

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

ANNEE 2017

THESE N°:104

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES  
AUX ANTITUBERCULEUX  
(ETUDE RÉTROSPECTIVE À PROPOS DE 127 CAS)**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

**Mlle KHAOULA BOURDOUANE**

Née le 14 Avril 1991 à Rabat

**Pour l'Obtention du doctorat en médecine**

**MOTS CLES : Immuno-allergique – Antituberculeux – Accoutumance**

**JURY**

**Mr. Jamal-Eddine BOURKADI**

Professeur de Pneumo-phtisiologie

**Mme. Jouda BENAMOR**

Professeur de Pneumo-phtisiologie

**Mme. Karima MARC**

Professeur de Pneumo-phtisiologie

**Mme. Mouna SOUALHI**

Professeur de Pneumo-phtisiologie

**Mme. Rachida ZAHRAOUI**

Professeur de Pneumo-phtisiologie

**PRESIDENT ET  
RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ 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	Médecine Interne – <b><i>Clinique Royale</i></b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

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

**Janvier, Février et Décembre 1987**

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

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
---------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

**Décembre 1989**

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

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

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

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



**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

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

**Décembre 1992**

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

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

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

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

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

### **Mars 1994**

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

### **Mars 1995**

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

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

### **Doyen de la FMPA**

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

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  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

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

**Novembre 1998**

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

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*

Réanimation Médicale

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



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

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

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

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



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

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-physiologie  
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

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

### **Décembre 2002**

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

Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

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



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

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

## Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

## Avril 2006

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

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



## Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed\*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
 Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik

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  
 Chirurgie Générale

Médecine interne  
 Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie



Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. 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. BOUAITY 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\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem

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  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

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 HANCI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
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

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**

### **AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

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

Dermatologie  
Rhumatologie

## **JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

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

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



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

# *Dédicaces*



*✿ Je dédie cette thèse à ... ✍*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,*

*Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que ...*



*Je dédie cette thèse*

## *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :*

*HIND CHABBI* Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as donné le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. Merci chère maman pour tous les efforts que tu as fournis pour que je puisse réussir cette thèse. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.



*A MON TRÈS CHER PÈRE :*

*ABDELHAMID BOURDOUANE* Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.



## *MA CHÈRE PETITE SŒUR*

*A ma petite sœur chérie, SOUHAILA, mon petit enfant, ma princesse, tu as toujours été là quand j'avais besoin de soutien et de réconfort, tes conseils ne m'ont jamais fait défaut. Merci pour tout ce que tu m'as offerte pendant ces longues et pénibles années d'études médicales. Merci pour avoir été la joie dans la tristesse, la lumière dans la noirceur, l'espoir dans la détresse et le bonheur même dans les pleurs. Merci pour ton amour et les fous rires quotidiens desquels j'ai puisé le plaisir et le courage de persévérer. Merci pour ce que tu es. Merci pour tout. Cette thèse est aussi la tienne. Que Dieu te donne une très bonne santé et une longue vie pour te permettre de goûter aux plaisirs de la vie et pour que tes vœux les plus intimes soient réalisés. Saches que je t'aime et je serai toujours là pour toi.*



## *A MON CHER HOMME YOUNES AKANNOUR*

*Merci d'avoir donné un sens à ma vie. Merci d'être toujours là quand j'avais besoin de toi. Tous les obstacles qu'on a pu surmonter ensemble, toutes les difficultés qu'on a rencontrées dans les longues années de nos études, sont passées grâce à toi, grâce à ta patience, ta sagesse, ta compréhension et ton sacrifice. Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort. Je te dédie ce travail qui est aussi le tien, en implorant DIEU le tout puissant de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites.*

*Je t'aime tout simplement.*

*A Ma chère grand-mère Maternelle*

*LHAJJA LALLA GHALIA*

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

*A la mémoire de mes grands parents paternels, la mémoire de mon grand-père maternelle*

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

*A mes oncles et mes tantes*

*Famille BOURDOUANE :*

*TANTES : FIKRIA, SOUMIA, OUMNIA, NAJIA*

*ONCLES : MOHAMMED, KHALID, FOUAD*

*Famille CHABBI :*

*TANTES : FEDOUA, ASMAE, LAILA*

*ONCLES : MAJDI, OUSSAMA*

*Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et de toute l'affection que je vous porte, je vous aime tous.*

*Aussi*

*ONCLES HASSAN EL ADDAOUI et MOHAMMED HJIRA  
Qui n'ont jamais hésité de me porter leur soutien tout le long de mes études médicales grand merci à vous. Que dieu tout puissant vous garde.*



*A mes cousins et cousines*

*Je vous dédie cette thèse et vous souhaite tout le bonheur du monde qu'ALLAH vous protège, je vous aime.*

*A mes chers beaux parents*

*Hajj ABDELHAMID & hajja AICHA*

*Je vous dédie cette thèse et vous souhaite tout le bonheur du monde qu'ALLAH vous protège*

*A ma belle sœur DOHA et son mari Najib, mon beau frère Amine et sa femme Imane et mon beau frère Chakir et sa femme Ihsane*

*A mes très chères amies*

*Fatima Zahra.f, Youssra, Jihaad, Mouna, Meryem, Lhbiba, Asmae, Zayneb, Oumaima et sa sœur Fatima zahra, Laila.*

*Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

*Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.*

*A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail*



# *Remerciements*



**MON MAITRE ET DIRECTEUR**

**De Thèse**

**Professeur Jamal-Eddine BOURKADI**

**Professeur de pneumo-phtisiologie**

**Médecin chef de l'Hôpital Moulay Youssef (HMY)**

**Chef de Service de Pneumo Phtisiologie à l'HMY**

*Cher maître quel énorme privilège vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Merci cher professeur pour votre patience, pour votre accueil malgré vos grandes préoccupations, pour les relectures attentives, les conseils avisés et enfin l'encadrement tout au long de notre travail. Veuillez recevoir, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de toute notre reconnaissance.*



**CHERE MAITRE ET JUGE DE Thèse**  
**Mme JOUDA BENAMOR**  
**PROFESSEUR DE PNEUMO PHTISIOLOGIE à l'HMV**  
**CHEF DU SERVICE HOPITAL DU JOUR à l'HMV**

*Chère maître, Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre de jury. Permettez- moi, chère maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.*



**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**Mme MOUNA SOUALHI**  
**PROFESSEUR DE PNEUMO PHTYSIOLOGIE à l'HMY**  
**SERVICE PNEUMOLOGIE de l'HMY**

*Chère maître, je perçois avec grand estime votre présence en tant  
que membre de jury. Permettez- moi, chère maître, de vous  
exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.*



**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**Mme KARIMA MARC**  
**PROFESSEUR DE PNEUMO PHTYSIOLOGIE à l'HMY**  
**SERVICE PNEUMOLOGIE de l'HMY**

*Chère maître, Je perçois avec grand estime votre présence en tant  
que membre de jury. Permettez- moi, chère maître, de vous  
exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.*



**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**Mme RACHIDA ZAHRAOUI**  
**PROFESSEUR DE PNEUMO PHTYSIOLOGIE à l'HMY**  
**SERVICE PNEUMOLOGIE de l'HMY**

*Chère maître, Je perçois avec grand estime votre présence en tant que membre de jury. Permettez- moi, chère maître, de vous exprimer tout le respect et l'estime que je porte à votre personne.*



**A MON MAITRE**  
**Mme Sanae HAMMI**  
**PROFESSEUR DE PNEUMO PHTYSIOLOGIE à l'HMV**  
**SERVICE PHTYSIOLOGIE de l'HMV**

*Vous m'avez guidée pour l'initiation de ce travail. Je vous remercie  
du fond du cœur pour vos conseils et votre collaboration en me  
fournissant les supports nécessaires.*

*Permettez- moi, chère maître, de vous exprimer tout le respect et  
l'estime que je porte à votre personne.*



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>antiH</b>	: Antihistaminique
<b>CAT</b>	: Conduite à tenir
<b>DRESS</b>	: Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
<b>ERIPK4</b>	: Forme d'antibacillaire combinée contenant : éthambutol ; rifampicine ; isoniazide ; pyrazinamide
<b>E</b>	: Ethambutol
<b>EMP</b>	: Exanthème maculo-papuleux
<b>H</b>	: Isoniazide
<b>HMY</b>	: Hôpital Moulay Youssef
<b>IDR</b>	: Intradermo réaction
<b>K</b>	: Kanamycine
<b>lev</b>	: Levofloxacin
<b>MDR</b>	: Tuberculose multi-résistante
<b>NET</b>	: Nécrolyse épidermique toxique
<b>R</b>	: Rifampicine
<b>RIA</b>	: Réaction immunoallergique
<b>S</b>	: Streptomycine
<b>SJS</b>	: Syndrome de Stevens-Johnson
<b>ttt</b>	: Traitement
<b>TB</b>	: Tuberculose
<b>TP</b>	: Tuberculose Pulmonaire
<b>TEP</b>	: Tuberculose extra Pulmonaire
<b>TPM+</b>	: Tuberculoses pulmonaires à microscopie positive

**TPM-** : Tuberculoses pulmonaires à microscopie négative  
**VIH** : Virus d'immunodéficience humaine  
**XDR** : Tuberculose ultrarésistante  
**Z** : Pyrazinamide



**SOMMAIRE**

## ***Introduction***

### ***Matériel et méthodes***

1. Type et cadre de l'étude
2. Critères d'inclusion
3. Critères d'exclusion
4. Procédure de collecte de données
5. Analyse statistique

### ***Résultats***

1. Caractères démographiques des patients
  - a. Nombre de cas
  - b. Répartition selon l'origine
  - c. Répartition selon le sexe
  - d. Répartition selon l'âge
2. Antécédents des patients
3. Localisation de la tuberculose
4. Délai de survenue des réactions immuno-allergiques
5. Type de manifestations immuno-allergiques
6. Médicaments incriminés
7. Conduit à tenir devant les réactions immuno-allergiques
8. Durée moyenne de traitement antibacillaire

### ***Discussion***

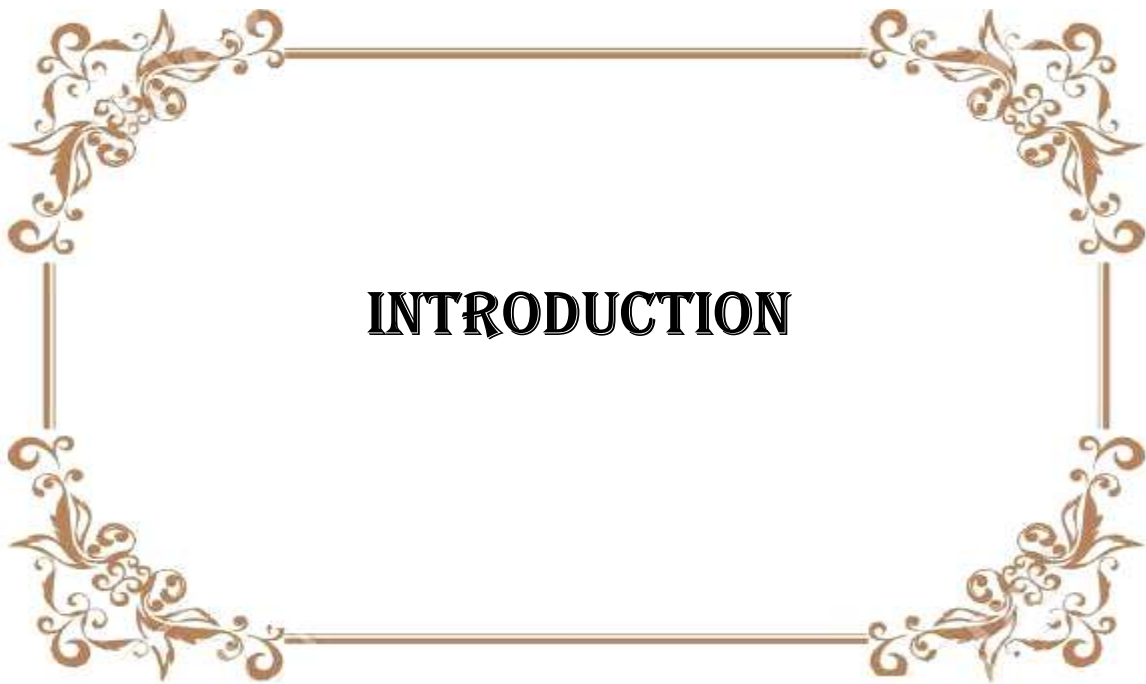
1. Introduction
2. Epidémiologie
3. Mécanisme des réactions immuno-allergiques aux antituberculeux
4. Facteurs de risque de survenue des réactions immuno-allergiques aux antibacillaires

5. Manifestations cliniques des réactions immuno-allergiques aux antibacillaires
6. Diagnostic des réactions immuno-allergiques aux antibacillaires
7. Conduite à tenir devant les réactions immuno-allergiques aux antibacillaires
8. Accoutumance aux antibacillaires ou induction de la tolérance
  - A. Protocoles d'accoutumance rapide
    1. Protocole de Demoly
    2. Protocole de Matz
    3. Protocole de Holland
    4. Protocole d'accoutumance rapide à l'HMV
  - B. Protocoles d'accoutumance lente
    1. Protocole de Crofton
    2. Protocole de la Japanese Society for Tuberculosis
  - C. L'accoutumance aux formes combinées des antibacillaires

***Conclusion et recommandations***

***Résumé***

***Références***



**INTRODUCTION**

La tuberculose (TB) représente un problème de santé publique dans le monde. Elle est responsable de 10,4 millions de nouveaux cas dans le monde en 2015 et 1,4 million de décès <sup>[1]</sup>.

Au Maroc, comme dans beaucoup de pays à revenu intermédiaire et à développement humain moyen, la tuberculose demeure un problème majeur de santé publique. Les données épidémiologiques de 2015 rapportent un total de 30636 nouveaux cas de tuberculose toutes formes confondues, donnant lieu à une incidence de 89 cas pour 100.000 habitants et 35 nouveaux cas pour 100 000 habitants pour la tuberculose pulmonaire à frottis positif. Le nombre de décès par TB était de 656 cas. <sup>[2]</sup>

La stratégie thérapeutique est bien standardisée, elle fait appel le plus souvent à quatre antibiotiques majeurs : l'isoniazide (H), la rifampicine (R), le pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E). Elle peut relever d'autres médicaments plus anciens ou d'une nouvelle génération qui sont utilisés en cas de tuberculoses multi-résistantes (MDR) ou ultra-résistantes (XDR) ou en cas d'intolérance aux médicaments usuels.

Néanmoins, ce traitement expose à la survenue de nombreux effets indésirables parmi lesquels, les réactions immuno-allergiques (RIA).

