

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 183

CONDUITE A TENIR DEVANT
L'HEPATOTOXICITE AUX ANTIBACILLAIRES
(A PROPOS DE 50 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Ahmed EL BAOUDI

Né le 07 Septembre 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Hépatotoxicité – Antibacillaires – Dosage plasmatique.

JURY

Mr. J. E. BOURKADI

Professeur de Pneumo -phtisiologie

Mme. M. SOUALHI

Professeur de Pneumo -phtisiologie

Mme. R. ZAHRAOUI

Professeur de Pneumo -phtisiologie

Mme. K. MARC

Professeur de Pneumo -phtisiologie

Mme. J. BENAMOR

Professeur de Pneumo -phtisiologie

PRESIDENT &
RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA



Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie



Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie



Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale

Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie



Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces

A ma très chère mère Bouchra

A mon très cher père Abdelfettah

*Tous les mots ne sauraient exprimer
mon amour et mon respect à votre égard.*

*Sans votre soutien et vos sacrifices, je ne serai
pas là où j'en suis aujourd'hui.*

Vous êtes ma source de bonheur.

*En ce jour, j'espère que je serai digne de votre
confiance et votre amour.*

J'espère que vous serez fiers de moi.

Que ce modeste travail soit l'exhaussement de vos vœux,

*Et puisse ALLAH vous accorder bonheur santé
et longue vie.*

Je vous aime

*A la mémoire de mes grands-parents
maternels et paternels*

*J'aurai tant aimé que vous soyez à mes côtés
dans ce jour si spécial.*

Qu'Allah aie votre âme dans sa sainte miséricorde

A mes sœurs Loubna et Rajae

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage
de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je vous porte.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*

Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.

Je vous aime

A mes très chers neveux et nièce

Ales, Luckman, Yanis et Maria

*Qu' Allah Tout puissant, vous bénisse
et vous protège.*

Je vous aime

A mon cousin Achraf Regragui

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon respect
et mon affection la plus sincère.*

Qu'ALLAH te garde et te protège.

A mes chères tantes et chers oncles

A mes cousins et cousines

A tous les membres de la famille

Je vous témoigne tout mon amour et mon respect.

Veillez trouver là, l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes cher(es) ami(es) :

*Mehdi Boussif, Hamza Ahouzar, Anas Boulghellat,
Houssein Oukili, Abdelilah ElBarrichi, Taha Baiz,
Yousra El Kheyat, Leila El Ammari, Sahar Ait Ahmed,
Oumaima Boukhlouf, Jihane El Mahi,
Fatima azzahra Elgaitibi, Imad Boualaoui,
Amine Maqrout, Oussama Hdioud,
Bachir Abouhamdan, Ismail Tanout Zoubair Baghdadi,
El mehdi Khaldi, Fayçal Zaoui, Riad Houna,
Soufiane Khalil, Alae Negrachi, Thami Ouazzani Touhami,
Yassine Rouibah, Zouhair Sebbar,
Youssef Chebli, Zakaria El Jaouhari*

Les vrais amis nous font apprécier la vie.

Vous étiez toujours là pour me soutenir et m'encourager.

*Je ne peux trouver les mots pour vous exprimer
mon affection et mon respect.*

En témoignage de l'amitié qui nous unit,

je vous dédie ce travail

et je vous souhaite santé, bonheur et longue vie.

A tous mes enseignants du primaire, du collège et du lycée,

A mes professeurs de l'enseignement supérieur,

*Je vous dédie ce travail en témoignage
de mon respect et ma gratitude éternelle.*

A Mme Oumaima El Bouazzi

*Je vous suis sincèrement reconnaissant pour le temps
que vous m'avez accordé et pour votre soutien
dans la réalisation de ce travail.*

Merci infiniment.

*A tous ceux qui ont contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.
Enfin à tous ceux que j'ai omis de citer*

Remerciements

*A notre maitre Président et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Jamal Eddine BOURKADI,
Médecin Chef de l'hôpital Moulay Youssef*

*Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous
un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles
et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents
qui sont passés par votre service.*

*Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme
font de vous un modèle d'éducateur.*

*Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments
et notre gratitude, mais soyez assuré que vos efforts envers
les malades, les étudiants et les résidents les touchent
profondément.*

*Nous vous renouvelons notre profonde estime
et admiration pour ce que vous êtes.*

*A notre maitre et juge de thèse
Le Professeur SOUALHI Mouna
Professeur en Pneumo-phtisiologie
CHU Ibn Sina Rabat*

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse.
Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse, mais surtout
de votre souci du devoir envers vos étudiants.
Veuillez accepter, ma profonde reconnaissance et mes
remerciements les plus sincères.
Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter
parmi les membres de notre jury.*

*A notre maitre et juge de thèse
Professeur ZAHRAOUI Rachida
Professeur en Pneumo-phtisiologie
CHU Ibn Sina Rabat*

*Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements
pour votre volonté de juger ce travail.*

Je suis très honoré de vous compter parmi le jury.

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon
respect et ma profonde admiration.*

A notre maitre et juge de thèse
Professeur MARC Karima
Professeur en Pneumo-phtisiologie
CHU Ibn Sina Rabat

Je vous remercie vivement de l'honneur
que vous me faites dans ce jury.

Je suis très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle
vous avez accepté de juger mon travail.

Veillez trouver ici, le témoignage de ma gratitude
et mon profond respect.

*A notre maitre et juge de thèse
Professeur Jouda BENAMOR
Professeur en Pneumo-phtisiologie
CHU Ibn Sina Rabat*

*C'est pour moi un immense plaisir de vous
voir siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Vous m'avez porté honneur en acceptant
de juger ce modeste travail.*

*Veillez trouver ici, l'expression de mes
vifs remerciements et mon respect.*

Au Professeur HAMMI Sanaa
Professeur en Pneumo-phtisiologie
CHU Ibn Sina Rabat

*Je vous remercie pour l'aide et le soutien que vous m'avez
accordé au cours de la réalisation de ce travail.*
*Veillez trouver là, l'expression de mon respect
et ma profonde reconnaissance.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AB	: Antibacillaires
ALAT	: Alanine amino transférase
ATCD	: Antécédent
ATS	: American Thoracic Society
BK	: Bacille de Koch
BTS	: British Thoracic Society
CAPM	: Centre Anti-poison et de Pharmacovigilance du Maroc
CAPM-LAB	: Laboratoire de toxicologie et de pharmacologie du centre anti-poison et de pharmacovigilance du Maroc
CLHP	: Chromatographie liquide à haute performance
CNPV	: Centre national de pharmacovigilance
CYP2E1	: Cytochrome P450 2E1
ERS	: European respiratory society
F	: Femme
H	: Homme
HVB	: Hépatite virale B

HVC	: Hépatite virale C
IMC	: Indice de masse corporelle
J	: Jour
KG	: Kilogramme
MG	: Milligramme
MHC	: Maladie hépatique chronique
NAT2	: N-acétyltransférase 2
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAL	: Phosphatase alcaline
PCR	: Réaction polymérase en chaîne
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience humaine
TB	: Tuberculose
TB-ACT-F	: Forme actuelle de Tuberculose
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VN	: Valeur normale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients en fonction de l'âge	14
Figure 2 : Répartition des cas selon la forme de Tuberculose	17
Figure 3 : Délai de reprise du traitement	26
Figure 4 : Distribution des concentrations plasmatiques de l'INH	31
Figure 5 : Distribution des concentrations plasmatiques de la RIF	33
Figure 6 : Evolution du nombre de cas et de l'incidence de TB au Maroc, 2000-2015 (Nouveaux cas et cas de rechutes)	37
Figure 7 : Répartition des cas de Tuberculose selon le sexe et l'âge au Maroc 2015	38
Figure 8 : Incidence de la Tuberculose par région au Maroc en 2016	39
Figure 9 : Principaux mécanismes et différents types d'hépatites	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Distribution des patients en fonction des tranches d'âge :.....	13
Tableau 2 : Délai d'apparition des signes d'atteinte hépatique	19
Tableau 3 : Signes cliniques d'atteinte hépatique aux antibacillaires.....	20
Tableau 4 : Type d'atteinte hépatique	21
Tableau 5 : Sévérité de l'atteinte hépatique, selon la classification de l'OMS.	22
Tableau 6 : moyenne du délai de normalisation du bilan hépatique en fonction du type d'atteinte.....	25
Tableau 7 : Fréquence de l'hépatotoxicité aux antibacillaires dans différentes séries de la littérature.....	42
Tableau 8 : Classification de Child-Pugh [43].....	54
Tableau 9 : médicaments responsables de la toxicité hépatique.....	56

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
1. TYPE D'ETUDE	5
2. CRITERES D'INCLUSION	5
3. CRITERES D'EXCLUSION	5
4. FICHE D'EXPLOITATION	5
5. ANALYSE STATISTIQUE DES VARIABLES.....	11
RESULTATS	12
1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	13
1.1 Âge :	13
1.2 Sexe :	15
1.3 Habitudes toxiques :	15
2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES	15
2.1 ATCD de Tuberculose :	15
2.2 Tares associées :	15
2.3 Prise médicamenteuse concomitante :	16
2.4 Formes de la Tuberculose actuelle :	17
2.5 Traitement prescrit :	18
3. CARACTERISTIQUES DE L'HEPATOTOXICITE AUX ANTIBACILLAIRES	19
3.1 Délai d'apparition des signes d'hépatotoxicité :	19
3.2 Signes cliniques d'hépatotoxicité :	20
3.3 Bilan biologique :	21

3.4 Type et sévérité et de l'hépatotoxicité :	21
3.5 Mécanisme de l'hépatotoxicité :	23
3.6 Conduite à tenir	23
3.6.1 Arrêt du traitement :	23
3.6.2 Délai de reprise du traitement :	24
3.6.3 La réintroduction :	27
3.6.4 Surveillance	30
8.1.5 Protocole final :	34
8.1.6 Evolution finale :	35
8.1.7 Facteurs influençant l'évolution finale :	35
DISCUSSION	36
1. EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE	37
2. DEFINITION DE L'HEPATOTOXICITE AUX ANTIBACILLAIRES :	40
3. FREQUENCE DE L'HEPATOTOXICITE AUX ANTIBACILLAIRES :	41
4. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEPATOTOXICITE :	43
5. ANTITUBERCULEUX RESPONSABLES DE L'HEPATOTOXICITE :	46
6. CARACTERES CLINICO-BIOLOGIQUES DE L'HEPATOTOXICITE :	49
7. DELAI D'APPARITION DE L'HEPATOTOXICITE :	51
8. DELAI DE NORMALISATION DU BILAN HEPATIQUE :	51
9. FACTEURS DE RISQUE :	52
9.1. Age :	52
9.2. Sexe :	52
9.3. Malnutrition :	53
9.4. Hépatopathies chroniques associées :	53

9.5. Coinfection au VIH :	55
9.6. Prise médicamenteuse concomitante :	55
9.7. Prise d'alcool :	57
9.8. Profil d'acétylation :	57
9.9. La concentration plasmatique en INH	58
10. CONDUITE A TENIR :	60
10.1. Arrêt du traitement :	60
10.2. Critères d'hospitalisation :	60
10.3. Réintroduction :	60
10.4. Surveillance clinico-biologique :	63
11. Dosage plasmatique des antibacillaires :	65
12. Pronostic de l'hépatotoxicité aux antibacillaires	66
CONCLUSION	68
RESUME	71
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	75

Introduction

La tuberculose est une maladie bactérienne due au *Mycobacterium tuberculosis* connue depuis des milliers d'années et dont le germe ne fut découvert qu'en 1882, par l'Allemand Robert Koch, d'où le nom de bacille de Koch.

Plus de 2 milliards d'individus sont contaminés par la bactérie, soit le tiers de la population mondiale. Ces personnes sont porteuses de la maladie et donc susceptibles de développer une tuberculose active dès lors que des facteurs de risques s'y ajoutent.

Selon l'organisation mondiale de la santé, en 2015, 9 millions de personnes ont développé une tuberculose active, 1,5 million de personnes en sont décédées parmi lesquelles 360000 étaient co-infectées par le VIH. [1]

La tuberculose est la deuxième cause de mortalité liée à une maladie infectieuse après le syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA. [1]

Au Maroc, la tuberculose reste un problème de santé public, avec plus de 31000 cas enregistrés en 2016, soit une incidence de 90/100000 habitants. [2]

Elle touche essentiellement les zones les plus urbanisées, à savoir la région de Tanger-Tetouan-Al Hoceima, Casablanca-Settat, Rabat-Sale-Kenitra et Fès-Meknès. [2]

Le traitement anti-bacillaire pour tous les nouveaux cas et certains cas de retraitement est basé sur les antituberculeux de première ligne à savoir : La Rifampicine(RIF), l'Isoniazide (INH), le Pyrazinamide (PZA), et l'Ethambutol (ETB).

Afin de faciliter l'adhésion au traitement, les médicaments antituberculeux sont associés dans un même comprimé ainsi on trouve sur le marché, les associations :

- Rifampicine-Isoniazide-Pyrazinamide-Ethambutol (RHZE),
- Rifampicine-Isoniazide-Pyrazinamide (RHZ),
- Rifampicine-Isoniazide (RH).

Ces médicaments anti-bacillaires peuvent être à l'origine d'un grand nombre d'effets indésirables, dont l'hépatotoxicité qui reste l'atteinte la plus grave pouvant menacer le pronostic vital du patient.

L'objectif de notre travail est d'établir la fréquence de l'hépatotoxicité dans le service de Pneumo-Phthysiologie de l'hôpital Moulay Youssef , le profil clinique des patients qui ont développé cette effet indésirable, les facteurs de risque exposant à cette atteinte, mettre la lumière sur la conduite à tenir adoptée au sein de l'hôpital Moulay Youssef ainsi que l'intérêt du dosage plasmatique des médicaments antituberculeux dans la prise en charge de ces malades.

Matériel et méthodes

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée à l'Hôpital Moulay Youssef de Rabat sur une période de trois ans de Février 2014 à Janvier 2017.

2. CRITERES D'INCLUSION

- Tout malade ayant développé une hépatotoxicité sous traitement antibacillaire.
- L'hépatotoxicité est définie dans notre étude par :
- Un taux d'ALAT >3 fois la normale en présence de signes cliniques d'atteinte hépatique, ou un taux d'ALAT>5 fois la normale avec ou sans signes cliniques.

