



Journal Homepage: -[www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/16405

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/16405>



### RESEARCH ARTICLE

#### REACTION IMMUNOALLERGIQUE A L'ETHAMBUTOL : A PROPOS DE 2 CAS

F. Ait Ahmed, N. Elkhamlichi, M. Aharmim, R. Zahraoui, M. Soualhi and J.E Bourkadi

Service de Pneumo-Phtisiologie, Hôpital Myyoussef, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 10 January 2023

Final Accepted: 14 February 2023

Published: March 2023

##### Key words:-

Tuberculose, Traitement Antibacillaire,  
Réaction Immunoallergique,  
Ethambutol, Désensibilisation

#### Abstract

La tuberculose représente un problème majeur de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement. La stratégie thérapeutique est bien standardisée et fait appel à 4 antibiotiques majeurs : L'Isoniazide (H), la Rifampicine (R), la Pyrazinamide (Z) et l'Ethambutol (E). D'autres médicaments peuvent être utilisés en cas de tuberculose multi-résistante ou ultra-résistante ou en cas d'intolérance aux médicaments usuels. Ces médicaments peuvent induire de nombreux effets indésirables, parmi lesquels les réactions immunoallergiques qui surviennent dans 5% des cas et pose un réel problème de prise en charge. Tous les antituberculeux majeurs sont concernés, avec par ordre de fréquence la Rifampicine, la Pyrazinamide, l'Isoniazide et l'Ethambutol. Cette réaction allergique peut se manifester par des signes cutanés, hématologiques ou généraux, durant les deux premiers mois du traitement. En fonction du degré de gravité des réactions allergiques, certaines peuvent aboutir à un arrêt du traitement, les antituberculeux responsables doivent être identifiés afin, si possible, induire une immunotolérance permettant une reprise du traitement en cause. L'Ethambutol est l'antibacillaire le mieux toléré en dehors des atteintes oculaires, les lésions cutanées les plus fréquentes sont comparables à celles décrites pour les autres antituberculeux, il peut s'agir d'un prurit, un rash cutané le plus souvent, avec possibilité de forme grave notamment le Syndrome de Stevens-Johnson. La désensibilisation au traitement antibacillaire consiste à induire une tolérance temporaire aux médicaments responsables de la réaction immunoallergique en introduisant des doses croissantes de la molécule en question sur une courte période de temps jusqu'à ce que la dose cumulative thérapeutique soit atteinte et tolérée. Nous rapportons 2 cas de réactions immunoallergiques à l'Ethambutol colligés au service de Pneumo-phtisiologie de l'Hôpital Moulay Youssef, centre hospitalier Ibn Sina de Rabat, Maroc. Un protocole de désensibilisation à la molécule responsable a été instauré chez l'une de nos patientes mais arrêté devant la réapparition des mêmes lésions cutanées à la dose de 15 mg, notre 2<sup>ème</sup> patiente présentait une forme de tuberculose paucibacillaire, nous avons décidé d'arrêter définitivement l'Ethambutol pour les deux patientes et de prolonger le traitement de 3 mois selon le schéma 2RHZ/7RH.

Copy Right, IJAR, 2023., All rights reserved.

**Corresponding Author:- F. Ait Ahmed**

Address:-Service de Pneumo-Phtisiologie, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc.

---

**Introduction:-**

La tuberculose représente un problème majeur de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement.

Le traitement de la tuberculose est bien standardisé et fait appel à 4 antibiotiques majeurs : L'Isoniazide (H), la Rifampicine (R), la Pyrazinamide (Z) et l'Ethambutol (E).

Ce traitement peut induire de nombreux effets indésirables parmi lesquels les réactions immunoallergiques.

L'allergie aux antituberculeux, malgré sa faible prévalence (5%) [1], pose un réel problème de prise en charge. Tous les antituberculeux majeurs sont concernés, et les mécanismes sont multiples et complexes. Elle se manifeste principalement par des signes cutanés, hématologiques ou généraux, le plus souvent durant les deux premiers mois du traitement.

