

Prise en charge d'un rash chez un patient sous traitement antituberculeux

Sophie Cuerrier

Introduction

Durant le traitement d'une tuberculose, un rash ou une éruption cutanée peuvent apparaître. L'identification de l'agent responsable s'avère difficile, car tous les antituberculeux indiqués en 1^{re} ligne de traitement peuvent en causer. Un aperçu du profil d'effets indésirables cutanés propre à chacun des agents sera présenté ainsi que la conduite à adopter.

Antituberculeux

Isoniazide

Chez moins de 2 % des patients, la prise d'isoniazide est accompagnée d'un rash ou d'éruptions cutanées¹. Le rash peut également se présenter dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité associée à une fièvre et à une anémie hémolytique^{1,4}. Cette réaction d'hypersensibilité apparaît généralement après trois à sept semaines de traitement et peut mener à un syndrome de Stevens-Johnson³.

Rifampine

Moins de 5 % des patients sous la rifampine présentent de la rougeur et du prurit, avec ou sans rash. Cette réaction, le plus souvent localisée au visage et au cuir chevelu, peut se manifester après la première dose. Il ne s'agit pas d'une réaction d'hypersensibilité^{1,2,5}. La prise de la rifampine a également été associée à un rash avec pétéchies et thrombocytopenie et doit alors être cessée². Chez 0,07 à 0,3 % des patients, une réaction d'hypersensibilité ressemblant à une grippe et parfois accompagnée de prurit, d'éruptions cutanées et d'un syndrome de Stevens-Johnson va nécessiter l'arrêt du traitement^{1,2,4,5}.

Éthambutol

L'éthambutol entraîne des dermatites, un rash ou de l'urticaire chez 0,5 % des patients^{1,2,4}. Les réactions d'hypersensibilité sont rares^{1,4}.

Pyrazinamide

La prise de pyrazinamide peut entraîner de la photosensibilité et des éruptions cutanées^{1,2,4}.

Recommandations

Les lignes directrices du traitement de la tuberculose de l'Organisation mondiale de la santé en 2003 incluent le rash associé à la prise d'antituberculeux. Lors de prurit, la poursuite des antituberculeux et l'ajout d'un traitement symptomatique sont suggérés. Cependant, il est recommandé de cesser tous les antituberculeux si le patient présente une éruption cutanée. Après la résolution de cette éruption, une réintroduction des antituberculeux pourra

être envisagée. On suggère de recommencer d'abord l'isoniazide, car cet agent serait le moins susceptible de provoquer cette réaction cutanée. L'isoniazide pourra être débuté à dose faible puis les doses pourront être augmentées graduellement sur trois jours⁶. Dans les recommandations de 1997, un schéma de réintroduction était proposé (Tableau I)⁷.

Tableau I. Réintroduction des antituberculeux après un rash ou une réaction cutanée⁷

Ordre de réintroduction	Médicament	Doses		
		Jour 1	Jour 2	Jour 3
1	Isoniazide	50 mg	300 mg	300 mg
2	Rifampine	75 mg	300 mg	Dose totale
3	Pyrazinamide	250 mg	1000 mg	Dose totale
4	Éthambutol	100 mg	500 mg	Dose totale

Cette méthode de réintroduction n'augmenterait pas le risque de résistance aux antituberculeux. Si l'éruption cutanée se reproduit, le dernier agent ajouté devra être cessé et ne plus être recommencé. Lorsque l'agent responsable est la pyrazinamide ou l'éthambutol, il est préférable de le remplacer et de considérer une prolongation de la thérapie antituberculeuse⁶.

Les recommandations américaines de 2003 sont semblables. Lorsque le rash est mineur, des antihistaminiques peuvent être débutés sans que les antituberculeux soient cessés. L'arrêt des antituberculeux s'impose lors d'un rash érythémateux généralisé avec ou sans fièvre ou atteinte des muqueuses. Après la résolution du rash, on pourra procéder de manière similaire à celle de l'Organisation mondiale de la santé, en commençant un antituberculeux aux deux à trois jours et en augmentant graduellement les doses sur deux à trois jours. Toutefois, la rifampine est le premier agent à être réintroduit, selon les recommandations américaines, car il s'agit du plus important et qui serait le moins impliqué dans les éruptions cutanées. Ensuite, l'isoniazide, puis l'éthambutol ou la pyrazinamide peuvent être débutés. Après trois agents, on peut ne pas ajouter le quatrième antituberculeux, selon la présentation du rash et la nécessité de cet agent à la thérapie. Les régimes antituberculeux suggérés lorsque l'agent causal est la rifampine ou l'isoniazide sont les mêmes que ceux recommandés en présence d'une résistance à ces mêmes agents².