La survenue d'une réaction allergique aux médicaments antituberculeux pose un réel problème de prise en charge, notamment depuis l'avènement des tuberculoses multi-résistantes. Le respect des posologies et des contre-indications des différents antituberculeux permet d'éviter certains effets indésirables.

Mais le plus souvent, la survenue de manifestations immuno-allergiques reste imprévisible, soudaine et indépendante de la dose administrée.

Ces manifestations conduisent parfois à l'arrêt d'un ou de plusieurs antituberculeux, pouvant ainsi compromettre la guérison.

Les objectifs de notre travail sont :

- D'étudier la fréquence des RIA aux antituberculeux, dans un service de pneumo-phtisiologie ;
- D'établir les éventuels facteurs de risque de survenue de ces effets indésirables ;
- De préciser leur différents aspects cliniques et biologiques ;
- De préciser les moyens diagnostiques ;
- D'étudier les conduites à tenir en particulier l'induction de tolérance ;
- De comparer nos résultats avec ceux de la littérature.



**MATERIEL ET  
METHODES**

## **1. TYPE ET CADRE DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, réalisée au sein du service de pneumo-phtisiologie à l'hôpital Moulay Youssef de Rabat (HMY), à partir de dossiers de malades ayant présentés une réaction immuno-allergique aux antituberculeux.

Cette étude concerne une période de 4 ans allant de Janvier 2013 à Décembre 2016.

## **2. CRITERES D'INCLUSION**

Ont été inclus dans ce travail, tout patient mis sous traitement antibacillaire pour une tuberculose pulmonaire ou extra pulmonaire ayant présenté une RIA. Le diagnostic de RIA aux antibacillaires étant porté par les médecins traitants sur :

- Des signes spécifiques d'allergie : prurit, asthme, urticaire, DRESS syndrome (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques), syndrome pseudo-grippal.
- Des signes non spécifiques d'allergie où le diagnostic est un diagnostic d'élimination : Insuffisance rénale, atteinte hépatique (portée sur des données cliniques et /ou biologiques dans les 15 jours qui suivent le début de traitement, et en absence d'hépatopathie), atteinte oculaire, atteinte hématologique.

## **3. CRITERES D'EXCLUSION**

N'est pas inclus dans cette étude :

- Tout patient ayant un bilan perturbé avant l'instauration du traitement antibacillaire ;
- Tout patient ayant des dossiers incomplets.

#### **4. PROCEDURE DE COLLECTE DE DONNEES**

En se basant sur les dossiers des patients, nous avons relevé des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques concernant les RIA. Toutes ces données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie (pages ;;;

#### **5. ANALYSE STATISTIQUE**

Les fiches de recueil ont fait l'objet d'une saisie élaborée moyennant le tableur Excel. Ces données après saisie, ont été triées, mises à plat et traitées par le logiciel PSS version 16.0 (un logiciel d'enquête et d'analyse statistique des données) et Excel. Ce qui nous a permis d'en tirer les résultats globaux et de faire l'essentiel de l'analyse de nos résultats.

**FICHE D'EXPLOITATION**

***EFFETS IMMUNO ALLERGIQUES DU TRAITEMENT AUX  
ANTIBACILAIRES***

**- IDENTITE DU PATIENT**

- Nom&Prénom : .....

- Age : ..... - Sexe  M  F

- Habitat : Urb  Rural

**- ANTECEDANTS**

➤ Personnels:

\* Médicaux:

Allergie : non  oui  type

d'allergie : .....

Asthme

Rhinite allergique

Diabète

HTA

VIH

Traitement antérieur de tuberculose : non  oui

Nb de fois : Date :

\* Toxique:

Tabac

Cannabis

Alcool

Autres

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**

(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

- **FORME DE TUBERCULOSE** : Pulmona  Extra

pulmonaire

- **RADIOLOGIE:**

✓ Etendue + siège :

• 1/3 supérieur droit  1/3 moyen droit  1/3 inférieur droit

• 1/3 supérieur gauche  1/3 moyen gauche  1/3 inférieur gauche

- **CONFIRMATION** :  oui  non

- **RECHERCHE DE BK** - J1  - J2  J3

- Culture charge bactérienne  (+)  (-)

- **TRAITEMENT**

Molécule: H R Z E

S

- \* Date de début :
- \* Durée de traitement :
- \* Prise d'autres médicaments :
- \* Auto médication:
- \* Prise de plante :

- **MANIFESTATION IMMUNO ALLERGIQUE:**

- \* Délai de survenue
- \* Date de survenue

## LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX

(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

\* Clinique : - Signes généraux

- Cutané

- Hépatique

- Autre

\* Molécule: - Isoniazide

- Rifampicine

- Pyrasinamide

- Ethambutole

\* Administration du ttt symptomatique

- Lequel :

\* Bilan :

VS

CRP

TP

ASAT

ALAT

Urée

créat

PAL

Bilirubine

\* Evolution :- Guérison

- TTT active

- Abondant

- Décès

- Perte de vue

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**  
(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

-

Médicament	Protocole	Résultats

---

Désensibilisation :

Médicament	Protocole	Résultats

**Résultats :**

**Régime thérapeutique de sortie**

**Commentaires**



**RESULTATS**

**1) Caractères démographiques des patients**

**a) Nombre de cas**

Durant 4 ans compris entre Janvier 2013 et Décembre 2016, 2005 malades ont été hospitalisés, il s'agit de patients atteints de TB pris en charge dans le service de pneumo-ptisiologie de l'HMV de Rabat.

Les manifestations d'hypersensibilité ont intéressé 127 cas soit 6,3% de l'ensemble des patients hospitalisés durant cette période. Une répartition assez homogène avec une trentaine de malade hospitalisés annuellement. (Tableau 1)

<b>Années</b>	<b>Nombres de cas de tuberculose</b>	<b>Nombres de cas de réactions</b>	<b>pourcentage par an</b>
2013	541	30	5,5%
2014	456	34	7,4%
2015	498	28	5,6%
2016	510	35	6,8%
2013-2016	2005	127	6,3%

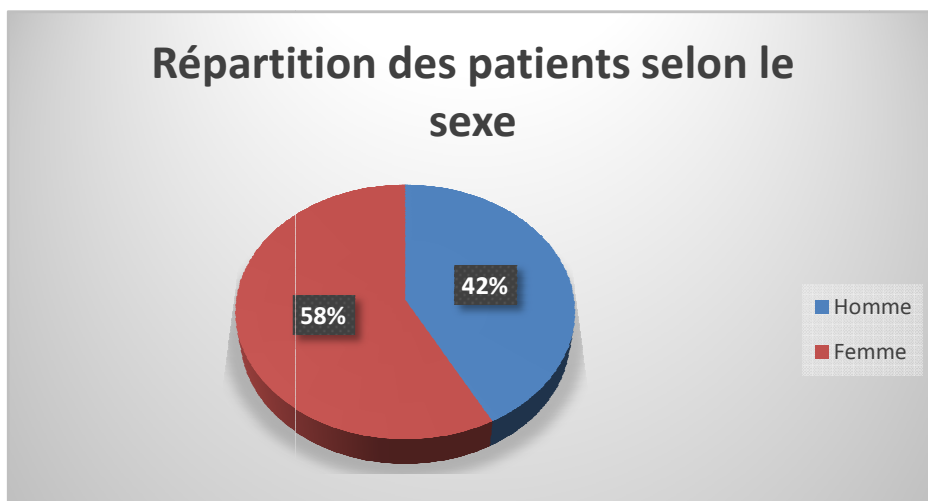
**Tableau 1: Nombre de cas de tuberculose et de réactions immunoallergiques colligés par année.**

**b) Répartition selon l'origine**

Normalement 80% des malades hospitalisés au service de pneumo-phtisiologie à l'HMY proviennent de la région Rabat-Salé-Kénitra .Mais vue l'expertise de l'hôpital dans la prise en charge des effets indésirables des antibacillaires, plusieurs de nos malades (48%) proviennent des autres régions.

**c) Répartition selon le sexe**

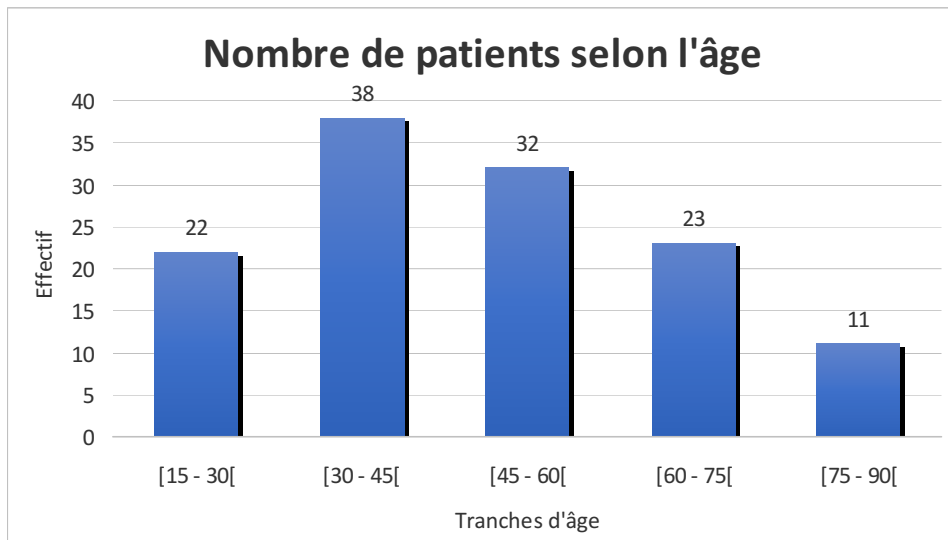
Dans notre série de 127 patients, on a une prédominance féminine avec 75 femmes et 52 hommes, donc le sexe ratio est de 1,3. (Figure 1)



**Figure 1 : Répartition selon le sexe**

**d) Répartition selon l'âge**

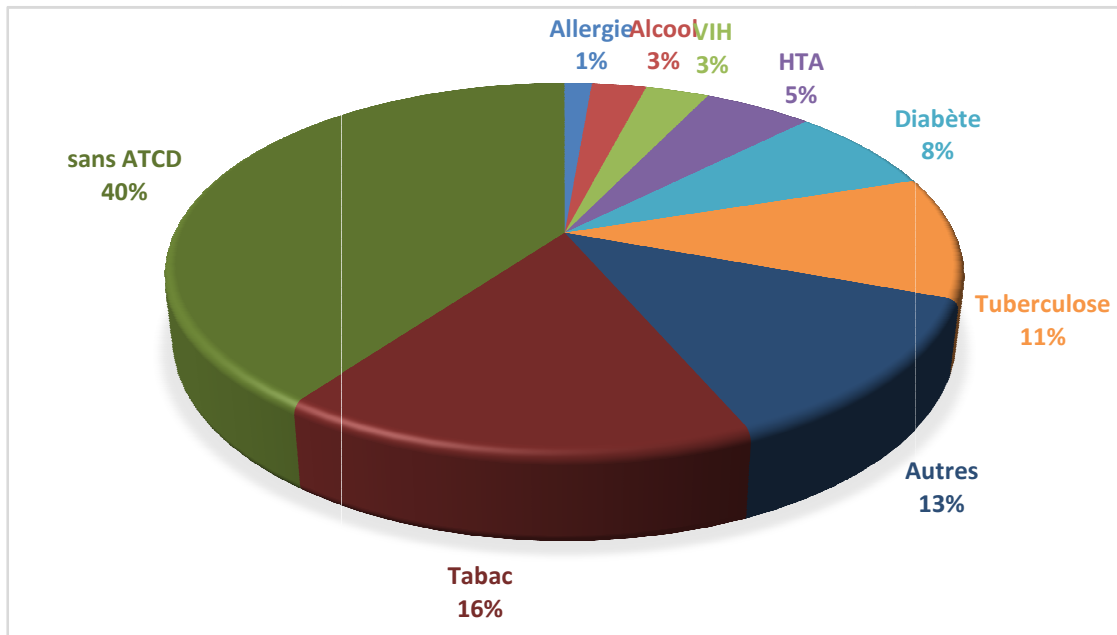
L'étude de l'âge des patients au moment du diagnostic a montré une prédominance de la tranche d'âge active de 30 à 45 ans (29,9%) et que la moyenne d'âge des patients est de 46 ans et 8 mois, avec des extrêmes d'âge allant de 15 ans à 90 ans. (Figure 2).



**Figure2 : Répartition des réactions selon l'âge des patients.**

## **2) Antécédents des patients**

La figure 3 résume la répartition des cas étudiés selon les antécédents : 40% des patients ne rapportent pas d'antécédents particuliers et 24 patients (18%) ont des antécédents personnels de tuberculose.



**Figure 3 : la répartition des patients selon les antécédents**

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**

*(Etude rétrospective à propos de 127 cas)*

Le tableau suivant détaille les antécédents des patients :

<b>ANTECEDANTS</b>	<b>EFFECTIF</b>	<b>POURCENTAGE</b>
Tabac	37	28%
Tuberculose	24	18%
Diabète	17	13%
Hypertension artérielle	12	9%
VIH (virus d'immunodéficience humaine)	7	5%
Alcool	6	4%
Hépatite B	6	4%
Epilepsie	5	3,80%
Allergie	3	1%
Asthme	2	1,5%
Insuffisance rénale	2	1,5%
Lupus	2	1,5%
Anémie	1	0,75%
Asthme + Purpura thrombopénique	1	0,75%
Dépression	1	0,75%
Erythème noueux	1	0,75%
Hypothyroïdie	1	0,75%
Polyarthrite Rhumatoïde	1	0,75%
Rhumatisme articulaire aigue	1	0,75%
Syndrome de Sharp	1	0,75%

**Tableau (2) : répartition détaillée des cas selon les antécédents**

### **3) Localisation de la tuberculose**

Les différentes formes de tuberculose sont rapportées comme suit :

72 cas de **Tuberculose Pulmonaire** (TP) dont :

- 60 tuberculoses pulmonaires à microscopie positive TPM+ ;
- 12 tuberculoses pulmonaires à microscopie négative TPM- ;

et 48 cas de **Tuberculose Extra Pulmonaire** (TEP) comme décrits dans le tableau3 :

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**  
(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

<b>Tuberculose Extra Pulmonaire</b>	<b>Effectif</b>
Pleurésie	11
Ganglionnaire	10
Méningite	7
Péritonéale	3
Cutanée	2
Intestinale	2
Abdominale	1
Anale	1
Cérébelleuse	1
Epididymaire	1
Génitale	1
Ovarienne	1
Péricardite	1
Osseuse	1
Rénale	1
Synovite	1
Thyroïdienne	1
Urinaire	1
Oculaire	1

**Tableau (3) : Localisation des tuberculoses extra pulmonaires**

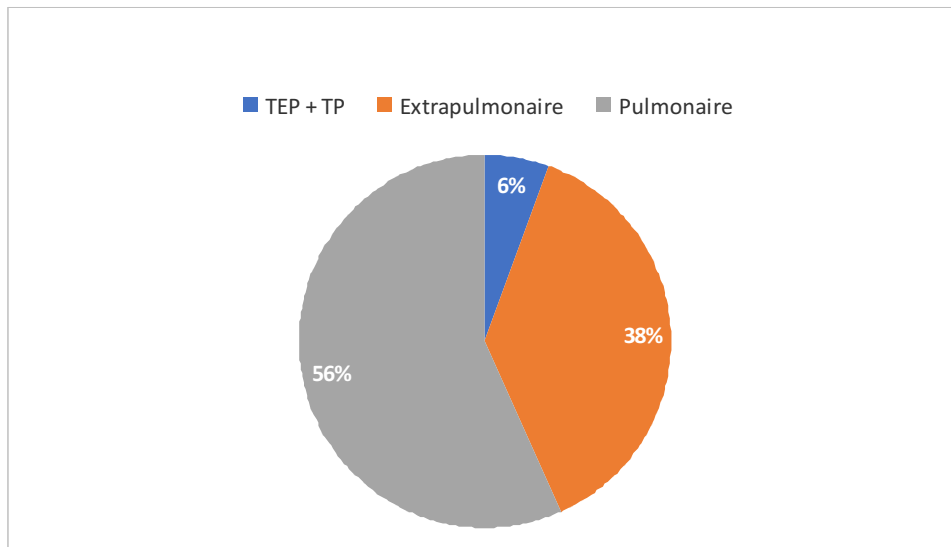
La **tuberculose pulmonaire** associée à une **tuberculose extra-pulmonaire** (TP+TEP) chez 7 patients (6%) :

02 ganglionnaires associés à une tuberculose pulmonaire à microscopie positive ;

03 pleuropulmonaires ;

01 méningite associée à une tuberculose pulmonaire à microscopie positive ;

01 hématologique associé à une tuberculose pulmonaire à microscopie positive.