Un taux de PAL > 2 fois la normale.

Un taux de Bilirubine totale > 2,5mg/dl.

3. CRITERES D'EXCLUSION

- Enfants de moins de 16ans.
- Patients présentant une forme de tuberculose multirésistante mis sous traitement de 2^{ème} ligne.

4. FICHE D'EXPLOITATION

Afin de mener cette étude, une fiche d'exploitation a été élaborée et remplie à partir des dossiers médicaux. Voir pages (6-10).

FICHE D'EXPLOITATION

(Hépatotoxicité des anti-bacillaires)

N° du dossier:

Age : Sexe : Homme : Femme :

ATCD de Tuberculose : OUI NON

Date :

Forme :

Traitement reçu (Protocole) :

Résultats du traitement :

Abandon Achevé

Echec Guérison

Effets secondaires :

ATCD de maladies hépatiques chroniques

Statut HIV : Positif Négatif

Prise médicamenteuse concomitante

Habitudes toxiques :

Tabac : Oui Non Quantité :.....p/a

Alcool : Oui Non Quantité :.....

Autres :

Tuberculose actuelle :

Forme :

Diagnostic :

Traitement (Protocole) :

Date du début du traitement :

Délai d'apparition des signes d'atteinte hépatique :

Signes fonctionnels :

Fièvre Asthénie

Nausées Vomissements Douleurs abdominales

Ictère Urines foncées Selles décolorées

Autres :

Examen clinique :

T° : TA : Poids :

Hépatomégalie : Oui Non

Ictère : Oui Non

Ascite : Oui Non

AUTRES :

Biologie :

NFS : Hb :..... Gb :..... Plq :.....

Fonction rénale : Urée :..... Créatinine :.....

Fonction hépatique :

ASAT :..... ALAT :..... Gamma GT :..... PAL :.....

BT :..... BD :..... BI :.....

TP :..... TCA :.....

Sérologies virales :

HVB : Positive HVC : Positive

 Négative Négative

Echographie abdominale :

Normale :

Anormale :

Conduite à tenir :

Arrêt du traitement : OUI : NON :

Nouveau protocole : OUI : NON :

Nouveau protocole :.....

EVOLUTION :

Jour :.....	Jour :.....	Jour :.....	Jour :.....
Clinique			
ALAT			
PAL			
BT			

Stabilisation :

Amélioration :

Aggravation :

CAT après amélioration clinico-biologique :

Diagnostic :

Effet secondaire Immuno-allergique :

Effet secondaire Toxique :

Réintroduction :

1er médicament à J:

2eme médicament à J:

3ème médicament à J :

4ème médicament à J :

PROTOCOLE FINALE :

EVOLUTION :

Jour :.....	Jour :.....	Jour :.....	Jour :.....
Clinique			
ALAT			
PAL			
BT			

5. ANALYSE STATISTIQUE DES VARIABLES

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS version 20 pour Windows.

Les variables sont représentées en moyenne \pm écart type ou en médiane et intervalle interquartile, en fonction de la distribution.

Pour déterminer les différents facteurs influençant l'évolution finale, nous avons procédé à une analyse statistique moyennant un test paramétrique type Khi-deux pour la comparaison de deux groupes indépendants pour une variable qualitative

Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification est fixé à $p < 0,05$.

Résultats

1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Durant notre période d'étude, qui s'étale de Février 2014 à Janvier 2017, 1133 patients tuberculeux ont été hospitalisés au service de Pneumophtisiologie de l'Hôpital Moulay Youssef.

50 de ces patients ont développé une hépatotoxicité aux antibacillaires, soit une fréquence de 4,41%.

1.1 Âge :

L'âge moyen de nos patients était de $47 \pm 18,90$ ans, avec des extrêmes allant de 16 à 84ans. (Tableau1),(Figure1)

Tableau 1 : Distribution des patients en fonction des tranches d'âge :

Tranche d'âge	Nombre de patients	Pourcentage
18-35ans	17	34%
35-50ans	10	20%
50-65ans	13	26%
>65ans	10	20%

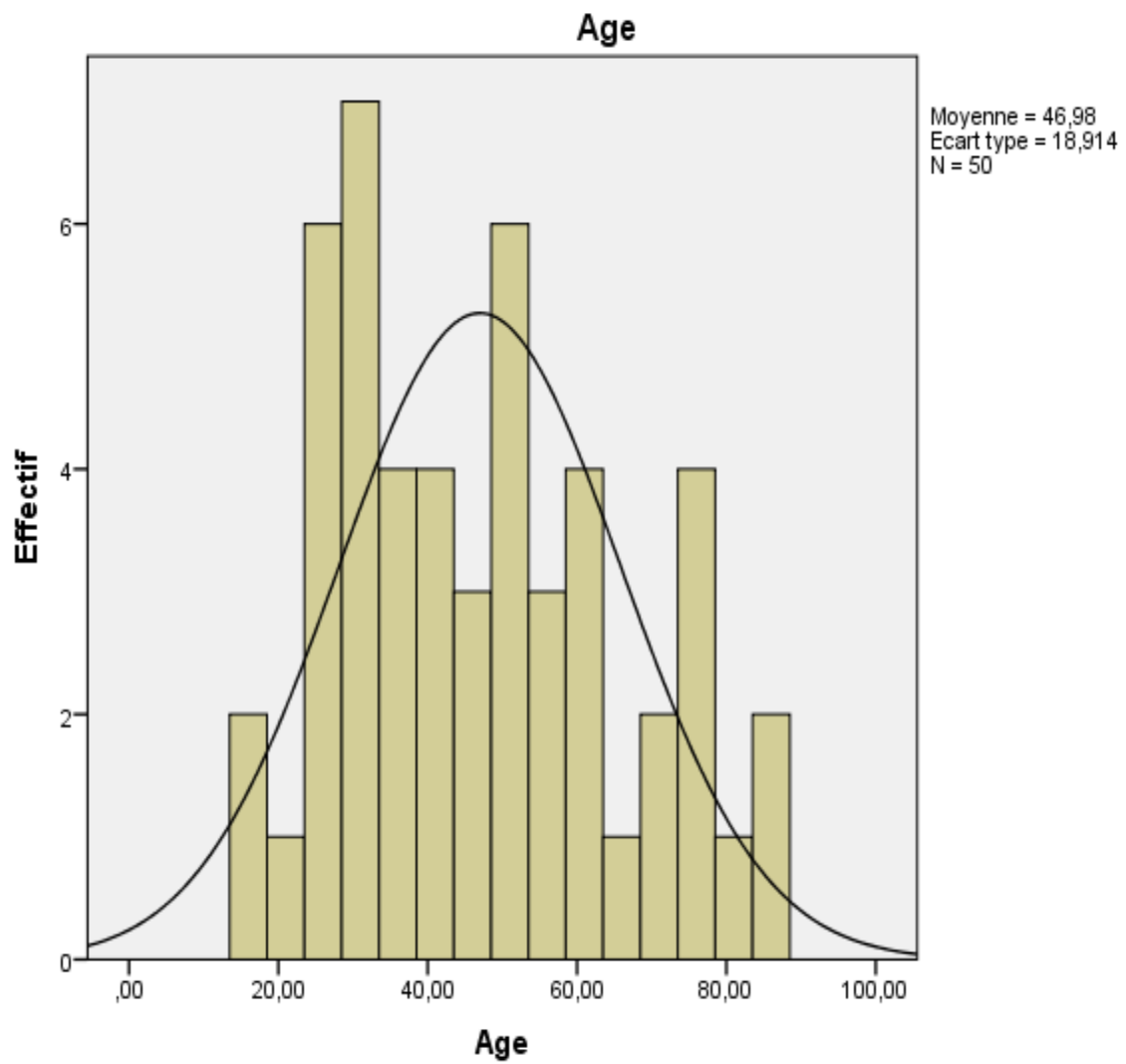


Figure 1 : Répartition des patients en fonction de l'âge

1.2 Sexe :

26 patients étaient de sexe masculin (52%) et 24 de sexe féminin (48%) avec un sex-ratio (H/F) de 1,08 en faveur du sexe masculin.

1.3 Habitudes toxiques :

16 Patients étaient tabagiques chroniques soit 32%, et 3 patients étaient alcooliques soit 6%.

La consommation de cannabis n'a pas été rapportée dans la majorité des dossiers d'hospitalisation.

2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES

2.1 ATCD de Tuberculose :

9 patients avaient déjà été traités pour tuberculose soit 18%.

7 d'entre eux ont achevé leur traitement et ont été déclarés guéris et 2 patients ont abandonné leur traitement pour cause d'effets indésirables dont 1 cas d'hépatotoxicité aux antibacillaires.

2.2 Tares associées :

Plusieurs patients avaient des tares associées :

- Diabète de type 2 : 1 cas.
- Hypertension artérielle : 2 cas.
- Insuffisance : 3 cas
- Épilepsie : 2 cas.
- Cardiopathie : 3 cas.
- Cirrhose hépatique : 2 cas.
- Infection auVIH : 1 cas

2.3 Prise médicamenteuse concomitante :

13 patients avec comorbidités, étaient sous traitement au long cours :

- 1 patient sous antidiabétiques oraux
- 2 patients sous antiépileptiques
- 2 patients sous antihypertenseurs
- 1 patient sous traitement antirétroviral
- 2 patients sous Antiagrégants plaquettaires et Statine.
- 1 patient sous corticoïdes
- 1 patient sous Digoxine.
- 3 patients sous dialyse.

1 patient qui était sous traitement antibacillaire, a présenté une perturbation de son bilan hépatique après la prise de paracétamol .

2.4 Formes de la Tuberculose actuelle :

- Forme pulmonaire chez 24 patients (48%)
- Forme extra-pulmonaire chez 24 patients (48%) dont 11 cas de Tuberculose pleurale, 7 cas de Tuberculose cérébrale, 3 cas de forme abdominale, 2 de forme ganglionnaire et 1 cas d'uvéite tuberculeuse.
- Forme multifocale a été détectée chez 2 patients (4%). (Figure 2)

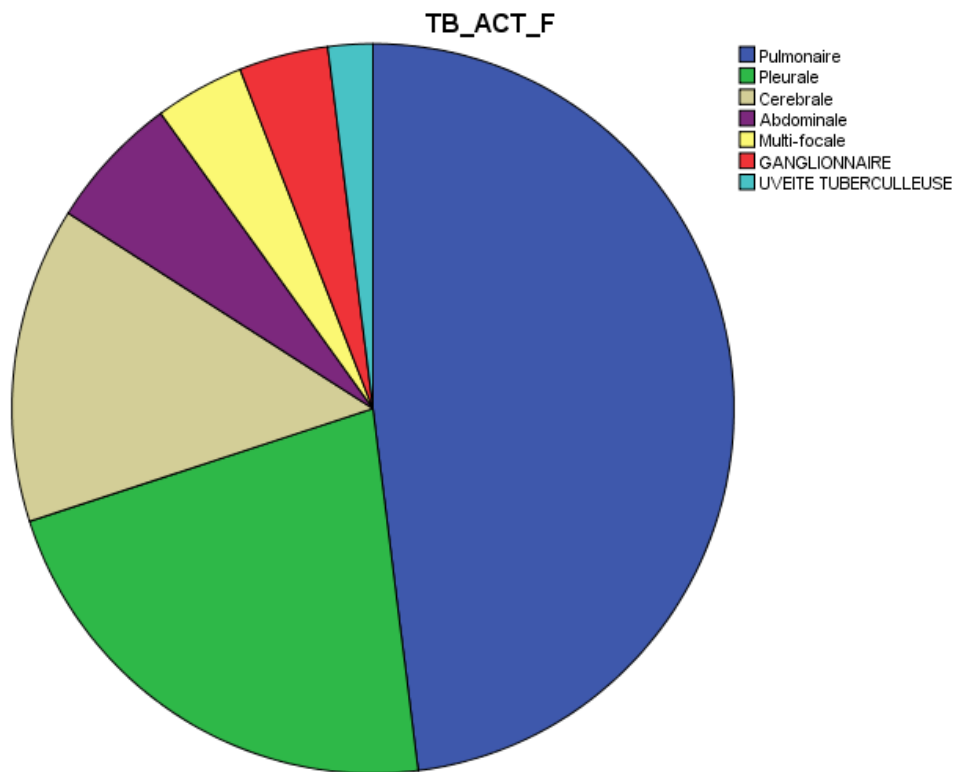


Figure 2 : Répartition des cas selon la forme de Tuberculose

2.5 Traitement prescrit :

- Tous nos patients ont été mis initialement sous l'association (RHZE).
- L'hépatotoxicité a été diagnostiquée :
- A la phase d'attaque chez 43 patients mis sous RHZE.
- A la phase d'entretien chez 7 patients mis sous RH.

3. CARACTERISTIQUES DE L'HEPATOTOXICITE AUX ANTIBACILLAIRES

3.1 Délai d'apparition des signes d'hépatotoxicité :

27 patients (54%) ont présenté des signes d'hépatotoxicité dans les 2 premières semaines.

23 patients (46%), ont manifestés ces signes 15jours après le début du traitement. (Tableau 2)

Tableau 2 : Délai d'apparition des signes d'atteinte hépatique

Délai d'apparition de l'atteinte hépatique	Nombre de patients	Pourcentage (%)
<7jours	8	16%
7-15jours	19	38%
15-30jours	10	20%
1mois-2mois	6	12%
>2mois	7	14%

3.2 Signes cliniques d'hépatotoxicité :

- 14 de nos patients n'ont présenté aucun signe clinique d'hépatotoxicité.
- 36 patients ont manifesté divers symptômes d'hépatotoxicité.

Les signes cliniques d'hépatotoxicité rapportés par les patients après le début du traitement antibacillaire : (Tableau3)

- 22 patients (44%) ont présenté des vomissements.
- 12 patients (24%) ont rapporté des douleurs abdominales.
- 19 patients (38%) ont développé un ictère cutanéomuqueux.
- 3 cas de prurit ont été rapportés (6%).