Certaines réactions allergiques aux antituberculeux peuvent conduire à un arrêt définitif du traitement. Le(s) médicament(s) responsable(s) doit être identifié afin, si possible, d'induire une immunotolérance permettant une reprise du traitement en cause.

Nous rapportons 2 cas de réaction immunoallergique à l'Ethambutol colligés au service de pneumo-physiologie de l'Hôpital Moulay Youssef, centre hospitalier Ibn Sina, Rabat, Maroc.

**Patient ET Observation:****Cas 1**

Patiente âgée de 30 ans, qui présente une maladie rétrovirale récemment diagnostiquée sous traitement antirétroviral, suivie pour tuberculose pulmonaire confirmée bactériologiquement mise sous traitement antibacillaire associant l'Ethambutol, la Rifampicine, l'Isoniazide, et laPyrazinamide.

Au 15 ème jour du traitement, la patiente a présenté une urticaire généralisée (Figure 1) avec œdème du visage sans adénopathies périphériques ni atteinte viscérale ou fièvre, non améliorée sous traitement antihistaminique, motivant l'arrêt du traitement.

Après la régression des lésions, la patiente a été hospitalisée pour réintroduction du traitement antibacillaire.

Le protocole de réintroduction réalisé dans notre formation vise à réintroduire les médicaments un par un sur 3 jours en commençant par celui le moins incriminé.

Puisque la réaction allergique n'était pas grave (tableau 1), nous avons procédé à une réintroduction progressive desantibacillaires, en commençant par l'Ethambutol suivi par la Pyrazinamide puis l'Isoniazide et enfin la Rifampicine.

Dès la réintroduction de l'Ethambutol à la dose de 400 mg, la patientea présenté un prurit généralisé avec rougeur du visage. La décision était de continuer la réintroduction progressive des autres antituberculeux, qui s'est déroulée sans incident et de faire une induction de tolérance à l'Ethambutol (selon le protocole décrit dans la figure2).

L'induction de tolérance a été marquée par la reproduction de la même symptomatologie à la dose de 15 mg, nous avons décidé d'arrêter définitivement l'ETB et de mettre la patiente sous le régime de 2 mois de RHZ et 7 mois de RH.

**Cas 2**

Patiente âgée de 41 ans, elle a été traitée pour une tuberculose péritonéale par l'association de l'E, laR, l'I et la Z. Au 20 ème jour du traitement, elle a présenté des lésions érythémateuses prurigineuses généralisées (Figure 3) avec œdème du visage et un syndrome pseudo grippal sans fièvre ni atteinte viscérale ou ganglionnaire, motivant l'arrêt du traitement pendant une semaine jusqu'à régression des lésions.

Après régression des lésions et devant la non gravité de la réaction immunoallergique, la réintroduction a été faite de façon dissociée, avec des doses progressives sur 3 jours selon le même schéma précédent. Dès la réintroduction de l'Ethambutol notre patiente a reproduit la même symptomatologie.

Devant l'échec de l'induction de la tolérance, nous avons décidé d'arrêter définitivement l'ETB, de continuer la réintroduction des autres molécules et de prolonger le traitement de 3 mois selon le schéma de 2 mois de RHZ et 7 mois de RH.

### **Discussion:-**

Le traitement de la tuberculose est bien codifié. Il repose sur 4 antibacillaires majeurs de première ligne pendant six mois, en l'absence de résistance bactérienne. L'allergie aux antituberculeux majeurs est peu fréquente (environ 5 %), elle est de l'ordre de 25% chez HIV [1]. Elle concerne tous les antituberculeux majeurs avec par ordre de fréquence la Rifampicine, la Pyrazinamide, l'Isoniazide et l'Ethambutol [2].

Des réactions allergiques relevant de l'hypersensibilité immédiate à type d'urticaire et/ou œdème de Quincke, voire choc anaphylactique (tableau 1), peuvent apparaître dans les 30 minutes qui suivent la prise médicamenteuse conduisent en cas de gravité à l'arrêt du traitement.