Sophie Cuerrier, B. Sc. Pharm., est candidate à la maîtrise ès Sciences en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde : Il faut individualiser la posologie d'ALTACE (ramipril). Au moment de commencer le traitement, il faut tenir compte des médicaments que prend déjà le patient et de sa tension artérielle avant le traitement. On doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, généralement en milieu hospitalier, de 3 à 10 jours après un infarctus aigu du myocarde, si le patient est stable sur le plan hémodynamique et qu'il présente des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. On recommande de commencer le traitement par une posologie de 2,5 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, soit une prise le matin et une le soir. Si le patient tolère bien cette posologie, on peut l'augmenter en la doublant tous les 1 à 3 jours, selon la réaction du patient. La dose quotidienne maximale d'ALTACE ne devrait pas dépasser 5 mg, 2 fois par jour. Après avoir administré la première dose d'ALTACE, on doit surveiller le patient pendant au moins deux heures et ensuite jusqu'à ce que la tension artérielle soit demeurée stable pendant au moins une heure. Si cette posologie entraîne de l'hypotension chez le patient, on recommande de diminuer la dose à 1,25 mg, 2 fois par jour, lorsque l'hypotension aura été traitée adéquatement (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). Les patients qui ont connu un déficit sodique ou hydrique et ceux qui ont reçu des diurétiques présentent un risque accru d'hypotension (voir la section MISES EN GARDE – Hypotension). On peut observer une chute excessive de la tension artérielle, surtout dans les cas suivants : après l'administration de la première dose d'ALTACE lors de chaque ajustement posologique, après chaque première augmentation de la dose d'ALTACE, après l'administration de la première dose d'un traitement concomitant avec un diurétique ou après avoir augmenté la dose d'un diurétique administré en association. Si la situation le permet, la dose de tout traitement concomitant avec un diurétique devrait être réduite, ce qui peut diminuer le risque d'hypotension (voir la section PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). Chez ces patients, il faut envisager la diminution de la dose de départ jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE.

Utilisation en présence d'une dysfonction rénale : Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min/1,73 m² de surface corporelle), on recommande généralement de commencer le traitement par une posologie de 1,25 mg d'ALTACE, une fois par jour. On peut augmenter cette dose avec prudence jusqu'à 1,25 mg d'ALTACE, 2 fois par jour, selon la réaction du patient sur le plan clinique et sa tolérance. Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une insuffisance rénale grave sont insuffisantes (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction rénale).

Utilisation en présence d'une dysfonction hépatique : Les données dont on dispose sur l'utilisation du ramipril à la suite d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant une insuffisance cardiaque et une dysfonction hépatique sont insuffisantes. Il faut donc réduire la dose et exercer une étroite surveillance de ces patients (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique et métabolisme, et PRÉCAUTIONS – En présence d'une dysfonction hépatique).

Prise en charge des patients présentant un risque élevé d'événements cardiovasculaires : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg d'ALTACE, 1 fois par jour. Cette dose doit être augmentée graduellement, selon la tolérabilité. Il est recommandé de doubler la dose après 1 semaine de traitement, puis de la faire passer à 10 mg après 3 autres semaines de traitement. La dose d'entretien habituelle est de 10 mg par jour (voir les sections ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS). Pour les groupes présentant un risque particulier, comme les patients atteints d'une dysfonction rénale ou hépatique, ou présentant un risque accru d'hypotension (patients avec un déficit hydrique ou sodique, patients traités par un diurétique), suivre les recommandations posologiques données précédemment (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

FORME POSOLOGIQUE

a) Composition

Les capsules d'ALTACE (ramipril) dosées à 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg contiennent respectivement 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de ramipril, l'ingrédient actif. Composition qualitative des capsules d'ALTACE, quelle que soit leur teneur en principe actif : ramipril, amidon prégélatiné (comme diluant, lubrifiant et agent désintégrant) et enveloppes de gélatine vides. Pour toutes les teneurs d'ALTACE, les enveloppes de gélatine vides sont composées de gélatine, mais les colorants sont spécifiques à chaque teneur (voir ci-dessous).

