

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 70

MÉDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX ET AUTO-IMMUNITÉ

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme Houda TAHIRI

Née le 27 Janvier 1993 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Auto-immunité, induction médicamenteuse, médicaments anti-infectieux, lupus induit médicamenteux.

MEMBRES DU JURY

Pr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Pr. S. EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Pr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Pr. R. HADEF

Professeur d'Immunologie

Pr. A. GAOUZI

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِذَا نَسَأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





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
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

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

Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA 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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Estud
Pr. BENSOUDA 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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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

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

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

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 LallaOuafae
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

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la

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*

Cardiologie

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.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*

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

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

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



Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

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. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
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. SABBAH 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

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

Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
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*

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

Janvier 2005

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

Anatomie Pathologique
Psychiatrie
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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie

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 Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ezzohra*
 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

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

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

Anesthésie Réanimation



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. BOUHSAÏN 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'KASSIMIHachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE 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. BOUAÏTY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

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
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie



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

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*

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
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

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

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



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
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

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*

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
Tahrilatifa

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 LallaChadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
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 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 mon très cher père M. Driss TAHIRI

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour, le respect et
l'admiration que j'ai toujours éprouvés pour toi.*

*Tu es et tu resteras toujours pour moi un exemple de droiture, de
patience et de persévérance.*

*Je ne te remercierai jamais assez pour l'oreille attentive et aussi
dévouée que tu as pu me prêter tout au long de mon parcours.*

Nulle ne pourra la remplacer.

*Je ne saurai te remercier assez pour tous les efforts que tu n'as
cessés de fournir afin de faire de moi la personne ce que je suis
aujourd'hui. J'espère ne jamais te décevoir.*

*Puisse Dieu, te préserver et t'accorder santé, longue vie et
bonheur.*



A ma très chère mère Mme Imane ACHOUR

*Affable et aimable, tu représentes pour moi le symbole de bonté
et de générosité par excellence.*

*Aucune dédicace ne saurait être à la hauteur pour exprimer ce
que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire
depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant
formulés et le fruit de tes innombrables sacrifices.*

Puisse Dieu, te protéger et t'accorder santé et longue vie.



A mon très cher petit frère Mouad TAHIRI

*Tu es et tu resteras toujours à mes yeux une source inépuisable
d'altruisme, de bienveillance, d'humanité et surtout de culture
générale.*

*Des qualités qui font de toi une personne sans pareille. Que Dieu
tout puissant te protège de tout mal.*

Reste comme tu es et ne change surtout pas. Je t'aime.



A mon très cher mari Hamza TAOUS

Je te remercie pour tout l'amour, le soutien et les encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort.

Je te remercie pour ta bonté et ton sens du sacrifice. J'implore Dieu, le tout puissant, de nous accorder une longue vie de bonheur, prospérité et de réussite, en te souhaitant un brillant avenir que tu mérites amplement.

Je t'aime tout simplement.

A mes chers beaux-parents M. Youssef TAOUS et Mme Chahida RAHMOUNI.



*A ma chère grand-mère maternelle et mon cher grand-père
paternel*

*Je vous dédie de modeste travail en espérant que Dieu, tout
puissant, vous préserve santé et longue vie.*

A la mémoire de ma très chère grand-mère paternelle

*Tu es et tu seras toujours présente dans mon cœur et mon esprit.
Je te dédie ce modeste travail, en espérant qu'il soit l'expression
des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières.
Que Dieu le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.*

A la mémoire de mon cher grand-père maternel

*Je n'ai malheureusement jamais eu l'occasion de te rencontrer,
mais sache que tu es et a toujours été présent dans nos cœurs.
Que Dieu, tout puissant, t'accueille dans son éternel paradis.*



A ma grande famille TAHIRI et ACHOUR

A mes tantes maternelles Amal, Ouafae, Fatima-zohra.

A mon oncle maternel Abdeslam.

A mes tantes paternelles Fatima et Hafida.

A mes oncles paternels Abderrahim, Mustapha et Mohammed.

A mes cousins et cousines paternels et maternels.

*A nos très chers voisins M. Abdelaziz EL CAIDI et Mme Saida
CHBOUKI.*

A mon amie d'enfance Sofia EL CAIDI.

*A mes très chers amis Hasnaa STITOU, Rania CHAFI, Kenza
TAZI, Manal TABCHI, Khalil EL BAYAD...*

A tous mes amis de la Faculté de Médecine.





Remerciements

A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame le Professeur S. EL HAMZAOUI

Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail de thèse.

Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements lors des moments clés de son élaboration.

Je vous admire pour vos qualités humaines et professionnelles, ainsi votre modestie qui m'a tant marqué.

Veillez accepter, cher Maitre, l'assurance de mon estime et profond respect.



À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur M. ZOUHDI

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en
acceptant la présidence de mon jury de thèse.
Veuillez croire à l'expression de ma grande admiration et mon
profond respect.*



A MES MAITRES ET MEMBRES DU JURY

*Monsieur le Professeur Y. SEKHSOKH, Monsieur le Professeur
R. HADEF, Monsieur le Professeur A. GAOUZI*

*Je vous suis très reconnaissante à l'honneur que vous me faites
en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez accepter, chers Maitres, l'assurance de mon estime et
profond respect.*



GLOSSAIRE

- Haptène :** Élément constitutif d'un antigène, reconnu comme étranger par un organisme.
- Idiosyncrasique :** Relatif à l'idiosyncrasie. Prédilection particulière de l'organisme qui fait qu'un individu réagit d'une manière personnelle à l'influence des agents extérieurs.
- Ion superoxyde :** Noté O_2^- est issu de la réduction mono-électronique du dioxygène (O_2). L'ion superoxyde est toxique. En effet, le superoxyde peut réagir avec le peroxyde d'hydrogène, pour donner le radical hydroxyle hautement réactif, qui peut être à l'origine de l'oxydation des constituants cellulaires.
- Hydrogène peroxyde :** est un composé chimique de formule H_2O_2 .
- Oxydation :** Réaction chimique, souvent provoquée par l'oxygène, par laquelle on retire des électrons à un atome ou à une molécule. (L'opération opposée est la réduction).
- Réduction :** Réaction chimique par laquelle on fournit des électrons à un atome, un ion ou une molécule.
- Détoxification :** Processus physico-chimique ou métabolique par lequel des molécules toxiques se transforment en composé moins toxiques.
- Acétylation :** L'acétylation est une modification chimique qui introduit un groupe fonctionnel acétyle ($-CO-CH_3$) dans un composé organique.
- Méthylation :** La méthylation est une modification chimique qui introduit un groupe méthyle (CH_3) dans un composé organique.

- Opsonisation** : est un processus biochimique par lequel une molécule (alors qualifiée d'opsonine) recouvre la membrane d'une cellule cible (une bactérie ou une cellule du corps infectée par un agent pathogène) pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines.
- **Epigénétique** : (du grec ancien $\pi\acute{\iota}$, $\acute{\epsilon}\pi\acute{\iota}$, « au-dessus de », et de génétique) est la discipline de la biologie qui étudie les mécanismes moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique en fonction du contexte.
- Antinomique** : qui entraîne une opposition ou une contradiction.
- Dénaturation** : La dénaturation est le processus par lequel une macromolécule biologique, acide nucléique ou protéine, perd sa conformation tridimensionnelle normale : les protéines perdent leur repliement et se déplient, les deux brins appariés des duplex d'acides nucléiques se séparent. Cette conformation tridimensionnelle est le plus souvent nécessaire pour que les macromolécules biologiques puissent remplir leur fonction et donc la dénaturation inactive en général ces macromolécules biologiques.
- **HLA** : Les protéines codées par HLA (abréviation de : antigènes des leucocytes humains), sont des protéines disposées sur la partie extérieure des cellules et sont uniques à l'individu. Le système immunitaire utilise les HLA pour distinguer les cellules du soi de celles du non-soi.
- **Sexe ratio** : Appelé « rapport des sexes » ou « rapport de masculinité », il est défini comme le rapport du nombre d'hommes et du nombre

de femmes ou bien du nombre de femmes et du nombre d'homme.

-Critères ACR du lupus : Un patient est considéré comme ayant un lupus érythémateux systémique si 4 des 11 critères sont présents, simultanément ou non, quel que soit l'intervalle de temps séparant les différentes observations.

Les critères sont :

- 1 - Eruption malaire en ailes de papillon.
- 2 -Eruption de lupus discoïde.
- 3 –Photosensibilité.
- 4 -Ulcérations orales ou naso-pharyngées.
- 5 -Polyarthrite non érosive.
- 6 -Pleurésie ou péricardite.
- 7 –Atteinte rénale: protéinurie $> 0.5g/24h$ ou cylindres urinaires.
- 8 – Atteinte neurologique : convulsions ou psychose.
- 9 - Anomalies hématologiques: anémie hémolytique ou leucopénie $< 4000/mm^3$ ou lymphopénie $< 4500/mm^3$ ou thrombopénie $< 100\ 000/mm^3$.
- 10 - Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou anticorps anti-Sm ou fausse sérologie syphilitique.
- 11 -Anticorps antinucléaires à taux anormal.



ILLUSTRATIONS

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux.....	12
Tableau II: Comparaison de la prévalence des anomalies cliniques entre le lupus induit médicamenteux et le lupus systémique idiopathique.....	60
Tableau III: Agents infectieux et non infectieux à l'origine du syndrome de reconstitution immune.....	64
Tableau IV: Comparaison de la prévalence des anomalies biologiques entre le lupus induit médicamenteux et le lupus systémique idiopathique.....	67

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Activation du macrophage par un médicament.....	19
Figure 2: Activation postulée des macrophages par des métabolites réactifs résultant de l'oxydation des médicaments.	21
Figure 3: Oxydation du médicament par la myéloperoxydase du polynucléaire neutrophile.	23
Figure 4: Transformation de l'isoniazide en radical diazine par mécanisme d'oxydation.	24
Figure 5: Anticorps anti-médicaments et auto-anticorps résultant de l'oxydation du médicament.	26
Figure 6: Altération de la tolérance centrale par la sélection positive desthymocytes ayant une forte affinité avec l'antigène du soi.	30
Figure 7: Activation de l'expression des gènes par	31
Figure 8: Rôle de la méthylation dans l'inhibition de la transcription.	32
Figure 9: Mécanismes d'action de l'auto-immunité induite par le médicament	36
Figure 10: Approche diagnostique de la maladie auto-immune induite par les médicaments.	50
Figure 11: Temps de rémission nécessaire chez les patients ayant une hépatite auto-immune médicamenteuse (nombre de patients=12).	62

ABREVIATIONS

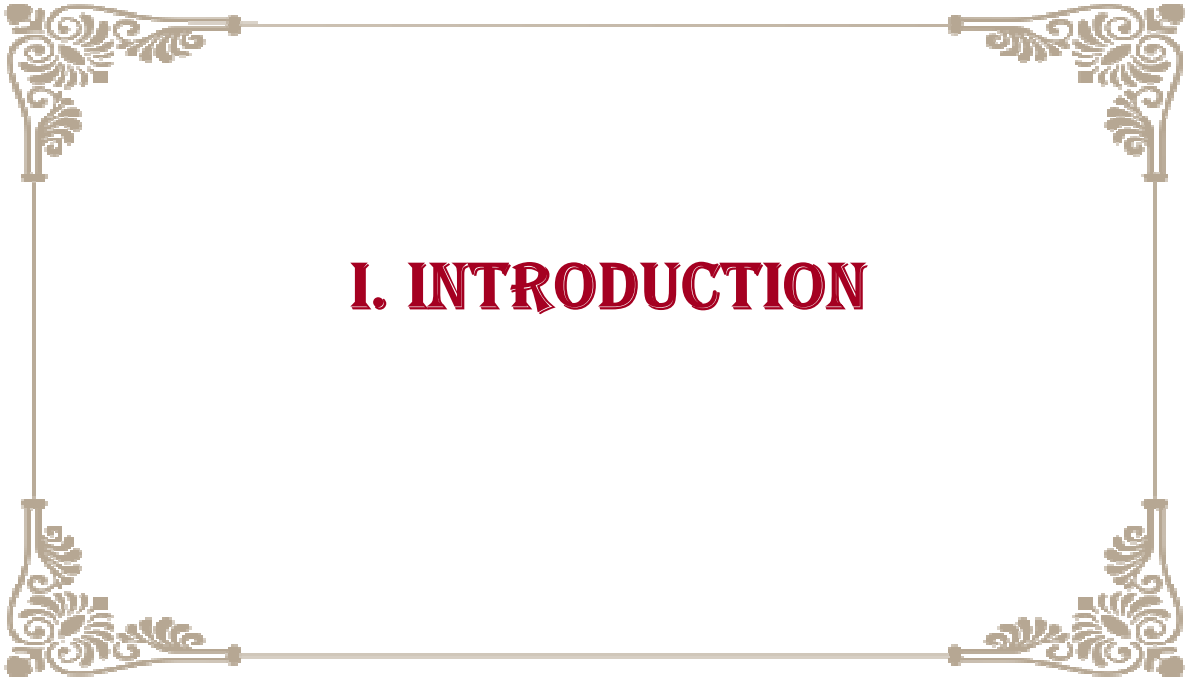
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **ANA** : Anticorps anti-nucléaire.
- **Apoptose** : (ou mort cellulaire programmée) est un processus physiologique par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. Il s'agit d'un mécanisme régulateur essentiel qui intervient dans l'homéostasie tissulaire.
- **ARN** : Acide ribonucléique.
- **ART** : Traitement antirétroviral.
- **C** : Cryptococcus.
- **CD** : antigène de différenciation lymphocytaire.
- **Cp** : Copie.
- **CPG** : Cytosine-phosphate-guanine.
- **DMR** : Differentially methylated regions.
- **DNMT** : ADN-méthyle transférase.
- **Fig** : Figure.
- **H** : Histoplasma.
- **HOCL** : Hypochloreacide.
- **Ig** : Immunoglobuline.
- **LCR** : Liquide céphalo-rachidien.
- **M** : Mycobactéries.
- **Me** : Méthyle.
- **ml** : Millilitre.
- **N** : Noyau.
- **SRI** : Syndrome de reconstitution immune.
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	1
II. MATERIELS ET METHODES	4
III. RESULTATS.....	7
III.1.Principaux médicaments anti-infectieux incriminés dans l'induction de la maladie auto-immune.....	8
III.2. Mécanismes des maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux.....	14
III.2.1. Activation des agents du système immunitaire par les médicaments anti-infectieux	17
III.2.1.1. Fixation du groupe aldéhyde	17
III.2.1.2. Oxydation médicamenteuse.....	20
III.2.2. Formation des métabolites réactifs par les polynucléaires neutrophiles.....	22
III.2.3. Inhibition de la sélection négative des lymphocytes T dans le thymus	27
III.2.4. Inhibition de la méthylation de l'ADN.....	31
III.2.5. Syndrome de reconstitution immune	34
III.3. Critères diagnostiques de la maladie auto-immune induite par les médicaments anti-infectieux	45
III.4. Caractéristiques des maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux	52
III.4.1. Caractéristiques épidémiologiques	52
III.4.2. Caractéristiques cliniques	57
III.4.3. Caractéristiques biologiques	66
III.4.4. Caractéristiques thérapeutiques	69
III.5. Efficacité du médicament anti-infectieux inducteur lors de l'apparition de la maladie auto-immune induite	72

IV. CONCLUSION	74
V-RESUME.....	77
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	81



I. INTRODUCTION

De nos jours, la consommation des médicaments, notamment anti-infectieux, ne cesse d'augmenter. Des études menées dans différents pays du monde rapportent des taux de consommation en constante croissance [1]. Au Maroc, des enquêtes révèlent un taux qui se situe à plus de 25% de la consommation globale en médicament des hôpitaux [2].

