).*

MECANISME

Les mécanismes en cause de l'allergie médicamenteuse sont multiples et complexes. Les antituberculeux peuvent induire des réactions d'hypersensibilité de type I à IV, selon la classification de Gell et Coombs.

• Type I: anaphylaxie ou encore hypersensibilité immédiate.
• Type II: hypersensibilité cytotoxique.
• Type III: hypersensibilité semi retardée.
• Type IV: hypersensibilité retardée.

Facteurs prédisposant
Certains facteurs de risque ont été incriminés dans la genèse de l'allergie aux antituberculeux:

• L'âge: du fait de modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez les sujets âgés [3].
• Le Sexe: Ormerod et Horsfield [4] ont montré que des réactions significativement plus fréquentes ont été observées chez les femmes comparées aux hommes.
• Facteur génétique: Covic et al. rapportent que la prédisposition génétique pourrait constituer un facteur potentiel important dans l'allergie médicamenteuse [5].
• Terrain immunodéprimé: les patients immunodéprimés sont plus à risque de développer des manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux [2].
• La voie d'administration: la voie parentérale est la plus immunogène et entraîne toujours des réactions plus violentes que la voie orale [6].
• Le traitement intermittent, et la répétition des administrations exposent à la survenue de manifestations immuno-allergiques.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les antituberculeux peuvent induire des allergies cutanées, hématologiques ou générales, survenant de préférence dans les deux premiers mois de traitement.

Les réactions cutanées peuvent aller du rash morbilliforme aux toxidermies (épidermolyse, réaction de Steven Johnson).

Les manifestations anaphylactiques avec fièvre sont attribuées à la rifampicine. Elles sont souvent observées au cours des traitements intermittents, d'interruptions du traitement ou à l'occasion d'une reprise thérapeutique.

Les réactions hématologiques allant de la thrombopénie à la pancytopénie ont été décrites, relèvent de mécanisme toxique ou immuno-allergique.

TABLEAU 1 Fréquence des allergies aux antituberculeux [1]

Série	Effectif	Sujets présentant s une réaction allergique (%)	Réactions allergiques parmi les effets indésirables (%)
Duth et al. (1983)	814	5 ,6	54,7
Combs et al. (1990)	1062	1	15,6
Ormerod et Horsfield (1996)	1317	2,4	47,7
Fekih et al. (2008)	2279	1,3	11,1

La thrombopénie immuno-allergique est un accident rare mais grave qui peut être observé avec tous les antituberculeux et plus fréquemment, la rifampicine [7].

La néphropathie tubulointerstitielle immunoallergique responsable d'insuffisance rénale aigue, a été décrite avec la rifampicine. L'évolution est favorable spontanément ou après une épuration extrarénale [8].

L'atteinte hépatique pourrait être immunoallergique mais elle est plus souvent toxique.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est actuellement bien codifié. Il repose essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques et le bilan allergologique.

Le diagnostic d'allergie médicamenteuse est confirmé soit par les tests cutanés et/ou les tests biologiques et/ou les tests de provocation spécifique selon la gravité des manifestations cliniques ou la connaissance de la réactivité de la molécule.

On approche le diagnostic grâce à des critères d' imputabilité intrinsèque et extrinsèque.

La mise en évidence de la réaction allergique de type I (IgE dépendante) nécessite des tests cutanés, le plus souvent fait en unité de soins intensifs, si possible avec les formes injectables, en prick ou scratch tests, puis en cas de négativité en intradermoréaction.

Dans le cas du pyrazinamide ou il n'existe pas de forme injectable. Le diagnostic repose alors sur la régression de la symptomatologie lors de sa suppression, et sur la reproductibilité des réactions lors de sa réintroduction.

LES ANTITUBERCULEUX MAJEURS

Rifampicine

Découvert en 1969, cet anti bacillaire majeur est souvent bien toléré. Les effets secondaires par mécanisme immuno-allergique sont rares et s' observent essentiellement lors du traitement discontinu ou à forte dose.

La plus fréquente des réactions secondaires est le syndrome pseudo grippal qui est favorisé par le traitement intermittent. Selon Tan et al., la rifampicine était responsable de 1,2 % des lésions érythémateuses et éruption urticarienne [9].

Les manifestations cutanés sévères telles que le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, la pustulose exanthématique généralisée, ont été rapportées [10].

La rifampicine peut induire une thrombopénie immuno-allergique, cet effet se voit essentiellement chez les sujets sensibilisés [11]. Egalement la rifampicine peut induire une néphropathie tubulo interstitielle conduisant à l'insuffisance rénale aigue oligoanurique.

Isoniazide

Matz et al. rapportent dans leur série que l'isoniazide était responsable de 2 % des éruptions urticariennes [12].

Les autres manifestations cutanées de même que l'anaphylaxie sont rares et comparables à celles observées avec la rifampicine [13].

Pyrazinamide

Il représente l'antituberculeux le plus souvent impliqué dans la survenue de réactions secondaires immuno-allergique. Tan et al. ont relevé 5,4 % d' effets cutanés dus aux antituberculeux ; ils étaient imputables au pyrazinamide dans 2,4 % des cas [9]. Il s'agit principalement de rash cutané .

L'Ethambutol

C'est l'antituberculeux qui est le mieux toléré en dehors des atteintes oculaires. Les réactions cutanées imputables à l'éthambutol dans 1,4% dans la série de Tan [9], lésions comparables à celles décrites pour les autres antituberculeux sont les plus fréquentes: prurit, rash cutanés plus souvent, avec possibilité de Stevens-Johnson.