TENEUR EN PRINCIPE ACTIF	COUVERCLE DE LA CAPSULE	FOND DE LA CAPSULE
1,25 mg	Oxyde de fer jaune Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
2,5 mg	Oxyde de fer jaune AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
5,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Dioxyde de titane	Dioxyde de titane
10,0 mg	AD&C bleu n° 2 AD&C rouge n° 3 Oxyde de fer noir Dioxyde de titane	Dioxyde de titane

b) Recommandations concernant la stabilité et la conservation du produit

Conservier ALTACE (ramipril) dans son contenant d'origine, à une température ambiante inférieure à 25 °C, et pas au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. **PRÉSENTATION :** ALTACE (ramipril) est offert en capsules de gélatine dure de calibre n° 4 : 1,25 mg (fond blanc opaque et jaune), 2,5 mg (fond blanc opaque et orange), 5,0 mg (fond blanc opaque et rouge), 10,0 mg (fond blanc opaque et bleu). Les capsules ALTACE de 1,25 mg, 2,5 mg, 5,0 mg et 10,0 mg sont conditionnées en boîtes de 30 capsules (2 plaquettes alvéolées de 15 capsules chacune), Flacons de 100 capsules et de 500 capsules également disponibles.

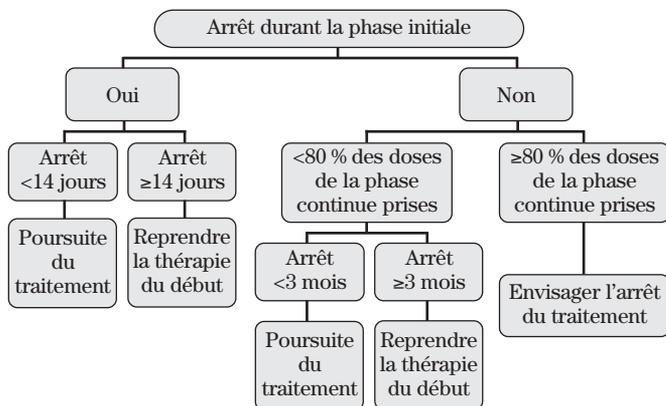
Monographie du produit disponible sur demande.

Références : 1. Monographie d'ALTACE. 2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE) Trial. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.

© Marque déposée du groupe Aventis, utilisée sous licence par Aventis Pharma Inc., Laval (Québec) H7L 4A8.



Figure 1. Recommandations lors d'une interruption de la thérapie antituberculeuse²



Bien qu'il existe peu d'évidences concernant la durée de traitement après un arrêt de la thérapie antituberculeuse, les recommandations américaines suggèrent une façon de faire (figure 1).

Il faut tenir compte de la phase de traitement, de la durée de l'interruption et du résultat des cultures. Une culture des expectorations et un test de la susceptibilité aux agents antituberculeux sont suggérés avant la reprise du traitement².

Il faut rester à l'affût de l'apparition d'un rash ou de tout autre effet indésirable pouvant se présenter chez les patients sous antituberculeux. L'observance à ce traitement est primordiale pour bénéficier d'une éradication de *Mycobacterium tuberculosis*.

Pour correspondance :

Sophie Cuerrier
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Département de pharmacie
Pavillon Hôpital Saint-Luc
1058, rue St-Denis,
Montréal (Québec) H2X 3J4
Tél. : 514-890-8000
Télé. : 514-412-7286
Courriel : sophie.cuerrier@umontreal.ca

Références

1. Leuenberger P, Zellweger JF. Drugs used in tuberculosis and leprosy. Dans : Dukes MNG, Aronson JK, directeurs. *Meyler's Side effects of drugs*. 14th ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.1005-29.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
3. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de l'isoniazide. Dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2005. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2005. p. 1181-2.
4. Nariman S. Adverse reactions to drugs used in the treatment of tuberculosis. *Rev Adverse Drug Reactions and Acute Poisoning Reviews* 1988;4:207-27.
5. Editorial staff: Rifampin (Drug Evaluations). Hutchison TA, Shahan DR and Anderson ML (Eds): DRUGDEX System. MICRODEX, Inc., Greenwood Village, Colorado (Edition Expires 12/2005).
6. World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes, 3rd edition. World Health Organization 2003; [110 pages]. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313.pdf (site visité le 14 octobre 2005).
7. Maher D, Chaulat P, Spinaci S, Harries A. Traitement de la tuberculose. Principes à l'intention des programmes nationaux, 2^e édition. Organisation mondiale de la santé; 1997; [81 pages]. http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_TB_97.220_fre.pdf (site visité le 14 octobre 2005).