L'utilisation de ces traitements largement répandus a révélé, au fil du temps, plusieurs effets indésirables. Ces derniers sont pour la plupart bénins, mais certains peuvent s'avérer sérieux voire graves et de nature auto-immune, pouvant être responsables d'une importante morbi-mortalité [3].

Cependant, si des études de la pharmacovigilance française ont démontré que jusqu'à 15% des patients pouvaient présenter une intolérance médicamenteuse, l'origine immunologique a été rarement démontrée avec un taux de l'ordre de 0.2% [4]. Ce faible taux pourrait être expliqué notamment par le manque d'exploration de la piste auto-immune.

En effet, l'induction d'auto-anticorps par ces médicaments semble être beaucoup plus importante malgré la faiblesse de la fréquence des cas cliniques rapportée [4]. Il paraît ainsi nécessaire d'accorder une attention particulière à ce problème.

Dans ce sens, le présent travail de thèse essaiera, en plus de la sensibilisation à l'importance de ce problème, d'apporter des réponses à un certain nombre de questions telles que :

- Quels sont les médicaments anti-infectieux les plus incriminés dans l'induction de la maladie auto-immune ?
- Par quels mécanismes ces médicaments provoqueraient-ils une maladie auto-immune ?
- Quels sont les critères diagnostics de la maladie auto-immune induite par ces médicaments ?
- Quelles sont les caractéristiques de la maladie auto-immune induite par les médicaments anti-infectieux ?
- Qu'en est-t-il de l'efficacité du médicament anti-infectieux lors de l'apparition de la maladie auto-immune ?



II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le sujet traité porte sur les maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux.

Après avoir défini les contours du sujet à traiter et fixé les objectifs à atteindre, une méthodologie de travail a été adoptée. Celle-ci tient compte de la nature du sujet traité, l'état des recherches en la matière et la rareté des écrits sur les questions soulevées par le présent travail de thèse. Il était ainsi clair, dès le départ, qu'un effort important et une organisation particulière au niveau de la recherche sont nécessaires pour pouvoir disposer d'éléments pertinents sur la thématique considérée.

En tenant compte de ce qui précède, la méthodologie adoptée dans la recherche de l'information bibliographique en relation avec le sujet opère selon trois niveaux : un premier niveau « global » ou « général », un deuxième niveau « spécialisé » et enfin un troisième et dernier niveau « plus spécifique ». Des termes de recherche et des mots clés sont par la suite arrêtés en correspondance avec chacun des trois niveaux ainsi distingués. Cette recherche à différents niveaux permet d'atteindre l'information recherchée sur des sources et des articles variés.

C'est en agissant de cette manière que nous avons réussi à disposer d'articles originaux publiés durant la période allant de 1999 à 2017. La recherche des articles a été effectuée sur plusieurs sites principalement Science direct et Pubmed en utilisant les termes de recherche ou mots clés en rapport avec les médicaments notamment anti-infectieux tels que :« drugs »,

« medications », « drug reactions », « antibiotiques/antibiotic », « antiviral ». Les termes relatifs à l'auto-immunité ont été aussi employés « auto-immunité/autoimmunity », « autoanticorps/ autoantibodies », « immune tolérance », « idiosyncrasique disease ».

Les recherches ainsi effectuées nous ont permis de recueillir un nombre important d'articles.

Cependant, tenant compte des objectifs fixés pour le présent travail, nous nous sommes limités aux articles traitant le principe d'induction auto-immune par les médicaments anti-infectieux. Les principaux mots clés qui nous ont permis d'atteindre ces articles sont comme suit : « Drug induced auto-immunity », « drug induced lupus », « drug induced autoimmune hepatitis », « lupus-like syndrome ».

Ainsi, et malgré la rareté bibliographique qui caractérise le sujet traité, 20 articles à contenu riche et pertinents ont pu être sélectionnés, dont 10 indexés dans des revues telles que Elsevier et Medline.



III. RESULTATS

III.1.PRINCIPAUX MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX INCRIMINES DANS L'INDUCTION DE LA MALADIE AUTO-IMMUNE

Depuis que les symptômes du Lupus ont été décrits, pour la première fois chez les patients sous Sulfadiazine en 1945 et sous Hydralazine en 1953 [5], les maladies auto-immunes induites par les médicaments furent de mieux en mieux connues et devinrent l'objet d'une littérature abondante.

En effet, à ce jour, plus de cent médicaments couvrant une dizaine de catégories, notamment celle des anti-infectieux, ont été associés à l'apparition de maladies auto-immunes diverses. Aussi, et selon les affections auto-immunes, une classification des médicaments responsables de leur survenue, a pu être établie. Cette classification varie selon les auteurs, mais trois catégories pourraient être relevées à savoir [5] :

- Catégorie à haut risque ;
- Catégorie à risque modéré ;
- Catégorie à risque diminué.

A titre d'exemple, le lupus est considéré comme étant l'affection auto-immune induite la plus commune, et représenterait d'ailleurs plus de 10% des cas annuels de lupus érythémateux systémique, c'est-à-dire à un taux moyen se situant entre 15.000 et 30.000 cas/an [3]. Il serait induit par divers anti-infectieux faisant partie, non seulement de la catégorie des antibiotiques, mais aussi des antifongiques, à savoir la griséofulvine dont le premier cas rapporté fut en 1924, et la micafungine en 1971 [3][5]. Les antirétroviraux furent aussi incriminés dans l'apparition du lupus induit, sans oublier les antipaludéens, plus

précisément la quinine dont le premier cas fut rapporté en 1994 [5]. Néanmoins, seuls deux antibiotiques, le minocycline et l'isoniazide, dont le premier cas décrit fut rapporté respectivement en 1992 et 1968 [3], présenteraient une corrélation bien établie avec son apparition, et seraient même considérés comme étant des médicaments à haut risque [4]. Le délai d'apparition des symptômes varierait d'une personne à une autre pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années. La notion de dose-dépendance ne serait quant à elle présente que dans les hépatites auto-immunes et les dermatoses bulleuses auto-immunes [3].

Toutefois, si le lupus iatrogène est considéré comme étant le prototype des affections auto-immunes induites, ces médicaments furent aussi impliqués dans la survenue d'autres maladies auto-immunes de gravité variable telles que :

- l'anémie hémolytique auto-immune ;
- les thrombopénies auto-immunes ;
- l'hépatite auto-immune ;
- la thyroïdite auto-immune ;
- la polyarthrite auto-immune ;
- le pemphigus et pemphigoïde ;
- la sarcoïdose.

En outre, quelques médicaments seraient même caractéristiques de l'éruption de certaines affections auto-immunes [4]. Dans ce sens, on pourrait citer la quinine dans les thrombopénies induites qui peuvent être détectées soit par un purpura dans les formes mineures ou par un syndrome hémolytique et urémique dans les formes majeures.

C'est le cas aussi des bêta-lactamines dans les anémies hémolytiques, qui se manifesteraient par des signes généraux dès les premières heures, et dont l'état de choc et l'insuffisance rénale représenteraient 50% des formes graves. Le délai nécessaire à l'apparition de ces symptômes varierait de quelques heures faisant suite à l'administration des premières doses de l'anti-infectieux, à plusieurs mois [4].

La nitrofurantoïne, antibiotique largement utilisé dans le traitement des infections bactériennes de l'appareil urinaire, fut aussi incriminée dans l'apparition de maladies auto-immunes notamment dans la fibrose pulmonaire et l'hépatite auto-immune [6]. Elle fut d'ailleurs l'objet d'une enquête officielle de la pharmacovigilance française en 2005, démontrant ses effets indésirables liés à une utilisation abusive et prolongée s'étendant sur plusieurs mois, et ce à travers une étude réalisée sur plus de 378 cas [7].

Les résultats ont montré que plus de 139 cas ont présenté une pneumopathie chronique dont 32 se sont compliqués d'une fibrose pulmonaire. Ils ont aussi révélé un nombre de complications hépatiques s'élevant à 73 cas dont la moitié était de nature chronique avec présence d'auto-anticorps chez certains, aboutissant dès fois à une transplantation hépatique. La durée d'exposition minimum nécessaire à l'apparition de la symptomatologie était de plus d'un mois.

Les dermatoses bulleuses auto-immunes font aussi partie des affections auto-immunes induites par les anti-infectieux. Les bêta-lactamines et les

antituberculeux à savoir la rifampicine, font partie des médicaments les plus incriminés dans l'apparition de ces dermatoses [5]. Le délai minimum d'apparition serait de quelques jours, il y aurait aussi une notion de dose-dépendance.

Enfin les antirétroviraux, qui par un phénomène de restauration auto-immune, sont incriminés dans l'apparition d'affections multiples de nature immunologique, notamment dans le lupus, la thyroïdite auto-immune et la sarcoïdose. Les polyarthrites et les polymyosites surviendraient elles aussi de novo après instauration du traitement antirétroviral. Leurs tableaux cliniques seraient identiques à ceux des affections spontanées. Le délai minimum requis serait de plusieurs mois [8].

Le tableau I ci-dessous propose de regrouper l'ensemble des affections auto-immunes iatrogènes et les principaux médicaments anti-infectieux qui leur sont imputables, tout en précisant le délai minimum nécessaire à l'apparition des symptômes de la maladie correspondante et la présence ou non de dose-dépendance.

Tableau I: Maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux. [3-10]

Maladie auto-immune iatrogène	Médicaments anti-infectieux inducteurs			Délai minimum d'apparition	Dose-dépendant
	Catégorie	Agent responsable	1 ^{er} cas rapporté		
Lupus induit	Antibiotiques	Isoniazide	1968	Semaines à années	Non
		Minocycline	1992		
		Sulfadiazine	1945		
		Nitrofurantoïne	nr		
		Streptomycine	nr		
Antifongiques	Griséofulvine	1924			
	Micafungin	1971			
Antirétroviraux			nr		
Antipaludéens	Quinine	1994			
Anémie hémolytique auto-immune/ Thrombopénie induite	Antibiotiques	Ampicilline	nr	Jours à mois	Non
		Céphalosporine	1991		
		Rifampicine	1988		
		Tétracycline	1991		
		Cotrimoxazole	nr		
		Streptomycine	nr		
Antipaludéens	Quinine	nr			
Hépatite auto-immune	Antibiotiques	Isoniazide	nr	A partir de 6 mois	Oui
		Minocycline	2005		

		Nitrofurantoïne			
Fibrose pulmonaire	Antibiotiques	Nitrofurantoïne	nr	Mois à années	Non
Thyroïdite Auto-immune	Antibiotiques	Minocycline	nr	nr	Non
	Antirétroviraux			18 à 20 mois	
Sarcoïdose	Antirétroviraux		nr	3 ans	nr
Dermatoses bulleuses auto-immunes	Antibiotiques	Rifampicine Ampicilline Céphalosporine	nr	1 à 14 jours	Oui
Polyarthrites	Antibiotiques	Minocycline	nr	9 mois	nr
	Antirétroviraux			nr	

Nr : non renseigné.

III.2. MECANISMES DES MALADIES AUTO-IMMUNES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

Les maladies auto-immunes affectent tous les tissus, et représentent dorénavant une partie importante de la pathologie humaine à laquelle sont confrontés les médecins de toutes les disciplines médicales. La fréquence de certaines maladies auto-immunes augmente réellement depuis quelques décennies, et ne peut être imputée à la simple raison d'une meilleure approche diagnostique [11].

Ceci a conduit à une multitude d'études aussi bien dans des modèles animaux qu'en pathologie humaine [11]. Ces travaux ont considérablement enrichi les connaissances sur les mécanismes de l'induction des maladies auto-immunes et les mécanismes effecteurs de la destruction du tissu cible et en ont révélé l'extrême complexité.

Des études montrent qu'il est désormais possible de faire la distinction entre deux grandes catégories d'effets indésirables liés à la prise médicamenteuse [3].

La première catégorie concerne les réactions médicamenteuses prévisibles, ou dites de type «A», résultant de l'action pharmacologique d'un des composants du médicament administré.

Pour cette catégorie, les mécanismes expliquant l'apparition de ces effets indésirables sont relativement bien définis notamment par le biais des courbes dose-réponse prévisibles.

Les réactions observées sont ainsi identiques et apparaissent le plus souvent chez la majorité des patients. L'exemple type qui peut être cité est celui de l'action sédatrice des antihistaminiques de première génération.

Quant à la seconde catégorie, elle concerne les réactions médicamenteuses idiosyncrasiques, ou dites de type « B » et englobe les maladies auto-immunes induites par les médicaments. Leur apparition n'est pas systématique chez tous les patients et la nature des réactions varie d'une personne à une autre.

Il est clair que dans ce cas, les mécanismes d'action sont moins faciles à établir et peuvent impliquer les divers effets médicamenteux, d'une part, et des facteurs d'hôtes multiples, d'autre part.

Les facteurs d'hôte sont nombreux et semblent en effet jouer, individuellement ou en association, un rôle important dans ces réactions médicamenteuses idiosyncrasiques. Il est possible d'évoquer parmi ces facteurs :

- La santé globale du patient et la coexistence de co-morbidités ;
- La susceptibilité génétique, qui se traduit bien chez les patients HLA-DR3, avec un risque de développement d'auto-anticorps multiplié par 32 par rapport à la population générale [4];
- Les interactions médicamenteuses ;

- Les expositions environnementales telles que la lumière du soleil.

Tenant compte de la complexité de la catégorie « B », et dans la recherche d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la maladie auto-immune induite par les médicaments, plusieurs hypothèses expliquant le mécanisme d'apparition ou de fonctionnement ont été proposées.

Il est à noter que si ces hypothèses présentent des différences au niveau du processus d'action, elles se rejoignent toutes sur le fait de l'activation inappropriée du système immunitaire.

En général, cinq principaux mécanismes aboutissant à l'apparition des affections auto-immunes peuvent être considérés :

- Activation des agents du système immunitaire par les médicaments anti-infectieux ;
- Formation des métabolites réactifs par les polynucléaires neutrophiles ;
- Inhibition de la sélection négative des lymphocytes T dans le thymus ;
- Inhibition de la méthylation de l'ADN ;
- Syndrome de reconstitution immune.

Les paragraphes qui suivent essaieront de mettre plus de lumière sur ces cinq principaux mécanismes.