**Figure 4 : Répartition des patients selon la localisation de la tuberculose**

Tous ces patients sont mis sous traitement antituberculeux à base d'association isoniazide (H) rifampicine (R) pyrazinamide (Z) éthambutol (E) associé à la streptomycine (S) pour deux cas de rechute de tuberculose.

#### **4) Le délai de survenue des RIA**

Le délai de survenue de RIA dans notre série varie entre 1 et 20 jours ne dépassant pas 15 jours pour les réactions hépatiques avec une moyenne de 10 jours et 16h.

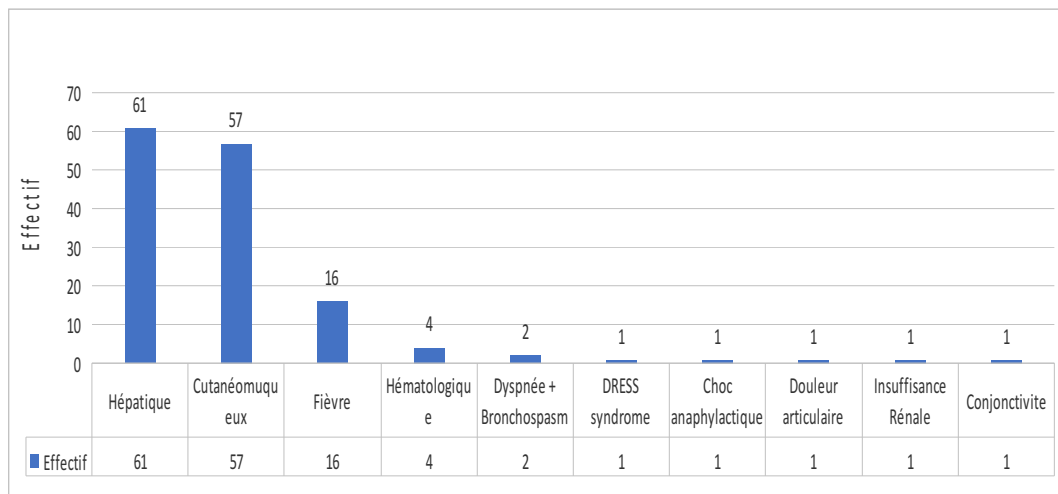
La réaction allergique elle-même apparaît entre 15mn et 7h avec une moyenne de 4h12mn après la prise du traitement.

#### **5) Type de manifestations immuno-allergiques**

Les manifestations immunoallergiques relevées sont :

- Les manifestations hépatiques chez 61 malades (48%):
  - 33 malades présentent une cytolysse isolée dans 28 cas, associée à un prurit dans trois cas et à une urticaire dans deux cas ;
  - 23 malades présentent une cholestase, isolée dans 19 cas et associée à une réaction cutanée dans 4 cas (détaillé au dessous) ;
  - 5 malades présentent une perturbation du bilan hépatique associant une cytolysse et une cholestase.
  - et chez 10 malades ces manifestations sont associées à un syndrome pseudo grippale
- Les manifestations cutanéomuqueuses chez 57 malades (44,8%):
  - 14 malades présentent un prurit généralisé, associé chez un malade à un œdème palpébrale, chez trois malades à une cytolysse hépatique et chez deux autres à une cholestase ;
  - 29 malades présentent un rash ou des lésions cutanées érythémateuses prurigineuses généralisées chez 21 malades,

- épargnant seulement le visage chez deux malades et au niveau des deux membres chez 6 malades ;
- 11 malades présentent une urticaire, associée à une cholestases hépatique chez deux malades, à une cytolysse chez deux autres et isolée chez le reste ;
  - 3 malades présentent un œdème : chez l'un d'eux au niveau du visage et chez les deux autres au niveau du membre inférieur ;
- Une fièvre dans 16 cas (12,5%) ;
- isolée dans 4 cas ;
  - associée dans 12 cas à un syndrome pseudo grippal suivi, dans dix d'entre eux, d'une réaction hépatique.
- Les manifestations hématologiques chez 4 malades (3,1%) :
- 2 malades présentent une pancytopénie associée chez l'un d'eux à un rash cutané ;
  - 2 malades présentent une thrombopénie associée à un choc anaphylactique chez l'un et à un purpura chez l'autre.
- Une dyspnée avec bronchospasme dans 2 cas (1,5%) ;
- Une insuffisance rénale associée à une hypogamma-globulinémie dans un cas (0,7%);
- DRESS syndrome dans un cas (0,7%);
- Un Choc anaphylactique avec thrombopénie dans un cas (0,7%) ;
- Une conjonctivite dans un cas (0,7%) ;
- Une douleur articulaire dans un cas (0,7%) ;



**Figure 5 : type de manifestations immuno-allergiques**

### **6) Médicaments incriminés**

Le diagnostic se fait par le test de réintroduction réalisé en milieu hospitalier après guérison de toutes les lésions en commençant par le médicament le moins incriminé. Le diagnostic d'imputabilité est établi après la réapparition de la même manifestation. Le dernier médicament introduit est considéré comme le responsable.

Chez 59 malades aucun diagnostic d'imputabilité n'est fait, vue que 15 malades n'ont bénéficié que d'un traitement symptomatique sans recours à l'arrêt et chez 44 malades aucune réaction n'est notée après la réintroduction progressive des antibacillaires.

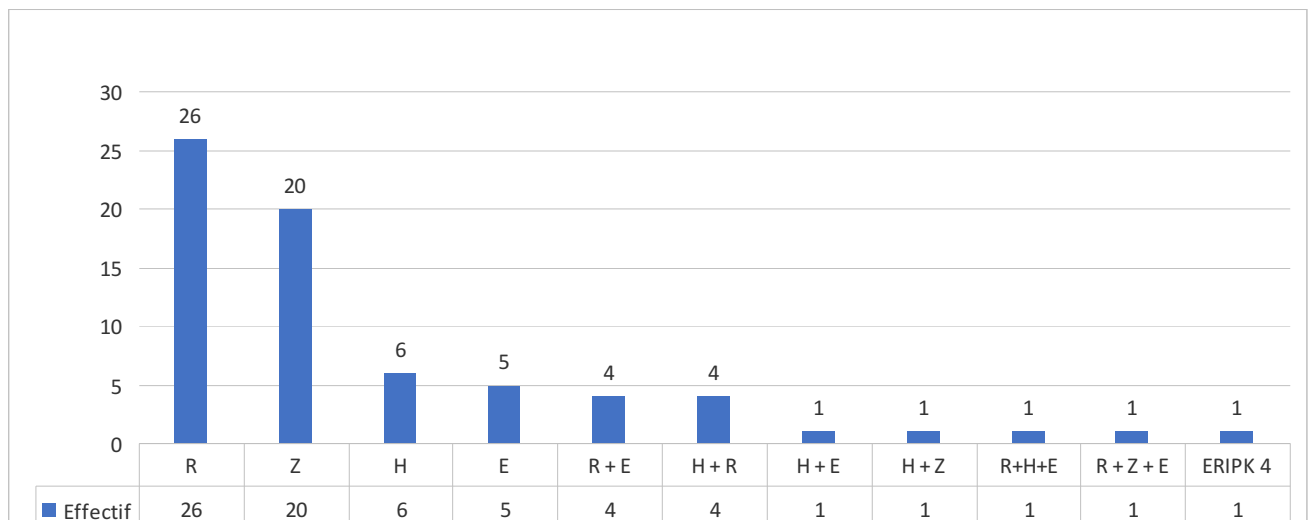
Chez les 68 patients restants les molécules incriminées sont :

- La rifampicine dans 38 % des cas ;
- Le pyrazinamide dans 29,5 % des cas ;
- L'éthambutol dans 7 % des cas ;

## LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX

(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

- L'isoniazide dans 8,5 % des cas ;
- L'association rifampicine, éthambutol dans 5,5 % des cas ;
- L'association isoniazide, rifampicine dans 5,5% des cas ;
- L'association isoniazide, éthambutol dans 1,5 % des cas ;
- L'association isoniazide, rifampicine, éthambutol et Pyrazinamide dans 1,5 % des cas ;
- L'association rifampicine, isoniazide, éthambutol dans 1,5 % des cas ;
- L'association isoniazide, pyrazinamide dans 1,5 % des cas ;



**Figure 6 : les médicaments incriminés dans l'allergie aux antituberculeux.**

### **7) Conduite à tenir devant la réaction immuno-allergique**

Devant une forte suspicion clinique et/ou biologique d'une RIA notre conduite à tenir est :

- En cas des réactions immuno-allergiques peu sévères, un simple traitement symptomatique est prescrit sans nécessité d'arrêt du médicament, c'est le cas de 15 de nos patients (12%) :
  - 10 cas mis sous traitement antihistaminique pour un prurit généralisé ;
  - 2 cas mis sous corticoïde et antihistaminique pour un prurit et des lésions érythémateuses du membre inférieur ;
  - 2 cas mis sous traitement antipyrétique pour un syndrome pseudo-grippal
  - 1 cas mis sous traitement anti œdémateux pour un œdème du membre inférieur ;
- En cas des RIA sévères, nous procédons à l'arrêt de traitement antibacillaire (associé en cas de nécessité à un traitement symptomatique) chez 112 patients (88%), puis réintroduction des antibacillaires à des doses progressives, l'un après l'autre en gardant en dernier le plus suspect de la réaction d'hypersensibilité. Chez 2 patients la réintroduction est réalisée avec la forme combinée RHZE (ERIPK4), avec succès.

Au cours de cette procédure de réintroduction :

- 44 malades n'ont présenté aucune réaction, la réintroduction progressive est considérée comme un type d'induction de tolérance.

- Et 68 malades ont présenté de nouveau une RIA ainsi :
- Dans 30 cas (23,6 %) le médicament incriminé est jugé indispensable une deuxième, voir une troisième réintroduction est réalisée avec succès ;
  - Dans 28 cas (22%) le médicament incriminé est jugé non indispensable par l'équipe soignante (voir tableau 4). L'attitude thérapeutique était un arrêt du ou des médicaments incriminé(s) avec prolongation du traitement (6 mois en cas de R et 3 mois pour chacun de H-Z-E). Tous les patients ont bien évolué après introduction d'un nouveau régime thérapeutique excluant le ou les médicaments incriminés (s) aussi bien sur le plan clinique que bactériologique.
  - Dans 10 cas (7,9%) le médicament incriminé est jugé indispensable ; nous avons opté pour une accoutumance à la molécule. Ces patients qui en ont bénéficié, se répartissent comme suit :
    - Chez 3 patients une induction de tolérance à l'isoniazide est réalisée avec succès ;
    - Chez 5 patients une induction de tolérance à la Rifampicine est réalisée dont 4 ont évolué avec succès et un a nécessité l'arrêt définitif de R suite à une toxidermie ;

- Chez un patient allergique à l'isoniazide et le pyrazinamide l'induction de tolérance est faite pour les deux molécules une par une sans incident ;
- Chez un patient allergique à 3 molécules, la rifampicine le pyrazinamide et l'éthambutol, l'induction de tolérance a réussi sauf pour le pyrazinamide qui est arrêté définitivement.