D'autres manifestations allergiques ont été rarement décrites dans la littérature, il s'agit de l'infiltration pulmonaire à éosinophiles associée à une éruption cutanée et une éosinophilie sanguine, avec épreuve de réintroduction positive à l'éthambutol [14].

Streptomycine

Tan et al rapportait dans leur série que la streptomycine était responsable dans 1,4 %, des éruptions urticariennes dues aux antituberculeux.

Des dermatoses sévères peuvent être observées avec cet antituberculeux, comme le syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell. Bien qu'il soit exceptionnel [15].

PRISE EN CHARGE

Les réactions d'hypersensibilité aux antituberculeux conduisent à arrêter le traitement jusqu'à disparition

des signes cliniques, et par la suite, il faut identifier le médicament incriminé en introduisant le moins suspect à faibles doses et sous surveillance, en milieu hospitalier.

En pratique, on doit commencer par les médicaments les plus actifs l'isoniazide sera administré comme suit, et s'il n'y a pas de réaction on introduit la rifampicine avec la même procédure *(Tableau 2)*. Si le médicament responsable est le pyrazinamide, l'éthambutol ou la streptomycine, le traitement antituberculeux peut reprendre sans ce principe actif que l'on remplacera si possible par un autre médicament. Il arrive qu'il soit nécessaire de prolonger le schéma thérapeutique.

L'existence d'une hypersensibilité à deux antituberculeux majeurs isoniazide et la rifampicine et en cas d'évolutivité de l'infection, nécessitant d'instituer un traitement antituberculeux rapidement efficace, la réalisation d'une accoutumance aux antituberculeux s'impose.

La désensibilisation: consiste à l'introduction de une dose croissante d'antituberculeux pour obtenir une tolérance temporaire vis-à-vis le médicament responsable d'hypersensibilité.

De nombreux protocoles de désensibilisation à divers médicaments antituberculeux ont donc été déjà publiés [17, 18,19]. Meybeck et al. rapportent un protocole de désensibilisation au Rifater en un jour et soulignent que cette procédure avec trois médicaments antituberculeux est plus simple et plus rapide que la désensibilisation successive à une variété de médicaments suspects *(Tableau 3)* [20].

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. Il ne faut cependant tenter une désensibilisation chez les malades TB-VIH à cause du risque élevé de forte toxicité.

CONCLUSION

La survenue d'une manifestation d'hypersensibilité malgré sa rareté pose un problème diagnostique mais aussi thérapeutique. Une surveillance étroite des malades sous antituberculeux est nécessaire pour détecter l'apparition de réaction allergique. Les antituberculeux responsables doivent être identifiés afin, si possible, induire une immunotolérance permettant une reprise du traitement antituberculeux.

TABLEAU 2 Identification des antibacillaires en cas d'hypersensibilité [16]

Médicament suspect	1er jour	2ème et 3ème jour	4ème jour et la suite
Isoniazide	50 mg	150 mg	300 mg
Rifampicine	75 mg	150 mg	300 mg
Pyrazinamide	250 mg	500 mg	1 g
Ethambutol	100 mg	200 mg	400 mg
Streptomycine	0.125 g	0.250 g	0.50 g

TABLEAU 3 Protocole d'accoutumance au Rifater [20]

Heure après le début du protocole (heur : minute)	Dose administrée	Dose cumulée journalière	Réactions observées
J0			
0 : 00	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	
J1			
36 : 00	5 cp	5 cp	

1 comprimé de Rifater ® contient 120 mg de rifampicine, 50 mg d'isoniazide et 30 mg de pyrazinamide; cp: comprimé.

CONFLIT D'INTERETS

Aucun.

REFERENCES

1. Fekih L, Fenniche S, Boussoffara L, et al. Manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 673-678.
2. Bévilacqua S, Rabaud C, May T.HIV-tuberculosis coinfection. *Ann Med Intern* 2000; 153: 113- 8.
3. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S634-7.
4. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 7-42.5.
5. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1 998; 13: 924-9.
6. Bousquet J. Accidents médicamenteux d'origine immunologique. *Rev Prat* 1995; 45:1145-8.
7. Lee CH, Lee CJ. Thrombocytopenia: a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 1989; 96: 202-3.
8. Pelaez E, Rodriguez JC, Cigarran S, Pereira A. Acute renal failure caused by two single doses of rifampicin with a year of interval. *Nephron* 1993; 64: 152.
9. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drugs. *Med J Malaysia* 2007; 62:143-6.
10. Azad A, Connely N. Case of rifampicin-induced acute generalized exanthematous- pustulosis. *Intern Med J* 2006; 36: 619-20.
11. Lee CH, Lee CJ. Thrombocytopenia: a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 1989; 96: 202-3.
12. Matz T, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampicin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 815 -7.
13. Crook MJ. Isoniazid-induced anaphylaxis. *J Clin Pharmacol* 2003;167:1472-7.
14. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995; 8: 866-8.
15. Goldin HM, Schweitzer WJ, Bronson DM. Rifampicin and exfoliative dermatitis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 78.
16. Guide de la lutte antituberculeuse au Maroc. Edition Avril 2011 ;61-63.
17. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory A. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest* 1990; 98: 1518-9.
18. Ben Mirad S, Dridi A, Daghfous H, Merai S, Tritar F, Djenayah F. Rapid desensitization with ripampicin syrops. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*2005; 45:88-90.
19. Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. Allergy 2003; 58:540-1.
20. Meybeck A, Just N, Nyunga M, Quaden C, Fallouh H, Wallaert B. Rapid desensitization to Rifater1. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003; 43: 125-7.