Les réactions d'hypersensibilités aux antibacillaires conduisent à arrêter tous les médicaments jusqu'à disparition des signes cliniques, et par la suite faire une réintroduction en commençant par le moins suspect à faible dose progressive sous surveillance en milieu hospitalier, afin d'identifier le médicament incriminé.

L'Ethambutol est l'antituberculeux le mieux toléré en dehors des atteintes oculaires. Les réactions cutanées imputables à cette molécule sont de l'ordre de 1.4% dans la série de Tan[3]. Les lésions cutanées les plus fréquentes sont comparables à celles décrites pour les autres antituberculeux, il peut s'agir d'un prurit, un rash cutané le plus souvent, avec possibilité de forme grave notamment le Syndrome de Stevens-Johnson. L'infiltration pulmonaire à éosinophiles associée à une éruption cutanée et une éosinophilie sanguine sont rarement décrites dans la littérature.

Dans le cas de nos deux patientes, les manifestations allergiques étaient représentées par une urticaire généralisée, œdème du visage, des lésions érythémateuses prurigineuses généralisées et un syndrome pseudo grippal sans éosinophilie sanguine. Ces manifestations sont attribuées à l'Ethambutol suite à la positivité de l'épreuve de réintroduction.

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est actuellement bien codifié, il repose essentiellement sur un interrogatoire minutieux afin de préciser le mode de début, la chronologie de survenue des symptômes, un contact antérieur avec la molécule en cause, le délai d'apparition après la dernière prise, la présence de signes de gravité et également sur la réalisation d'un bilan allergologique [4-5] qui sera conduit en milieu spécialisé afin d'identifier le médicament en cause.

Devant la difficulté de réaliser des prickstest dû au manque de standardisation de seuil de positivité, on procède directement à un test de provocation oral (TPO).

Le diagnostic d'imputabilité est établi après la réapparition de la même symptomatologie, le dernier médicament introduit ayant reproduit la même symptomatologie allergique, est considéré comme responsable.

Cependant devant des réactions allergiques graves, l'arrêt définitif du médicament fortement suspecté est conseillé surtout si le patient présente une forme pauci bacillaire non étendue.

Certains examens biologiques peuvent orienter vers un mécanisme immunologique, notamment la tryptase et l'histamine [6]. Les IgE spécifiques dirigés contre la Rifampicine sont détectées par immuno CAP Phadia mais leur dosage n'est pas commercialisé [7], les IgE spécifiques de l'Isoniazide sont rarement isolées, une seule étude [7] a permis de les détecter, cependant les IgE spécifiques de la Pyrazinamide et de l'Ethambutol n'ont jamais été démontrés.

Les tests cutanés (Prick test et intradermiques) sont réalisés en milieu spécialisé 4 à 6 semaines après la réaction [8]. Mais dans notre contexte l'urgence de commencer le traitement ne nous permet pas de respecter ce délai. 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.

L'Ethambutol permet dans la plupart des cas d'avoir une réponse positive aux tests cutanés, et d'affirmer l'imputabilité de l'antibiotique.

L'induction de la tolérance au traitement antibacillaire consiste à induire une tolérance temporaire au médicament responsable de la réaction immunoallergique en introduisant des doses croissantes de la molécule en question sur une courte période de temps jusqu'à ce que la dose cumulative thérapeutique soit atteinte et tolérée.

De nombreux protocoles de désensibilisation pour les différents médicaments antituberculeux ont été déjà publiés [9, 10, 11]. 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 [12].

Le protocole d'accoutumance réalisé à l'Hôpital Moulay Youssef est un protocole rapide qui consiste à administrer le 1/1000 de la dose thérapeutique de chaque médicament antibacillaire avec doublement de la dose chaque 30 min jusqu'à atteindre la dose thérapeutique avec surveillance étroite des signes cliniques, de la tension artérielle, du pouls, et de la fonction respiratoire pendant toute la durée de l'accoutumance.