Tableau 3 : Signes cliniques d'atteinte hépatique aux antibacillaires

Signes d'hépatotoxicité aux antibacillaires	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Fièvre	5	10%
Nausées	4	8%
Vomissements	22	44%
Douleurs abdominales	12	24%
Ictère	19	38%
Prurit	3	6%
Hépatomégalie	1	2%
Ascite	2	4%

3.3 Bilan biologique :

En dehors des signes de perturbation du bilan hépatique, le bilan a objectivé 1 cas d'hépatite virale B, 1 cas d'hépatite virale C et 2 cas d'insuffisance hépatocellulaire diagnostiqués par fibrotest associé au fibroscan et un taux de prothrombine < 50%.

3.4 Type et sévérité et de l'hépatotoxicité :

- L'atteinte hépatique peut être de type cytolytique seul, cholestatique, ou mixte.
- Dans notre étude, l'atteinte hépatique mixte était la plus fréquente (64%).(Tableau4)

Tableau 4 : Type d'atteinte hépatique

Type d'atteinte hépatique	Nombre de patients	Pourcentage
Cytolytique	15	30%
Cholestatique	3	6%
Mixte	32	64%

- Pour évaluer la gravité de l'hépatotoxicité, on a utilisé la classification de l'OMS, qui classe la sévérité de l'atteinte hépatique en 4 grades selon le taux de transaminases.

Dans notre étude, 68% des patients ont présenté une atteinte hépatique légère à modérée, et 12% ont présenté une atteinte hépatique sévère grade 4. (Tableau5)

Tableau 5 : Sévérité de l'atteinte hépatique, selon la classification de l'OMS

Grade	Nombre de patients	Pourcentage
Grade 1 et 2 (légère : ALAT < 5x VN)	19	38%
Grade 3 (modérée : ALAT : 5-10x VN)	15	30%
Grade 4 (sévère : ALAT > 10x VN)	6	12%

ALAT : alanine aminotransférase ; **VN** : valeur normale

Les 6 patients ayant présenté une atteinte hépatique sévère grade 4, avaient tous un âge > 50 ans, sans antécédents hépatiques notables, et les sérologies hépatiques étaient négatives.

3 d'entre eux avaient une atteinte hépatique précoce.

3.5 Mécanisme de l'hépatotoxicité :

Chez nos patients le mécanisme immuno-allergique ou toxique de l'atteinte hépatique, a été suspecté devant un faisceau d'arguments (délai d'apparition de l'atteinte hépatique, apparition de signes cutanés associés, fièvre, délai de normalisation du bilan biologique...).

Ainsi, on a pu constater moyennant l'analyse croisée des variables que :

- Le mécanisme immunoallergique était fortement suspecté chez 7 patients.
- Le mécanisme toxique était fortement suspecté chez 16 patients.
- Le mécanisme est resté indéterminé chez 27 patients en raison de la présence de facteurs à la fois en faveur de l'atteinte immunoallergique et toxique. Parmi ces patients, on a noté la présence de comorbidités à type d'hépatite virale B, hépatite virale C, infection au VIH et 4 cas d'insuffisance hépatocellulaires.

3.6 Conduite à tenir

3.6.1 Arrêt du traitement :

Tous les malades ont bénéficié d'un arrêt du traitement antibacillaire.

- 42 patients ont bénéficié d'un arrêt du traitement jusqu'à normalisation du bilan hépatique.
- Un nouveau protocole jugé non hépatotoxique (Aminoside± Ethambutol+ Quinolone), a été instauré directement chez 8 patients, en raison de la forme grave de leur maladie.

3.6.2 Délai de reprise du traitement :

Le délai de reprise du traitement variait en fonction de l'évolution clinico-biologique de chaque patient avec une médiane de 22(16-33)jours. (Figure 3)

La normalisation du bilan hépatique était variable en fonction du délai d'apparition de l'atteinte hépatique, précoce ou tardif, du type d'atteinte hépatique et de sa sévérité: (Tableau 6)

- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte précoce, variait de 11 à 55 jours avec une moyenne de 33 jours.
- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte tardive, variait de 8 à 120jours avec une moyenne de 64 jours.
- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte cytolytique, variait entre 8 et 34 jours avec une moyenne de 21jours.
- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte cholestatique, variait entre 12 et 100 jours avec une moyenne de 56 jours.
- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte mixte, variait entre 14 et 120 jours avec une moyenne de 67 jours.
- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte légère, variait de 5 à 55jours avec une moyenne de 30jours.

- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte modérée, variait de 8 à 78 jours avec une moyenne de 43jours.
- Le délai de normalisation du bilan hépatique chez les patients présentant une atteinte sévère, variait de 16 à 80 jours avec une moyenne de 48jours.

Tableau 6 : moyenne du délai de normalisation du bilan hépatique
en fonction du type d'atteinte

Type d'atteinte hépatique	Moyenne du délai de normalisation du bilan hépatique (jours)
Précoce	33
Tardive	64
Cytolytique	21
Cholestatique	56
Mixte	67
Légère	30
Modérée	43
Sévère	48

On peut en conclure que les patients présentant une atteinte hépatique tardive, et/ou de type mixte et/ou sévère ont une durée plus longue de normalisation du bilan hépatique.

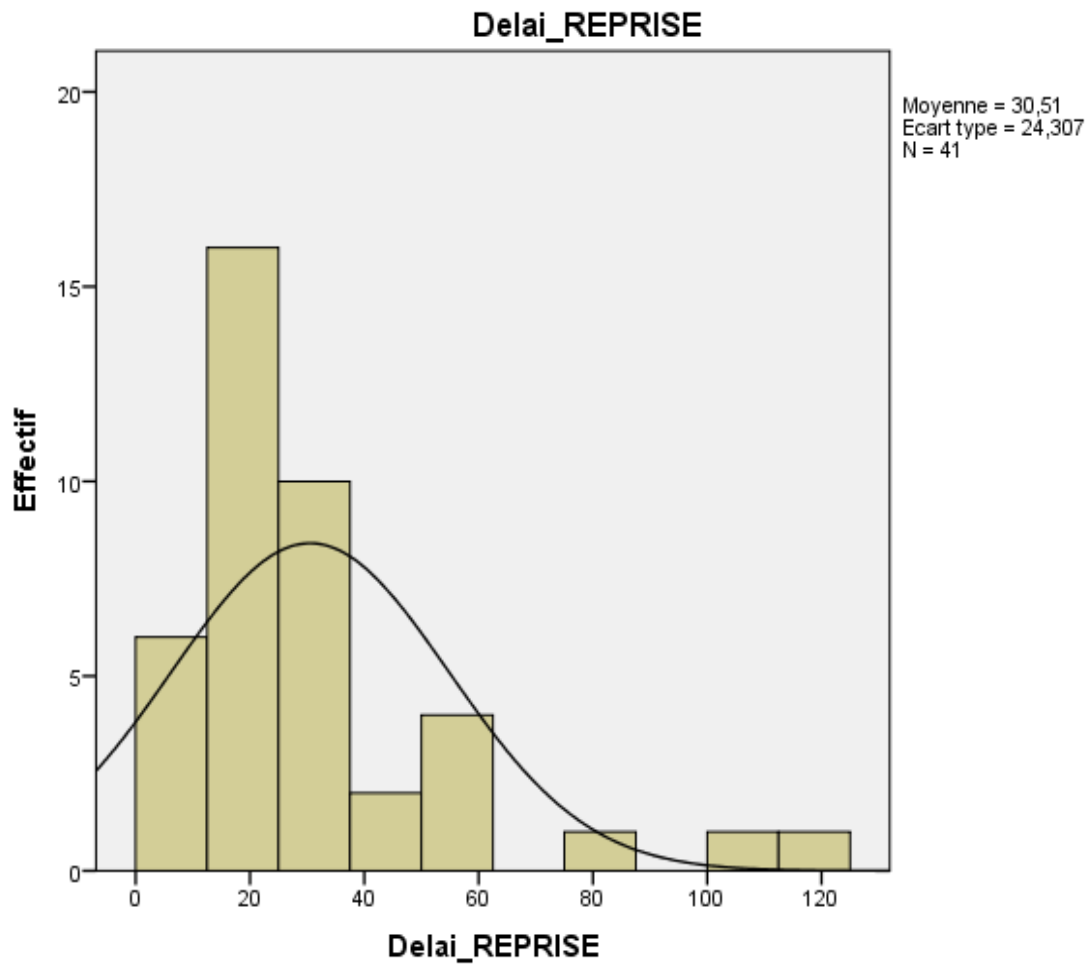


Figure 3 : Délai de reprise du traitement

8.6.3 La réintroduction :

La réintroduction se faisait toujours de façon progressive en commençant par le médicament le moins hépatotoxique et en excluant temporairement ou de façon définitive le médicament le plus incriminé.

L'ETB était le premier médicament à réintroduire.

La réintroduction des autres médicaments était en fonction du type d'atteinte hépatique.

➤ Sur les 27 patients ayant présenté une atteinte précoce (< 15j) :

Le mécanisme immuno-allergique a été suspecté.

Le schéma de réintroduction préconisé est :ETB-INH-PZA-RIF.

Chaque médicament a été introduit de façon progressive sur 3 jours.

- La réintroduction des médicaments de 1^{ère} ligne à doses antérieures s'est déroulée sans incident chez 5 patients.
- 4 patients ont présenté une perturbation du bilan hépatique après l'ajout du PZA, d'où son arrêt définitif.
- 2 patients ont présenté une perturbation du bilan hépatique, après l'ajout de la RIF, d'où son arrêt définitif.
- 1 patient ayant présenté des douleurs abdominales et vomissements après l'ajout de la RIF, a bénéficié d'une épreuve d'induction de tolérance vue que le médicament était jugé indispensable à la réussite thérapeutique.

Cette épreuve d'induction de tolérance s'est déroulée avec succès.

- 10 patients ont présenté une concentration élevée en INH après le dosage plasmatique. L'ajustement des doses, a permis la normalisation des concentrations plasmatiques en INH et la normalisation du bilan hépatique par la suite, supposant ainsi un mécanisme toxique par surdosage.

- 4 patients ayant une forme grave de tuberculose, ont été mis sous le nouveau protocole à base de médicaments non hépatotoxiques (kanamicyne-Levofloxacin). 2 de ces patients ont normalisé leur bilan hépatique d'où l'instauration progressive des médicaments de 1^{ère} ligne avec succès. Les 2 autres patients n'ont pas présenté d'amélioration du bilan hépatique probablement en raison de l'hépatopathie sous-jacente (1 cas de cirrhose post virale C et 1 cas d'hypertension portale sur foie de cirrhose).

- 1 cas d'abandon du traitement a été rapporté (patiente sortante contre avis médical).

➤ Chez les 23 patients ayant présenté une atteinte tardive (>15jrs),

Vue que le PZA est le médicament le plus hépatotoxique, il a été exclu d'emblée de tout protocole de réintroduction

- 17 patients ont bénéficié d'une réintroduction progressive de médicaments de 1^{ère} ligne.

- Réintroduction faite sans incidents chez 11 de ces patients.
- 5 patients ont présenté une concentration plasmatique élevée en INH, d'où l'ajustement des doses.

- 1 patient cirrhotique a été mis sous médicaments non hépatotoxiques (Levofloxacin et Kanamycine) après échec de la réintroduction des médicaments de 1^{ère} ligne (perturbation du bilan hépatique après ajout de l'INH à dose ajustée).

Malgré l'instauration de ce nouveau protocole, le bilan hépatique est resté perturbé d'où l'échec thérapeutique, suite à la présence d'une hépatopathie sous-jacente.

Chez 2 patients où le diagnostic d'insuffisance hépatocellulaire a été retenu au cours du bilan d'hospitalisation, une réintroduction par médicaments non hépatotoxiques (Levofloxacin, Ethambutol et Kanamycine) a été réalisée après la normalisation du bilan hépatique (après 1 mois).

- 1 des deux patients a bien évolué sous médicaments non hépatotoxiques, d'où la tentative d'introduction de l'INH à dose ajustée, qui s'est déroulée avec succès.
- L'autre patient a présenté une perturbation du bilan hépatique sous médicaments non hépatotoxiques, probablement en rapport avec l'atteinte hépatique sous-jacente (insuffisance hépatocellulaire à un stade avancé)

Ce cas a été transféré au service de Gastro-Entérologie.

4 patients ayant une forme grave de tuberculose, ont bénéficié d'un nouveau protocole à base de médicaments non hépatotoxiques (Levofloxacin, Kanamycine et Ethambutol), sans attendre la normalisation du bilan hépatique.

L'évolution a été bonne chez tous ces patients d'où l'instauration des médicaments de 1^{ère} ligne à doses ajustées avec succès.

3.6.4 Surveillance

La surveillance clinico-biologique était régulière chez tous les patients avec un bilan hépatique 2 fois par semaine, permettant de suivre l'évolution sous nouveau protocole et après réintroduction progressive.

Un suivi du dosage plasmatique a été effectué chez les patients ayant présentés un surdosage en INH ou un sous dosage en RIF, jusqu'à normalisation des concentrations plasmatiques des antibacillaires.

L'Isoniazidémie a été dosée chez 35 patients et la Rifampicinémie chez 22 patients.

Le délai entre le début du traitement et le dosage sérique était variable avec une médiane de 9(6,25-9) jours.

→ Résultats des dosages plasmatiques :

La médiane des concentrations plasmatiques de l'INH était de 1,51(0,75-4) mg /L. Elle est située dans la fourchette thérapeutique de l'INH (1-2).