III.2.1. Activation des agents du système immunitaire par les médicaments anti-infectieux

Les maladies auto-immunes résultent d'une activation inappropriée du système immunitaire, et plus précisément des éléments cellulaires intervenant directement ou indirectement dans la production d'anticorps. Deux principaux mécanismes peuvent être cités :

- Fixation du groupe aldéhyde
- Oxydation médicamenteuse

III.2.1.1. Fixation du groupe aldéhyde

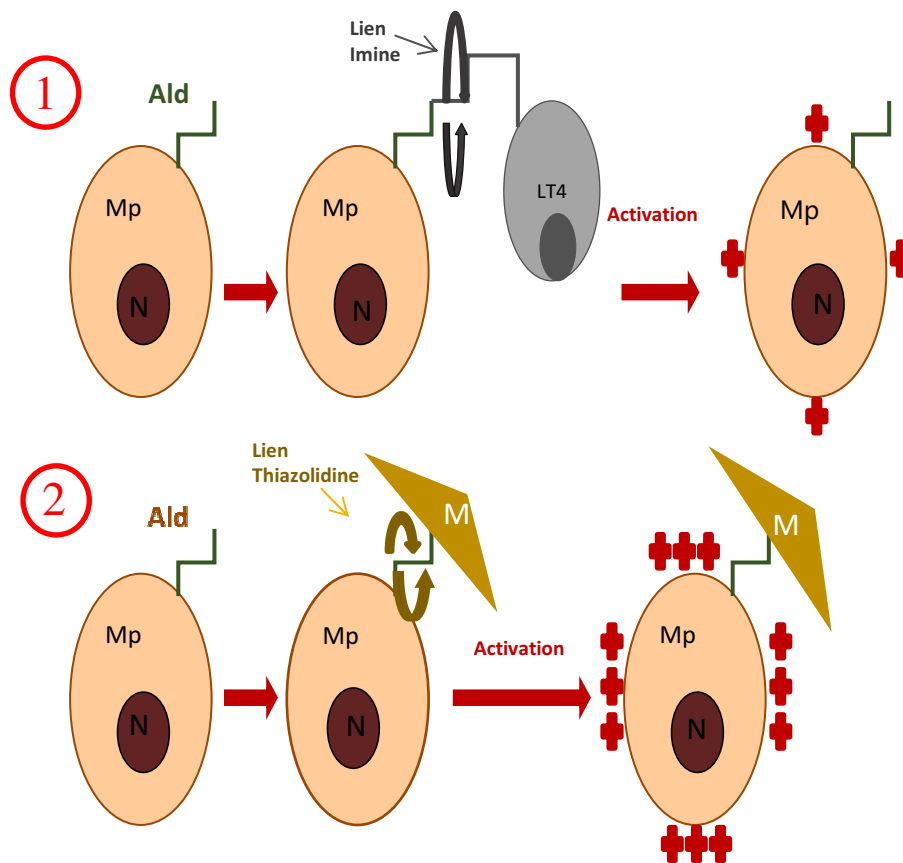
Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont des cellules du système immunitaire, faisant partie de la catégorie des phagocytes. Il peut s'agir de monocytes, de macrophages, de polynucléaires neutrophiles ou de cellules dendritiques. Tous ces éléments jouent un rôle primordial dans la détermination du « soi » et du « non- soi » et ce, par l'expression à leur surface de composants antigéniques.

Ces composants seront ensuite identifiés par les lymphocytes T, qui seront activés et activeront à leurs tours les cellules présentatrices d'antigènes afin d'engendrer une réaction immunologique plus efficace et plus large.

Toutefois, bien que les groupes aldéhydes présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes soient rares dans les systèmes biologiques,

l'activation de ces cellules repose sur la formation d'une liaison dite « imine » entre ces groupes aldéhydes d'une part, et les groupes amino présents sur les lymphocytes T d'autre part. Cette liaison est réversible.

Cependant, certains médicaments associés à un haut risque d'induction de maladies auto-immunes, notamment l'isoniazide, seraient susceptibles de se lier au groupe aldéhyde des CPA, et de former une liaison dite « Thiazolidine ». Cette liaison, quant à elle, est irréversible. Elle engendrerait ainsi une activation plus importante des CPA, comme illustré dans la Figure 1ci-dessous, et expliquerait la capacité qu'ont ces médicaments à induire une réaction immunologique plus généralisée aboutissant éventuellement à une réaction auto-immune.



Ald :Aldéhyde
 LT4 : Lymphocyte CD4
 Mp : Macrophage
 M : Médicament
 N : Noyau
 1 : Stimulation normale.
 2 : Stimulation pathologique.

Figure 1: Activation du macrophage par un médicament [12].

III.2.1.2. Oxydation médicamenteuse

Les monocytes, qui sont des leucocytes de grandes tailles, sont actuellement incriminés dans l'oxydation de médicaments divers, les transformant ainsi en métabolites réactifs. Cette oxydation a lieu à cause d'un acide faible, présent à leurs surfaces, qui est l'hypochlore acide (HOCL) [13]. Ces métabolites réactifs seraient responsables de l'activation de ces monocytes.

Etant donné que les monocytes sont les précurseurs des cellules présentatrices d'antigènes et des macrophages, sécrétrices de cytokines, ceci pourrait être responsable d'une activation plus généralisée du système immunitaire, à l'origine d'une auto-immunité.

Dans un but d'illustration de ce processus, le minocycline, médicament couramment utilisé dans le traitement de l'acné, peut être utilisé comme exemple. En effet, ce médicament, une fois oxydé par les macrophages se transforme en métabolite réactif, appelé Quinone Iminium. Ce dernier serait responsable de l'activation du même macrophage comme l'illustre dans la Figure 2.

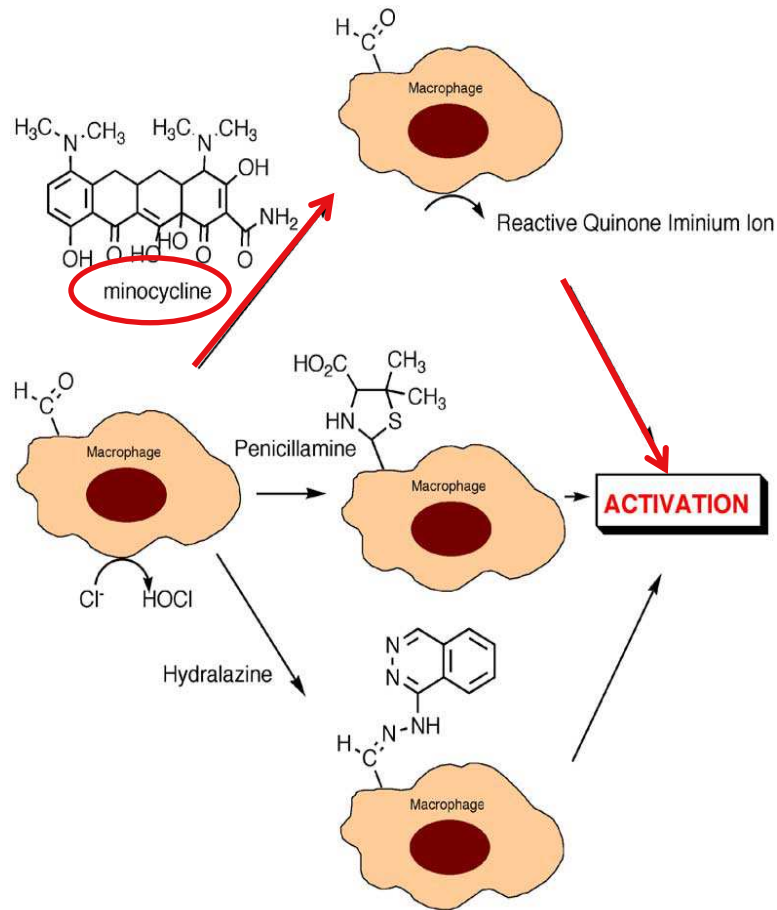


Figure 2: Activation postulée des macrophages par des métabolites réactifs résultant de l'oxydation des médicaments. [13]

III.2.2. Formation des métabolites réactifs par les polynucléaires neutrophiles

Les mécanismes immunopathologiques impliqués dans l'induction médicamenteuse des maladies auto-immunes commencent à être de mieux en mieux connus. L'un des principaux et plus probables mécanismes réside dans la transformation du médicament en un métabolite réactif par le biais de leucocytes activés.

Le polynucléaire neutrophile est considéré comme étant l'engin métaboliseur des médicaments le plus important des leucocytes en dehors du foie. Ceci est dû à différents facteurs, essentiellement :

- Sa capacité régénératrice illimitée ;
- Sa prépondérance lymphatique et sanguine ;
- Sa capacité à circuler librement ;
- Sa présence dans tous les tissus et organes y compris le tissu lymphoïde où le développement de l'auto-immunité est présumé ;
- Leur capacité à générer, en réponse à différentes stimulations, une machine d'oxydation robuste.

Ces polynucléaires neutrophiles sont donc considérés comme étant des acteurs non négligeables dans la production de métabolites réactifs médicamenteux. Ils produisent des ions superoxydes qui se transforment en hydrogène peroxyde. L'amyéloperoxydase libérée par dégranulation des

neutrophiles prendra une molécule d'oxygène à l'hydrogèneperoxyde pour le transférer sur le métabolite dumédicament [10].La figure 3 ci-dessous permet d'illustrer le mécanisme des polynucléaires neutrophiles et ce par l'intermédiaire de la myéloperoxydase (MPO), résumé en trois principales étapes :

- Première étape : Des particules opsonisées et des facteurs solubles activent les polynucléaires (PNN) neutrophiles, ce qui stimule le système NADPH oxydase à produire des anions superoxydés (O_2^-) dans le milieu extracellulaire qui se transforment spontanément en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

- Deuxième étape : La MPO libérée par les PNN activés va provoquer l'oxydation de médicaments dont la structure le permet.

- Troisième étape : Les métabolites oxydés de ces médicaments peuvent agir sur le système immunitaire pour induire une réaction auto-immune.

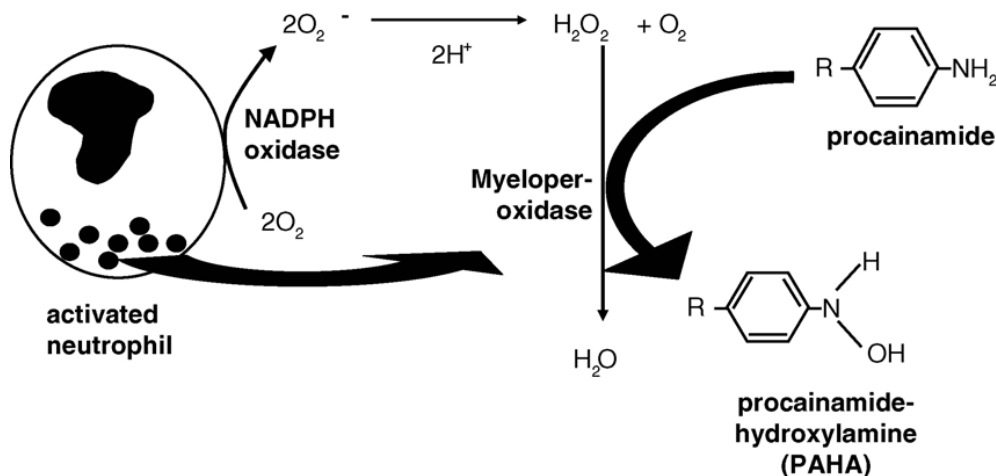


Figure 3: Oxydation du médicament par la myéloperoxydase du polynucléaire neutrophile [10].

Pour ce type de processus, l'isoniazide peut être pris comme exemple. Qui une fois oxydé, l'isoniazide est transformé en métabolites contenant un radical diazine, hautement réactifs, comme l'illustre la figure 4 ci-dessous.

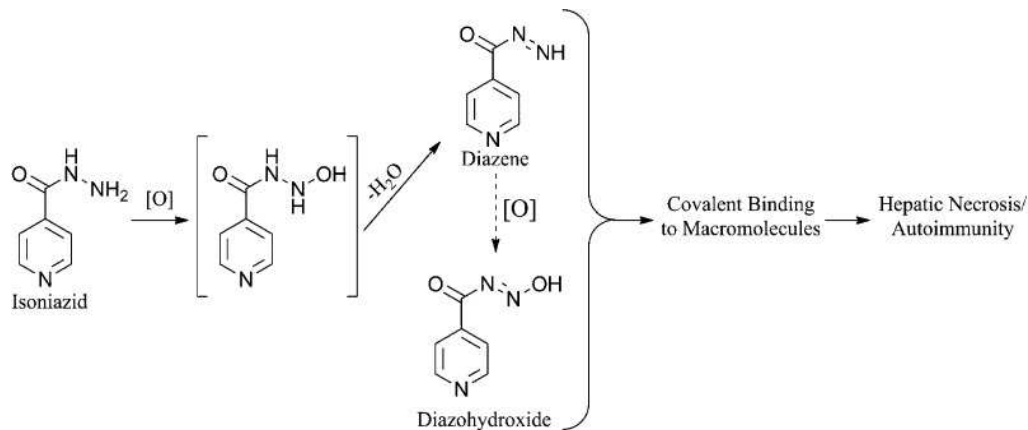


Figure 4: Transformation de l'isoniazide en radical diazine par mécanisme d'oxydation. [14]

Devant l'oxydation d'un médicament et la production d'un métabolite réactif, deux situations peuvent avoir lieu :

- La première consiste en une liaison covalente du métabolite concerné avec une protéine de l'organisme. Cette liaison donnera naissance à un complexe dit Haptène, ayant une structure secondaire ou tertiaire similaire à la protéine du soi mais responsable de la rupture de la tolérance périphérique et ainsi de la formation d'anticorps dits « anti-médicaments » dirigés contre l'haptène.

- La deuxième consiste en la dénaturation et la modification antigénique des protéines par les métabolites réactifs. Cette dénaturation serait responsable de la formation de protéines immunogènes et ainsi d'anticorps « anti-protéine dénaturée » appelés aussi anticorps « anti-médicaments ».

Il est aussi important à noter que le médicament à l'état libre ne permet pas de neutraliser l'anticorps « anti-médicament ». L'épitope est soit le médicament associé à la protéine, soit la protéine modifiée par la présence du médicament. Ainsi, il n'existerait pas d'anticorps spécifique au médicament anti-infectieux lors de ce phénomène auto-immun.

Ces deux mécanismes sont retrouvés dans les phénomènes auto-immuns de type cytopéniques, comme dans les thrombopénies et les anémies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux notamment la pénicilline, la rifampicine et le sulfamide [4].

Cependant, cette stimulation immunologique serait responsable de l'apparition d'un troisième type d'anticorps dirigés contre la protéine native. Ces anticorps sont appelés anticorps « anti-protéine native » ou « auto-anticorps ». Ce phénomène serait à l'origine de différentes pathologies auto-immunes, rapportées dans le tableau I. Dans ce cadre, le Lupus induit iatrogène constitue un parfait exemple.