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**

*(Etude rétrospective à propos de 127 cas)*

Forme De Tuberculose	TTT	Délai (J)	molécule(s) incriminée(s)	CAT	RDS	type de réaction
Méningite	2RHZE /7RH	10	H	Arrêt ttt	2RZE/10R E	Toxidermie
Pulmonaire	2RHZE /4RH	16	RE	Arrêt ttt+ RI+O	2ZHO/10H O	Choc Anaphylactique+ Thrombopénie
Pulmonaire	2RHZE /4RH	15	HRZ	Arrêt ttt+ ipp+ RI	15EO	Prurit généralisé + Cytolyse + Epigastralgie + vomissement
Pulmonaire	2RHZE /4RH	15	H	Arrêt ttt+K+O+ RI	15EO	Cytolyse +Asthénie +Epigastralgie +Vomissement
Méningite	2RHZE /7RH	15	H	Arrêt ttt+ipp+ RI+O	15EO	Cholestase +Cytolyse
Pulmonaire	2RHZE /4RH	10	HRE	Arrêt ttt+RI +O	15HO	DRESS Syndrome+ œdème du membre inferieure
Pleuro- pulmonaire	2RHZE /4RH	10	R	Arrêt ttt+ RI	2HZE/10H E	Lésions Cutanée + Dyspnée +Vomissement
Ganglionnaire	2RHZE /4RH	4	R	Arrêt ttt+ RI+ antiH	2HZE/10H E	Prurit généralisé + Gêne respiratoire +Vomissement
Péritonéale	2RHZE /4RH	18	R	Arrêt ttt+ RI	2HZE/10H E	Thrombopénie
Pulmonaire	2RHZE /4RH	15	RZ	Arrêt ttt+RI+ antiH	12HE	Cytolyse +Prurit généralisée
Uvéite	2RHZE /4RH	7	HZ	Arrêt ttt + RI+ antiH	12RE	Prurit généralisé+ Cytolyse
Pulmonaire	2RHZE /4RH	2	HE	Arrêt ttt+RI+O	2RHE/7R H	Cholestase + Epigastralgie + dyspnée
Epididimaire	2RHZE /4RH	15	Z	Arrêt ttt+RI+antiH	2RHE/7R H	prurit généralisé + lésions cutanées
Pulmonaire	2RHZE /4RH	10	Z	Arrêt ttt+RI	2RHE/7R H	Cholestase + Epigastralgie
Méningite	2RHZE	10	Z	Arrêt	2RHE/7R	Cytolyse

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**

*(Etude rétrospective à propos de 127 cas)*

	/7RH			ttt+RI+kana levo	H	
Méningite	2RHZE /7RH	6	Z	Arrêt ttt+ RI + k+ O	2RHE/7R H	Cytolyse
Péricardite	2RHZE /4RH	11	Z	Arrêt ttt + RI	2RHE/7R H	Cytolyse
Ganglionnaire	2RHZE /4RH	3	Z	Arrêt ttt+RI	2RHE/7R H	Cytolyse
Pulmonaire	2RHZE /4RH	4	Z	Arrêt ttt+RI	2RHE/7R H	Cytolyse
Pulmonaire	2RHZE /4RH	5	Z	Arrêt ttt+RI	2RHE/7R H	Cytolyse + vomissement
Pleurésie	2RHZE /4RH	7	Z	Arrêt ttt+RI+antiH	2RHE/7R H	Cytolyse +prurit généralisé +vomissement
Pulmonaire	2RHZE /4RH	15	Z	Arrêt ttt+RI+K+O	2RHE/7R H	Insuffisance rénale + hypogamaglobulinemie + cholestase cytolysse
Pleurésie	2RHZE /4RH	17	Z	Arrêt ttt+RI+antiH	2RHZ/7R H	Prurit généralisé +Cytolyse +Fièvre
Urinaire	2RHZE /4RH	4	E	Arrêt ttt+RI+antiH	2RHZ/7R H	prurit généralisé +fièvre frisson +œdème du visage
Pulmonaire	2RHZE /4RH	6	E	Arrêt ttt+RI	2RHZ/7R H	Prurit généralisé+ Lésions Cutanées
Pulmonaire	2RHZE /4RH	7	ES	Arrêt ttt+ RI + antiH	2RHZ/7R H	toxidermie+ Lourdeur des membres inférieures
Menin+Pulm	2RHZE /7RH	5	H	Arrêt ttt + RI	2RHZ/7R H	Cytolyse + Trouble Psychique
Pulmonaire	2SRHZ E/4RH	4	H	Arrêt ttt +RI +antiH	2RHZ/7R H	Vomissement + Prurit généralisé + Epigastralgie + Arthralgie

CAT : conduite à tenir, ttt : traitement, RDS : régime de sortie, R : rifampicine, H : isoniazide Z : pyrazinamide, E : éthambutol, S : streptomycine, RI :réintroduction , antiH :antihistaminique , O :ofloxacine, k :kanamicine

**Tableau 4 : caractéristiques des patients ayant nécessité l'arrêt définitif du (des) médicament(s) incriminé(s)**

**8) Durée moyenne du traitement antibacillaire**

La durée initiale du traitement antibacillaire varie entre 6 et 9 mois. Chez les patients ayant nécessité un arrêt définitif de la molécule responsable, une prolongation du traitement est adoptée :soit 6 mois en cas de R et 3 mois pour H ,Z et E pour une moyenne de prolongation de 4 mois et 15 jours ,et donc la durée du traitement devient entre 9 et 15 mois pour une moyenne de 10 mois et 18 jours.



## **1. Introduction**

Les allergies médicamenteuses peuvent être définies comme des réactions pathologiques induites par une prise médicamenteuse liées à un mécanisme immunologique <sup>[10]</sup>.

Les réactions immunoallergiques aux antibacillaires constituent un problème majeur par leurs conséquences, la complexité de leur diagnostic et de leur prise en charge, d'autant plus que l'arsenal thérapeutique de la TB est limité.

Elles peuvent survenir chez tout patient, mais elles sont plus fréquentes dans certaines circonstances pathologiques, notamment en cas d'infection par le virus d'immunodéficience humaine <sup>[7,8]</sup>.

Leur diagnostic conduit à l'éviction de la molécule qui peut être étendue à sa famille car la proximité de structure laisse craindre des réactions croisées. Leur réintroduction peut cependant être envisagée dans trois circonstances différentes pour :

- Démontrer la responsabilité du médicament : c'est le test de provocation <sup>[9]</sup>.
- Forcer l'organisme à tolérer le médicament : c'est l'induction de la tolérance ou accoutumance médicamenteuse.
- Enfin pour trouver une alternative thérapeutique en testant un médicament de la même classe mais d'une autre famille.

## **2. Épidémiologie**

L'hypersensibilité aux médicaments antituberculeux est l'un des effets indésirables imprévisibles. Elle constitue un souci fréquent des cliniciens. Les

réactions d'hypersensibilité aux médicaments antituberculeux apparaissent chez 4 à 5 % de la population exposée, Chez les patients infectés par le VIH, l'incidence de telles réactions atteint néanmoins 25%<sup>[5.11]</sup> cette fréquence est évaluée par différents auteurs (tableau 5).<sup>[12]</sup>

Dans notre série, ces réactions sont présentes chez 6,3% de l'ensemble des malades hospitalisés et représentent 46% de tous les effets indésirables observés. La Rifampicine est responsable dans 38% suivie du pyrazinamide dans 29,5%, de l'isoniazide dans 8,5% et de l'éthambutol dans 7%.

Ceci concorde d'une part avec les résultats d'une étude réalisée en 2012 au sein de l'hôpital Moulay Youssef portant sur 639 patients où ces manifestations représentent 6,1% et incriminant la Rifampicine dans 43,6% des cas suivie de l'isoniazide dans 18% des cas<sup>[68]</sup>, d'autre part avec les résultats de la série de DUTT et al. portant sur 814 patients où ces manifestations représentent 5,6% et incriminant la Rifampicine dans 61% des cas suivie de l'isoniazide dans 35% des cas<sup>[10]</sup>. Par contre cette fréquence reste faible dans d'autres séries où ces réactions sont présentes dans 1% dans la série de Combs et al. portant sur 1602 patients<sup>[13]</sup>, dans 2,4% dans la série de Ormerod et Horsfield portant sur 1317 patients<sup>[14]</sup> et dans 1,3% dans la série de Fekih et al. Portant sur 2279 patients<sup>[3]</sup>. Toutefois ces chiffres sont soit surestimés quant à leur origine allergique car la preuve diagnostique allergologique n'est pas toujours apportée, soit sous estimés car les réactions mineures ne sont pas toujours rapportées à cause du caractère rétrospectif de ces études.

Série	Effectif	Sujets présentant s une réaction allergique (%)	Réactions allergiques parmi les effets indésirables (%)
<b>Duth et al. (1983)</b>	814	5,6	54,7
<b>Combs et al. (1990)</b>	1062	1	15,6
<b>Ormerod et Horsfield (1996)</b>	1317	2,4	47,7
<b>Fekih et al. (2008)</b>	2279	1,3	11,1
<b>Etude à HMY (2012)</b>	639	6,1	37,5
<b>Notre étude (2016)</b>	2005	6,3	46

**Tableau 5 : Fréquence des réactions allergiques aux antituberculeux  
dans certaines séries.**

3. **Mécanismes des réactions immunoallergiques aux antibacillaires :**

Les mécanismes en cause de l'allergie médicamenteuse sont multiples et complexes. Les antituberculeux peuvent induire des réactions d'hypersensibilité de type I à IV, selon la classification de Gell et Coombs<sup>[15,16]</sup>

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

Les mécanismes en cause sont variés et loin d'être parfaitement élucidés.

Lorsqu'elles sont authentiquement liées à une allergie :

- **Les Réactions d'hypersensibilité médicamenteuse immédiate :** incluent habituellement l'urticaire, l'angioedème, la rhinite, la conjonctivite, le bronchospasme, les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements,

diarrhée) ou l'anaphylaxie pouvant conduire au collapsus cardio-vasculaire (choc anaphylactique) sont le plus souvent IgE dépendantes. <sup>[60]</sup>

- **Les Réactions non-immédiate** : correspondent souvent à des éruptions cutanées diverses et variées comme l'urticaire semi-retardée ou retardée, les exanthèmes maculo-papuleux, les vascularites, les toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET) et éruptions bulleuses généralisées pigmentées fixes), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et le SDRIFE (syndrome Babouin). Les organes internes peuvent être touchés seuls ou en association avec des signes cutanés (syndrome d'hypersensibilité (HSS/ DRESS/ DiHS), vascularites, NET et SJS) et les manifestations incluent hépatite, insuffisance rénale, pneumopathie, anémie, neutropénie et thrombopénie, elles impliquent une activation des lymphocytes T spécifiques et répondent à plusieurs mécanismes immunologiques <sup>[17-19]</sup> (tableau 6) <sup>[62]</sup>.

## **LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**

*(Etude rétrospective à propos de 127 cas)*

Type	Type de réponse immune	Physiopathologie	Signes cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique, Oedème de Quincke, Urticaire, Bronchospasme	1 à 6 heures après la dernière prise du médicament
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie	5-15 jours après le début du traitement médicamenteux
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique, Urticaire, Vascularite	7-8 jours pour maladie sérique/urticaire 7-21 jours après le début du traitement médicamenteux pour les vascularites
IVa	Th1 (IFN $\gamma$ )	Inflammation monocytaire	Eczéma	1-21 jours après le début du traitement médicamenteux
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculo-papuleux, DRESS	1 à plusieurs jours après le début du traitement médicamenteux pour l'EMP 2-6 semaines après le début du traitement médicamenteux pour DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Nécrose kératinocytaire médiée par les CD4 ou CD8	Exanthèmes maculo-papuleux, SJS / NET, exanthème pustuleux	1-2 jours après le début du traitement médicamenteux pour l'érythème pigmenté fixe 4-28 jours après le début du traitement médicamenteux pour SJS / NET
IVd	Cellules T (IL-8/CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aigüe généralisée	Typiquement 1-2 jours après le début du traitement médicamenteux (mais le délai peut être plus long)

DRESS : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ; SJS : syndrome de Stevens-Johnson; NET : nécrolyse épidermique toxique; EMP : exanthème maculo-papuleux.

**Tableau 6 : Classification des réactions immunologiques provoquées par les médicaments**

#### **4. Les facteurs de risque de survenue des réactions**

##### **immunoallergiques aux antibacillaires**

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

- **L'âge avancé** : du fait de modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez les sujets âgés<sup>[16-64]</sup>. Certaines études suggèrent que les sujets les plus jeunes et les plus vieux, sont plus susceptibles d'avoir des réactions immuno-allergiques<sup>[63]</sup>. Au Maroc 2/3 des cas de TB surviennent chez les adultes jeunes d'âge compris entre 15 et 44 ans<sup>[3]</sup>. Dans notre série 53% de nos patients sont âgés de plus de 50 ans (n=78)
- **Le Sexe**: Ormerod et Horsfield<sup>[14-20]</sup> ont montré que des réactions significativement plus fréquentes sont observées chez les femmes comparées aux hommes. Nos résultats sont concordants puisqu'on note une atteinte féminine dans 58% des cas. Alors que la tuberculose au Maroc est à prédominance masculine dans 60% des cas<sup>[1]</sup>. Le sexe masculin est prédominant dans la série Fekih et al. (80%), en rapport très probablement avec le type de recrute de leur service<sup>[13]</sup>.
- **Facteur génétique**: Covic et al. rapportent que la prédisposition génétique pourrait constituer un facteur potentiel important dans l'allergie médicamenteuse<sup>[22]</sup>. Nous n'avons pas eu de cas familiaux dans notre série.
- **Terrain immunodéprimé**: les patients immunodéprimés sont plus à risque de développer des manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux<sup>[6]</sup>. Dans notre série, l'immunodépression est représentée par l'infection HIV dans 5% des

cas et le diabète dans 13% des cas. Alors que la prévalence du diabète au Maroc est de 6,6% et que la co-infection tuberculose VIH est de 1,7% [62].

- **La voie d'administration:** la voie parentérale est la plus immunogène et entraîne toujours des réactions plus violentes que la voie orale [24,25]. Dans notre série seule la voie orale est utilisée.
- **Le traitement intermittent,** et la répétition des administrations exposent à la survenue de manifestations immuno-allergiques. Le traitement prescrit aux Maroc et celui de traitement continu.
- **les antécédents de tuberculose** et donc de prise médicamenteuse ont été noté dans 11% des cas dans la série prospective de Schaberg et al. [21]. Dans notre série 18% ont des antécédents de tuberculose.
- **Une atopie personnelle** est retrouvée chez 5 patients, 2 asthmatiques et 3 allergiques, ce qui peut constituer un facteur de risque de survenue d'un accident immunoallergique.

#### **5. Manifestations cliniques des réactions immunoallergiques aux antibacillaires :**

##### **• Les manifestations hépatiques :**

L'atteinte hépatique pourrait être immunoallergique ou plus probablement toxique, elle n'a pas de forme clinique particulière et peut se présenter sous forme cholestatique ou cytolytique ou encore mixte.

Dans notre série 61 patients ont présenté des réactions hépatiques, dont 33 cas de cytolyse, 23 cas de cholestase et 5 formes mixtes. Toutes ces

manifestations sont considérées comme immunoallergiques devant leur apparition précoce (avant 15 jours), et en l'absence de toute hépatopathie.

La Rifampicine est l'antibacillaire le plus responsable de ces réactions. Ces patients ont présenté des prodromes à types d'asthénie, d'anorexie, de troubles digestifs, d'arthralgies et de douleurs abdominales.

Biologiquement on a noté une augmentation des transaminases, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline, la normalisation du bilan hépatique s'observe dans un délai de 7 à 20 jours après l'arrêt du traitement antibacillaire.

• **Les manifestations cutané-muqueuses :**

Les manifestations cutanées de l'allergie aux antibacillaires sont multiples, allant d'un simple urticaire ou prurit au décollement cutané, parfois mortel.

Matz et al. rapportent dans leur série que l'isoniazide était responsable de 2 % des éruptions urticariennes et que la streptomycine était responsable dans 1,4 %<sup>[25]</sup>.

Tan et al. ont relevé 5,4 % des effets cutanés dus aux antituberculeux ; ils étaient imputables au pyrazinamide dans 2,4 % des cas<sup>[13]</sup> (Il s'agit principalement de rash cutané), à la streptomycine (1,4%) ; à l'éthambutol (1,4%), la rifampicine (1,2%) et à l'isoniazide (1%). Dans toutes les séries, l'arrêt du médicament incriminé, associé ou non à un traitement antihistaminique et/ou corticoïdes entraîne une amélioration clinique<sup>[28]</sup>.

Drira et al.<sup>[32]</sup> ont rapporté un cas de toxidermie à tous les antituberculeux. Dans une autre étude, deux cas de toxidermie généralisée sévère ont été notés, le premier imputé à la rifampicine<sup>[26]</sup> et le second à la streptomycine et au pyrazinamide<sup>[25]</sup>.

Une étude réalisée au sein du service de pneumo phtisiologie de l'HMY entre Mai 2011 et Mai 2012 dont les manifestations d'hypersensibilités ont intéressés 39 patients soit 6,1% des patients hospitalisés durant cette période, rapporte que les manifestations cutanées représentent 62% de l'ensemble des réactions, avec la rifampicine comme l'antibacillaire le plus incriminé (30% des cas). (Figure 7 <sup>[65, 68]</sup>)



**Figure 7** Toxidermie généralisée attribuée au pyrazinamide

Dans notre série 57 patients ont présenté des réactions cutanées ce qui représente 44,8% de l'ensemble des réactions immunoallergiques dont 08 cas (6,2%) de toxidermie généralisée. Ces cas sont rares mais graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Devant la persistance du tableau clinique 2 patients ont bénéficié d'un arrêt définitif des médicaments incriminés, et 21 patients soit (16,5%) ont présenté des lésions érythémateuses localisées ou généralisées dans tout le corps.

Le délai moyen de survenue est de 5 jours avec des extrêmes de 1 à 25 jours, les antibacillaires incriminés sont la Rifampicine dans 30% des cas, le

pyrazinamide dans 12% des cas, l'éthambutol dans 7,5% et l'isoniazide dans 4 % des cas.

• **Fièvre et syndrome pseudo grippal :**

La réapparition de fièvre persistante chez un patient, sous traitement antituberculeux, pendant plusieurs semaines devrait faire évoquer l'origine médicamenteuse, si l'évolution biologique et radiologique de la tuberculose sous-jacente est favorable et en l'absence d'éventuelle surinfection. Cette fièvre est généralement élevée (39°C) mais bien tolérée par le patient et une hyper-éosinophilie peut y être associée. La fièvre peut être soit isolée (4 cas dans notre série) ou survenant dans le cadre d'un syndrome pseudo grippal (12 cas dans notre série).

Le syndrome pseudo grippal est une réaction de type 3, des arthralgies, myalgies, frissons et des céphalées pouvant apparaître quelques heures après l'administration de la rifampicine pour disparaître rapidement <sup>[25]</sup>.

La fièvre est souvent observée au cours des traitements intermittents, en cas d'interruption du traitement ou à l'occasion d'une reprise thérapeutique <sup>[25]</sup>. Après une forte présomption de l'origine médicamenteuse, tous les antituberculeux peuvent être responsables et donc doivent être arrêtés jusqu'à la disparition complète de la fièvre (en général dans 24 heures) puis réintroduction un à un selon l'ordre suivant : éthambutol, isoniazide, rifampicine, pyrazinamide <sup>[59]</sup>. Selon notre expérience, la fièvre isolée ou dans le cadre du syndrome pseudo-grippal est le plus souvent secondaire à la rifampicine, ainsi dans notre contexte on introduit la rifampicine en dernier.

Cet effet indésirable peut être prévenu en démarrant la Rifampicine progressivement en 3 jours en commençant par le ¼ de la dose le premier jour, puis la moitié dans le deuxième jour, puis la dose pleine le troisième jour.

• **Les manifestations hématologiques**

Sont représentées en premier par la thrombopénie qui est un accident rare mais grave qui peut être observé avec tous les antituberculeux.

L'antibacillaire le plus fréquemment incriminé est la rifampicine, dans une moindre mesure l'isoniazide et de manière exceptionnelle le pyrazinamide <sup>[33,34]</sup>. Concernant la rifampicine c'est une réaction d'hypersensibilité de type 3, la rifampicine se lie à des anticorps anti-rifampicine de type IgE et IgM qui peuvent fixer les compléments qui ont une affinité à certains déterminants antigéniques présents à la surface des cellules sanguines (érythrocytes, leucocytes et plaquettes). Le complexe Ag-Ac anti-RIF provoque une lyse cellulaire et serait donc responsable d'une anémie hémolytique, d'une leucopénie et d'une thrombopénie. Mehta et al. <sup>[27]</sup> ont retenu trois cas induit par la rifampicine. La fréquence des **neutropénies** induites par le traitement antituberculeux est difficile à évaluer. Elle varie de 0,06% à 2,3% <sup>[60,61]</sup> et est fréquemment associée à une thrombopénie <sup>[61]</sup>.

Dans notre série on a décrit 2 cas de thrombopénie dont un cas de purpura due à la rifampicine, et 2 cas de pancytopénie dues à la rifampicine dans un cas et à l'éthambutol dans l'autre cas.

**DRESS syndrome**

Des dermatoses sévères peuvent être observées avec les antituberculeux, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (SL).

Bien qu'ils soient exceptionnels, ces derniers ont été décrits avec la rifampicine et la streptomycine <sup>[29]</sup>. Ils surviennent 7 à 21 jours après le début du traitement. Pour Roujeau et Stern le risque est maximal pendant les deux premiers mois <sup>[30,31]</sup>.

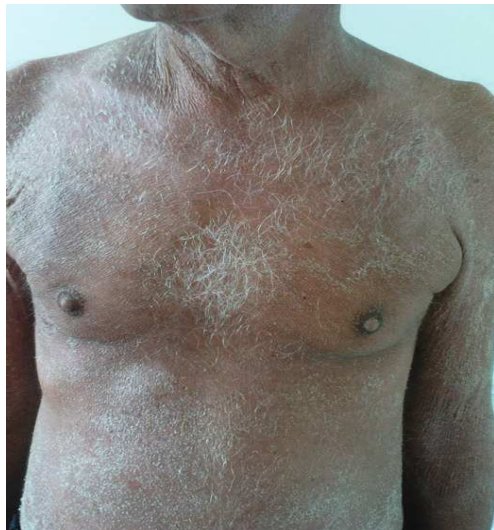
L'étude réalisée dans notre service en 2012 rapporte un cas de DRESS syndrome chez un patient mis sous traitement antituberculeux pour un mal de Pott et un cas de syndrome de stevens-jonson secondaire à la rifampicine. <sup>[65 ,66]</sup>  
(Figure 8 et 9)

Dans notre étude nous rapportons un cas de Dress syndrome secondaire à 3 antibacillaires : isoniazide, rifampicine et éthambutol.



**Figure 8**

Exanthème maculeux du visage chez un patient qui a présenté un DRESS syndrome attribué à 3 antibacillaires : isoniazide, pyrazinamide et éthambutol



**Figure 9**

Exanthème diffus du tronc chez un patient qui a présenté un DRESS syndrome attribué à 3 antibacillaires : isoniazide, pyrazinamide éthambutol

### **Autres manifestations**

L'insuffisance rénale est une réaction de type maladie sérique due à l'apparition d'IgG précipitant (réaction de type 3 de Gell et Coombs ) et résulte de l'exposition dans le système vasculaire et les glomérules rénaux de complexes immuns contenant la rifampicine. La néphropathie tubulo-interstitielle aigüe induite par la rifampicine est rarement observée au cours du

traitement intermittent ou lors de la réintroduction du médicament [14,37]. L'évolution est favorable spontanément ou après une épuration extrarénale [38].

Un seul cas d'insuffisance rénale associée à un syndrome néphrotique a été décrit dans la littérature [39]. Dans notre série notre seul cas d'insuffisance rénale immuno-allergique est associée à une hypogamma-globulinémie.

D'autres manifestations allergiques aux antituberculeux ont été rarement décrites dans la littérature, telles que la pneumonie associée à une hyper-éosinophilie et à une atteinte cutanée induite par la rifampicine [40], l'infiltration pulmonaire à éosinophiles associée à une éruption cutanée et une éosinophilie sanguine, avec épreuve de réintroduction positive à l'éthambutol [41,42].

Dans notre série nous rapportons 2 cas de dyspnée avec bronchospasme et un cas de conjonctivite.

## **6. Diagnostic des réactions immunoallergiques aux antibacillaires :**

Les diverses étapes du diagnostic de certitude peuvent être schématisées comme suit [9,43] :

- Présence d'une histoire clinique compatible avec une allergie
- Tests cutanés positifs et validés
- Test de provocation positif

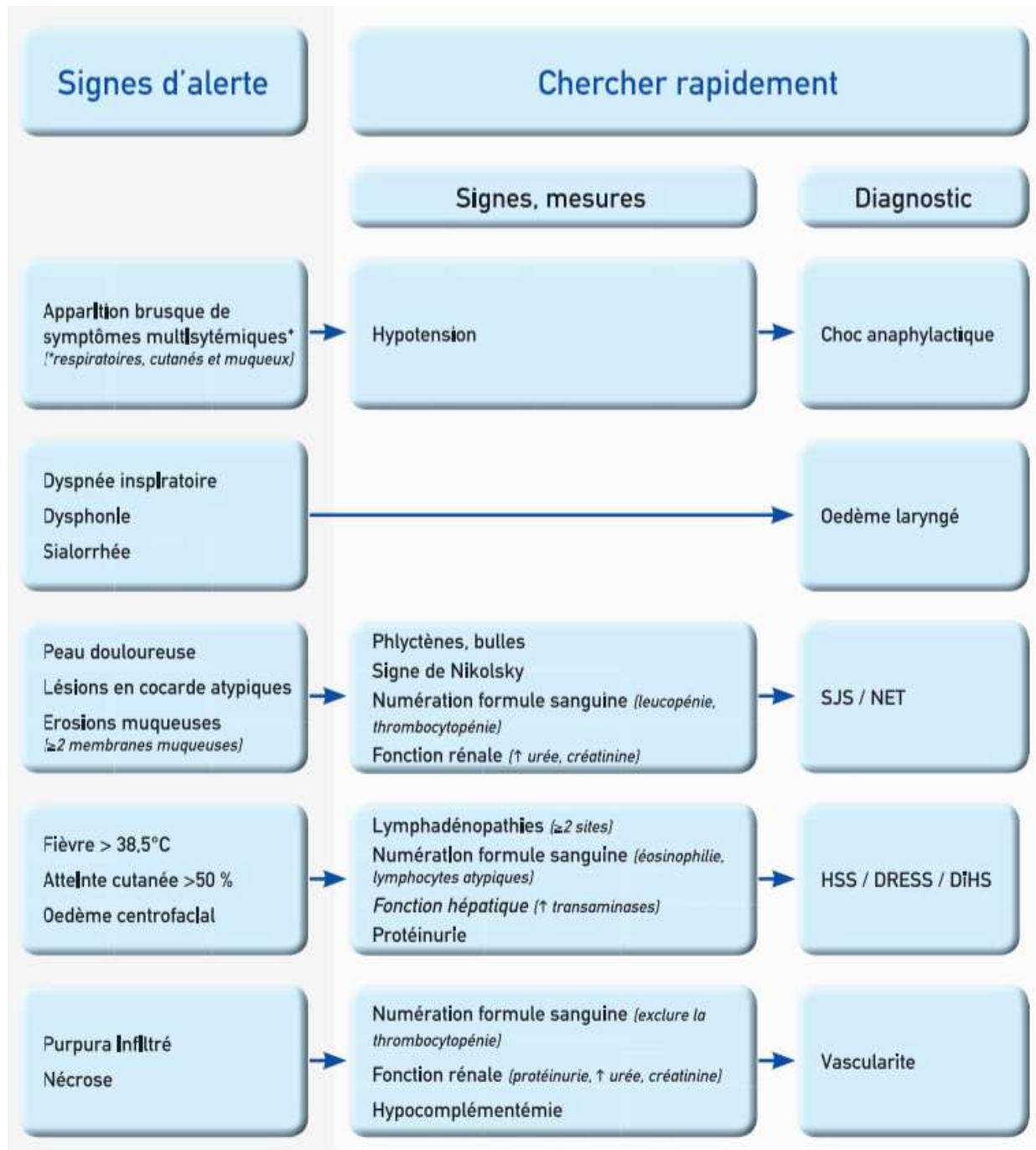
❖ **Interrogatoire :**

La première étape du diagnostic d'une allergie aux antibacillaires repose sur un interrogatoire minutieux afin de préciser :

- Le mode de début ;
- La symptomatologie clinique : voir les personnes en aigu ou avoir des photos des lésions est important ;
- La chronologie des symptômes : contacts antérieurs avec le médicament en cause, délai d'apparition après la dernière prise, effet de l'arrêt ;
- Les autres médicaments pris au même moment et la notion de prise de médicaments de même classe.
- Les antécédents du patient : notion d'incidents allergiques antérieurs, en présence ou en dehors de toute prise médicamenteuse, pathologies associées, prise médicamenteuse concomitante...
- Les signes de gravité dont la présence doit faire suspecter, rechercher et traiter rapidement un choc anaphylactique, un œdème laryngé, un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, une vascularite, ou un syndrome d'hypersensibilité avec atteintes multi-organes ou DRESS. La présence de ces signes de gravité doit faire doser quelques paramètres biologiques (tableau 7) et arrêter immédiatement le traitement<sup>[18,62]</sup>.

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**

(Etude rétrospective à propos de 127 cas)



**HSS/DRESS/DiHS : syndrome d'hypersensibilité ; SJS : syndrome Stevens-Johnson; NET : nécrolyse épidermique toxique.**

**Tableau 7 : Signes de gravité (cliniques et biologiques) à rechercher rapidement devant toute suspicion d'allergie médicamenteuse**

❖ **Bilan biologique :**

La place des examens biologiques dans l'exploration des allergies médicamenteuses est encore limitée. Cependant, ces explorations permettent parfois d'apprécier la gravité de la réaction, d'orienter vers un mécanisme immunopathogénique, voir d'identifier le médicament responsable <sup>[44]</sup>.

La tryptase et l'histamine : en cas d'anaphylaxie, les dosages sériques de l'histamine et/ou de la tryptase peuvent confirmer la dégranulation des basophiles et mastocytes, quelle qu'en soit la cause.

Dans notre série le dosage de l'Histamine plasmatique et la tryptase sérique n'est jamais demandé.

La place des tests biologiques dans la démarche diagnostique de l'allergie aux antibacillaires reste à définir : peu ont été validés, et leur reproductibilité et leurs valeurs prédictives doivent être établies Ainsi concernant :

- La rifampicine : des IgE par ImmunoCAP Phadia ont été retrouvées positives, mais leur dosage n'est pas commercialisé à ce jour <sup>[46]</sup>.
- L'isoniazide : la présence d'IgE spécifiques a été mise en évidence dans une seule étude mais il n'est pas commercialisé <sup>[46]</sup>.
- Le pyrazinamide et l'Ethambutol : la présence d'IgE n'a jamais été démontrée.