La distribution des concentrations plasmatiques s'est révélée asymétrique

Sur les 35 patients qui ont bénéficié du dosage plasmatique de l'INH,

15 patients avaient une concentration élevée en INH, permettant ainsi un réajustement des doses en INH contribuant à l'amélioration du bilan hépatique et la normalisation de l'Isoniazidémie par la suite. (Figure 4)

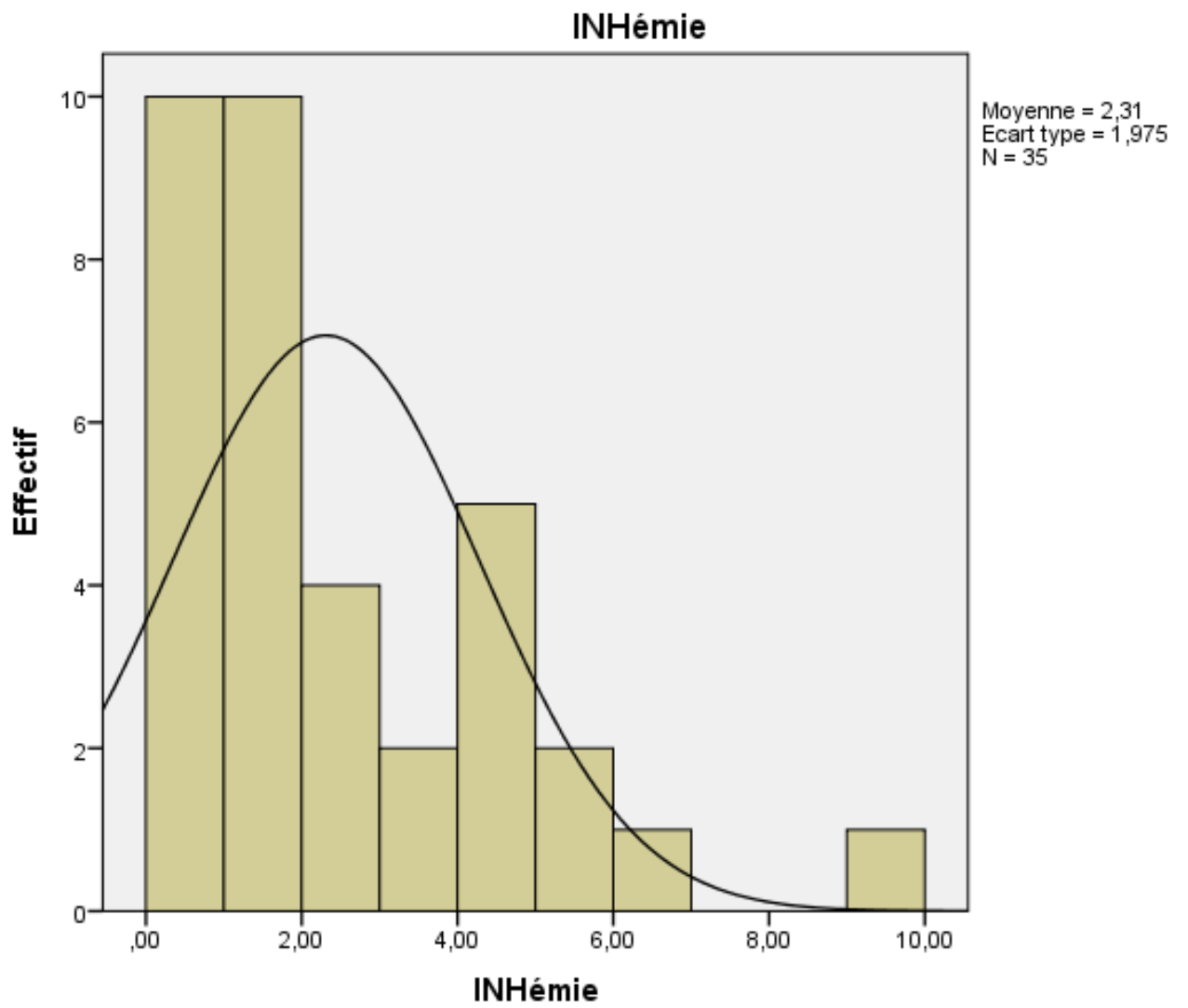


Figure 4 : Distribution des concentrations plasmatiques de l'INH

La moyenne des concentrations plasmatiques de la Rif était de $8,68 \pm 5,8 \text{mg/L}$.

Elle est dans la Fourchette thérapeutique de la RIF qui est comprise entre 8 et 24mg/l .

Sur les 22 patients qui ont bénéficié d'un dosage de la RIF, 12 patients étaient au-dessous de la fourchette thérapeutique.

Aucun cas de surdosage en RIF n'a été rapporté, pouvant ainsi confirmer l'absence de tout mécanisme toxique dû au surdosage à la RIF dans l'atteinte hépatique. (Figure 5)

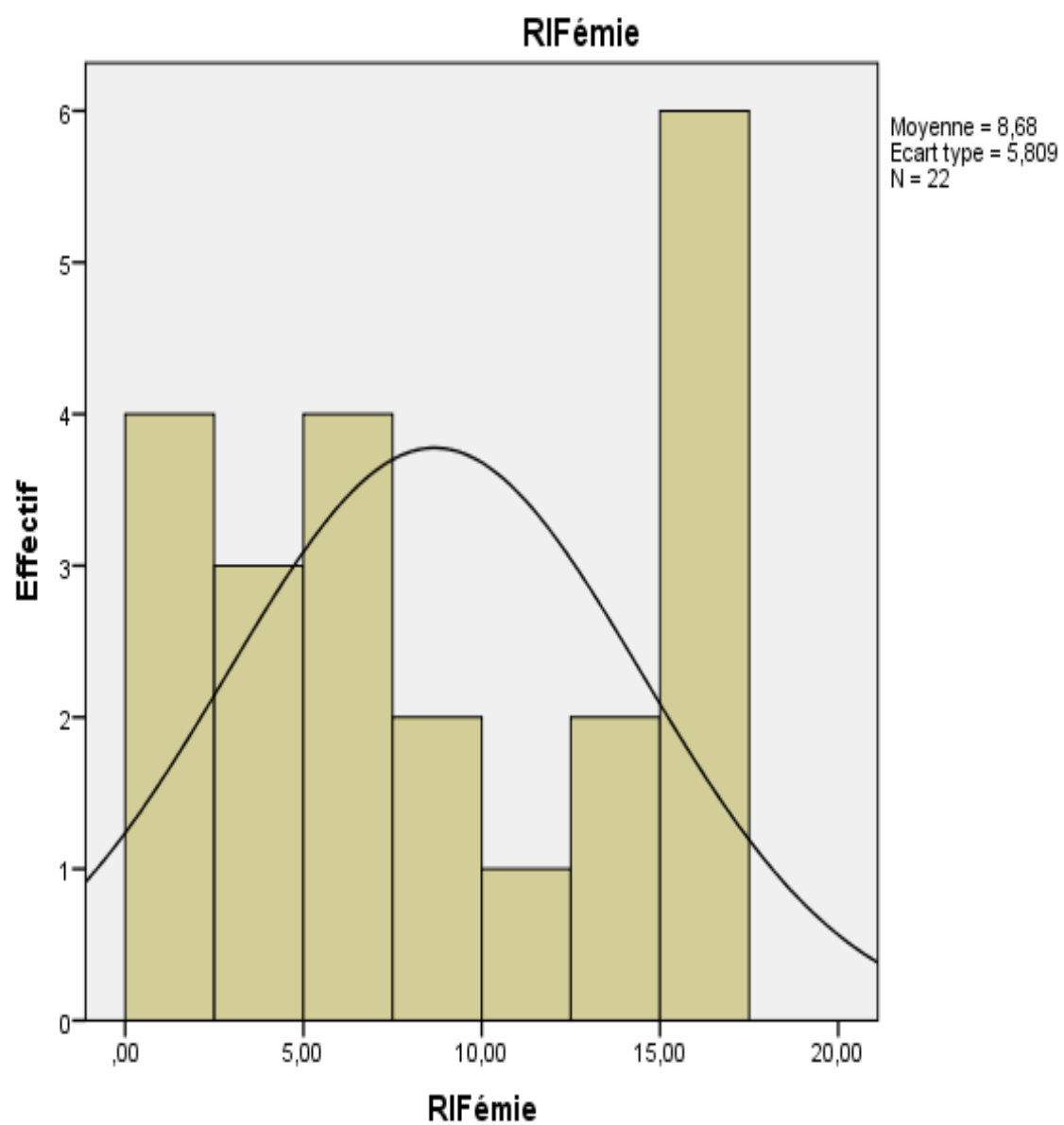


Figure 5 : Distribution des concentrations plasmatiques de la RIF

8.1.5 Protocole final :

Le protocole final correspond à l'association thérapeutique maintenue après l'amélioration clinico-biologique du patient, jusqu'à la fin du traitement.

Le Pyrazinamide a été arrêté d'emblée chez 23 patients ayant présenté une atteinte tardive en raison de la suspicion du caractère toxique de la molécule, et arrêtée de façon définitive chez 4 patients ayant présenté une perturbation du bilan hépatique après sa réintroduction.

La Rifampicine a été arrêtée de façon définitive chez 2 patients ayant présenté une perturbation du bilan hépatique après la réintroduction de la molécule.

1 patient chez qui la RIF était indispensable au succès thérapeutique et ayant présenté des douleurs abdominales et vomissements après son ajout, a bénéficié d'une épreuve d'induction de tolérance, qui s'est déroulée avec succès.

Au final, 45 patients ont pu reprendre le traitement anti-bacillaire.

- 11 patients, ont été remis sous RHZE.
- 20 patients ont été mis sous triple association RHE.
- 6 patients mis sous RH.
- 4 patients mis sous RE.
- 3 patients mis sous HE.
- 1 patient sous ETB LEVOFLOXACINE.

8.1.6 Evolution finale :

L'évolution finale a été caractérisée par un taux de réussite de 90%.

- 44 patients n'ont plus développés d'hépatotoxicité sous antibacillaires,
- 1 cas d'abandon du traitement a été rapporté,
- 4 échecs dus à la présence d'une hépatopathie sous-jacente à type d'insuffisance hépatique stade F4, cirrhose hépatique post virale C, hypertension portale sur foie de cirrhose et hépatite virale B active.

8.1.7 Facteurs influençant l'évolution finale :

Une association statistiquement significative a été retrouvée pour la forme de tuberculose en faveur de l'atteinte pleuropulmonaire.

L'atteinte pleuro-pulmonaire constitue un facteur de bonne évolution finale après réintroduction des antibacillaires par rapport aux autres localisations de la tuberculose avec une puissance statistique significative $p < 0,05$.

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative chez les patients ayant bien évolué par rapport à ceux ayant présenté un échec thérapeutique concernant les facteurs suivants : l'âge, le sexe, antécédent de tuberculose, habitudes toxiques, et le délai d'apparition de l'atteinte hépatique.

Discussion

1. EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

La tuberculose reste une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde, avec 9 millions de nouveaux cas par an et 1,5 million de décès liés à la maladie en 2014 [1]. Seul le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) dépasse la tuberculose en terme de mortalité associée aux maladies infectieuses. [3]

Au Maroc, la tuberculose demeure un problème de santé publique avec plus de 31000 cas notifiés en 2016, soit une incidence de 90 cas/100000 habitants. [2] (figure 6)

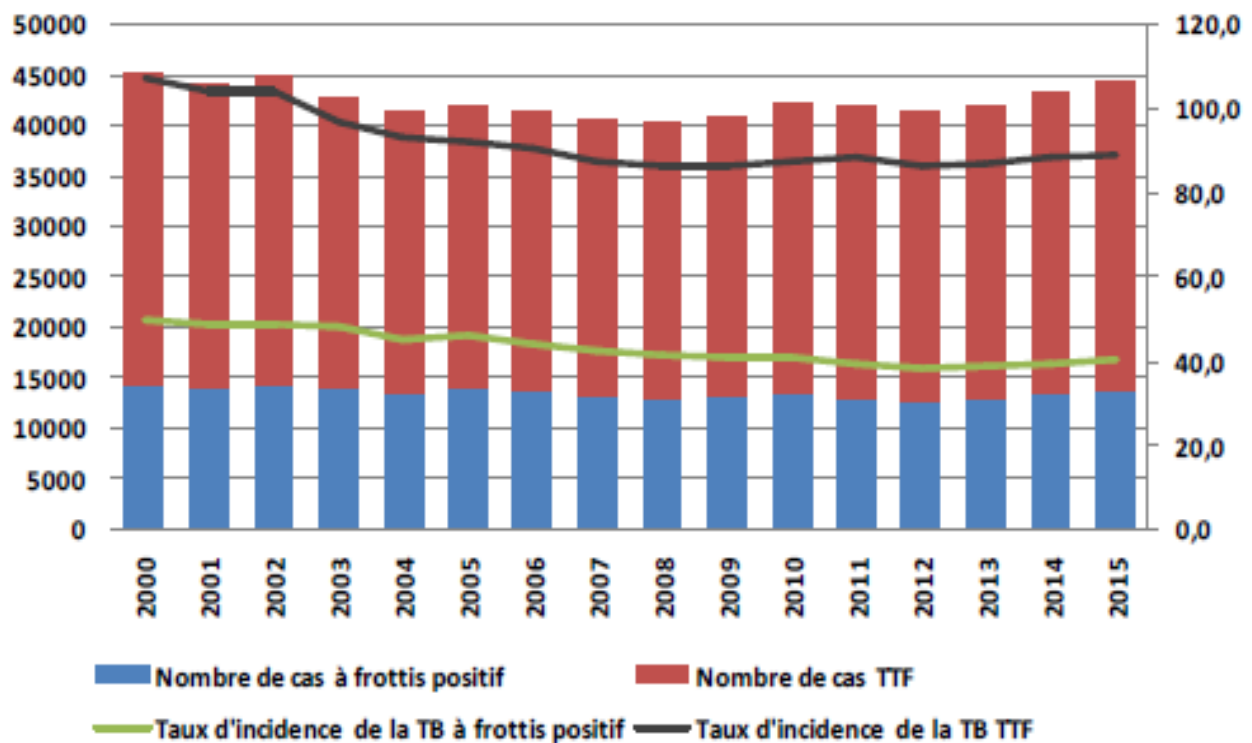


Figure 6 : Evolution du nombre de cas et de l'incidence de TB au Maroc, 2000-2015
(Nouveaux cas et cas de rechutes)

La distribution selon l'âge révèle que près des 2/3 des cas étaient des adultes jeunes, d'âge compris entre 15 et 44 ans.

60% des cas enregistrés concernaient des hommes (Figure 7).