La figure 5 ci-dessous, résume les différentes situations consécutives à l'ingestion du médicament, à savoir la détoxification et l'élimination de ce dernier à l'état normal et son oxydation en métabolite réactif responsable de l'induction d'une auto-immunité à l'état pathologique.

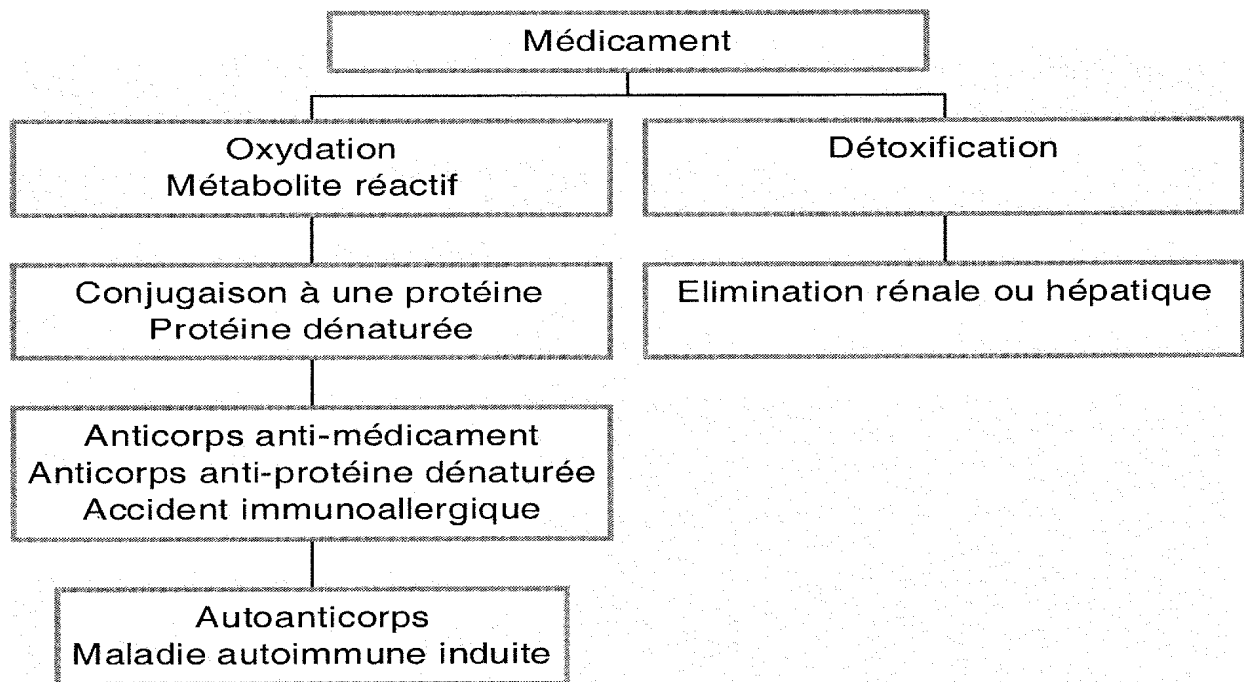


Figure 5: Anticorps anti-médicaments et auto-anticorps résultant de l'oxydation du médicament [4].

Cependant, il n'est pas rare que les « auto-anticorps » s'associent aux anticorps « anti-médicament », tous les deux induits par le traitement. Ils ne sont donc pas antinomiques.

La différence essentielle entre les deux types d'anticorps est que l'anticorps « anti-médicament », pour se fixer sur une protéine, nécessite une pré-incubation médicamenteuse de ces mêmes protéines, ce qui est le cas des thrombopénies auto-immunes induites. Alors que l'auto-anticorps se fixe spontanément en dehors de toute pré-incubation médicamenteuse [4].

Il est à préciser que l'acétylation du médicament le protège de l'oxydation, les sujets acétylateurs lents sont donc plus exposés à l'apparition de maladies auto-immunes induites.

III.2.3. Inhibition de la sélection négative des lymphocytes T dans le thymus

Le thymus est un organe lymphoïde primaire spécialisé dans la maturation des lymphocytes dans lequel les cellules T d'origine médullaire subissent une différenciation cellulaire. Cette différenciation se fait par l'acquisition de récepteur des cellules T.

La formation de métabolites réactifs, consécutive à l'oxydation des médicaments à haut risque d'induction auto-immune, fait que ces derniers

entrent en contact avec différents tissus cibles, notamment avec le thymus dans les compartiments lymphoïdes. Ceci serait donc non seulement responsable d'une perturbation de la tolérance périphérique mais aussi d'une altération de la tolérance centrale vu l'exposition du thymus aux agents pharmacologiques réactifs.

L'implication du thymus et des lymphocytes T dans la perturbation de la tolérance a été étudiée par Rubin [3]. Ce dernier a administré deux injections de métabolites de la procainamide, plus précisément la procainamide-hydroxylamine (PAHA), qui est un anti-arythmique faisant partie de la catégorie des médicaments à haut risque d'induction auto-immune, dans le thymus d'une souris adulte normale. Des anticorps anti-ADN dénaturés de type IgM apparurent immédiatement après l'administration du traitement. Ceci fut suivi d'une apparition, trois semaines après la deuxième injection d'anticorps anti-chromatine de type IgG.

Par ailleurs, le lupus induit par la procainamide, fut décrit pour la première fois chez l'homme en 1962. Depuis, ce lien devint le prototype des maladies auto-immunes induites par les médicaments.

En effet, une étude réalisée sur une série de 52 patients traités pour une arythmie cardiaque par la procainamide et n'ayant aucun antécédent de lupus ou toute autre connectivité, eut pour résultat la formation d'anticorps anti-nucléaires chez 43 patients et d'anticorps anti-histones chez 34 d'entre-deux. Un seul patient développa les symptômes du Lupus.

Une relation dose-réponse avec le développement de ces anticorps fut aussi relevée [10].

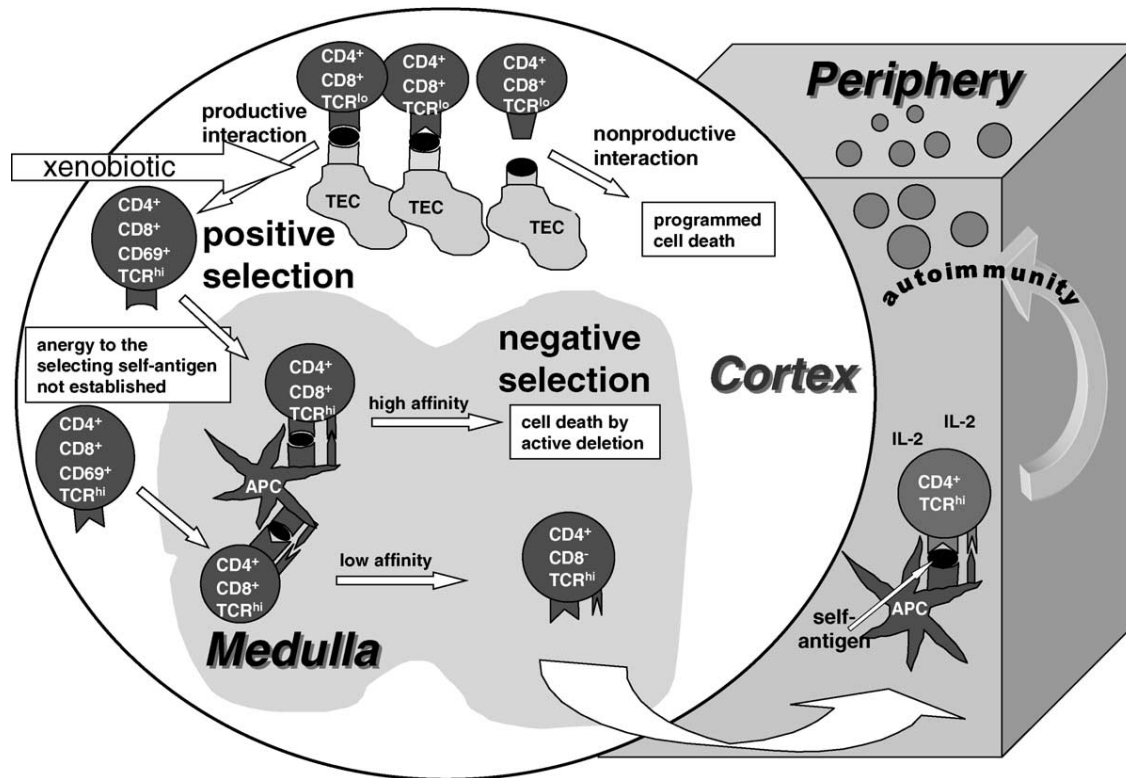
Cependant les auto-anticorps détectés chez les patients traités par la procainamide ont été remarquablement similaires à ceux trouvés chez les souris, ce qui suggère que le système immunitaire fut l'objet de perturbations similaires chez les deux espèces et ce, lié à la prise médicamenteuse, plus précisément la procainamide qui agirait aussi via d'autres mécanismes comme l'inhibition de la méthylation de l'ADN.

En résumé, les sujets traités par la procainamide étaient exposés à une abrogation et à un compromis de la tolérance centrale liés à l'incapacité des thymocytes à développer une tolérance à l'antigène du soi.

La figure 6 ci-dessous résume bien les deux situations possibles face à l'exposition aux métabolites réactifs d'un médicament.

Dans la première situation, lorsque les thymocytes présentent une forte affinité pour l'antigène du soi, celui-ci subit une sélection négative, en d'autres termes une apoptose. Il s'agit d'une situation normale.

Par ailleurs, dans la seconde situation, ces mêmes thymocytes seront ignorés par la machine de la sélection négative, et circuleront librement dans l'organisme. Ils reconnaîtront l'antigène du soi comme étant un antigène étranger, ce qui serait responsable de la formation d'auto-anticorps et serait à l'origine d'une auto-immunité.



APC :Antigen-presenting cell
 CD : Cluster of différenciation
 TEC :Thymic epithelial cells
 TCR : T-cell receptor

Figure 6: Altération de la tolérance centrale par la sélection positive desthymocytes ayant une forte affinité avec l'antigène du soi[10].

Dans ce sens, certains médicaments comme le minocycline, seraient responsables de l'inhibition de l'activité de la caspase, élément primordial intervenant dans le phénomène d'apoptose. Ainsi l'accumulation d'éléments défectueux dans l'organisme engendrerait une auto-immunité [3].

III.2.4. Inhibition de la méthylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique à travers lequel certaines bases nucléotidiques peuvent être modifiées par l'addition d'un groupe méthyle. Cette méthylation joue un rôle dans divers processus cellulaires, notamment dans la régulation de l'expression génétique. En d'autres termes, une hypométhylation engendre une activation de la transcription, tandis qu'une hyperméthylation inhibe cette dernière, comme l'illustrent la figure 7 et 8.

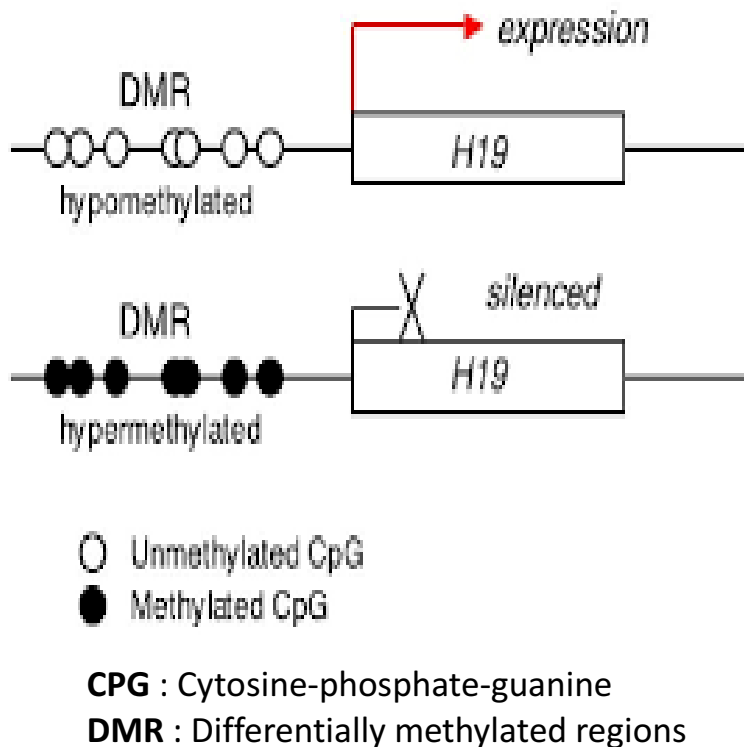


Figure 7: Activation de l'expression des gènes par

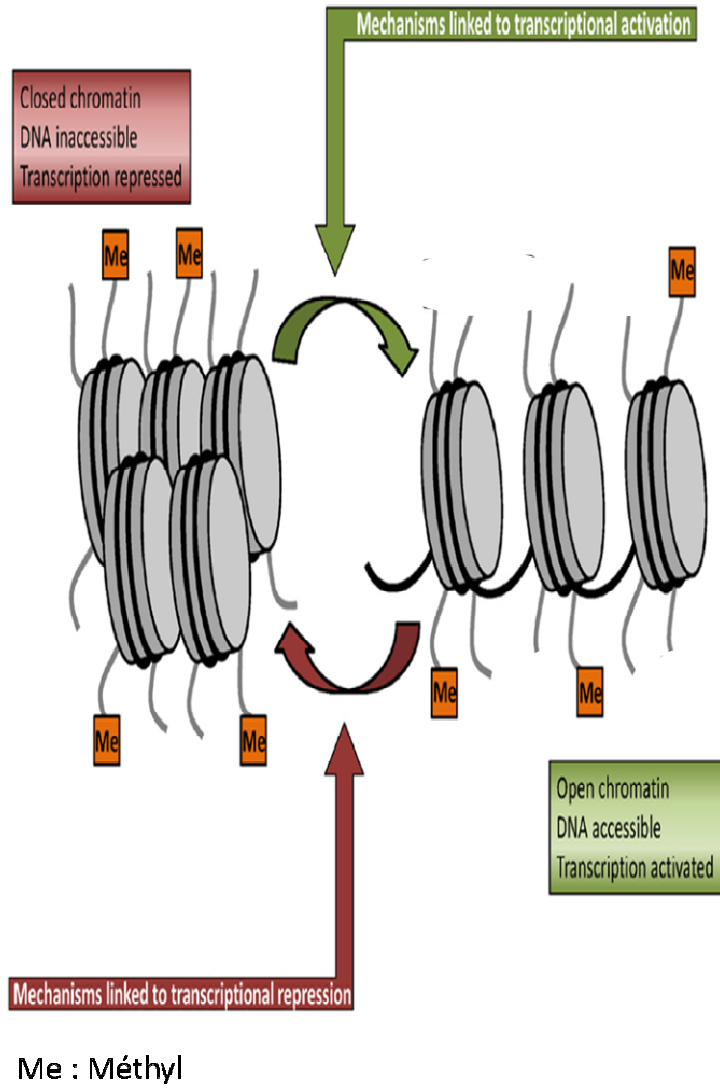


Figure 8: Rôle de la méthylation dans l'inhibition de la transcription. [16]

Plusieurs études anciennes ont considéré le défaut de méthylation comme étant un mécanisme probable d'atténuation de la tolérance périphérique [3]. Mais les effets cellulaires de la méthylation n'étaient toujours pas clairs dans le temps.