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. Cependant Il faut prendre en considération le risque élevé de toxicité en cas de désensibilisation chez les patients atteints de VIH.

### **Conclusion:-**

Les réactions allergiques aux antibacillaires malgré leur rareté, posent un réel problème diagnostique et thérapeutique nécessitant parfois l'arrêt et la modification du traitement, une surveillance étroite des patients sous traitement antibacillaire est recommandée afin de détecter et prendre en charge une réaction allergique, l'antituberculeux responsable doit être identifié afin, si possible, d'induire une accoutumance de l'organisme vis-à-vis de la molécule en cause.



**Figure 1:-** Urticaire au niveau des 2 jambes après prise du traitement antibacillaire.



**Figure 3:-** Lésions érythémateuses prurigineuses après réintroduction de l'ETB.

Grade	Symptoms
<b>I</b>	<b>Signes cutanéomuqueux</b> : érythème étendu, urticaire localisée ou étendue, avec ou sans angioœdème.
<b>II</b>	<b>Atteinte multiviscérale modérée</b> : signes cutanéomuqueux, hypotension artérielle, tachycardie, toux, dyspnée, sibilants, signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée...).
<b>III</b>	<b>Atteinte mono ou multiviscérale grave</b> : collapsus cardiovasculaire, tachycardie, troubles du rythme cardiaque, bronchospasme, signes digestifs. <b>Formes particulièrement graves</b> : les signes cutanéomuqueux peuvent être initialement absents et apparaître au moment de la restauration hémodynamique ; – une bradycardie peut être observée.
<b>IV</b>	<b>Arrêt cardiaque</b>

**Tableau 1:-** La classification de Ring et Messmer des réactions l'hypersensibilité immédiate en fonction de leur gravité [13].



**Figure 2:-** Protocole de désensibilisation à l'ETB réalisé chez notre patiente (Poids : 72 Kg).

### Références:-

- [1]Purozyigit LP, Galerac , Defrance C, Kilicaslan Z, Demoly P. Allergie aux antituberculeux, une solution thérapeutique pragmatique: la désensibilisation au rifater. Revue française d'allergologie. 2011;51(4):446–448.
- [2] Les accoutumances médicamenteuses Tolerance to medicines L. Imbart-Comte, P. Demoly \* Service d'exploration des allergies, maladies respiratoires, Inserm U454, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, CHU de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France
- [3] -Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drug PMID: 18705448
- [4].Demoly P, Hillaire-buys D, Raison-peyron N, et al. Comprendre les allergies médicamenteuses. Médecine/Sciences. 2003;19(3):327–36. [PubMed]
- [5]PascalDemoly, N. Franklin Adkinson, Knut Brockow, Mariana Castells, Anca M. Chiriac, Paul A. Greenberger, David A. Khan, David M. Lang, Hae-Sim Park, Werner Pichler, Mario Sanchez-Borges, Tetsuo Shiohara, Bernard Yu-Hor Thong. Allergy2014; 69: 420–437
- [6]Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. Rev Fr AllergoImmunol Clin. 2004;44:450–5 [30]. Birnbaum J. Réactions aux antituberculeux : prise en charge allergologique, à propos de quatre cas. Rev Fr Allergol2010;50:32-5
- [7]Birnbaum J. Réactions aux antituberculeux : prise en charge allergologique, à propos de quatre cas. Rev Fr Allergol2010;50:32-5.
- [8]Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. J Allergy ClinImmunol2006;117:466–468

- [09]. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory A. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. Chest 1990; 98: 1518-9.
- [10]. Ben Mirad S, Dridi A, Daghfous H, Merai S, Tritar F, Djenayah F. Rapid desensitization with rifampicin syrup. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2005; 45:88-90.
- [11] Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. Allergy 2003; 58:540-1.
- [12] .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.
- [13] L'anaphylaxie : de la physiopathologie au traitement, Anaphylaxis: From pathophysiology to treatment S. Lefèvre,\*,b, P.-M. Mertesc, G. Kanny **10.1016/j.jeurea.2015.03.009.**