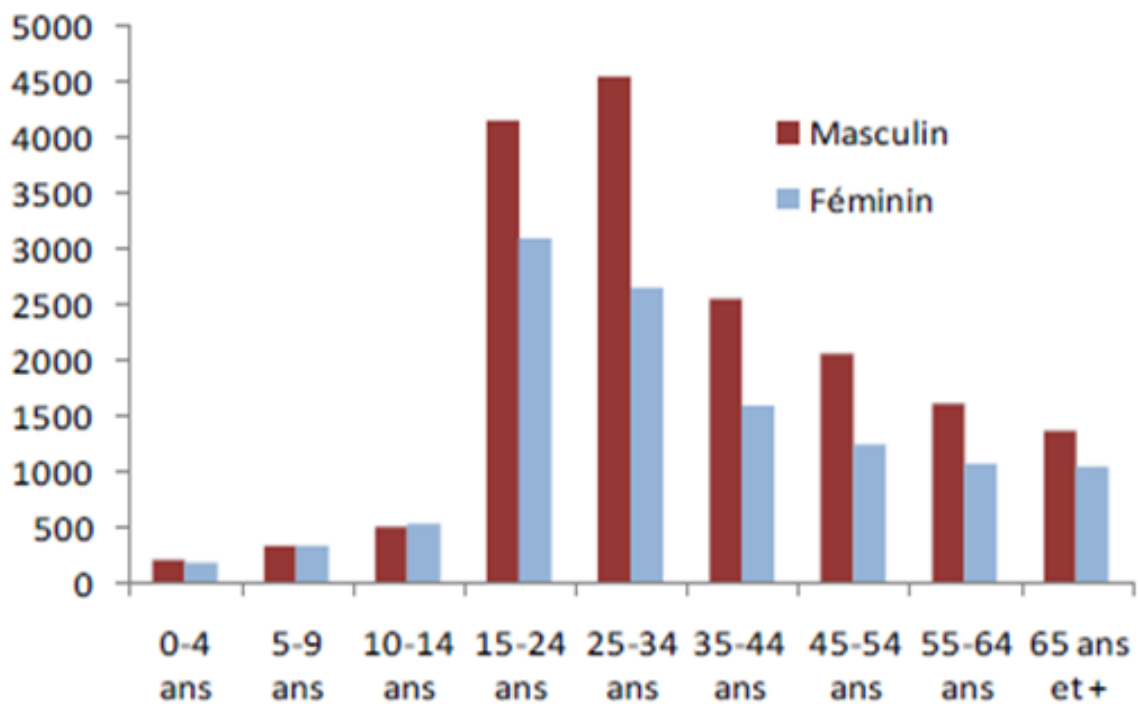


Figure 7: Répartition des cas de Tuberculose selon le sexe et l'âge au Maroc 2015

Elle touche essentiellement les zones les plus urbanisées et peuplées à savoir la région de Tanger-Tetouan-Al Hoceima, Casablanca-Settat, Rabat-Salé-Kenitra, et Fès-Meknès. [2] (figure 8)

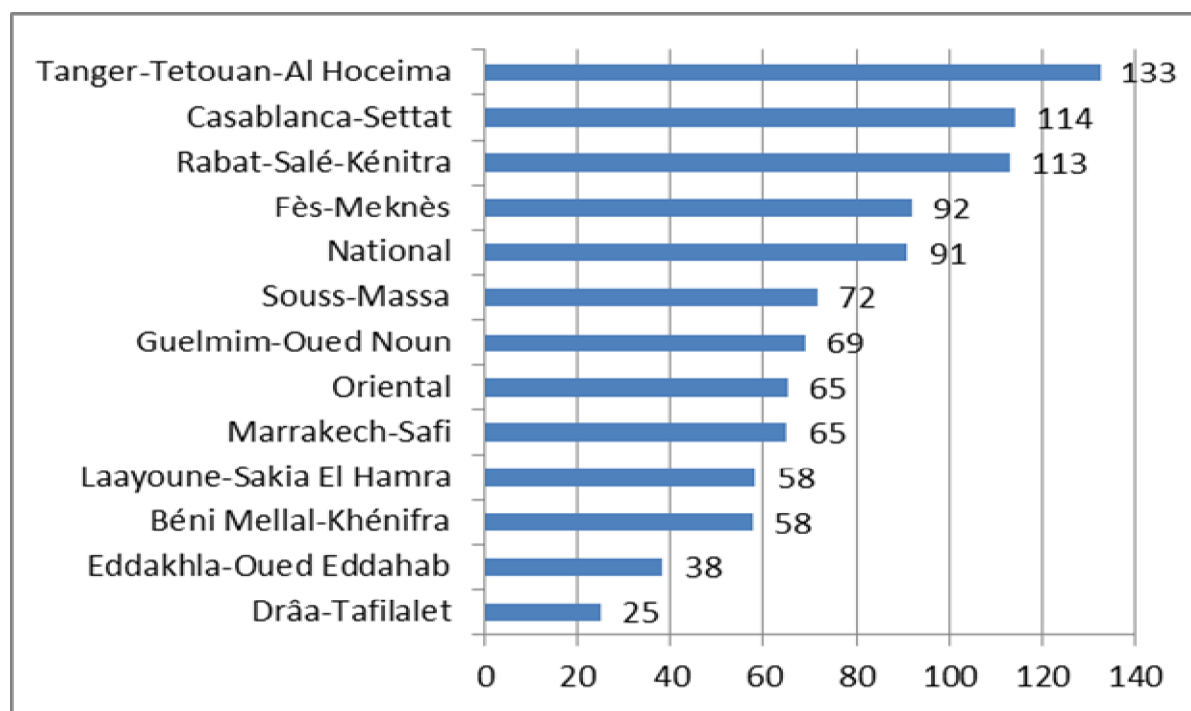


Figure 8 : Incidence de la Tuberculose par région au Maroc en 2016

Sur le plan thérapeutique, plusieurs médicaments sont disponibles et utilisés dans diverses combinaisons et pour une durée variable en fonction du type de tuberculose.

Malheureusement, ces médicaments sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables des plus bénins aux plus graves, mettant parfois en jeu le pronostic vital des patients.

L'hépatotoxicité reste l'effet indésirable le plus fréquent et le plus grave des antituberculeux majeurs.

2. DEFINITION DE L'HEPATOTOXICITE AUX ANTIBACILLAIRES :

Plusieurs définitions de l'hépatotoxicité induite par les antituberculeux ont été utilisés dans la littérature.

Une partie se base sur l'exclusion de l'hépatite virale ou d'autres causes possibles d'hépatotoxicité.

Il existe de nombreuses méthodes d'évaluation de la causalité des effets indésirables, tels que la chronologie de l'administration des médicaments, les résultats de laboratoire et la réponse à la ré-administration du médicament. Les résultats histologiques (biopsie du foie ou de l'autopsie) peuvent soutenir le diagnostic de l'hépatotoxicité. [4]

La définition la plus commune de l'hépatotoxicité sous antituberculeux est l'augmentation des enzymes hépatiques dans le sérum à deux et demi ou à cinq fois la limite supérieure de la valeur normale de l'ALAT, avec ou sans symptômes d'hépatite. [5]

3. FREQUENCE DE L'HEPATOTOXICITE AUX ANTIBACILLAIRES :

La fréquence de l'hépatotoxicité est variable dans le monde.

Elle est plus élevée dans les pays en voie de développement, où des facteurs de risque tels que l'atteinte hépatique aiguë ou chronique, l'automédication, la malnutrition et la tuberculose à un stade avancé ont été impliqués [6-7].

Cette variabilité est aussi liée aux différences des caractéristiques des patients, des schémas thérapeutiques utilisés, et des critères définissant l'hépatotoxicité en elle-même. [8] (Tableau 7)

Tableau 7 : Fréquence de l'hépatotoxicité aux antibacillaires dans différentes séries de la littérature

Pays	Incidence
Inde [9]	58%
Brésil [10]	39.7%
Iran[11]	31.7%
Pakistan [12]	26%
Tunisie [13]	21.1%
Egypt [14]	15%
Ethiopie [15]	8,9%
USA [5]	3%
Pays-bas [16]	3.4%
Notre étude	4,41%

4. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HEPATOTOXICITE :

La toxicité est le plus souvent due à la transformation du médicament en métabolite réactif toxique principalement par le cytochrome P450 et ses isoenzymes.

Ces métabolites réactifs sont transformés en métabolites aréactifs par différents systèmes de protection en particulier la conjugaison au glutathion et les époxydes.

Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur certains constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques. [17] (figure 9)

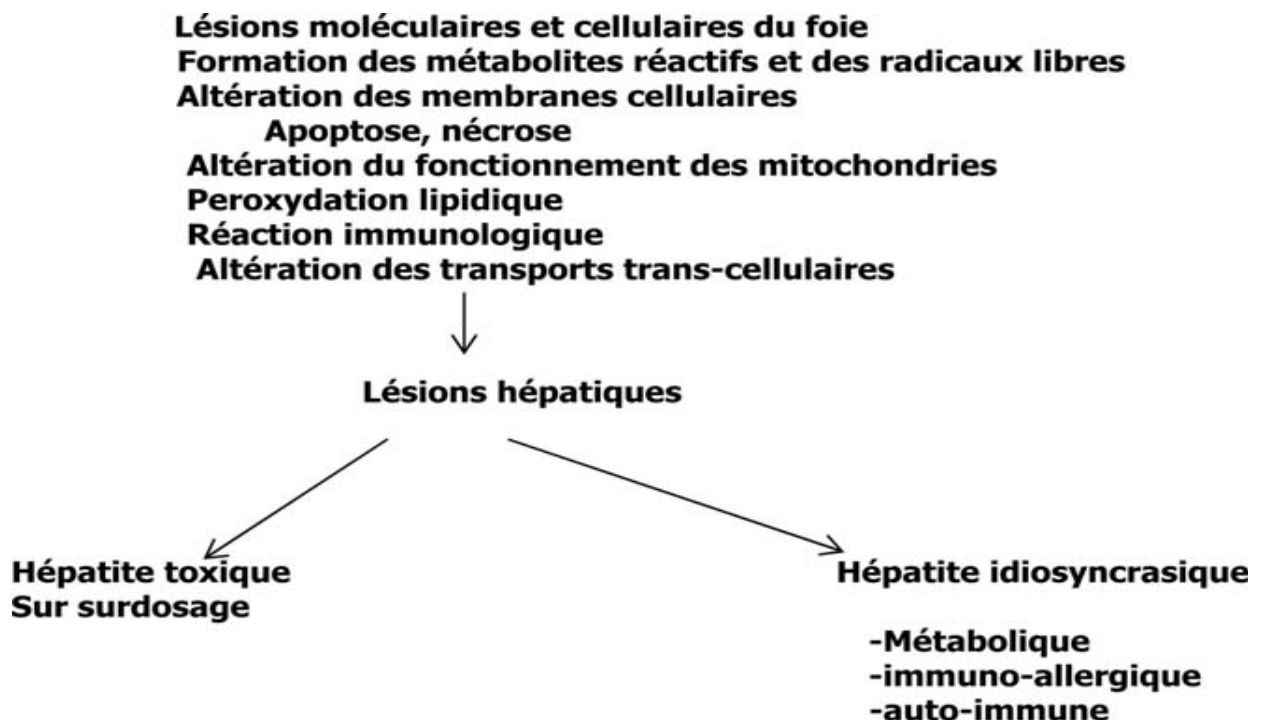


Figure 9: Principaux mécanismes et différents types d'hépatites

Plusieurs mécanismes peuvent entraîner la toxicité hépatique.

Ainsi on distingue :

→Hépatites idiosyncrasiques

Elles surviennent à doses thérapeutiques, ne sont pas prévisibles et n'atteignent qu'une petite proportion des sujets traités, en général 1/100 à 1/100 000 [18].

On en distingue plusieurs types suivant l'existence ou non de facteurs immunologiques [19].

- Hépatites idiosyncrasiques métaboliques

Habituellement, cytolytique ne s'accompagnant pas de signes d'hypersensibilité.

L'atteinte hépatique peut être reproduite avec le même délai en cas de réexposition au médicament dans les mêmes circonstances, comme c'est le cas de l'INH et du PZA.

- Hépatites idiosyncrasiques immuno-allergiques

La réaction est dirigée contre un néoantigène résultant de la fixation covalente des métabolites réactifs sur les constituants de l'hépatocyte présent sur la membrane plasmique.

- Hépatites idiosyncrasiques auto-immunes

Des phénomènes auto-immunitaires peuvent survenir conduisant à la formation d'auto-anticorps sériques.

L'aspect clinique est celui des hépatites immuno-allergiques avec présence d'un auto-anticorps sérique [18].

L'hépatotoxicité peut être favorisée par différents facteurs :

- le jeûne ou la dénutrition qui diminuent les capacités de détoxification par baisse du glutathion [18,20]
- l'induction enzymatique qui peut augmenter la transformation du médicament en métabolite réactif [18,20]
- les facteurs génétiques : une faible capacité d'acétylation, la déficience en P450 2D6, une déficience dans le mécanisme de détoxification en métabolites réactifs, et certains phénotypes HLA [18,20].

5. ANTITUBERCULEUX RESPONSABLES DE L'HEPATOTOXICITE :

❖ Antituberculeux de première ligne :

▪ Isoniazide

L'INH est un antituberculeux majeur prescrit à la dose moyenne de 5 mg/kg par jour, et métabolisé au niveau du foie par phénomène d'acétylation.

La variabilité génétique fait que les acétyleurs lents sont plus disposés à présenter une toxicité hépatique.

L'atteinte hépatique induite par INH est généralement de type cytolytique, il s'agit le plus fréquemment d'une augmentation modérée du taux des transaminases sériques. [21]

Elle s'observe chez 10 à 20 % des malades prenant l'INH seul. Cette fréquence est plus élevée en cas d'association avec la RIF.

Le risque d'hépatite symptomatique serait de 2,5 à 6 %. [22]

La toxicité hépatique est précoce, survient en général dans un délai de 1 à 3 mois après le début du traitement, selon les cas et selon la Co-administration de la RIF.

Le mécanisme est souvent toxique, de nombreux arguments suggèrent être liés à la production de métabolites toxiques par les cytochromes P450.

- **Rifampicine**

Elle peut être responsable d'une augmentation modérée et précoce des transaminases, le plus souvent associée à un ictère (0,3 à 0,4 %). [23]

La RMP détermine souvent une hépatite choléstatique par compétition avec la bilirubine [24].

Seule, la Rifampicine est rarement hépatotoxique.

En association avec INH, elle induit la formation de métabolites réactifs et instables d'INH, augmentant ainsi son hépatotoxicité et réduit le délai d'apparition.

- **Pyrazinamide**

Sa toxicité hépatique est plus grave, plus tardive, et elle est dose-dépendante.

Sa fréquence est estimée entre 0,5 et 10 % d'hépatites symptomatiques selon les études et les associations médicamenteuses.[25]

L'hépatite cytolytique est la plus fréquente [26] ; par ailleurs, il peut s'agir d'une simple élévation des transaminases.

Enfin, un cas d'hépatite granulomateuse suite à l'administration du PZA a été rapporté [27].

- **Éthambutol**

Sa toxicité hépatique est rare, il s'agit le plus souvent d'une simple hyperbilirubinémie modérée sans ictère, découverte au bilan hépatique de contrôle et ne nécessitant pas l'arrêt de traitement.

Exceptionnellement, il a été décrit de véritables atteintes hépatiques cholestatiques qui restent réversibles à l'arrêt du traitement.

Le mécanisme d'hépatotoxicité est immunoallergique, avec un délai d'apparition entre quatre jours et deux mois [28].

❖ **Antituberculeux de 2ème ligne :**

▪ **Éthionamide-Prothionamide**

La structure chimique de cet antituberculeux est proche de l'INH.

Son hépatotoxicité est rare. [28]

▪ **Streptomycine**

C'est un aminoside bactéricide sur le Bacille de Koch extracellulaire, prescrit à la dose de 1 g/j par voie parentérale.

Son hépatotoxicité est exceptionnelle, de mécanisme immuno-allergique[28].

▪ **Fluoroquinolones**

Peuvent entraîner une élévation des enzymes hépatiques. [29]

▪ **Acide para-aminosalicylique (PAS)**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont hépatotoxiques à type de douleurs abdominales et vomissements. [29]

6. CARACTERES CLINICO-BIOLOGIQUES DE L'HEPATOTOXICITE :

Sur le plan clinico-biologique, l'atteinte hépatique peut être de type cytolytique, cholestatique, ou mixte.

➤ Hépatite cytolytique

Définit par un taux de transaminases supérieur à 2 fois la normale ou un rapport ALAT/PAL supérieur à 5.

C'est la forme la plus fréquente, induite essentiellement par l'INH et le PZA. [22]

Son expression clinique est fonction de l'atteinte hépatocytaire.

Elle peut être asymptomatique avec une augmentation isolée des transaminases ou bien se révéler par des symptômes spécifiques comme : l'anorexie, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. [22]

L'ictère constitue un stade plus avancé de la nécrose hépatocytaire. La nécrose massive se traduit par une encéphalopathie hépatique avec flapping, confusion et coma. [17]

L'arrêt de l'antituberculeux est habituellement suivi d'une amélioration clinique avec normalisation des tests hépatiques de l'ordre de quelques semaines.

Dans notre étude, 15 patients ont présenté une cytolysé hépatique seule, soit 30%.

➤ **Hépatite choléstatique**

Définit par un taux de PAL supérieur à 2 fois la normale, un taux de bilirubine totale supérieur à 2,5 mg /dl ou un rapport ALAT/PA inférieur à 2.

Elle est moins fréquente.

Dans notre étude, 3 patients seulement ont présenté une cholestase isolée, soit 6%.

Cette forme est due à la prise de la RIF en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques notamment l'INH. [17]

Comme l'hépatite cytolytique, elle peut être biologique, aiguë ou massive en fonction de la présence ou non de signes cliniques ou de signes de gravité. [17]

➤ **Hépatite mixte**

Définit par un taux de transaminases supérieur à 3 fois la normale et un taux de bilirubine totale supérieur à 2,5mg/dl ou un rapport ALAT/PAL compris entre 2 et 5.

Elle survient surtout en début du traitement dans un tableau clinique de cytolyse et de cholestase.

L'atteinte hépatique régresse généralement à l'arrêt du traitement.

Dans notre étude, l'atteinte hépatique mixte était la plus fréquente, 32 patients l'ont développés soit 64%.

Par ailleurs en dehors des lésions aiguës, les antituberculeux peuvent déterminer des lésions chroniques du foie.

Elles sont plus rares, mais variables. Il peut s'agir d'une hépatite chronique, d'une cirrhose, d'une stéatose ou d'une granulomatose hépatique. [17]

7. DELAI D'APPARITION DE L'HEPATOTOXICITE :

Le délai d'apparition des signes d'atteinte hépatique était variable, avec une médiane de 14,50(7-30) jours, ce qui s'accorde avec les résultats de Mahmood et al où le délai était également de 14jours chez les deux tiers de leurs patients. [28]

8. DELAI DE NORMALISATION DU BILAN HEPATIQUE :

Dans notre étude, le délai de normalisation du bilan hépatique était variable avec une médiane de 22(16-33)jours.

Dans l'étude de Mahmood et al [28], ce délai est de 2 semaines, tandis que dans l'étude de Shakya et al, ce délai ne dépassait pas quelques jours après l'arrêt du traitement. [30]

A noter que dans notre étude, on a constaté que le délai de normalisation variait en fonction du type d'atteinte hépatique précoce ou tardif, cytolytique cholestatique, ou mixte et de la sévérité de l'atteinte.

Ainsi les patients avec atteinte tardive, mixte ou sévère avaient une durée de normalisation plus longue.

9. FACTEURS DE RISQUE :

Les facteurs de risque rapportés dans la littérature sont l'âge avancé, le sexe féminin, le tabagisme, la consommation d'alcool et de cannabis, la malnutrition, l'atteinte parenchymateuse pulmonaire étendue, la Co infection au VIH et l'HVB et la concentration plasmatique élevée des antituberculeux (INH et PZA).

9.1. Age :

Plusieurs études ont suggéré que l'âge avancé est un facteur de risque potentiel d'hépatotoxicité [28, 31, 32, 33], l'incidence la plus élevée étant chez les personnes âgées de plus de 50 ans. [34]

Ainsi, l'étude de Mahmood et al a montré que le groupe d'âge plus avancé était plus affecté que le groupe d'âge plus jeune (25.8 et 14.4%, respectivement). [28]

Dans notre étude, 46% des patients avaient un âge >50 ans .

9.2. Sexe :

Le sexe féminin est aussi considéré comme un facteur de risque selon plusieurs études [32, 35, 36, 37]. La plus grande vulnérabilité des femmes pourrait être due à des variations de la pharmacocinétique et la configuration d'acétylation lente et / ou IMC inférieur.[38]

Dans notre étude, 26 de nos patients étaient de sexe masculin (52%) et 24 de sexe féminin (48%) avec un sex-ratio (H/F) de 1,08 en faveur du sexe masculin.

9.3. Malnutrition :

La malnutrition (IMC < 20kg/m²) est un facteur de risque d'hépatotoxicité.

En effet, un IMC bas a été associé à des taux plus élevés d'hépatotoxicité aux antibacillaires dans plusieurs études. [6, 28,30, 33, 39, 40].

Malheureusement, dans notre étude l'IMC n'a pas été rapporté.

9.4. Hépatopathies chroniques associées :

L'existence d'une hépatopathie chronique augmente le risque de survenue d'une toxicité médicamenteuse. Les patients porteurs d'une hépatite virale B ou C constituent un terrain susceptible à sa survenue. [41-42]

La prise en charge en cas de cirrhose diffère en fonction de sa gravité.

Ainsi, il faudra évaluer la sévérité de l'atteinte par le score de Child-Pugh.
(Tableau 8)

Tableau 8: Classification de Child-Pugh [43]

	1 Point	2 Points	3 Points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
TP	>50%	40-50%	<40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (Stade 1-2)	Sévère (Stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points :

Child-Pugh A (5-6 points) : survie à 1 an de 100%

Child-Pugh B (7-9 points) : survie à 1 an de 80%

Child-Pugh C (10-15 points) : survie à 1 an de 45%

Ainsi, les indications du traitement antibacillaire selon le score de gravité sont :

- Child-Pugh A: Traitement standard.
- Child-Pugh B: 1 seul médicament hépatotoxique, Rifampicine ou Isoniazide (Eviter le Pyrazinamide).
- Child-Pugh C: Médicaments non hépatotoxiques.

9.5. Coinfection au VIH :

Le risque d'hépatotoxicité est également fréquent chez les sujets VIH positif. [42]

La tolérance du traitement est influencée par l'état général du patient et les interactions avec les antirétroviraux.

Les effets indésirables peuvent aussi bien être secondaires aux antibacillaires qu'aux antiretroviraux et il peut être difficile de faire la part des choses.

Dans notre étude, 1 seul cas de VIH+ a été rapporté, 1 cas d'hépatite B active et 1 cas d'hépatite C.

9.6. Prise médicamenteuse concomitante :

Plusieurs médicaments autres que les antibacillaires majeurs, peuvent être responsables de l'apparition d'une toxicité hépatique cytolytique, choléstatique, ou mixte. (Tableau 9)

Tableau 9 : médicaments responsables de la toxicité hépatique

Médicaments responsables d'atteinte hépatique cytolytique (liste non exhaustive)	Médicaments responsables d'atteinte hépatique cholestatique ou mixte (liste non exhaustive)
<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol • Antiandrogènes • Antidépresseurs tricycliques • AINS • Carbamazépine • Paracétamol • Sulfamide • Analogues nucléosidiques • Fenofibrate • Fluconazole • Kétoconazole • IMAO (iproniazide) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilline-ac clavulanique • Antidépresseurs tricycliques • AINS • Azathioprine • Captopril • Carbamazépine • Dextropropoxyphène • Enalapril • Fénofibrate • Méthylodopa • Phénothiazines • Sel d'or • Sulfamides • Thiabendazole • Atrovastatine

➤ **Le Paracétamol :**

Une exposition au paracétamol peut être responsable de lésions hépatiques soit par l'induction du cytochrome P450 (CYP 2E1) responsable de la production du métabolite toxique N-acétyl-p-benzoquinone imine, soit par déplétion des réserves endogènes en glutathion qui en permet la détoxification ; l'INH joue le rôle d'inducteur du CYP 2E1. [44]

9.7. Prise d'alcool :

Le risque d'hépatotoxicité est plus grand en cas de consommation régulière d'alcool en raison d'une déplétion de glutathion. L'alcool a également un autre mode d'action qui est l'induction du cytochrome P450 2E1, favorisant la formation de métabolites réactifs. [42]

Dans notre étude, la consommation d'alcool a été rapportée chez 3 patients seulement.

9.8. Profil d'acétylation :

Les acétyleurs lents des NAT2 (N-acétyltransférase hépatique) présentent un risque plus élevé à développer une hépatotoxicité que les acétyleurs rapides. [44]

Une étude qui a été menée au sein de l'hôpital Moulay Youssef, portant sur 42 patients ayant développé une hépatotoxicité aux antibacillaires, a montré que 33 d'entre eux soit 78% ont été génotypés comme acétyleurs lents, 9 patients soit 22% comme acétyleurs intermédiaires, alors que le phénotype acétyleur rapide n'a été retrouvé chez aucun patient. [46]

On peut donc en conclure que les patients marocains sont susceptibles de développer une hépatotoxicité aux antibacillaires.

9.9. La concentration plasmatique en INH

Dans notre étude, 14 des 35 patients ayant bénéficié du dosage plasmatique de l'INH, avaient une isoniazidémie au-dessus de la fourchette thérapeutique, ce qui peut être à l'origine de l'atteinte hépatique. Pourtant, la moyenne des doses administrées chez ces patients, ne dépassait pas celle recommandée dans la littérature (5mg/kg/j) . On en conclue alors que les patients à concentrations élevées d'INH métabolisent moins le médicament même avec des doses plus basses.

Selon plusieurs études, la concentration de l'INH et de l'acétyl-INH est plus élevée chez les acétyleurs lents que les Acétyleurs rapides. Le taux de clearance de l'INH est aussi ralenti chez les acétyleurs lents, ce qui conduit à l'accumulation de l'INH. [47]

Cette fraction libre du médicament peut conduire au développement d'une atteinte hépatique.

L'équipe d'Azuma et al, a mené une étude multicentrique au japon pour évaluer l'effet de réduction des doses chez les patients AL. Ils ont trouvé qu'une dose de 2,5 mg/kg/j permet de réduire le risque de survenue d'une atteinte hépatique chez ces patients.

Vue le profil d'acétylation des patients marocains, une dose de 5 mg/kg/j semble être élevée et doit être adaptée au profil d'acétylation du patient qui doit être déterminé avant instauration du traitement.

Cependant, dans le cadre du traitement de la tuberculose, le dosage des anti-bacillaires n'est pas recommandé en routine.

Étant donné que la même dose d'un médicament ne donne pas le même effet chez tous les patients, ni la même concentration plasmatique, et qu'il existe une grande variabilité interindividuelle à la réponse au traitement antituberculeux, qui fait qu'une dose active chez un patient peut être toxique chez un autre, le recours à ce dosage plasmatique s'avère nécessaire. Et ce, pour ajuster le régime posologique afin de diminuer le risque toxique des médicaments, d'atteindre l'effet thérapeutique attendu, et de diminuer le taux d'échec thérapeutique. [48]

10. CONDUITE A TENIR :

10.1. Arrêt du traitement :

Selon les recommandations des sociétés savantes, BTS (British Thoracic Society), ATS (American Thoracic Society) et ERS (European Respiratory Society), le traitement antituberculeux sera interrompu devant un taux d'ALAT supérieur à trois fois la normale en présence de symptômes d'atteinte hépatique, un taux d'ALAT supérieur à cinq fois la normale avec ou sans symptômes d'hépatotoxicité ou en cas d'élévation de la bilirubine totale à plus de 1,5mg/dl [49].

L'arrêt du traitement même en cas de légère augmentation du taux des transaminases chez les cirrhotiques et en cas d'encéphalopathie hépatique. [49]

10.2. Critères d'hospitalisation :

L'hospitalisation est indiquée en cas de signes cliniques (ictère, encéphalopathie) ou biologiques de gravité (TP<50%), ou quand un mécanisme immuno-allergique est suspecté.

10.3. Réintroduction :

Se fait généralement après la normalisation du bilan hépatique avec un taux d'ALAT inférieur à 2 fois la normale.

En cas de formes graves de tuberculose, un traitement antibacillaire non hépatotoxique est instauré immédiatement sans attendre la normalisation du bilan hépatique.

➤ **Après normalisation du bilan hépatique :**

- BTS et ATS recommandent une réintroduction séquentielle.

Ainsi, la réintroduction du traitement se fera en commençant par les médicaments les moins hépatotoxiques, c'est-à-dire l'éthambutol, suivie par l'introduction du reste des médicaments du moins ou plus suspect, et ce, en fonction du contexte chronologique et sémiologique (RIF, INH, PZA), avec une surveillance étroite du bilan hépatique.

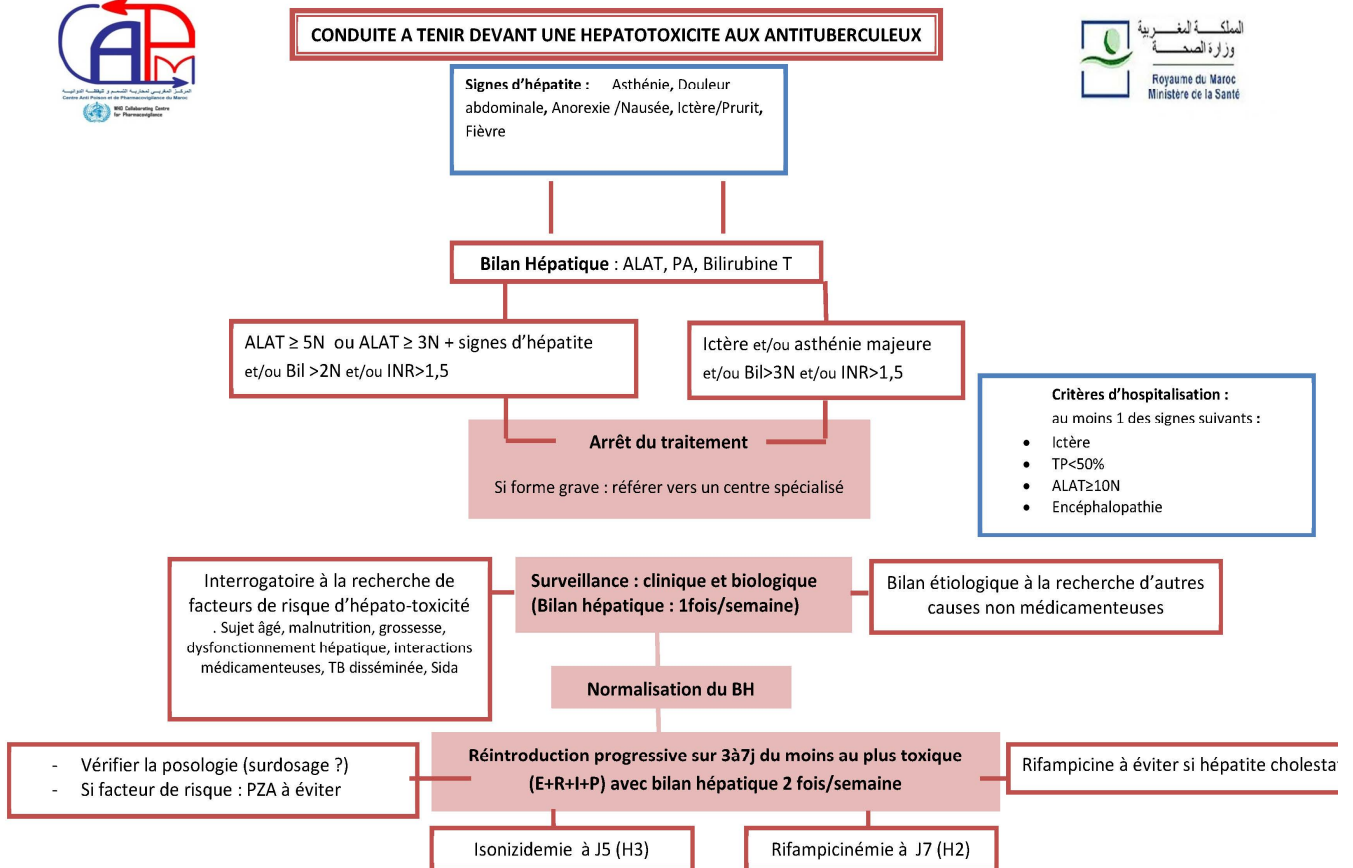
Si au cours de la réintroduction de l'un des médicaments, on note une perturbation du bilan hépatique, il faut l'arrêter définitivement [50-51].

- ERS recommande la réintroduction simultanée de toutes les drogues et une réintroduction séquentielle si ADTH

En cas d'impossibilité d'arrêt du traitement antibacillaire chez les patients atteints de forme grave de tuberculose, on préconise l'introduction de médicaments de remplacement, notamment les fluoroquinolones, l'éthambutol, la cyclosérine [52].

Après la résolution de l'hépatotoxicité, le traitement usuel doit être réintroduit.

Le schéma ci-dessous, en collaboration entre le CPV, les Pneumophtysiologues et les Gastro-entérologues, résume la conduite à tenir devant une hépatotoxicité aux antibacillaires dans le contexte marocain.



Pour la sécurité de vos patients, notifiez tout évènement indésirable des antituberculeux au CAPM :

- Adresse : Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc, Rue Lamfedel Cherkaoui, Rabat - Instituts, Madinate Al Irfane, B.P. 769, Rabat 10 100, Maroc

Figure 1 : Conduite à tenir devant une hépatotoxicité au Maroc
(Soussi Tanani, 2014) [53]

Dans notre étude, Le PZA a été exclu de tout protocole de réintroduction chez les patients présentant une atteinte tardive, avec bonne évolution du bilan hépatique.

Ceci s'accorde avec les résultats d'une étude qui a été menée en Turquie et qui a montré que la récurrence de l'hépatotoxicité semblait être liée à l'utilisation d'un régime incluant le Pyrazinamide. [54]

L'utilisation de le Pyrazinamide dans le schéma de réintroduction, reste un sujet de discussion pour les sociétés savantes, mais il a été recommandé par les autorités sanitaires françaises et Merck-Sharp-Dohme, de ne pas inclure le PZA dans le protocole de réintroduction après la confirmation de l'AHAT. [55-56]

8 patients atteints de forme grave de Tuberculose, ne pouvant pas bénéficier de l'arrêt du traitement, ont été mis directement sous un nouveau protocole, incluant des antituberculeux non hépatotoxiques, à savoir l'ETB, la Kanamycine et la Levofloxacin. L'évolution a été bonne dans 75% des cas.

Ceci s'accorde avec les recommandations de l'ATS (American Thoracic Society), qui préconise en cas d'impossibilité d'arrêter le traitement, d'introduire des médicaments de remplacement, notamment l'ETB, et les fluoroquinolones. [52]

10.4. Surveillance clinico-biologique :

La surveillance clinico-biologique était régulière chez tous les patients avec un bilan hépatique 2 fois par semaine au début du traitement, puis 1 fois par semaine jusqu'à la normalisation du bilan, permettant ainsi de suivre l'évolution sous nouveau protocole et après réintroduction progressive.

- Les autorités sanitaires françaises recommandent un dosage des transaminases [57] :
 - 2 fois par semaine pendant les 2 premières semaines du traitement.
 - Toutes les semaines entre la fin de la 2^{ème} semaine et la fin du 2^{ème} mois.
 - Tous les mois entre la fin du 2^{ème} mois et la fin du traitement.
- L' American Thoracic society (ATS) recommande :
 - Un contrôle clinique pour tous les patients
 - Un dosage des transaminases et de la bilirubine avant le début du traitement.
 - Pour les patients avec bilan hépatique initial normal sans facteurs de risque, il n'est pas recommandé de faire le contrôle des tests hépatiques au cours du traitement.
 - Plusieurs cas d'hépatites graves ont été observés chez des malades n'ayant aucun facteur de risque au départ, ce qui illustrent les limites de ces recommandations.
- British Thoracic Society (BTS) recommande :
 - Un contrôle clinique et biologique hebdomadaire pendant les 2 premières semaines, puis toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois chez les patients avec des facteurs de risque.
- Société Espagnole recommande :
 - Un contrôle clinique et biologique périodique (15 à 30 j) après le début du traitement et à la fin du 2ème et 4ème mois.

11. Dosage plasmatique des antibacillaires :

➤ Technique de dosage [58]

De nombreuses techniques permettent la réalisation de ces dosages dont les techniques chromatographiques, les techniques d'immunodosage ou spectrophotométriques. Le choix de la technique est primordial, se basant sur plusieurs critères, tels que la sensibilité, la spécificité, la précision et la rapidité. Compte tenu de ces paramètres, la chromatographie est la technique analytique de référence dans le domaine pharmacologique. Au sein du (CAPM-LAB), la mesure des concentrations plasmatiques se fait toujours par CLHP.

Le dosage plasmatique des antibacillaires a été effectué selon la procédure suivante :

Le prélèvement pour dosage de l'INH se faisait 3heures après la prise médicamenteuse et 2heures après la prise médicamenteuse pour le dosage de la RIF. Les prélèvements sont ensuite acheminés au CAPM-LAB selon les conditions de transport des spécimens biologiques (+4°C).

Après la séparation, le plasma est conservé à -20°C jusqu'au jour du dosage selon le planning établi par la direction du laboratoire.

➤ Motif du dosage plasmatique

Le dosage plasmatique a été demandé afin de rechercher une cause de l'hépatotoxicité induite par les antibacillaires (surdosage) et donc pour effectuer une adaptation posologique.

Dans notre étude, 14 patients avaient une concentration élevée en INH, permettant ainsi un réajustement des doses en INH contribuant à l'amélioration du bilan hépatique et la normalisation de l'Isoniazidémie par la suite.

Le dosage de la Rifampicine a été demandé également.

Sur les 22 patients qui ont bénéficié du dosage de la RIF, 12 patients étaient au-dessous de la fourchette thérapeutique.

Aucun cas de surdosage en RIF n'a été rapporté, pouvant ainsi confirmer l'absence de tout mécanisme toxique de la RIF dans l'atteinte hépatique.

12. Pronostic de l'hépatotoxicité aux antibacillaires

L'hépatotoxicité aux antibacillaires reste l'effet indésirable le plus redoutable.

Plusieurs cas de toxicité hépatique mortelle liés au traitement antibacillaire, ont été rapportés dans la littérature.

L'hépatite fulminante reste la complication la plus grave [59].

Elle se définit par l'apparition des signes d'encéphalopathie hépatique associée à une chute du taux de prothrombine en dessous de 50%, survenant moins de deux semaines après l'apparition de l'ictère. Elle est le plus souvent attribuée à l'isoniazide ou au pyrazinamide et plus rarement à la rifampicine.

Classiquement, la seule option thérapeutique est la réalisation en urgence d'une transplantation hépatique, après arrêt du médicament imputé [59- 60,61].

Néanmoins, il a été rapporté dans la littérature, un cas d'hépatite fulminante avec bonne évolution sous traitement médical seul associé à un arrêt des antituberculeux incriminés. [62]

Ce traitement médical basé sur le lavement au Lactulose, avait permis d'obtenir une amélioration de l'état de conscience et une régression de la cytolyse hépatique. [62]

Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le Lactulose réduit l'hyperammoniémie, une des principales causes de mortalité au cours de l'encéphalopathie hépatique [63].

En effet, il réduirait le pH intestinal et créerait un environnement hostile aux bactéries sécrétrices d'ammonium.

Par ailleurs, il favoriserait la croissance des lactobacilles qui réduirait la production intestinale d'ammonium [63].

L'absence de critères de mauvais pronostic pourrait expliquer cette évolution favorable par le seul traitement médical.

Effectivement, la survenue d'une hépatite fulminante sur un foie sain est un facteur de bon pronostic.

Il est classiquement admis qu'une prise en charge précoce réalisée dès l'apparition de l'ictère et du trouble de conscience optimise les chances de guérison [59, 64].

Conclusion

Le Ministère de la santé au Maroc, la Tuberculose demeure un problème de santé publique.

La mise en place d'un traitement combinant plusieurs antituberculeux, constitue un avantage important et contribue à la bonne adhérence au traitement.

Malheureusement, ces combinaisons exposent à plusieurs effets indésirables, notamment l'hépatotoxicité, qui reste un effet indésirable majeur.

La prise en charge des malades ayant développé l'hépatotoxicité aux antibacillaires reste un défi pour les cliniciens puisqu'elle expose à l'arrêt du traitement et l'échec thérapeutique pouvant mettre en danger la vie du patient.

Plusieurs facteurs de risque peuvent contribuer au développement de l'hépatotoxicité. Une meilleure connaissance de ces facteurs de risque, pourrait améliorer sa prise en charge, et réduire son incidence.

Face à ce dilemme, le protocole de réintroduction progressive des antibacillaires sur plusieurs jours, commençant par les médicaments les moins hépatotoxiques, et excluant les médicaments les plus incriminés notamment le Pyrazinamide, reste la meilleure stratégie pour contrer cette problématique et assurer le succès thérapeutique.

A l'issue de ce travail, nous recommandons :

- Le dépistage des facteurs de risque chez tout patient devant bénéficier du traitement antibacillaire.
- La réalisation d'un bilan hépatique avant le début du traitement.

- L'éducation des patients sur les effets indésirables du traitement et sur les différentes interactions (phytothérapie, automédication), ce qui contribuera à une meilleure prise en charge de l'hépatotoxicité aux antituberculeux et de la tuberculose dans sa globalité.
- La réintroduction progressive des médicaments antibacillaires chez les patients ayant développé une hépatotoxicité à ces médicaments.
- La détermination systématique du profil d'acétylation pour tous les patients au début du traitement, afin de diminuer le risque de surdosage et l'apparition d'effets indésirables par la suite.
- L'intégration du dosage plasmatique des antituberculeux dans le PNLAT pour la prise en charge des patients qui présentent un risque plus élevé de développer une hépatotoxicité aux antibacillaires.

Résumé

RESUME

Titre : Conduite à tenir devant l'hépatotoxicité aux antibacillaires à propos de 50 cas

Auteur : Ahmed EL BAOUDI

Mots clés : Hépatotoxicité Antibacillaires Dosage plasmatique

La Tuberculose reste un problème de santé publique au Maroc. Son traitement est basé sur les antituberculeux majeurs à savoir l'Isoniazide, la Rifampicine et le Pyrazinamide, qui ont amélioré le pronostic de cette maladie.

Cependant leurs effets indésirables notamment hépatiques restent souvent une problématique pour les cliniciens et compromettent les chances du succès thérapeutique.

Cette étude qui s'étale sur une durée de trois ans, a permis de déterminer la fréquence de l'hépatotoxicité qui a été estimée à environ 4,5%, ce qui reste non négligeable vue les conséquences tant sanitaires qu'économiques sur le patient.