Cependant, grâce à l'avancée de la biologie cellulaire et moléculaire, l'inhibition de la méthylation est devenue au fil du temps un mécanisme de maladies auto-immunes de plus en plus confirmé. Cette inhibition pourrait avoir lieu via différentes voies, telle que celle de l'inhibition compétitive de l'ADN-méthyle transférase (DNMT), une des enzymes particulières responsables de cette modification épigénétique [3]. L'activation transcriptionnelle serait donc à l'origine de l'activation des lymphocytes.

Richardson a d'ailleurs prouvé que lorsque les lymphocytes CD4+ étaient traités, *in vitro*, par des médicaments à haut risque d'induction auto-immune, puis transférés à une souris naïve, cela engendrait l'apparition d'auto-immunité [13].

Les anomalies de méthylation des lymphocytes T ont été récemment impliquées dans la pathogénèse du lupus érythémateux systémique [3]. Il semblerait ainsi logique que les médicaments ayant la capacité d'inhiber ce processus, pourraient ainsi causer un lupus induit.

III.2.5. Syndrome de reconstitution immune

Le traitement antirétroviral (ART) de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) entraîne une reconstitution des réponses immunitaires, ce qui a permis une diminution de la mortalité liée aux infections opportunistes.

Cependant, cette reconstitution peut parfois être à l'origine d'un syndrome de reconstitution immunitaire (SRI). Ce syndrome regroupe l'ensemble des manifestations liées à la présence d'une réponse immunitaire excessive dirigée contre des antigènes d'un agent infectieux ou non infectieux. On distingue donc la forme infectieuse du SRI de la forme inflammatoire qui comprend l'ensemble des pathologies inflammatoires et auto-immunes.

Le principal élément commun de l'immuno-pathologie des SRI est la reconstitution d'une immunité cellulaire spécifique dépendant des lymphocytes T de type CD4 après l'initiation des ART. Par ailleurs, une production très importante de cytokines pro-inflammatoires responsable des signes cliniques avec des fièvres élevées et du syndrome inflammatoire biologique a pu être observée [17].

La physiopathologie du SRI paraît donc complexe et repose essentiellement des interactions entre les agents de l'immunité cellulaire spécifique et non spécifique sous le contrôle vraisemblable du polymorphisme génétique de l'hôte. Elle demeure jusqu'alors partiellement élucidée et incertaine.

En résumé, plusieurs mécanismes d'induction de maladies auto-immunes liés aux médicaments ont été proposés. Elles diffèrent globalement l'une de l'autre part leurs physiopathologies certes, mais reposent toutes sur le principe d'activation inappropriée du système immunitaire, comme l'illustre la figure 9.

Le développement d'auto-anticorps résultant d'une exposition à un antigène est expliqué par le concept de la tolérance centrale et périphérique. Le médicament serait donc responsable de l'échec du développement de cette tolérance. L'incapacité de développer une tolérance à l'antigène du soi est une composante de l'auto-immunité.

Dans certains cas, le médicament concerné sera métabolisé pour exercer un tel effet, d'autres fois il se combinera à une protéine du soi pour former un complexe dit "Haptène" responsable de la rupture de la tolérance périphérique. Il interagira aussi dans quelques cas avec les lymphocytes T du thymus inhibant par la suite la tolérance centrale.

L'inhibition de la méthylation et de l'apoptose joueraient aussi un rôle dans le déclenchement d'une auto-immunité.

Ces mécanismes d'induction peuvent différer selon les médicaments mais ceux-ci pourraient agir en même temps sur différents sites.

Le terrain immunogénétique interviendrait aussi de façon considérable, notamment chez les patients HLA-DR3 et chez les acétyleurs lents.

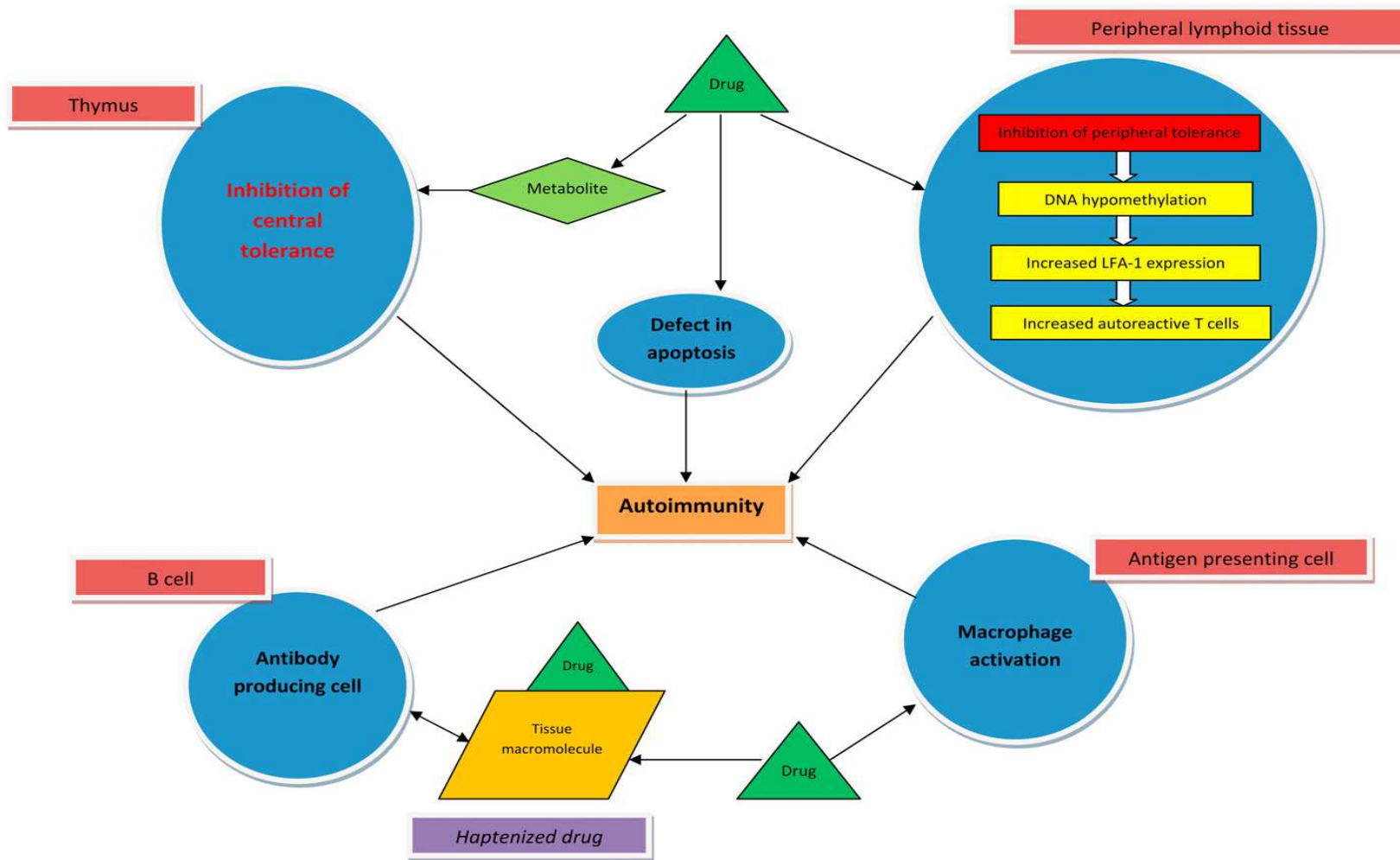


Figure 9: Mécanismes d'action de l'auto-immunité induite par le médicament [3].

Enfin, il est important à noter qu'il existe une grande différence entre les phénomènes immuno-allergiques médicamenteux, dont les mécanismes physiopathologiques sont bien définis, et les maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux. Trois principaux éléments permettent de faire cette distinction [4]:

- Les maladies auto-immunes induites médicamenteuses ne sont pas IgE-dépendants contrairement aux allergies médicamenteuses. Les Anticorps de type IgG, IgA et IgM sont les plus retrouvés.

- Les anticorps produits lors des maladies auto-immunes iatrogènes ne sont pas spécifiques du médicament inducteur contrairement aux phénomènes allergiques. Ils sont soit dirigés contre la protéine du soi, soit contre la protéine dénaturée ou contre le complexe « Haptène » résultant d'une combinaison entre la protéine et la molécule médicamenteuse.

- Ces affections auto-immunes induites ne conservent pas de mémoire, ainsi une réexposition au médicament inducteur après guérison et disparition des auto-anticorps ne sera pas à l'origine d'une réponse plus rapide contrairement aux allergies médicamenteuses.

A la lumière de ce qui précède, la compréhension des mécanismes basiques des maladies auto-immunes induites se trouve relativement améliorée mais reste loin de fournir une explication objective et définitive de ces processus vu les difficultés exploratrices et expérimentales rencontrées.

III.3. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE AUTO-IMMUNE INDUITE PAR LES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

Si du point de vue occurrence les maladies auto-immunes iatrogènes peuvent être considérées comme étant des affections rares, leur apparition est, par contre, susceptible d'être induite par une large variété de médicaments anti-infectieux. En plus, le diagnostic correcte de ces affections est critique étant donné qu'il nécessite de tenir compte de plusieurs considérations telles que :

- La difficulté d'établir une relation chronologique entre l'administration du traitement et l'apparition des symptômes. Une latence clinique a d'ailleurs pu être décrite dans certains cas avec apparition des symptômes des semaines, des mois voire des années après l'arrêt du traitement. Il en est de même pour la disparition de ces symptômes [5].
- La difficulté de faire la distinction entre d'une part, une maladie auto-immune induite par un médicament anti-infectieux et d'autre part, une maladie auto-immune préexistante et latente [5].
- La grande variabilité clinique qui caractérise l'expression de l'affection auto-immune induite [3].
- L'implication de multiples facteurs génétiques et environnementaux dans l'apparition et l'expression de ces symptômes cliniques [5].

Tenant compte de ce qui précède, il paraît difficile d'établir des critères bien cernés permettant un diagnostic précis. Par conséquent, il n'existe pas encore une liste définitive de ce genre de critères mais des pistes ont été proposées.

La proposition la plus importante a été soumise par Brochers et ses collaborateurs en 2007. Ces chercheurs ont été les premiers à proposer des critères diagnostiques de l'affection auto-immune induite la plus commune, à savoir le lupus induit et dont le médicament le plus incriminé est le minocycline [3]. Les critères ainsi établis sont en nombre de quatre à savoir [5] :

- 1- Une exposition suffisante et continue au médicament inducteur de la maladie auto-immune.
- 2- La présence d'au moins une caractéristique du lupus érythémateux systémique d'apparition spontanée.
- 3- L'absence totale de toute preuve correspondant à la présence d'un lupus érythémateux systémique ou de toute affection auto-immune avant l'administration du médicament en question.
- 4- La résolution de l'affection auto-immune des semaines ou des mois après l'arrêt du traitement.

Ces critères pourraient être d'une aide précieuse dans le diagnostic du lupus induit par différents médicaments anti-infectieux, comme elles pourraient être appliquées pour diagnostiquer d'autres affections auto-immunes induites. Toutefois, ces critères peuvent présenter des limites assez significatives. Les paragraphes qui suivent présentent quelques constatations dans ce sens.

Pour le premier critère par exemple, bien que les affections auto-immunes induites apparaissent à des doses élevées et sont aussi corrélées à des doses cumulatives du médicament incriminé, l'identification d'une dose-seuil pour le développement de ces affections auto-immunes s'avère difficile à établir due aux

différents facteurs de confusionnotammenten ce qui concernela susceptibilité génétique et le statut de santé global du patient.

Le problème posé avec le deuxième critère est l'existence de quelques distinctions cliniques et biologiques entre la maladie auto-immune induite et la maladie auto-immune d'apparition spontanée. L'application stricte de ces critères standards pourrait altérer l'efficacité diagnostique de la maladie auto-immune induite.

Pourle troisième critère, la difficulté concerneles affections auto-immunes ne présentant que certaines caractéristiques biologiques telle quela présence d'auto-anticorps, tout en étant asymptomatiques. De ce fait, l'apparition d'une symptomatologie clinique concomitante à la prise d'un anti-infectieux pourrait être soit imputée à l'exacerbation d'une affection auto-immune préexistante et latente ou à une vrai affection auto-immune induite, d'où la difficultédu diagnostic. La thyroïdite auto-immune constitue le parfait exemple de cette controverse, vu la possible présence d'auto-anticorps (anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline) avant le début du traitement, notamment chez les femmes HLA-DR3 [4].

Enfin, et en ce qui concernele quatrième critère, la symptomatologie clinique pourrait disparaître après une courte période faisant suite à l'arrêt du traitement incriminé, mais les auto-anticorps peuvent persister longtemps après la résolution clinique. La difficulté, dans ce cas,résideradans l'attribution ou non de l'auto-immunité au médicament administré[5].

Tenant compte de ce qui précède, et pour faire face à la complexité diagnostique des maladies auto-immunes induites, il paraît nécessaire de prendre plus de précautions en hiérarchisant la procédure diagnostique en un certain nombre d'étapes déterminant la présence ou non d'un lien entre le médicament anti-infectieux administré et la survenue de l'affection auto-immune. Dans ce sens et pour illustrer une telle approche, la figure 10 présente un exemple de ce genre de schéma diagnostic.

La première étape correspond à la confirmation de l'existence d'une affection auto-immune. Pour cette raison, une anamnèse approfondie et détaillée doit avoir lieu, recherchant la présence d'antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes et des symptômes en faveur d'un tableau d'auto-immunité. Un examen clinique soigneux doit être réalisé, toujours à la recherche de signes cliniques en faveur du diagnostic suspecté. Par la suite, des examens biologiques permettront la recherche d'auto-anticorps et de marqueurs d'inflammation confortant ainsi le diagnostic d'auto-immunité.

Toutefois, si les éléments recherchés lors cette première étape sont absents, ceci pourrait être attribué à :

- Une hypersensibilité au médicament utilisé ;
- Une affection auto-immune latente ;
- Une auto-immunité induite par un agent toxique ou environnemental.

Une fois le diagnostic d'auto-immunité établi, la notion d'induction médicamenteuse est à rechercher. Il s'agit de la deuxième étape du processus du diagnostic. Les précisions apportées seront plus en rapport avec l'historique médicamenteux et seront comme suit :

- La relation temporelle entre l'administration du médicament et la survenue des symptômes en rapport avec l'induction auto-immune.
- La dose médicamenteuse reçue et la durée du traitement.
- Le risque relatif du médicament concerné quant à l'induction d'une auto-immunité.