❖ **Tests cutanés**

Les tests cutanés (Prick test et intradermiques) sont particulièrement importants pour les haptènes réactifs , afin de mettre en évidence le mécanisme dépendant des IgE. Ils sont classiquement réalisés 4 à 6 semaines après la

réaction et en milieu spécialisé car ils peuvent induire à eux seuls une réaction anaphylactique <sup>[45]</sup>. Mais dans notre contexte l'urgence du traitement ne nous permet pas de respecter ce délai.

De quatre cas cliniques étudiés par J. Birnbaum, il ressort que les accidents allergiques à la rifampicine qui paraissent IgE dépendant sont associés à des tests cutanés positifs à des concentrations au maximum de 1/10.000 soit 0,006mg/ml <sup>[46]</sup>.

Les IDR positifs à des concentrations supérieures ou égale à 1/1000 (0,06 mg/ml) correspondraient à des faux positifs. Ces résultats vont dans le sens de ceux de l'étude de Buerger et al. qui trouvent une concentration non irritative pour les tests cutanés en IDR à la rifampicine, déterminée chez 24 volontaires sains sans une pré-exposition à la substance <sup>[47]</sup>. Une dilution de 1/10000 de la rifampicine, ce qui correspond à 0,006mg/ml, a été négative pour tous les bénévoles <sup>[47]</sup>. Demoly et al. ont réalisés les IDR à la rifampicine avec quatre concentrations différentes de rifampicine chez 20 patients consentants recevant un traitement antituberculeux sans problème. Les résultats ont été semblables pour la concentration de 1/10000 de la rifampicine, considérée maintenant comme le réel seuil de concentration <sup>[11]</sup>.

Les tests cutanés par Prick test et IDR au pur ont toujours été négatifs ; les patchs tests à 1% et 10 % dans l'alcool ont été proposés avec un résultat positif chez un patient ayant présenté un rash cutané avec prurit, mais ces tests ne sont pas validés <sup>[46]</sup>.

Concernant l'isoniazide les tests cutanés recommandés mais non validés dans les réactions d'hypersensibilité immédiate sont les IDR à la concentration

de 0,05 à 5 mg/ml et pour les réactions retardées, les patch tests à 50% dans la vaseline et les photo-patch tests, mais il n'existe pas de standardisation ni pour la concentration ni pour le véhicule <sup>[48]</sup>.

Pour l'Ethambutol les tests cutanés, (Prick test, IDR) ne sont pas validés. Les patchs tests ne sont pas standardisés aussi bien sur la concentration de la molécule que sur la nature du véhicule à utiliser.

Dans notre série nous n'avons pas réalisé d'IDR aux différents antibacillaires, vu la non disponibilité des formes injectables nécessaires pour leur réalisation.

#### ❖ **Test de provocation ou de réintroduction**

En l'absence d'un mécanisme IgE-dépendant retrouvé, la non validation des tests cutanés pour les différentes molécules, implique une prise en charge allergologique reposant essentiellement sur les tests de provocation. C'est le test de sensibilité maximum, mais il ne peut être réalisé que sous haute surveillance <sup>[49]</sup>. Ces tests ne sont réalisés qu'en l'absence de contre-indications pour les médicaments dont les tests cutanés sont négatifs et validés ou les tests cutanés non validés ou impossibles. C'est le cas des antibacillaires. Ils doivent être réalisés à distance de l'épisode, avec le médicament et la voie d'administration initiale en cause et ne doivent pas être pratiqués si le médicament responsable est peu utilisé et/ou les alternatives sont nombreuses et lorsque la réaction a été grave ( décollements cutanés, atteintes muqueuses faisant suspecter une dermatose bulleuse, érythème maculo-papuleux extensif avec fièvre élevée, hyper-éosinophilie, cytolyse hépatique faisant suspecter une atteinte sévère du

type DRESS, une pustuleuse érythématisée aiguë généralisée et vascularites)  
[18].

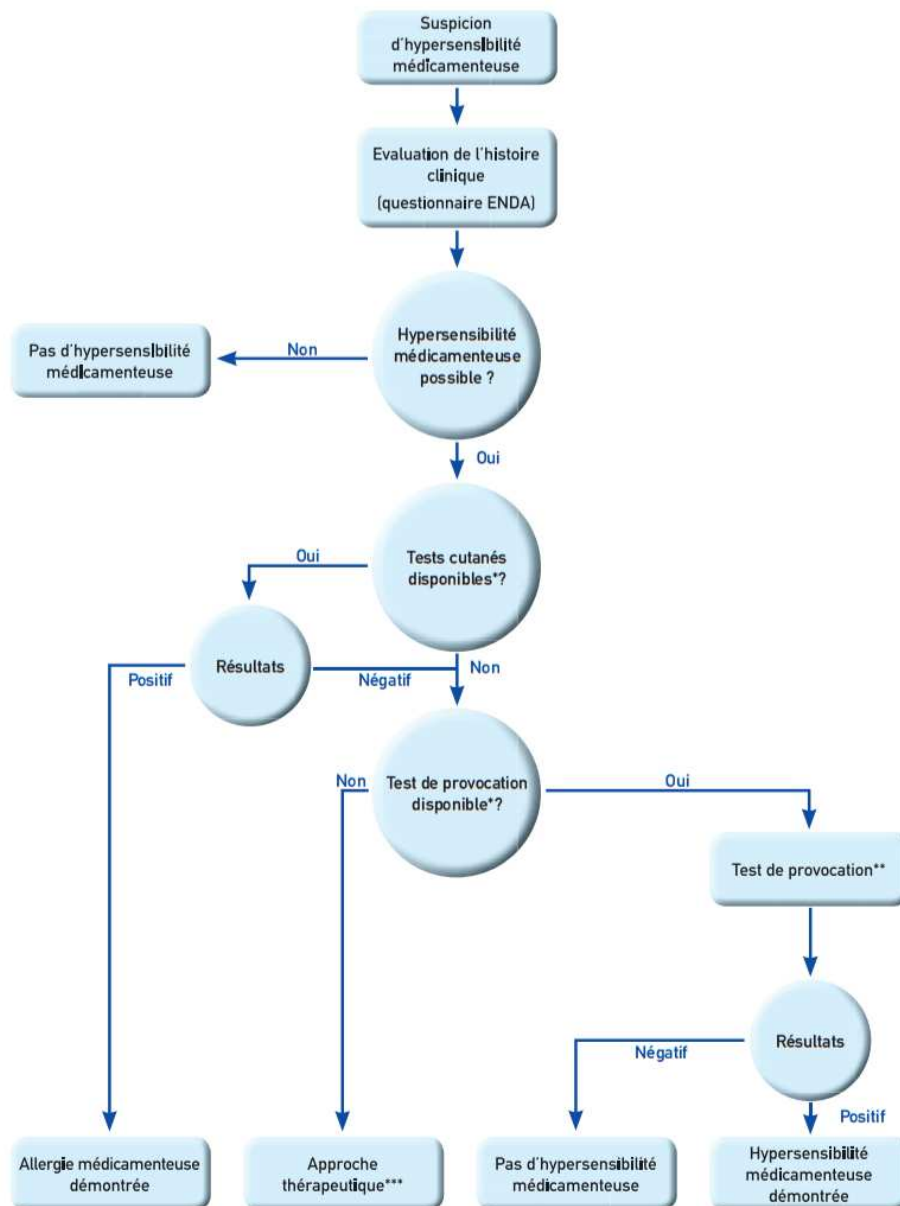
Ainsi, vu que les tests cutanés ne sont pas encore validés, que le panel thérapeutique est limité, le test de provocation sera réalisé par voie orale, à distance de l'épisode après amélioration clinique ou biologique.

On peut espérer que les tests biologiques tels le dosage des IgE spécifique pourront à l'avenir, au moins en partie, se substituer aux tests de provocation, et donc diminuer les risques pour les patients.

Par la suite (et seulement si nécessité absolue du médicament) on tente de réadministrer les antibacillaires à des doses progressives, l'un après l'autre en gardant en dernier le plus suspect de la réaction d'hypersensibilité, c'est **le test de réintroduction**. Ce test permettra d'identifier le médicament responsable et dans quelques cas cette réintroduction nous servira d'une accoutumance au médicament (tolérance obtenu par ce test). Le protocole de réintroduction utilisé est illustré sur le tableau 8.

<b>Médicaments administrés</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>
<b>Isoniazide</b>	<b>50 mg</b>	<b>150 mg</b>	<b>Pleine dose</b>
<b>Rifampicine</b>	<b>150 mg</b>	<b>300 mg</b>	<b>Pleine dose</b>
<b>Pyrazinamide</b>	<b>500 mg</b>	<b>1 000 mg</b>	<b>Pleine dose</b>
<b>Éthambutol</b>	<b>250 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>Pleine dose</b>
<b>Streptomycin</b>	<b>250 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>Pleine dose</b>

**Tableau (8) : protocole de réintroduction des médicaments dans notre série**



\* Les tests biologiques disponibles à l'heure actuelle dans le diagnostic de l'allergie médicamenteuse ont une faible sensibilité.

\*\* En l'absence de contre-indication.

\*\*\* Si aucune alternative n'est possible (e.g., curares, agents chimio thérapeutiques), la réadministration du médicament est autorisée sous stricte surveillance, en prenant en compte soit une prémédication soit une désensibilisation.

**Figure 9 : Conduite à tenir devant la suspicion d'hypersensibilité médicamenteuse**

**7. Conduite à tenir devant les réactions immunoallergiques aux antibacillaires**

Notre conduite dépend du type de l'allergie, de la sévérité du tableau clinique, du médicament suspecté et de la forme de TB.

Devant une forte suspicion clinique et en l'absence de moyen de réalisation des tests cutanés, l'arrêt de tous les médicaments associé à un traitement symptomatique en cas de nécessité (corticoïdes et / antihistaminiques) est préconisée comme première étape.

Devant les réactions allergiques graves, et/ou chez des patients ayant des formes pauci-bacillaires non étendues, l'arrêt définitif du médicament fortement suspecté est conseillé.

Dans d'autres cas, les protocoles d'accoutumance sont réalisés chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité de type immédiat.

**8. Accoutumance aux antibacillaires ou induction de la tolérance :**

L'induction de tolérance ou accoutumance médicamenteuse consiste à la réintroduction progressive du médicament responsable d'une hypersensibilité de façon à forcer la tolérance à ce médicament. Cette accoutumance est de mécanisme mal compris, elle est en général réalisable et efficace chez la plupart des patients. Elle s'effectue sur une durée qui varie de quelques heures à quelques dizaines de jours selon les cas et selon les auteurs. Sa pratique n'est pas standardisée et elle requiert de grandes précautions.<sup>[10]</sup>

Les effets de cette accoutumance sont temporaires. Il ne s'agit pas d'une immunothérapie. Dès l'arrêt du traitement par le médicament, le sujet revient à

son état antérieur d'hypersensibilité dans des délais variables et inconnus pour les antibacillaires. Elle sera donc réalisée à chaque nouvelle cure.

Ces mécanismes ne sont pas encore précis mais plusieurs hypothèses ont été envisagées :

- un épuisement progressif du stock cellulaire des médiateurs disponibles
- une consommation des anticorps allergiques
- une inhibition du pontage par un excès d'haptènes libres,
- la production d'Ac IgG se comportant comme des Ac bloquants <sup>[54-55]</sup>.

Les protocoles appliqués sont en revanche fondés sur le principe de la désensibilisation puisqu'il y a administration des doses croissantes d'un allergène (ici un anti bacillaire) auquel un sujet est sensible. Elle nécessite l'administration du médicament à doses progressivement croissantes avec des paliers d'augmentation des doses d'un facteur de 2 à 10 pour atteindre une dose cumulée thérapeutique et le patient poursuit ensuite son traitement à la dose indiquée.

Les voies utilisées en général sont la voie orale, sous-cutanée, intraveineuse et même par nébulisation, nasale ou bronchique <sup>[7]</sup> en privilégiant la voie habituelle d'administration du médicament qui est pour les antibacillaires la voie orale.

La dose de départ, en cas d'induction de tolérance orale, est empiriquement déterminée en fonction des résultats de l'intradermoréaction comme la dose qui ne provoque pas de réaction cutanée ; ceux-ci ayant bien sûr été retrouvés positifs à des concentrations non irritantes lors du bilan diagnostique.

Malheureusement les tests cutanés aux antibacillaires ne sont pas encore standardisés. Si l'induction se fait par voie intraveineuse, la dose de départ est 10 ou 100 fois plus faible, les patients étant à haut risque de développer des réactions allergiques pouvant être graves.

Une information détaillée sur la procédure et ses risques doit être recueillie, idéalement dans le cadre d'un consentement éclairé et signé.

Une surveillance étroite des signes cliniques, du pouls, de la tension artérielle, de la fonction respiratoire est indispensable pendant l'accoutumance qui ne sera donc réalisée qu'en milieu hospitalier.

Certaines consignes de sécurité doivent être respectées :

- Un matériel d'urgence à proximité doit être prêt ;
- Les bêtabloquants doivent être arrêtés au moins 48 heures à l'avance ;
- Aucune prémédication systémique n'est conseillée car elle risque de masquer les signes d'alarme, sachant que le succès des protocoles d'induction de tolérance est lié à la façon dont sont gérées les premières réactions, ce qui nécessite parfois l'administration d'antihistaminiques, de glucocorticoïdes.
- Un délai d'au moins 4 semaines de toute éruption liée à son allergie médicamenteuse, ce délai est difficile à respecter dans le cadre des antibacillaires.
- Si le patient est asthmatique ou si un bronchospasme accompagnait la réaction clinique initiale, le VEMS doit être supérieur 70%.

Certaines contre-indications sont à respecter liés à la gravité de la RIA ou au terrain :

- Syndrome de Stevens-Johnson et Lyell
- DRESS
- Vascularite
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Grosses.

Cependant une accoutumance a été réalisée après un syndrome se Stevens-Johnson induit par la rifampicine <sup>[53]</sup>.

**A. Protocoles d'accoutumance rapide :**

**1) Protocole de Demoly**

C'est un protocole qui a été publié pour d'autres médicaments <sup>[51]</sup>. L'accoutumance est réalisée et complétée en sept heures, sans prémédication, on débute par 1/1.000.000 de la dose thérapeutique, suivie de 11 autres doses en augmentant de la concentration par trois fois le dose précédente à chaque fois toutes les 30 minutes et le lendemain la dose complète sera donnée.