L'apparition précoce de l'hépatotoxicité chez 54% de nos malades suggère la probabilité d'un mécanisme immuno-allergique.

Le développement de l'hépatotoxicité aux antibacillaires a été associé à un âge avancé > 50ans, et à une atteinte hépatique préexistante.

L'apparition de cet effet indésirable peut être due au profil d'acétylation des patients marocains (acétyleurs lents et intermédiaires), d'où l'intérêt du dosage plasmatique des antibacillaires, permettant de déceler les concentrations élevées en INH et l'ajustement individuel des posologies en fonction du terrain et du profil d'acétylation.

Notre étude a également permis de démontrer l'intérêt et l'efficacité du protocole de réintroduction progressive mis en place en cas d'hépatotoxicité, permettant le maintien d'au moins un antituberculeux majeur et évitant l'arrêt du traitement et l'échec thérapeutique.

ABSTRACT

Title : Hepatotoxicity due to antituberculosis drugs about 50 cases

Author : Ahmed EL BAOUDI

Key words : Hepatotoxicity Antituberculosis Plasma assay

Tuberculosis remains a public health problem in Morocco.

Its treatment is based on the major anti-tuberculosis drugs Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide, which have improved the prognosis of this disease. However, their undesirable effects, in particular liver problems, often remain a problem for clinicians and compromise the chances of therapeutic success. This three-year study determined the frequency of hepatotoxicity, which was estimated to be about 4.5%, which is not negligible considering the health and economic consequences for the patient.

The early onset of hepatotoxicity in 54% of our patients suggests the probability of an immuno-allergic mechanism.

The development of hepatotoxicity due to antituberculosis drugs has been associated with an advanced age >50 years, and pre-existing liver disease.

The appearance of this side effect may be due to the acetylation profile of Moroccan patients (slow and intermediate acetylators), which explain the interest of the plasma assay, allowing to detect the high concentrations of INH and the individual adjustment of assay within the acetylation profile.

It also demonstrated the usefulness and effectiveness of the protocol of progressive reintroduction in case of hepatotoxicity, allowing the maintenance of at least one major anti-tuberculosis drug and avoiding the cessation of treatment and the therapeutic failure .

ملخص

العنوان خطة العلاج أمام تسمم الكبد الناتج عن الأدوية المضادة للسل

من طرف : أحمد البعودي

الكلمات الأساسية : تسمم الكبد ، مضادات السل، المعايير البلازمية

لا يزال السل مشكلة صحية في المغرب يركز علاجه على الأدوية المضادة وهي الايزونيازيد البيرازينايد والريفانبينس والتي أدت إلى تحسين نتائج العلاج. تبقى لهذه الأدوية المضادة أعراض جانبية عدة أبرزها تلك التي تؤثر على الكبد.

هذه الدراسة التي امتدت على مدى ثلاث سنوات مكنت من تحديد نسبة التعرض لهذه الأعراض الجانبية والتي قدرت بنسبة 4.5% ارتبط ظهور الأعراض الجانبية المؤثر على الكبد بالسن المتقدم بحيث أن 50% من المرضى كانت أعمارهم تفوق 50 سنة وبوجود مسبق لمرض كبدي ، قد يكون هذه الأعراض الجانبية راجع إلى خصوصية المريض المغربي مؤستل بطيء والذي يتسبب في ارتفاع تركيز الأدوية المضادة في الدم خاصة الإيزونيازيد وهذا يبين أهمية القيام بالمعايير البلازمية لهذه الأدوية التي ستمكن من تعديل جرعة الدواء وتفادي ظهور هذه الأعراض بعد ذلك، سمحت هذه الدراسة أيضا من إثبات مدى فعالية برتوكول إعادة إدخال الأدوية المضادة بصفة تدريجية والذي مكن من تفادي فشل العلاج.

Références bibliographiques

- [1] **WHO WHO:** Global tuberculosis report 2015. In., 20thedn; 2015.
- [2] **DELM:** Epidémiologie de la tuberculose au Maroc ; Données 2016.
- [3] **Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C:** Tuberculosis. Lancet 2003, 362(9387):887-899.
- [4] **Benichou C.** Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensusmeeting.*J. Hepatol.*1990; 11: 272–276.
- [5] **Tostmann A, Boeree M, Aarnoutse R, CM de Lange W, Van der Ven A, Dekhuijzen R.** Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2008; 23: 192–202
- [6] **Mehta S.** Malnutrition et médicaments: implications cliniques. Dev PharmacolTher, 1990; 15: 159-165
- [7] **Gangadharan PRJ.** Isoniazide, rifampicine et hépatotoxicité. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 963-965
- [8] **Villor AF, Sopena B, Villor JF.** L'influence des facteurs de risque sur la gravité du médicament antituberculeux induit une hépatotoxicité. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 1499-1505
- [9] **Devarbhavi Het al.** Am J Gastroenterol. 2010. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management
- [10] **Zaverucha C et al.** Tuberculosis. 2014

- [11] **Khalili H et al.** DARU.2009. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. 1Khalili H., 1Dashti-Khavidaki S., 2Rasoolinejad M., 1Rezaie L., 1Etminani M. 1Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Khan Khoharo H et al.
- [12] **Khan Khoharo H et al.** JLUMHS 2010
- [13] **Ben Mahmoud L et al.** Pathol Biol. 2012
- [14] **Makhlouf HA et al.** Hepatol Int. 2008. Hepatology International. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. September 2008, 2:353
- [15] Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: *International Journal of Mycobacteriology*, Volume 5, Issue 1, Page 14-20
- [16] **Van Hest R et al.** Clin Infect Dis. 2004. 2004 Aug 15;39(4):488-96. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment.
- [17] **Bouchentouf R, El jastimi S, BenjellounA, Ait BenasserMA.** Hépatotoxicité des antituberculeux: Epidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol.* 2011; 5:168-173.
- [18] **Watkins P, Seligman PJ, Pears JS, et al** (2008) Using controlled clinical trials to learn more about acute drug Induced liver injury.

- [19] **Larrey D** (2009) Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroenterol ClinBiol* 33:1136–46.
- [20] **Kaplowitz N, DeLeve LD** (2007) *Drug-induced liver disease*. Informa healthcare, New York, London
- [21] **Nolam CM Goldberg SV, Buskin SE**, Hepatotoxicity associated with Isoniazidpreventive therapy. *JAMA* 281(11): 1014-8
- [22] **Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al** (2003) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J RespirCrit Care Med* 167(4):603–62
- [23] **El Ftouh M, Mouline S, Badsı A et al** Médicaments antituberculeux :effets secondaires et conduite à tenir *Médecine du Maghreb* 67 :35-8
- [24] **Kshirsagar A, Vetal Y, Ashok P, et al** (2010) Drug induced hepatotoxicity: a comprehensive review. *Internet J Pharmacol* 8: 2
- [25] **Durand F, Bernuan J, Pessayre D, et al** (1995) Deleterious influence of pyrazinamide of the outcome of patients with fulminant: subfulminant liver failure during tuberculosis treatment includingisoniazid. *Hepatology* 21(4)929–32

- [26] **Aouam K, Chaabane A, Ben Rhomdane F, et al** (2007) Les effets indésirables des antituberculeux: épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Infect* 37:253–61
- [27] **Knobel B, Buyanowsky G, Dan M, Zaidel L** (1997) Pyrazinamidinduced granulomatosis hepatitis. *J ClinGastroenterol* 24(4):264–6
- [28] **Mahmood K, Hussain A, Jairamani KL, Talib A, Abbasi B, Salkeen S.** Hépatotoxicité avec les médicaments antituberculeux: les facteurs de risque. *Pak J Med Sci* 2007; 23: 33-38
- [29] Revue des maladies respiratoires : Effets indésirables des antituberculeux
Volume 28, numéro 4, page 542-555 (2011)
- [30] **Shakya R, Rao BS, Shrestha B.** Evaluation des facteurs de risque de l'hépatotoxicité induite par le médicament anti-tuberculose chez la population népalaise. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1074-1079
- [31] **Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, et al.** Polymorphisme du *N* - acétyltransférase 2 gène en tant que facteur de risque de susceptibilité pour toute l' hépatite induite par des médicaments antituberculeux. *Hepatology* 2002; 35: 883-889
- [32] **Younossian AB, Rochat T, JP Ketterer, Wacker J, Janssens JP.** Haute hépatotoxicité du pyrazinamide et de l'éthambutol pour le traitement de la tuberculose latente. *EurRespir J* 2005; 26: 462-464

- [33] **Smith CA, Wadelius M, Gough AC, Harrison DJ, Wolf CR, Rane A.** Essai simplifié pour le polymorphisme de l'arylamine *N*-acétyltransférase 2 validé par phénotypage avec l'isoniazide. *J Med Genet* 1997; 34: 758-760
- [34] **PRJ Gangadharan Isoniazide.** Rifampicine et hépatotoxicité *Am J Respir Dis*, 133 (1986), p. 963-965
- [35] Effets indésirables associés à la pyrazinamide et à la levofloxacin dans le traitement de la tuberculose latente multirésistante. *Can Med Assoc J* 2002; 167: 131-136
- [36] **Attri S, Rana SV, Vaiphie K, Katyal R, Sodhi CP, Kanwar S, et al.** L'effet protecteur de la *N*-acétylcystéine dans l'isoniazide a induit une lésion hépatique chez les rats en croissance. *Indian J Exp Biol* 2001; 39: 436-440
- [37] **Sodhi CP, Rana SV, Mehta SK, Vaiphei K, Attri S, Thakur S, et al.** Etude du stress oxydatif dans les lésions hépatiques induites par l'isoniazide chez les jeunes rats avec et sans malnutrition protéino-énergétique. *J Biochem Toxicol* 1996; 11: 139-146
- [38] **Marvin W.** Impacts du genre sur les réponses aux médicaments. *Drug Top* 1998; 591-600
- [39] **Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, Narayana AS, Venkatesan P.** Rifampine induite par la libération de l'hydrazine à partir d'isoniazide: une cause possible d'hépatite au cours du traitement de la tuberculose avec des schémas contenant de l'isoniazide et la rifampine. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1072-1075

- [40] **Ferebee S, Mount F.** Tuberculosis morbidité dans un essai contrôlé de l'utilisation prophylactique de l'isoniazide parmi les contacts du ménage. *Am RevRespir Dis* 1969; 85: 490-510
- [41] **Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al.** Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2000; 31:201–206.
- [42] **Lee BH, Koh WJ, Choi MS, et al.** Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*. 2005; 127:1304–1311.
- [43] **Erlinger S, Benhamou JP.** Cirrhose: aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique, 2^{ème} édition, dirigée par Jean Pierre Benhamou, Paris : Flammarion, Médecine-sciences 2002
- [44] **Rumack BH.** Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. *J ToxicolClin*. 2002; 40:3–20.
- [45] **Pukenyte E, Lescure X, Rey D, et al.** Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on antituberculosis treatment. *INT J Tubercul Lung Dis*. 2007; 11(1):78–84.
- [46] Thèse N° :09/16 CSVS, Soukaina GUAOUA, Interêt pharmacogénétique dans la prise en charge des patients tuberculeux, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [47] Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak K *Getal.* Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84: 181–92.

- [48] **Chast F.** Le suivi thérapeutique des médicament santi-infectieux. *Revue Française des Laboratoires*. 2004; 365: 21-26.
- [49] **Wing-Wai Y, Chi-Chiu L** (2007) Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. *The Hong Kong Medical Diary* 12(1):7–9
- [50] **Abaakil H** (2007) Hépatopathies médicamenteuses. Thèse de doctorat en médecine, Casablanca, no 83
- [51] **Tahooqlu K** (2001) The management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *Int J TubercUrg Dis* 5(1):65–9
- [52] An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy (2006). *Am J RespirCrit Care Med* 174:935–52
- [53] **Soussi Tanani D, Tebaa A, Benkirane R, Soulaymani A, Bencheikh Soulaymani R.** Risk Management of Anti-TB Drugs Induced Liver Injury in Morocco. (*Abstract*) *Drug Safety*. 37(10):839-840, Oct 2014.
- [54] The management of anti-tuberculosis drug-induced HepatotoxicityK. **Tahaolu, G. Ataç, T. Sevim, T. Törün, Ö. Yazıcıolu, G. Horzum, I. Gemci,** Center for Chest Disease and Thoracic Surgery, Istanbul, Turkey
- [55] Thompson N P, Caplin M E, Hamilton M I, et al. Antituberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *EurRespir J* 1995; 8:
- [56] **Durant F, Bernuau J, Pessayre D, et al.** Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology* 1995; 21: 929–932

- [57] **Villar AF et al.** The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004, 8 (12): 1499-1505
- [58] **NAT2** Genotypes in morrocan patients with hepatotoxicity due to antituberculosis drugs : Soukaina GUAOUA, Oumaima ELBOUAZZI, Sanaa HAMMI, Jamal Eddine BOURKADI, Rachida Soulaymani Bencheikh, Abdelaziz Sefiani.
- [59] **Ichai P, Samuel D.** Etiology and Prognosis of Fulminant Hepatitis in Adults. *LiverTranspl* 2008; 14: 67-79.
- [60] **Ichai P.** Prise en charge des hépatites fulminantes. *Pratan* 2009; 13: 253-61.
- [61] **Duvoux C, Malassagne B.** Transplantation hépatique de l'adulte: indications, résultats et suivi post-opératoire. *GastroenterolClinBiol*
- [62] Fulminant hepatitis linked to antituberculous drug: a severe but not always fatal condition
- [63] **Riordan S, Williams R.** Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1997; 337: 473-9.
- [64] **Bismuth H, Samuel D.** Orthotopic Liver Transplantation in Fulminant and Subfulminant Hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995; 222: 107-8.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريضه هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**خطة العلاج أمام تسمم الكبد الناتج
عن الأدوية المضادة للسل
(بصدد 50 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: أحمد البعودي

المولد في: 07 شتنبر 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تسمم الكبد - مضادات السل - المعايير البلازمية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: جمال الدين بورقادي

أستاذ في أمراض الصدر والسل

السيدة: منى صوالحي

أستاذة في أمراض الصدر والسل

السيدة: رشيدة زهراوي

أستاذة في أمراض الصدر والسل

السيدة: كريمة مارك

أستاذة في أمراض الصدر والسل

السيدة: جودة بنعمور

أستاذة في أمراض الصدر والسل