Par la suite, il sera important d'indiquer si les symptômes apparus lors du traitement ont disparu à l'arrêt de ce dernier. Ceci confirmerait davantage le diagnostic recherché, il s'agira ainsi d' «une maladie auto-immune probable ».

Par ailleurs, si le dernier point cité s'avère positif, il serait intéressant de rechercher une récurrence des symptômes après réintroduction du médicament anti-infectieux incriminé. Ceci, en addition avec tous les éléments précédents, permettra enfin d'établir le diagnostic de « la maladie auto-immune induite par un médicament anti-infectieux ».

Il est tout aussi important à noter que l'absence de récurrence des symptômes suite à la réintroduction du médicament concerné ne devrait pas exclure le diagnostic de maladie auto-immune induite.

Cette approche diagnostique permettrait ainsi de rassembler l'ensemble des éléments nécessaires à l'évocation d'une maladie auto-immune induite par un médicament selon une suite logique et hiérarchique et ce, malgré la présence de lacunes en terme de physiopathologie des mécanismes responsables dans l'apparition de ces affections induites. La figure 6 propose un schéma logique d'une telle approche diagnostique

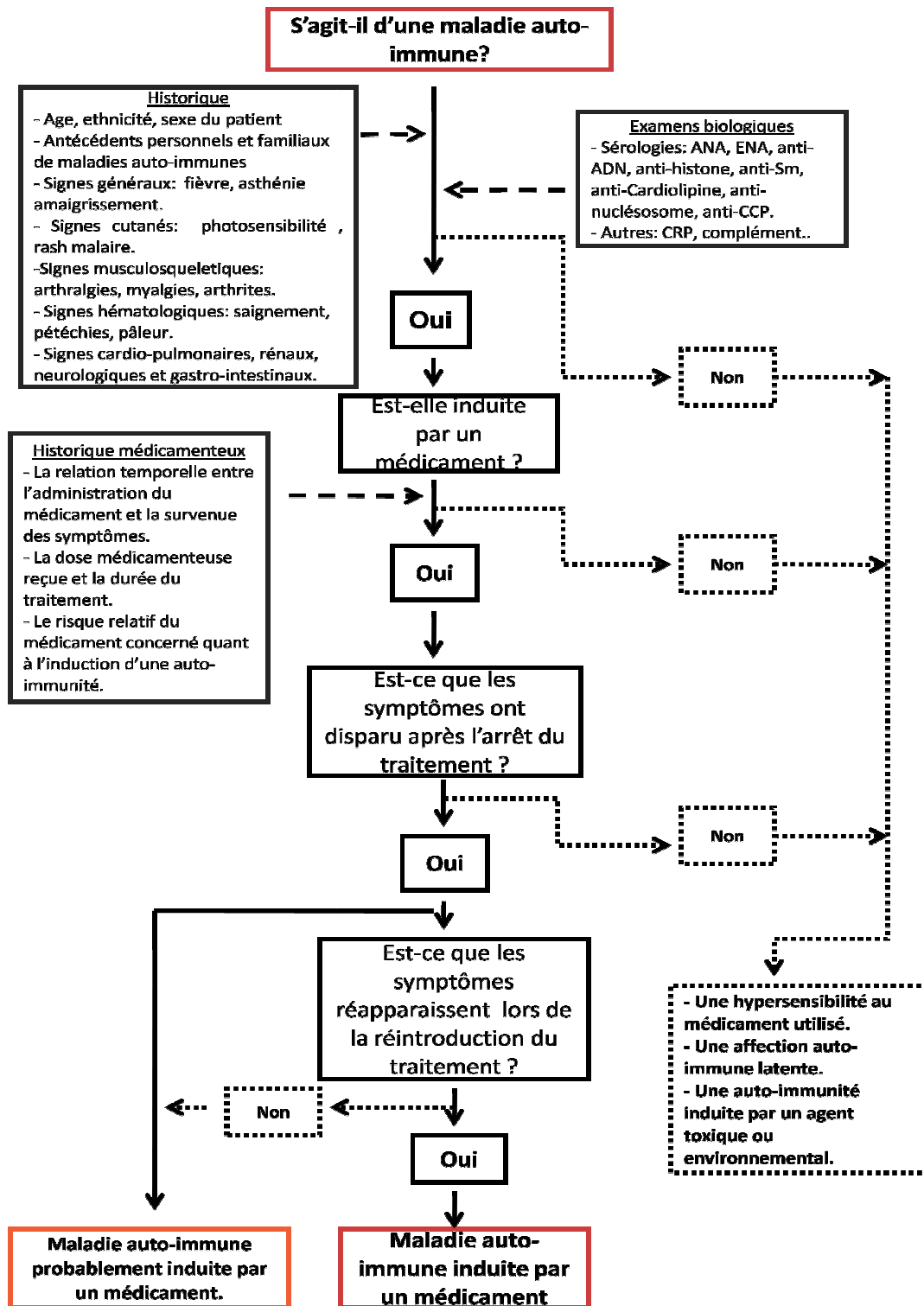


Figure 10: Approche diagnostique de la maladie auto-immune induite par les médicaments [5].

Il est à noter que, concernant le syndrome de reconstitution immunitaire (SRI), qui est un phénomène immunologique fréquemment observé chez les patients séropositifs sous traitement antirétroviral (ARV), ses manifestations sont diverses et dépendent essentiellement du pathogène impliqué. Actuellement, il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur des critères hétérogènes et qui reste difficile. Le développement en routine d'une quantification de la réponse immunitaire spécifique au moment des symptômes de SRI pourrait avoir une réelle utilité.

Parmi les critères diagnostiques cités [17] :

-Apparition de manifestations cliniques après l'introduction d'un ART efficace (baisse ARN-VIH > 1 log₁₀cp/ml). Augmentation CD4 habituelle mais non constante

- Manifestations inflammatoires et atypiques
- Manifestations non expliquées par
 - Infection nouvellement acquise
 - Échec du traitement d'une infection préalablement identifiée (résistance, inobservance)
 - Effet indésirable des traitements
 - Autre cause.

III.4. CARACTERISTIQUES DES MALADIES AUTO-IMMUNES INDUITES PAR LES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX

Si les maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux dans leur aspect général présentent des similitudes avec les affections auto-immunes d'apparition spontanée, elles possèdent toutefois un certain nombre de caractéristiques propres pouvant être classées en quatre groupes différents à savoir :

- Caractéristiques épidémiologiques ;
- Caractéristiques cliniques ;
- Caractéristiques biologiques ;
- Caractéristiques thérapeutiques.

Ces caractéristiques feront l'objet des paragraphes qui suivent.

III.4.1. Caractéristiques épidémiologiques

Les affections auto-immunes induites par les médicaments sont des affections peu fréquentes et méconnues du grand public. D'ailleurs, une analyse effectuée par la pharmacovigilance française sur une période comprise entre 1991 et 1994 a montré que sur 41900 cas d'intolérance médicamenteuse recensés, seuls 89 dossiers, soit 0.2%, comprenant essentiellement le lupus étaient imputables aux médicaments.

La faiblesse de ce chiffre pourrait être expliquée par des éléments tels que :

- Le choix de maladies sentinelles ;
- La définition des maladies imputables aux auto-anticorps ;
- Le degré d'exploration biologique des patients [4].

Elle pourrait être aussi expliquée par la faible expression clinique contrastant avec le risque élevé d'induction d'auto-anticorps, elle présenterait d'ailleurs un pourcentage compris entre 0.5% et 1% [5]. Ce modeste taux justifierait le peu d'explorations biologiques réalisées et le fait que le recours à ces explorations n'a lieu qu'en la présence d'un tableau clinique suspect en faveur d'une auto-immunité.

Cependant, une centaine d'affections auto-immunes induites ont pu être décrites, et le lupus est considéré comme étant le prototype par excellence de cette induction médicamenteuse. Ceci est dû à sa fréquence élevée, avec un taux de plus de 10% des cas annuels de lupus érythémateux systémique, c'est-à-dire à un taux moyen se situant entre 15.000 et 30.000 cas/an [3]. Une étude réalisée dans ce sens a ainsi révélé que sur 90 cas de lupus érythémateux systémique sur une période allant de 1996 à 2011, 12% des cas présentait un lupus induit, avec une notion d'augmentation constante et significative de cas recensés tout au long de cette étude. La répartition de ces cas se présente comme suit:

- Entre 1996 et 2000 : 0 cas enregistré ;
- Entre 2001 et 2005 : 2 cas enregistrés ;
- Entre 2006 et 2011 : 9 cas enregistrés [18].

Aussi, l'association du lupus à plus de cent médicaments pourrait expliquer cette prédominance par rapport aux autres affections auto-immunes induites. Toutefois, seuls quelques anti-infectieux présentent un lien bien établi avec son apparition à savoir le minocycline et l'isoniazide. D'ailleurs, des statistiques ont montré que plus de 60 cas d'induction auto-immune ont pu être attribués au minocycline et plus de 22% des patients sous isoniazide ont développé des maladies auto-immunes induites par ce même anti-infectieux [3].

Il est tout aussi important à noter que le lupus érythémateux systémique touche plus de femmes que d'hommes, avec un sex-ratio de 1 homme pour 9 femmes. Il touche aussi une population jeune dont l'âge est généralement compris entre 18 et 40 ans. Il s'agit ainsi le plus souvent de femme en âge de procréer.

Cependant, des études ont montré que le lupus induit médicamenteux présenterait une prédominance féminine inférieure à celle du lupus non induit, et toucherait une population beaucoup plus âgée. Ceci a pu être aussi constaté dans les hépatites auto-immunes induites lors d'une étude réalisée sur une période comprise entre Janvier 2010 et Décembre 2011 [18]. Sur l'ensemble des 136 patients hospitalisés pour hépatite d'origine médicamenteuse, 12 atteintes soit 8.8% étaient de nature auto-immune. Sur ces 12 patients, 7 étaient des femmes soit 58.3%, et 5 des hommes soit 41.7%, avec un âge moyen lors du diagnostic de 56.5 ans [18].

Ces caractéristiques seraient aussi valables pour les autres affections auto-immunes iatrogènes, à l'exception de celle induites par le minocycline. Ces dernières se manifesteraient à un âge plus jeune, 21 ans pour le lupus induit [5] et 30 ans pour les polyarthrites [19]. Quant au sexe-ratio, la différence entre les femmes et les hommes est moindre. A titre d'exemple, une étude a montré que 56% des patients sous minocycline présentant une polyarthrite induite étaient des femmes [19].

Contrairement au lupus spontané, les formes induites par les médicaments anti-infectieux sont quatre à six fois plus fréquentes chez les sujets de race blanche [20].

Cependant, bien que ces affections se produisent à des doses thérapeutiques habituelles, des doses plus fortes d'anti-infectieux et des traitements discontinus sont plus à risque d'induire des maladies auto-immunes [4]. La dose et la durée de traitement devraient par conséquent être aussi prises en considération dans l'induction de l'auto-immunité.

Il est à noter que si le type de traitement utilisé semble jouer un rôle important dans l'induction ou non d'une auto-immunité, le terrain génétique y interviendrait aussi et de manière considérable. Dans ce sens, les sujets HLA-DR3 auraient 32 fois plus de risque de développer une pathologie auto-immune par rapport à la population générale. Des études ont montré que les femmes ayant le HLA-DR3 étaient les plus exposées à l'apparition d'une thyroïdite auto-immune induite médicamenteuse. Il existe toujours des divergences sur ce point, car selon certains auteurs, des auto-anticorps anti-péroxydase (anti-TPO) et anti-thyroglobuline (anti-TG) seraient présents avant le début du traitement [4].

Il a été aussi prouvé que les sujets HLA I et HLA II présentaient une susceptibilité plus importante aux antibiotiques notamment les bêta-lactamines [18].

Ces éléments conforteraient davantage l'hypothèse d'intervention de différents facteurs génétiques et environnementaux dans l'apparition d'une auto-immunité.

Par ailleurs, la fréquence du Syndrome de Reconstitution Immune (SRI) est estimée à environ 15 à 25 % des patients débutant un traitement Antirétroviral (ART). Elle est encore assez mal évaluée dans les pays à ressources limitées, où vivent la majorité des patients infectés par le VIH, du fait des difficultés de diagnostic et de l'introduction souvent tardive du traitement antirétroviral. De très nombreux agents infectieux ont été associés à la survenue de ce syndrome, cependant, en raison des limites des critères diagnostiques, certaines de ces étiologies restent controversées. Parmi les agents infectieux associés au SRI, les mycobactéries (tuberculose principalement mais aussi les mycobactéries atypiques) et les cryptocoques qui sont à l'origine de plus des deux tiers des cas de SRI.

Il faut noter que parmi les infections opportunistes révélatrices du VIH les plus fréquentes en France, la candidose œsophagienne et la toxoplasmose cérébrale qui ne sont pas à l'origine de ce phénomène [17].

Une dizaine d'études, le plus souvent rétrospectives, ont permis d'identifier trois principaux facteurs de risque de survenue d'un SRI [17] :

- L'immunodépression initiale (CD4 < 50 ou 100/mm³) ;
- La dissémination initiale de l'infection est un facteur de risque de survenue d'un SRI. Le titre initial élevé de l'antigène cryptococcique dans le LCR, la présence d'hémocultures fongiques positives, la dissémination de la tuberculose et l'existence d'une lésion initiale rétinienne à cytomégalovirus atteignant au moins 30 % de la rétine sont des facteurs de risque associés au SRI ;
- Le début précoce (inférieur à 30 ou inférieur à 60 jours selon les études) des antirétroviraux.

III.4.2. Caractéristiques cliniques

Les maladies auto-immunes induites par les médicaments se caractérisent par leurs grandes variabilités cliniques. Cette variabilité clinique reposerait essentiellement sur deux éléments : Le terrain du patient et son système immunitaire.

Parmi les éléments présents chez le patient et pouvant jouer un rôle dans l'apparition et la traduction d'une auto-immunité, on retrouve : Le sexe féminin, la race caucasienne, les acétylateurs lents et les sujets HLA DR3 et HLA DR4 [10].

D'autres facteurs de risque environnementaux, chimiques et physiologiques sont occasionnellement impliqués dans l'aggravation de l'action de ces agents

pharmacologiques inducteurs, participant ainsi à une importante fluctuation symptomatologique [10]. Il s'agirait éventuellement de :

- Teintures capillaires ;
- Ondes permanentes ;
- Lumière du soleil ;
- Grossesse ;
- Exercice physique.

Dans ce sens, le délai d'apparition des symptômes liés à une auto-immunité induite varierait lui aussi selon les cas, pouvant aller de plusieurs semaines à plusieurs années. Toutefois, un délai minimum moyen a pu être établi pour certaines affections auto-immunes induites lors d'une première exposition à un agent anti-infectieux inducteur, à savoir :

- Quelques jours pour les cytopénies notamment pour les thrombopénies (5 à 15 jours) [4] et les anémies hémolytiques auto-immunes induites par les bêta-lactamines et les céphalosporines [10] ;
- 1 mois pour le lupus induit médicamenteux [4] ;
- 6 mois pour les hépatites auto-immunes induites notamment par le minocycline et la nitrofurantoïne [4][6].