J1 :

**1/1 000 000**

**3/1 000 000**

**1/100 000**

**3/100 000**

**1/10 000**

**3/10 000**

**1/1000**

**3/1000**

**1/100**

**3/100**

**1/10**

**3/10**

**1/2**

J2 : dose pleine

**2) Protocole de MATZ <sup>[26]</sup> :**

Consiste en l'introduction progressive du médicament en commençant par une dose faible (0.1mg) et qui sera doublée toutes les 30 minutes pour arriver à la moitié de la dose le premier jour et la dose pleine sera donnée le deuxième jour. Si une réaction au cours de l'administration est observée, le médicament sera soit arrêté définitivement devant une réaction sévère, soit le protocole d'accoutumance ne sera pas interrompu si la réaction est gérable par les traitements symptomatiques.

J1 : 0.1mg et doubler la dose toutes les 30 min pour arriver à la moitié de la dose pleine.

J2 : dose pleine.

**3) Protocole de Holland <sup>[5]</sup> :**

Il se réalise en deux jours, le premier jour, on commence par 0,1 mg puis 0,5 mg après on double la dose 1 ; 2 ; 4 ; 8 ; 16 ; 32 ; 50 ; 100 ; 150 mg toutes les 45 minutes, puis, 300 mg 3h30 après. Le 2<sup>ème</sup> jour et les jours suivants on donne 300 mg /j (voir tableau 9).

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**  
(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

Heure	dose de R en mg	dose de H en mg
7:00	0.1	0.1
7:15	0.5	0.5
7:30	1	1
7:45	2	2
8:00	4	4
8:30	16	16
8 :45	32	32
9:00	50	50
9:30	75	75
00 :15	100	100
4 :15	150	150
12 :15	300	300
	Continuer 300mg toute les 12h	Continuer 150mg toute les 12h

**Tableau 9 : désensibilisation à la rifampicine et à l'isoniazide selon le protocole de Halland**

**4) Protocole d'accoutumance rapide à l'HMY :**

Une étude réalisée au sein de notre service en 2014 pour un cas de TB ganglionnaire avec hypersensibilité cutanée, une accoutumance séparée aux antibacillaires majeurs a été démarrée, on a commencé par 1/1000000 de la dose thérapeutique pour chaque médicament et on a doublé la dose toutes les 30mn.

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**

*(Etude rétrospective à propos de 127 cas)*

---

L'accoutumance à l'isoniazide, à la rifampicine et au pyrazinamide s'est déroulée sans incidents. A 16mg de l'éthambutol, la patiente a présenté un œdème du visage, des lésions érythémateuse généralisées, une hypotension et une fièvre, ce qui a conduit à un arrêt définitif de l'éthambutol(tableau8) <sup>[67]</sup>.

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**  
(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

<b>Jour 1</b>	<b>heure</b>	<b>Dose administrée</b>
	8:30	$1 \times 10^{-6}$ mg
	9:00	$2 \times 10^{-6}$ mg
	9:30	$4 \times 10^{-6}$ mg
	10:00	$8 \times 10^{-6}$ mg,
	10:30	$16 \times 10^{-6}$ mg
	11:00	$32 \times 10^{-6}$ mg,
	11:30	$64 \times 10^{-6}$ mg,
	12:00	$128 \times 10^{-6}$ mg,
	12:30	$256 \times 10^{-6}$ mg,
	13:00	$512 \times 10^{-6}$ mg
		La dose cumulée est 0.001mg
<b>Jour 2</b>		
	8:30	$1 \times 10^{-3}$ mg,
	9:00	$2 \times 10^{-3}$ mg,
	9:30	$4 \times 10^{-3}$ mg,
	10:00	$8 \times 10^{-3}$ mg,
	10:30	$16 \times 10^{-3}$ mg,
	11:00	$32 \times 10^{-3}$ mg
	11:30	$64 \times 10^{-3}$ mg,

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**  
(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

	12:00	$128 \times 10^{-3}$ mg,
	12:30	$256 \times 10^{-3}$ mg,
	13:00	$512 \times 10^{-3}$ mg
		La dose cumulée est 1 mg
<b>Jour 3</b>		
	8:30	1mg,
	9:00	2mg,
	9:30	4mg,
	10:00	8mg,
	10:30	16mg,
	11:00	32mg,
	11:30	64mg,
	12:00	128mg,
	12:30	256mg,
	13:00	512 mg
		La dose cumulée est 1023mg

**Tableau 10: Protocole d'accoutumance aux antituberculeux utilisé à l'hôpital Moulay Youssef**

**B. Protocoles d'accoutumances lentes :**

**1) Protocole de crofton**

**a. en 10 jours<sup>[49]</sup> :**

1/10ème de la dose à J1

Augmentation de 1/10 de la dose par jour jusqu'à la dose pleine en 10j.

**b. Sept jours<sup>[49]</sup> :**

Jour 1 : 5 mg\*6 (30mg)

Jour 2 : 10 mg\*6 (60mg)

Jour 3 : 20 mg\*6 (120mg)

Jour 4 : 50 mg\*6 (300mg)

Jour 5 : 100 mg\*6 (600mg)

Jour 6 : 150 mg \*6 (900mg)

Jour 7 : 300 mg\*3 (900mg).

**2) protocole de la japanese Society for tuberculosis (JST)<sup>[50]</sup> :**

L'accoutumance consiste à commencer par une dose initiale de l'isoniazide ou la rifampicine à 25 mg/jour et est progressivement augmentée tous les trois jours sur une période de plus de deux semaines (voir tableau 11). Ce protocole a été décrit pour la première fois en 1997.

**LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX**  
(Etude rétrospective à propos de 127 cas)

---

Jour	H	R
1	25mg	25mg
2	25	25
3	50	50
4	50	50
5	50	50
6	50	50
7	100	100
8	100	100
9	100	100
10	200	200
11	200	200
12	200	200
13	300	300
14	300	300
15	300	300
16	400	450

**Tableau 11 : Protocole d'accoutumance de la Japanese Society for Tuberculosis**

**C. L'accoutumance aux formes combinées des antibacillaires :**

L'utilisation des formes combinées entraîne fréquemment des effets indésirables <sup>[58]</sup> qui posent le problème d'identification du produit responsable et du mécanisme en cause. J. Birnbaum a rapporté quatre observations de patients ayant présenté des réactions cutanées immédiates à la première prise de la combinaison des trois principaux médicaments antituberculeux (rifampicine, isoniazide et pyrazinamide) <sup>[46]</sup>.

Drira et al. Ont rapporté un cas d'accoutumance lente à ce médicament, mené sur 21 j avec succès <sup>[32]</sup>. Une accoutumance cette fois rapide par voie orale au même produit selon le protocole du CHU de Montpellier était aussi réussie permettant ainsi un traitement optimal antituberculeux de façon rapide et efficace.

Dans notre série aucune accoutumance à la forme combinée n'est notée.

Une telle procédure est de réalisation plus simple et plus rapide qu'une accoutumance successive à différents antituberculeux. Elle limite l'émergence de mutants résistants favorisés par l'alternative thérapeutique. La décision de réaliser une telle procédure implique l'analyse au cas par cas du rapport bénéfique/ risque.

Des réactions peuvent survenir dès les premières doses et sont soit :

- Modérées (prurit et éruptions cutanées) pouvant nécessiter un réajustement des doses et/ou de l'intervalle de temps, parfois un traitement symptomatique

➤ Sévères (bronchospasme, hypotension artérielle), elles sont traitées (bronchodilatateurs, adrénaline, remplissage vasculaire) et la dose suivante et le protocole complet sont remaniés. Dans certains cas, l'induction doit être interrompue. Dans notre série l'accoutumance aux antibacillaires (RHE) n'a pas eu lieu même après échec de la réintroduction, devant la gravité du tableau clinique pour un cas de Dress syndrome.

Divers protocoles de l'accoutumance aux antibacillaires sont rapportés dans la littérature avec résultats variables mais généralement favorables, avec un taux de succès pouvant aller de 60 à 82%. Ce taux est variable selon l'antibacillaire et selon les études, on retrouve respectivement 77% et 82% pour la rifampicine et 81% et 75% pour l'isoniazide dans les protocoles de la Japanese Society for Tuberculosis (JST) et celui D'Holland <sup>[5,50]</sup>. Ce taux a été noté dans 60% des cas chez les patients infectés par le VIH, chez lesquels la tuberculose et les problèmes d'hypersensibilité aux médicaments antituberculeux sont plus fréquents que dans la population générale <sup>[52,51]</sup>.

Matz rapporte un succès dans six cas sur dix (60%) <sup>[26]</sup>. Nous avons noté un taux de succès 98,4% avec 2 cas d'échec. Les différents protocoles d'accoutumance utilisés dans le cadre des médicaments antibacillaires :

Les causes d'échec des protocoles d'induction selon the japanese Society for tuberculosis (JST) sont <sup>[50]</sup> :

- Patients âgés
- Des antécédents d'allergie médicamenteuse.
- Un intervalle court entre l'initiation de l'accoutumance et la disparition des effets indésirables.



**CONCLUSION ET  
RECOMMANDATIONS**

Les effets indésirables immunoallergiques des antituberculeux, sont imprévisibles et peuvent compromettre la réussite du traitement .En dehors de leur risque pronostique, ils posent le problème de l'identification du produit responsable en absence de validité du bilan allergologique clairement établie pour l'allergie aux antibacillaires ainsi qu'un problème thérapeutique (médicament de substitution, indication ou non d'une accoutumance...).

Une surveillance étroite des malades sous antituberculeux est nécessaire pour détecter l'apparition d'une réaction allergique, qui sont à la fois différentes et multiples avec comme chef de fil dans notre étude les réactions hépatiques 48%des cas suivis de réactions cutanées de 44,8%.

Il ressort de l'analyse de notre série :

- Les effets immunoallergiques sont fréquentes et représentent 46% de tous les effets indésirables ;
- Elles sont responsables d'une prolongation de traitement d'une moyenne de 4 mois et 15 jours ;
- La Rifampicine est le médicament le plus responsable ;
- Dans 16,4% des cas nous avons suspecté une poly sensibilisation médicamenteuse
- Les facteurs de risque de ces réactions sont
  - L'âge avancé
  - Le sexe féminin
  - La coïnfection TB-HIV
  - L'antécédent de TB

- Les manifestations cutanées sont fréquentes mais l'atteinte hépatique immunoallergique est la plus rapportée.
- Le diagnostic est fait exclusivement par test de réintroduction.
- Le test de réintroduction permet le diagnostic mais peut être aussi (le plus souvent) thérapeutique en permettant la tolérance des médicaments.
- l'accoutumance aux antibacillaires selon protocole de Matz s'avère efficace dans la majorité des cas (80%).

**Les recommandations que nous pouvons émettre à l'issus de ce travail sont:**

- L'obligation d'information et de sensibilisation des malades sous antituberculeux ;
- La surveillance étroite pour détecter l'apparition des RIA surtout chez les sujets à risque ;
- La nécessité d'introduire les autres moyens diagnostics (prick test et IDR) ;
- Devant des réactions non sévère essayer la réintroduction progressive ou accoutumance à des associations fixe pour gagner le temps et éviter l'émergence des mutants résistants ;
- La prolongation de la durée totale du traitement par une durée équivalente à la période d'arrêt ;
- La revendication d'éviter les arrêts intempestifs des médicaments essentiellement par inobservance thérapeutique ;
- La nécessité d'informer le centre de pharmacovigilance.



**RESUME**

**Titre: LES REACTIONS IMMUNO-ALLERGIQUES AUX ANTITUBERCULEUX (Etude rétrospective à propos de 127 cas)**

**Auteur : KHAOULA BOURDOUANE**

**Mots clés:** Immuno-allergique – Antituberculeux – Accoutumance

Les antituberculeux sont à l'origine de réactions immunologiques d'hypersensibilité qui sont imprévisibles, soudaines, posant un problème de diagnostic et de prise en charge et nécessitant parfois la cessation et la modification du traitement.

Notre travail est une étude rétrospective et descriptive, concernant la prise en charge des patients hospitalisés au service de pneumo-phtisiologie à l'HMY pour des réactions immunoallergiques aux antibacillaires, de Janvier 2013 à Décembre 2016.

Au total 2005 patients tuberculeux sont hospitalisés dans le service durant cette période, 6,3% présentent des réactions immunoallergiques.

Les manifestations immunoallergiques relevées sont hépatiques chez 48 % des patients, cutanées chez 44,8% des patients. Les autres RIA sont par ordre décroissant, une fièvre dans 12,5% des cas, des manifestations hématologiques dans 3,1% des cas, une dyspnée avec sifflements thoraciques dans 1,5% des cas, un cas de purpura, un cas de conjonctivite et un cas de DRESS syndrome.

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse repose essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques et le bilan allergologique. Devant une forte suspicion clinique, nous avons opté pour l'arrêt d'un ou de plusieurs médicaments est préconisée comme première étape. Puis on tente de réadministrer les antibacillaires à doses progressives, l'un après l'autre en gardant en dernier le plus suspect de la réaction d'hypersensibilité "test de réintroduction". Il permet d'identifier le médicament responsable.

Les médicaments incriminés dans notre série sont dominés par la rifampicine 38%, suivie par le pyrazinamide 29,5 %, l'isoniazide 8,4 %, l'éthambutol 7%, et l'association de plus d'un antibacillaire dans les autres cas 16,4 %.

La conduite à tenir est l'arrêt définitif devant des réactions majeures dans 22,8% des cas, un arrêt du traitement antibacillaire suivi d'une réintroduction progressive des médicaments est préconisé dans 70% des cas devant des réactions peu sévères. Alors que dans 8% des cas, les patients ont bénéficié d'une accoutumance aux antibacillaires.

## SUMMARY

**Title: Immuno-allergic reactions to anti-tuberculosis drugs**

**Name: Bourdouane Khaoula**

**Key words: immuno-allergic, antituberculosis, addiction**

Our work is a retrospective and descriptive study of the management of inpatients in the HMY pneumo-phthisiology department for immunoallergic reactions to antibacillaries from January 2013 to December 2016.

A total of 2005 tuberculosis patients are hospitalized in the department during this period, 6.3% have immunoallergic reactions.

The immunoallergic manifestations observed are liver in 48% of the patients, cutaneous in 44, 8% of the patients, isolated or associated with other manifestations. The other RIAs are in decreasing order, fever in 12.5%, hematologic manifestations in 3.1%, dyspnea with chest wheeze in 1.5%, a case of purpura, a case of Conjunctivitis and a case of DRESS syndrome.

The diagnosis of medications hypersensitivity is currently well codified. It is essentially based on interrogation, clinical signs and the allergy record. In view of a strong clinical suspicion and in the absence of a means of carrying out the skin tests, we have opted for the discontinuation of one or several medicinal products is recommended as the first step. Thereafter, attempts are made to re-administer the antibacillaries at progressive doses, one after the other, keeping the most suspect of the hypersensitivity reaction last, the reintroduction test. This test identifies the responsible drug.