Il est donc important à noter qu'à l'inverse des intolérances toxiques, où la toxicité se manifeste dès la première prise médicamenteuse et dont les signes cliniques et biologiques apparaissent très rapidement après, les intolérances de

nature immunologiques se caractérisent par leur première prise médicamenteuse généralement bien tolérée. C'est ainsi que les accidents ne se produisent qu'au cours des prises ultérieures et qu'une longue exposition est souvent nécessaire à l'apparition des symptômes.

Par ailleurs, d'un point de vue expression clinique, les affections résultant d'une induction médicamenteuse présentent un certain nombre de caractéristiques.

Les hépatites médicamenteuses auto-immunes, qui se caractérisent non seulement par leur rareté (1 cas pour 1000) [4] et leurs délais d'apparition souvent très long, peuvent souvent s'accompagner de signes généraux inhabituels dans les hépatites toxiques à savoir : la fièvre, le rash cutané et l'éosinophilie [4].

Le décès succédant une hépatite auto-immune iatrogène est quasi-inexistant. De rares cas de transplantation hépatique ont pu être rapportés [21]. Cependant, la présence de lésions de fibrose à l'examen anatomo-pathologique a pu être objectivée lors de l'étude portant sur les hépatites induites de nature auto-immunes, et ce chez deux patients des douze cas étudiés [18].

Concernant le lupus induit médicamenteux, il présenterait lui aussi quelques différences cliniques avec le lupus érythémateux systémique d'apparition spontanée. D'ailleurs, certaines formes de lupus induit ne répondent pas formellement aux critères ACR. Ces différences cliniques peuvent être résumées dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II: Comparaison de la prévalence des anomalies cliniques entre le lupus induit médicamenteux et le lupus systémique idiopathique [10;20].

Symptômes	Lupus induit médicamenteux (%)	Lupus systémique idiopathique (%)
Arthralgies/ Arthrites/ Myalgies	80-85	80
Fièvre/Asthénie/Anorexie	40-50	>80
Pleurésie	5-50	44
Péricardite	5-15	20
Hépto-splénomégalie	15-25	5-10
Rash cutané	5-25	71
Glomérulonéphrite	5-10	42
Neuropsychiatriques	<5	32

Toutefois malgré les quelque dissemblances cliniques objectivées entre les affections auto-immunes induites et les affections auto-immunes d'apparition spontanées, la difficulté diagnostique persiste, notamment dans la distinction entre un déclenchement et une exacerbation de l'affection auto-immune. Le lupus pourrait être considéré comme étant le parfait exemple à cette controverse vu que les sujets atteints de cette maladie sont plus enclins à développer des allergies aux médicaments notamment aux antibiotiques à savoir le sulfamide, les bêta-lactamines et la tétracycline, et aux antifongiques comme la griséofulvine [10]. Ces derniers sont considérés comme étant photosensibilisateurs et seraient responsables d'un éventuel démasquement du lupus idiopathique infra-clinique après exposition aux rayons ultra-violets. Ce

phénomène se traduirait par l'apparition d'un rash cutané chez un sujet jusqu'à lors asymptomatique.

Dans ce sens, la cessation du traitement mis en cause serait cruciale et permettrait ainsi la distinction entre ces deux diagnostics. En effet, plusieurs cas décrits lors de l'arrêt du traitement incriminé ont permis de reconnaître une exacerbation d'un déclenchement d'une auto-immunité. La maladie auto-immune naissante exacerbée persisterait malgré la suppression du médicament concerné, à l'opposition des maladies auto-immunes iatrogènes qui disparaîtraient quelques jours à quelques semaines après, souvent sans l'introduction de traitements anti-inflammatoires. En revanche, les anomalies biologiques pourraient demeurer plusieurs mois [10].

Il serait tout de même important à préciser qu'une récupération clinique totale pourrait prendre dans certains cas jusqu'à une année, d'où la nécessité d'un suivi rapproché sur le long cours. Les hépatites auto-immunes médicamenteuses en sont le parfait exemple comme l'illustre la figure 11 ci-dessous. La persistance d'anomalies au-delà de 3 mois après arrêt du traitement ferait évoquer le diagnostic d'une chronicité [18]. D'ailleurs, des lésions histologiques de cirrhose peuvent apparaître en réponse à l'inflammation dans le cadre des hépatites auto-immunes. Ces lésions sont irréversibles et peuvent continuer à évoluer même après arrêt de l'administration médicamenteuse [4].

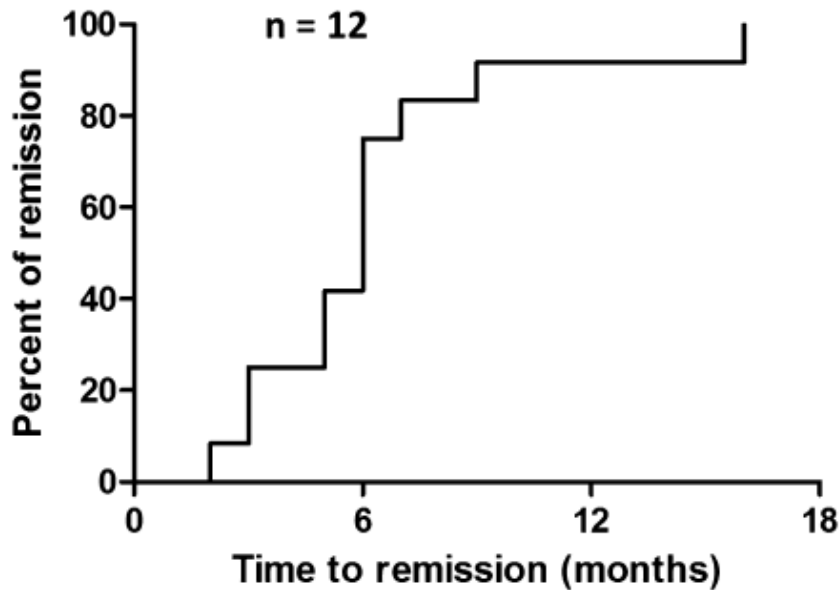


Figure 11: Temps de rémission nécessaire chez les patients ayant une hépatite auto-immune médicamenteuse (nombre de patients=12).[18]

Cependant, si l'apparition et la disparition des symptômes secondaires à l'introduction ou à la suppression du médicament incriminé peut prendre quelques semaines à quelques mois, la réintroduction du même médicament avant la normalisation biologique peut entraîner une récurrence symptomatologique en moins de quelques heures. L'hépatite auto-immune réapparaît avec un délai beaucoup plus court et une gravité souvent accrue si le médicament est réintroduit avant la disparition de l'auto-anticorps [4].

Il est à préciser que l'absence de récurrences spontanée après arrêt du traitement immunosuppresseur serait en faveur du diagnostic d'une auto-immunité induite iatrogène, contrairement au diagnostic d'exacerbation où la

notion de récurrence serait présente après arrêt du traitement inflammatoire ou immunosuppresseur.

En ce qui concerne le syndrome de reconstitution immune, ses manifestations cliniques se caractérisent par leurs diversités et leurs importantes hétérogénéités. Elles varient essentiellement en fonction de l'antigène impliqué dans l'apparition de ce phénomène (infectieux ou non infectieux).

Le tableau III ci-dessous résume l'ensemble de ces maladies en fonction des manifestations cliniques.

Tableau III: Agents infectieux et non infectieux à l'origine du syndrome de reconstitution immune [17].

	Agent infectieux, non infectieux	Principales manifestations cliniques de SRI
Mycobactéries	- M. tuberculosis - M. avium complex - M. leprae	- Fièvre, adénopathies, lésion pulmonaire - Fièvre, adénopathies - Réaction de réversion
Bactérie	- Chlamydiae trachomatis	- Adénopathies Fiessinger Leroy Reiter
Mycose	- C. neoformans - H. capsulatum - Pneumocystisjirovecii	-Fièvre,méningite aseptique, adénopathies - Fièvre, adénopathies - Fièvre, pneumopathie
Virus	-Virus varicelle-zona -Virus herpès simplex -Cytomégalovirus -Herpès virus humain type 8 -Hépatite virale C et B -Parvovirus B19 -Papilloma virus humain -Virus d'Epstein-Barr	-Zona extensif, récurrence -Ulcération chronique -Uvéite, inflammation du vitrée, pneumopathie -Kaposi extensif -Élévation des transaminases -Encéphalite -Condylomes extensifs -Lymphome

	-BK virus -VIH	-Cystite hémorragique, encéphalite -Encéphalomyélite, vascularite cérébrale
Parasites	- Leishmania infantum, major - Microsporidie - Bilharziose	- Uvéite, dermatite post kalaazar - Kératoconjonctivite - Hépatite
Maladies inflammatoires	- Sarcoïdose - Guillain Barré - Lupus - Polymyosite - Polyarthrite	} Apparition ou poussée

SRI : Syndrome de reconstitution immune **M** : Mycobactéries

H :Histoplasma **C** :Cryptococcus

III.4.3. Caractéristiques biologiques

Les maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux peuvent se traduire par des manifestations cliniques et/ou biologiques diverses. En d'autres termes, la présence d'auto-anticorps en l'absence d'une symptomatologie en faveur d'une auto-immunité et la présence de symptômes sans auto-anticorps ne devrait pas exclure le diagnostic de maladie auto-immune induite iatrogène. Il est donc possible qu'un de ces deux éléments puisse manquer sans affecter pour autant le diagnostic.

Le tableau IV ci-dessous, résume l'ensemble des anomalies biologiques pouvant être présentes lors d'un lupus induit. Il comprend essentiellement les auto-anticorps, les marqueurs de l'inflammation et les lignées sanguines, traduisant ainsi la présence d'une réaction inflammatoire et auto-immune.

Tableau IV: Comparaison de la prévalence des anomalies biologiques entre le lupus induit médicamenteux et le lupus systémique idiopathique.[10]

Signes	Lupus induit médicamenteux (%)	Lupus systémique idiopathique (%)
Anticorps anti-nucléaire (ANA)	>95	>95
Anticorps anti-histone	>95	54
Anticorps anti-ADN dénaturé	50-90	82
Anticorps anti-ADN natif	<5	28-67
Anticorps anti-cardiolipine	5-20	35
Facteur rhumatoïde	20-30	25-30
Anémie	20-35	65
Thrombocytopénie	<5	30-50
Leucopénie	5-25	50
Hypocomplémentémie	<5	51

Le tableau IV permet de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-nucléaire, anti-histone, anti-ADN dénaturé et du facteur rhumatoïde de façon presque égale aussi bien dans le lupus induit médicamenteux que dans le lupus systémique idiopathique.

Cependant, bien que ces auto-anticorps puissent être présents à un taux élevé avoisinant les 90% des cas de lupus induit médicamenteux, certains médicaments anti-infectieux peuvent se caractériser par un taux diminué d'auto-anticorps, notamment le minocycline qui induit la formation d'anticorps anti-histone chez moins de 32% des cas de lupus induit. Un taux important d'enzymes hépatiques a pu être constaté aussi dans les maladies auto-immunes induites par le minocycline.

Quelques différences peuvent être constatées notamment pour l'anticorps anti-ADN natif dont le taux est plus élevé chez les patients à lupus systémique spontané allant jusqu'à 67% des cas à l'opposition du lupus induit où le taux ne dépasse pas les 5%.

Par ailleurs, l'anémie, la leucopénie, la thrombocytopénie et l'hypocomplémentémie sont plus importants dans le lupus d'apparition spontanée avec des taux qui s'élèvent respectivement à plus 65% des cas, 50% des cas, 51% des cas et 50% des cas contrastant avec ceux du lupus induit médicamenteux avec respectivement un taux de moins de 35% des cas, 25% des cas et de 5% des cas.

III.4.4. Caractéristiques thérapeutiques

Tant que les mécanismes à l'origine des maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux ne sont que partiellement établis, le traitement de ces dernières demeurent limité.

La guérison de ces affections repose de nos jours essentiellement sur l'arrêt du médicament inducteur. Cependant, d'autres traitements peuvent y être associés. Ces traitements sont symptomatiques et visent uniquement à réduire l'inflammation à l'origine des manifestations.

La guérison du lupus induit médicamenteux en constitue le parfait exemple. Elle repose majoritairement sur ces deux paramètres à savoir l'arrêt du médicament anti-infectieux responsable, associé à l'administration d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) d'une corticothérapie de courte durée. Les formes viscérales justifient exceptionnellement un traitement immunosuppresseur prolongé, qui ne demeure pas sans risques [3][20].

Une étude menée sur une série de neuf cas de polyarthrite induite par le minocycline recensés entre Janvier 1995 et octobre 2010 peut être aussi prise pour exemple. Un arrêt du médicament anti-infectieux a été réalisé chez tous les patients de la série de cas étudiée. Toutefois, sur les neufs patients, trois (33%) n'ont reçu aucun traitement, à l'opposition des six autres (67%) qui ont reçu un traitement immunosuppresseur, les corticoïdes (prednisone). Sur ces six cas, 5 patients ont reçu un traitement immunomodulateur (cyclophosphamide et

l'azathioprine) en association avec la corticothérapie. Une amélioration significative a pu être objectivée au bout de quelque mois [19].

Il est important à noter qu'en cas de présence d'anomalies biologiques isolées, il est possible de continuer le traitement concerné, s'il est bien sûr nécessaire. Toutefois, en pratique, pour éviter toute rechute de la maladie, comme l'ont montré plusieurs expériences de retraitement, il est préférable d'éviter si possible la réintroduction d'un traitement identique. Un changement de classe thérapeutique peut être proposé [20].

En ce qui concerne le syndrome de reconstitution immune, une fois le diagnostic confirmé, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence d'études cliniques rendent difficile l'établissement de recommandations thérapeutiques.

Les recommandations suivantes n'ont pas fait l'objet d'études cliniques, mais sont de pratiques courantes [17] :

- Poursuite du traitement antirétroviral sauf si présence d'une menace du pronostic vital ;
- Poursuite ou initiation du traitement spécifique de l'agent infectieux à l'origine du syndrome de reconstitution immune ;
- En fonction de chaque situation clinique, il est possible de discuter :
 - Abstention thérapeutique ou traitement symptomatique (antalgique ou antipyrétique) ;
 - Traitement anti-inflammatoire non-stéroïdien ;

- Corticothérapie. Il s'agit du traitement le plus utilisé. Ses indications, ses posologies et sa durée de traitement sont à discuter en fonction de chaque situation clinique. Le rapport bénéfice/risque de la corticothérapie doit être évalué surtout chez les patients les plus immunodéprimés.

III.5. EFFICACITE DU MEDICAMENT ANTI-INFECTIEUX INDUCTEUR LORS DE L'APPARITION DE LA MALADIE AUTO-IMMUNE INDUITE

La question de l'efficacité du traitement anti-infectieux inducteur, lors de l'apparition de la maladie auto-immune dont il est responsable, pourrait être aussi posée.