The medications implicated in TB anti-tuberculosis allergy in our series are dominated by 38% rifampicin, followed by pyrazinamide 29.5%, isoniazid 8.4%, ethambutol 7%, and the combination of An antibacillary in the other cases 16,4%.

The course to be taken is the final stop in the presence of major reactions in 22.8% of cases, a stoppage of antibacillary treatment followed by a gradual reintroduction of drugs is recommended in 70% of cases with mild reactions, And in 8% of cases, patients were given antibacterial addiction.

The protocol of habituation used is the protocol of Matz in 10 cases. He succeeded in the majority of cases (8/10). 2 failures were noted with this protocol, which necessitated the definitive cessation of the incriminated molecules.

## ملخص

**العنوان:** ردود الفعل المناعية من فرط الحساسية للأدوية المضادة للسل

**الاسم :** خولة بورضوان

**الكلمات الرئيسية:** المناعية الحساسية، الأدوية المضادة للسل، الادمان

تتسبب الأدوية المضادة للسل في ردود الفعل المناعية من فرط الحساسية التي لا يمكن التنبؤ بها، حيث تأتي بشكل مفاجئ، مما يؤدي إلى مشكلة التشخيص وتتطلب أحيانا التوقف وتعديل العلاج.

وعملنا هو دراسة استعادية وصفية، للتكفل بالمرضى الراقدين في قسم طب السل الرئوي، بمستشفى مولاي يوسف لردود الفعل الحساسية المناعية إلى دواء السل، وذلك منذ يناير 2013 إلى دجنبر 2016.

يرقد في المستشفى ما مجموعه 2005 من مرضي السل، خلال هذه الفترة، 6.3 منهم لديهم الحساسية المناعية. 48% من المرضى يعانون من مظاهر الحساسية المناعية التي تمت ملاحظتها في الكبد، 44% منهم يعانون من المرض الجلدي. وتبقى ردود الفعل الأخرى للحساسية المناعية في تنظيم تنازلي، 12.5% منهم يعانون من الحمى و3.5% من المظاهر الدموية، و1.5% من ضيق التنفس مع ازير الصدر. وحالة واحدة لكل من الفرغرية، التهاب الملتحمة والطفح الفقاعي من أصل دوائي.

وقد تم تقنين تشخيص فرط الحساسية بشكل جيد، ويستند ذلك بالأساس على الاستجواب والعلامات السريرية وسجل الحساسية. وبالنظر لوجود اشتباه سريري قي وعدم وجود وسيلة للقيام باختبارات الجلد، والخطوة الأولى هي إيقاف العديد من المنتجات الطبية. وبعد ذلك، القيام بمحاولات لاعادة ادارة المضادات العصوية بجرعات تدريجية، واحدا تلو الآخر، مع الحفاظ على ما يشتبه به من فرط الحساسية المناعية. ويحدد هذا الاختبار مسؤولية الدواء.

وتهيمن ريفامبيسين على الادوية المخالفة في مكافحة حساسية السل بنسبة 38%، تليها البيرازيناميد 29.5%، ايزونيازيد 8.4%، الايثامبوتول 7%، ومزيج من العصوية المضادة في حالات اخرى بنسبة 16.4%.

كما يستحسن التوقف في المحطة الاخيرة بوجود ردود فعل كبيرة في 22.8% من الحالات، يلي ذلك اعادة تدريجية للأدوية في 70% من الحالات، بينما تعطى ل8% من المرضى من ادمان مضاد للجراثيم.

وقد استخدم بروتوكول ماتز للادمان عشر حالات، نجح في معظمها (10/8) وفشل في اثنين كما هو ملاحظ، الذي يتطلب اغلاق نهائي للجزيئات المعنية.



**RÉFÉRENCES**

1. OMS Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016
2. Ministère de la Santé, Direction de l'Epidémiologie et de Lutte Contre les Maladies Situation Epidémiologique de la Tuberculose au Maroc – Année 2015
3. Fekih L, Fenniche S, Boussoffara L, et al. Manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 673-678
4. Ministère de la Santé Publique, Royaume du Maroc Plan National de Lutte Anti Tuberculose 2013-2016
5. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitivation to isoniazid and rifampicin. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1518–9.
6. Kuaban C, Bercion R, Koulla-Shiro S. HIV seroprevalence rate and incidence of adverse skin reactions in adults with pulmonary tuberculosis receiving thiacetazone free anti tuberculosis treatment in Yaounde, Cameroon. *East Afr Med J*. 1997;74(8):474–477.
7. coopman SA, Johnson RA, PALATT R, SternRS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J MED* 1993; 328: 1670-4.
8. BOCQUET H., CHOSIDOW O. - Les toxidermies au cours du SIDA. - Rev. ft. Allergol., 1997, 37 (5)
9. W. Aberer<sup>1</sup> , A. Bircher<sup>2</sup> , A. Romano<sup>3</sup> , M. Blanca<sup>4</sup> , P. Campi<sup>5</sup> , J. Fernandez<sup>6</sup> , K. Brockow<sup>7</sup> , W. J. Pichler<sup>8</sup> , P. Demoly<sup>9</sup> for ENDA\* , and the EAACI interest group on drug hypersensitivity *Allergy* 2003; 58: 854–863
10. Imbart-comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2004;44(3):308–314.

11. Pur ozyigit LP, Galerac , Defrance C, Kilicaslan Z, Demoly P. Allergie aux antituberculeux, une solution thérapeutique pragmatique: la désensibilisation au rifater. *Revue française d'allergologie*. 2011;51(4):446–448.
12. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Undesirable side effects of isoniazid and rifampin in largely twice-weekly short-course chemotherapy for tuberculosis. 1983 Sep;128(3):419-24.
13. Combs DL1, O'Brien RJ, Geiter LJ USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med*. 1990 Mar 15;112(6):397-406.
14. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 7-42.5.
15. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jun;105(6 Pt 2):s634–7.[PubMed]
16. Fenniche S, Maalej S, Fekih L, Hassene H, Belhabib D, Megdiche ML. Manifestations d'hypersensibilité à la rifampicine. *Presse Med*. 2003 Jule;32(25):1167–9. [PubMed]
17. Portales-casamar S, Demoly P. Resip. Edition 200. Cdrom encyclopédique d'allergologie.
18. Demoly P, Hillaire-buys D, Raison-peyron N, et al. Comprendre les allergies médicamenteuses. *Médecine/Sciences*. 2003;19(3):327–36. [PubMed]
19. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683–93. [PubMed]

20. Cheze S, Leporrier M. Cytopénies sanguines immunoallergiques. *Rev Prat* 2001;51:1564—70.
21. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors of side effects of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2026—30.
22. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 924-9.
23. Bévillacqua S, Rabaud C, May T. HIV-tuberculosis coinfection. *Ann Med Intern* 2000; 153: 113- 8.
24. Bousquet J. Accidents médicamenteux d'origine immunologique. *Rev Prat* 1995; 45:1145-8.
25. Leophonte P, Didier A, Carre P, Pouchelon E, Rouquet RM. Modalités thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire. *Rev Prat*. 1990;40(8):719—4. [PubMed]
26. Matz T, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensitization to rifampicin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):815—7. [PubMed]
27. Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drugs. *Med J Malaysia* 2007; 62:143-6.
28. Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, Pathare AV, Mohanty D. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tuberc Lung Dis* 1996;77:558—62.

29. Goldin HM, Schweitzer WJ, Bronson DM. Rifampicin and exfoliative dermatitis. *Ann Intern Med.* 1987;107(5):789. [PubMed]
30. Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and stevens-johnson syndrome. *Rev Prat.* 2007;57(11):1165–70.[PubMed]
31. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272–85. [PubMed]
32. Drira I, Souissi R, Dakhlaoui R, Jeguirim MS, Chebbi ML. Désensibilisation orale aux antituberculeux. *Rev Pneumol Clin.* 1997;53(2):104–6. [PubMed]
33. Denis J, Robert A, Johanet C, Homberg JC, Opolon P, Levy VG. Accident immunoallergique à la rifampicine avec coagulation intravasculaire disséminée. *Presse Med.* 1983;12(23):1479–81. [PubMed]
34. Lee CH, Lee CJ. Thrombocytopenia: a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest.* 1989;96(1):202–3. [PubMed]
35. Schlegel H., Sadoun D., le Roux G., Guillevin L., Battesti J.P. Thrombopénie induite par l'isoniazide *Ann Med Intern (Paris)* 1991; 142: 630
36. Rabinovitz M, Pitlik SD, Halevy J, Rosendeld JB. Ethambutolinduced thrombocytopenia. *Chest* 1982;81:765—6.
37. Dutau H, Saadijan M, Bonneau V, Charpin D. Unsuccessful rapid intravenous desensitisation to rifampicin. *Allergy* 2000;55:778—9.
38. Pelaez E, Rodriguez JC, Cigarran S, Pereira A. Acute renal failure caused by two single doses of rifampicin with a year of interval. *Nephron* 1993; 64: 152.

39. Lamy P, Cacoub G, Deray G, Baumelou A, Detilleux M. Acute renal failure and nephrotic syndrome caused by rifampicin: polymorphism of the nephrotoxicity of rifampicin. *Ann Med Intern (Paris)* 1989;140:323—5.
40. Kunichika N, Miyahara N, Kotani K, Takeyama H, Harada M, Tanimoto M. Pneumonitis induced by rifampicin. *Thorax* 2002;57:1000—1.
41. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995; 8: 866-8.
42. Patel AM, Keon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug Saf* 1995;12:1—25.
43. K. Brockow, Romano, M. Blanca, J. Ring, w. Pichler, . Demoly  
General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity January 2002
44. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2004;44:450–5
45. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466–468.
46. Birnbaum J. Réactions aux antituberculeux : prise en charge allergologique, à propos de quatre cas. *Rev Fr Allergol* 2010;50:32-5.
47. Buergin, Cherer K, Häusermann, et al. Immediate hypersensitivity to Rifampicin in 3 patients: diagnostic procedure and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:20–26.

48. Rebollo S, Sanchez P, Vega JM, Sedano E, Sanchís ME, Asensio T, Callejo A. Hypersensitivity syndrome from isoniazid with positive patch test. *Contact Dermatitis*. 2001 Nov;45(5):306
49. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004 Jun 15;140(12):1001-6
50. Yoshihiro Kobayashi, Takahiro Abe, eriko shigeto, shuichi Yano, desensitization therapy for allergic reaction to antituberculous drugs *Inter MED* 49:22 97-2301 2010.
51. Demoly P, Messaad D, Sahla H, et al. Six-hour trimethoprim-sulfamethoxazole graded challenge in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:1033-6.
52. Arrizabalaga J, Casas A, Camino X, Iribarren JA, Rodríguez Arrondo F, Von Wichmann MA. [The usefulness of the desensitization to rifampin in the treatment of mycobacterial disease in patients with AIDS]. *Med Clin (Barc)*. 1998 Jun 27;111(3):103-4.
53. Kura MM, Hira SK. Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis: role of desensitization. *Int J Dermatol*. 2001 Jul;40(7):481-4.
54. MONERET-VAUTRIN D.A. - Accoutumance rapide aux médicaments. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (4), 491-495.
55. Sullivan TG. Drug allergy. In: Middleton E, ed. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St Louis, MO: Mosby, 1993:1726-46

56. Nunn P., Kibuga D., Gathua S. et coll. - Cutaneous hypersensitivity reactions due to thiacetazone in HIV-1 seropositive patients treated for tuberculosis. *Lancet*, 1991, 337, 627-630.
57. Okwera A., Whalen C., Byekwaso F. et coll. - Randomised trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected ugandans. *Lancet*, 1994, 344, 1323- 1328.
58. Perriens J.H., St Louis M.E., Mukadi Y.B. et coll. - Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Za'ire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N. Engl. J. Med.*, 1995,332, 779- 784.
59. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Boughattas NA, Chakroun M. [Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management]. *Med Mal Infect.* 2007 May;37(5):253-61
60. Shishido Y, Nagayama N, Masuda K, Baba M, Tamura A, Nagai H, Akagawa S. Agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs including isoniazid (inh) and rifampicin (rfp) - a case report of four cases and review of the literature. *Kekkaku.* 2003;78(11):683–9. [PubMed]
61. Nagayama N, Shishido Y, Masuda K, Baba M, Tamura A, Nagai H, Akagawa S. Leukopenia due to anti-tuberculous chemotherapy including rifampicin and isoniazid. *Kekkaku.* 2004;79(5):341–8. [PubMed]
62. [Pascal Demoly, N. Franklin Adkinson, Knut Brockow, Mariana Castells, Anca M. Chiriac, Paul A. Greenberger, David A. Khan, David M. Lang, Hae-Sim Park, Werner Pichler, Mario Sanchez-Borges, Tetsuo Shiohara, Bernard Yu-Hor Thong. *Allergy* 2014; 69: 420–437

63. Zahra Pourpak\*, Mohammad R. Fazlollahi and Fatemeh Fattahi  
Understanding Adverse Drug Reactions and Drug Allergies: Principles,  
Diagnosis and Treatment Aspects
64. Bouchentouf R, Yasser Z, Benjelloune A, Aitbenasser MA. Les  
manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux. J Fran Viet Pneu  
2011;02(05):4–8
65. Sabah El Machichi Alami1,&, Sanae Hammi1, Jamal Eddine Bourkadi1  
Réactions immunoallergiques graves aux antibacillaires: à propos de 10 cas .  
The Pan African Medical Journal. 2014;19:152
66. Moubachir.H ,I.Idahmed,K.El Atouna,J.-D.Bourkadi,G.Iraqi.DRESS  
syndrome aux antituberculeux.revue francaise d'allergologie 53(2013)606-  
607
67. 65 sarra Aniked,Ouiam Bakouh,Jamal Eddine Bourkadi.l'interret de  
l'accoutumance aux antituberculeux majeurs. the pan African Medical  
Journal.2014 ;19,207
68. Elb jahnaoui nada ; Jamal Eddine Bourkadi; l.Herak. effets  
immunoallergiques aux antibacillaires mémoire fin de spécialité octobre  
2012

## *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 عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .

# حدود الفعل المناعية من فرط الحساسية للأدوية المضادة للسل أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة: خولة بورضولن

المزودة في 14 أبريل 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: المناعية الحساسية، الأدوية المضادة للسل، الإدمان

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس و  
مشرف

السيد: جمال الدين البورقادي

أستاذ في الأمراض الصدرية والسل

السيدة: جودة بنعمور

أستاذة في الأمراض الصدرية والسل

السيدة: منى الصوالحي

أستاذة في الأمراض الصدرية والسل

السيدة: رشيدة الزهراوي

أستاذة في الأمراض الصدرية والسل

السيدة: كريمة مارك

أستاذة في الأمراض الصدرية والسل

أعضاء