Il est important à noter que le manque d'étude de cas concernant cette question, l'arrêt du traitement incriminé dès l'apparition des symptômes en faveur d'une auto-immunité et sa non-réintroduction ultérieure font qu'il est difficile et délicat d'apporter une réponse précise à cette problématique. Cependant, certaines notions physiopathologiques en rapport avec ce phénomène pourraient apporter quelques éclaircissements à la question posée.

Les affections auto-immunes induites médicamenteuses sont le résultat d'une production d'anticorps. Ces anticorps apparaissent uniquement en la présence du médicament concerné. Toutefois, le médicament à l'état libre ne permet pas de neutraliser ces anticorps. L'épitope cible est donc soit la glycoprotéine modifiée par le médicament, soit la glycoprotéine native ou le complexe Haptène résultant de la combinaison de la molécule médicamenteuse avec une protéine de l'organisme. Ainsi, des anticorps dirigés contre le médicament en question ne seraient pas présents lors de ce type de phénomène auto-immun [4].

Dans ce sens, l'absence d'anticorps spécifique au médicament anti-infectieux inducteur nous amène au fait que l'efficacité de ce dernier ne serait pas altérée lors de l'apparition de l'affection auto-immune induite.

Toutefois, cette constatation, pour qu'elle puisse être confirmée, nécessite davantage d'études et de recherches bien ciblées.



IV. CONCLUSION

Les maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux sont des affections jusqu'à lors peu connues du grand public. Ceci est essentiellement dû à la faiblesse du nombre de cas rapportés liée non seulement à l'absence de sensibilisation du praticien à cette complication mais aussi à la faible fréquence des formes symptomatiques contrastant avec le risque important d'induction d'auto-anticorps.

La complexité de ses mécanismes et l'interaction des différents facteurs environnementaux et immunogénétiques de l'hôte participe à sa grande variabilité clinique et biologique rendant ainsi son diagnostic difficile.

Ainsi, une meilleure compréhension du rôle médicamenteux dans l'apparition de ces affections auto-immunes et de son interaction avec l'ensemble de ces facteurs pourrait nous permettre, dans un futur proche, de développer des biomarqueurs diagnostiques et éventuellement de prédire cette complication chez les sujets ayant une forte prédisposition [5].

Par ailleurs, il est important à noter que l'efficacité du médicament anti-infectieux inducteurs ne serait pas altéré lors de l'apparition de la maladie auto-immune vu l'absence d'anticorps spécifique au médicament. Ceci devrait être confirmé par des études ultérieures.

Enfin, concernant le syndrome de reconstitution immune (SRI), malgré les difficultés dans la conduite diagnostique et thérapeutique et les complications potentielles liées à sa survenue, le traitement et la prévention de cette pathologie,

dont l'évolution est parfois spontanément favorable, ne doit pas faire perdre de vue l'apport considérable des traitements antirétroviraux en termes de diminution de la mortalité.

Tenant compte de ce qui précède, il est grand temps que toutes les instances concernées, y compris les institutions publiques, les structures de recherche, les praticiens et les firmes pharmaceutiques, prennent conscience de ce problème et de sa gravité afin de permettre à ce dernier d'occuper une place conséquente dans les politiques et les stratégies de recherche.



V-RESUME

RESUME

Titre : Médicaments anti-infectieux et auto-immunité.

Auteur : Houda TAHIRI.

Directeur : Professeur Sakina EL HAMZAOUI.

Mots clés : Auto-immunité, induction médicamenteuse, médicaments anti-infectieux, lupus induit médicamenteux.

Objectifs : L'objectif principal de ce travail de thèse est de cerner les principaux médicaments anti-infectieux inducteurs de la maladie auto-immune, les mécanismes d'action et l'efficacité du traitement incriminé lors de l'apparition de cette affection de diagnostic difficile. Il s'agit d'un essai explicatif et de sensibilisation vis-à-vis de cette maladie.

Méthodes : Vu la nature du sujet traité, le recours aux articles originaux en utilisant Science direct et PubMed entre 1999 et 2017, était indispensable. Ceci nous a permis de recueillir 20 articles à contenu riche et pertinents dont 10 indexés dans des revues telles que Elsevier et Medline.

Résultats : Les maladies auto-immunes induites par les médicaments anti-infectieux sont des affections secondaires à une exposition souvent continue à un médicament inducteur, disparaissant généralement après l'arrêt de celui-ci. Le prototype par excellence de ces affections est le lupus induit médicamenteux dont les mécanismes d'apparition sont complexes. Elles résultent généralement d'une perte de la tolérance aux antigènes du soi aboutissant à la production d'auto-anticorps. Ces derniers ne seraient pas spécifiques au médicament et, par conséquent, son efficacité ne serait pas altérée. Cependant, ces médicaments, potentiellement inducteurs, n'induisent souvent que des perturbations biologiques sans manifestations cliniques, expliquant ainsi le faible taux des cas rapportés. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques évoquant le rôle du traitement inducteur.

Conclusion : Une telle étude bibliographique a le mérite, malgré ses limites, de souligner combien le diagnostic et les mécanismes de ces affections sont complexes. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes et de leurs interactions pourrait nous permettre de prédire cette complication chez les sujets ayant une forte prédisposition.

ABSTRACT

Title: Anti-infectives agents and autoimmunity.

Author: Houda TAHIRI.

Director: Professor Sakina EL HAMZAOU.

Keywords: Auto-immunity; drug inducement; anti-infective agents; drug induced lupus.

Goals: The goal of this thesis is to identify the main anti-infectives agents responsible for autoimmune diseases, the pathogenesis and the efficiency of the inducing agents after immunization. We aimed our study to explain and sensitize against this affection.

Methods: Given the limited scientific literature available on the issue, we assessed available medical and scientific papers between 1999 and 2017 using search engines such as science-direct and Pub Med. We included 20 articles with rich and relevant content with 10 articles from MEDLINE, as well as Elsevier.

Results: Autoimmune diseases induced by anti-infective agents are usually a temporary state, triggered by an inducing drug and resolved by suppressing it. Drug induced lupus is an excellent model of demonstration although its process of occurrence is complex. The exposure to the trigger drug induces a loss of tolerance in the self-antigens and the production of auto-antibodies. These antibodies don't target the drug, therefore doesn't affect its efficiency. Most of these affections are limited to biological disturbance and doesn't show clinically, thus explaining the Low rate of reported cases. Their diagnosis rests on a cluster of clinical and biological arguments evoking the inducing drug.

Conclusion: Our purpose is to underline the complexity of recognizing and understanding these affections. A better comprehension of the pathogens is can help practitioners to predict and recognize high risk patients.

الملخص

العنوان: الأدوية المضادة للعدوى و المناعة الذاتية.

المؤلف: هدى الطاهري.

مديرة الأطروحة: الأستاذة سكيبة الحمزاوي.

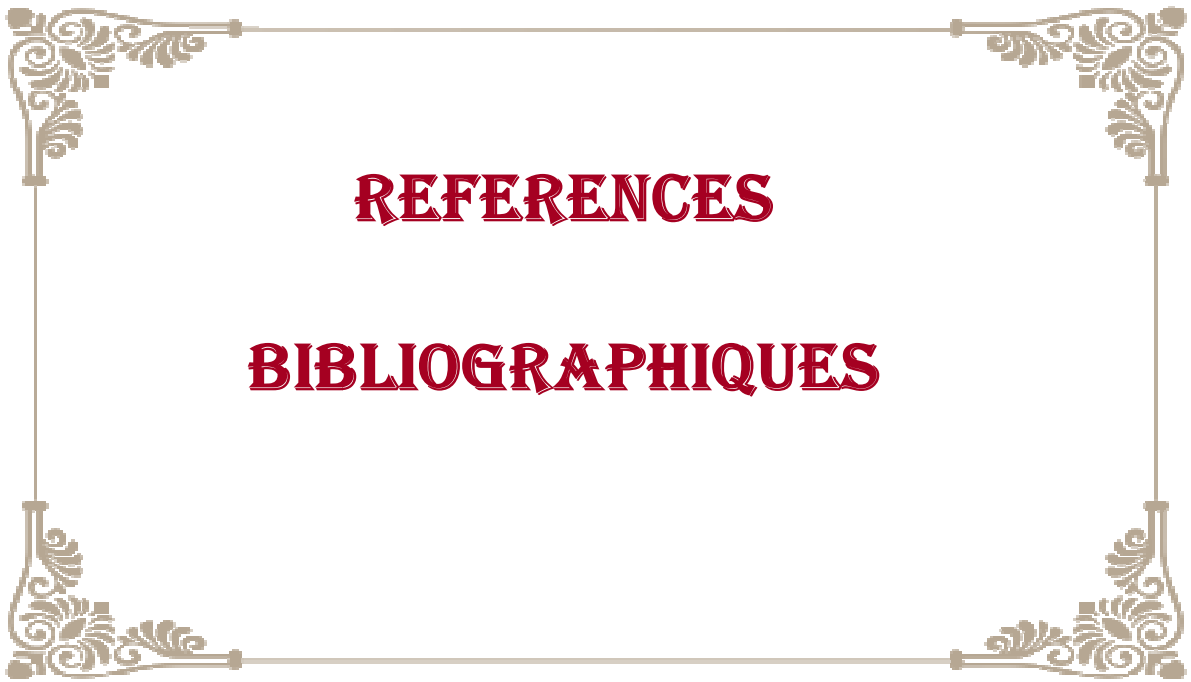
الكلمات الأساسية: المناعة الذاتية، الاستحاث الدوائي، الأدوية المضادة للعدوى، الذئبة المستحاثية.

الاهداف: الهدف الرئيسي للأطروحة تحديد الأدوية الأساسية المضادة للعدوى المؤدية إلى أمراض المناعة الذاتية، آليات عملها و فعاليتها. هذا العمل محاولة شرح و توعية بهذا المرض.

الطريقة: تكون طبيعة الموضوع، الرجوع إلى المقالات الأصلية ما بين 1999 و 2017 باستعمال سيونسدريكط وبوبميد كان ضروريا. هذا مكنا الحصول على 20مقالة ذات مضمون غني ومهم من بينهم 10 من إلسيفي و ميدلاين.

النتائج: أمراض المناعة الذاتية المسحاثة ناتجة عن تعرض مستمر للدواء المضاد للعدوى المستحث والتي تختفي عموما بعد توقيف هذا الأخير. الذئبة الناتجة عن الدواء أحسن نموذج لهذه الأمراض. آليات ظهورها معقدة. تنجم عن فقدان التحمل للعنصر الجيني الذاتي مسببا في إنتاج الأجسام المضادة الذاتية. هذه الأخيرة، ليست خاصة بالدواء وبالتالي فعاليته لن تعرف تأثيرا. تحدث غالبا اضطرابات بيولوجية بدون أعراض مما يفسر المعدل المنخفض للحالات المبلغ عنها.

الإستنتاج: هذه الدراسة البيليوغرافية، رغم أوجه قصورها لها الفضل على إبراز أن تشخيص وآليات هذه الأمراض معقدة فلهذا، الفهم الجيد للآليات والتفاعلات قد يمكننا في المستقبل من تنبأ هذا المرض.



- [1] ANSM : Rapport_consommation_antibiotique ; 2014. 36 p.
- [2] **Serragui S, Derraji S, Mahassine F, Cherrah Y.** Résistance bactérienne : Etat des lieux au Maroc. Volume 35 N°3 ; 2013. 7p.
- [3] **Chang C, Gershwin E.** Drugs and autoimmunity: A contemporary review and mechanistic approach. Journal of autoimmunity; 2010.10 p.
- [4] **Abuaf N, Rozen J, Rajoely B.** Autoimmunité médicamenteuse. Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie clinique; 42; 2002. p. 35-44.
- [5] **Xiao Xiao A, Chang C.** Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA). Journal of Autoimmunity; 2014. p 48-49p.66-72.
- [6] **Schattner A, Von der walde J, Kozak N, Sokolovskaya N, Knobler H.** Nitrofurantoin-Induced Immune-Mediated Lung and Liver Disease. The American journal of the medical sciences; 1999. p.317-336.
- [7] **Comission nationale de pharmacovigilance.** Compte rendu de la réunion du mardi 24 mai 2011. 25 p.
- [8] **Alcaix D.** SIDA et syndrome de restauration immunitaire. Rhumatos Vol. 8, N°72. 2011. p.361-365.
- [9] **Lebrun-Vignes B ,Valeyrie-Allanor L.** La revue de médecine interne ; 01-04-2015 ; volume 36 N°4. p.256-278.
- [10] **Rubin RL.** Drug-induced Lupus. Toxicology 209; 2005. p.135–147.
- [11] **Dr. PHAM P, Pr. PREUD'HOMIVIE J.** Autoimmunité et Autoanticorps. Cahier de formation biologie médicale N°13; 1999. p.74
- [12] **TAHIRI H.** Etudiante en 7ème année médecine à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat ; 2018.
- [13] **Utrecht J.** Current trends in drug-induced autoimmunity. Autoimmunity Reviews 4; 2005. p.309-314.

- [14] **Imir G. Metushi ; Tetsuya Nakagawa ; Uetrecht J.** Direct Oxidation and Covalent Binding of Isoniazid to Rodent Liver and Human Hepatic Microsomes: Humans Are More Like Mice than Rats. *Chemical Research in Toxicology*. 19 Novembre 2012; p.2567–2576.
- [15] **Takuro H ,Izuho H.** Epigenetic Instability in Embryonic Stem Cells. 28Aout 2013.
- [16] **FahadUllah M. Sulforaphane(SFN):**An Isothiocyanate in a Cancer Chemoprevention Paradigm. *Medicines*2(3),2015. p.141-156.
- [17] **Breton G.** Syndromes de reconstitution immune.Réanimation18; 2009. p.294-300.
- [18] **Licataa A, Maida M, Cabibib D, Buteraa G, Macaluso S.F, Alessia N, Carusoc C, Craxia A, Almasio P.L.** Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: A retrospective cohort study. *Digestive and Liver Disease* 46 ; 2014. p. 1116–1120.
- [19] **Tanaz A, Kermani, Erin K Ham, Michael J,Camilleri and Kenneth J. Warrington.** Polyarteritis Nodosa-like Vasculitis in Association with Minocycline Use: A Single-Center Case Series. *Arthritis Rheum* 42; 2012.p.213-221.
- [20] **Sibilia J.** Les lupus induits par les médicaments. *Revue Rhumatologie* [Edition Française]; 2002 ; 69. p.355-69
- [21] **BjornssonEinar S.** Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scandinavian Journal of Gastro-enterology*; 2017. p.617-623

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 بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض 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 بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

الأدوية المضادة للعدوى

و المناعة الذاتية

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيدة: هدى الصاهري

المزودة في 27 يناير 1993 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المناعة الذاتية، الاستحاث الدوائي، الأدوية المضادة للعدوى، الذئبة المستحاثية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

الأستاذ ميمون زوهدي

أستاذ في علم البكتيريا

مشرفة

الأستاذة سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم البكتيريا

الأستاذ ياسين سفسوخ

أستاذ في علم البكتيريا

الأستاذ رشيد الهادف

أعضاء

أستاذ في علم المناعة

الأستاذ أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال