

Les Reactions Immuno-Allergiques Aux Antituberculeux : A propos de 150 cas

B. Daher, K. Bouytse, R. Zahraoui, M. Soualhi, K. Marc, J. Benamor, J.E.Bourkadi

Service de pneumo-phtisiologie, Hôpital Moulay Youssef, CHU Ibn Sina,
Université Mohamed V, Rabat, MAROC
Auteur correspondant : DAHER Bouchra

Resume

Introduction : Le traitement antituberculeux peut être à l'origine de réactions immuno-allergiques (RIA) qui sont imprévisibles, soudaines et posant un problème de diagnostic et de prise en charge. L'objectif de notre étude est de décrire le profil épidémiologique, clinique et évolutif des RIA.

Méthodes : Notre travail est une étude rétrospective et analytique, concernant la prise en charge des patients hospitalisés pour des réactions immuno-allergiques aux antibacillaires, sur une durée de 5 ans.

Résultats : Au total, 2402 patients tuberculeux, dont 6,15 % ont présenté des réactions immuno-allergiques (150 patients) ; Les manifestations immuno-allergiques relevées sont hépatiques (48 %), cutanées (44,8%), une fièvre (12,5%), des manifestations hématologiques (3,9%), une dyspnée avec sifflements thoraciques (1,5%), deux cas de DRESS syndrome, un cas de purpura, et un cas de conjonctivite.

Les médicaments incriminés dans notre série sont dominés par la Rifampicine (R) 38%, suivie par le Pyrazinamide (P) 29,5 %, l'Isoniazide (I) 8,4 %, l'Ethambutol (E) 7%, et l'association de plus d'un antibacillaire dans les autres cas.

La conduite à tenir est l'arrêt définitif devant des réactions majeures (22,8%), la réintroduction progressive des médicaments (70%) devant des réactions peu sévères. Alors que dans 8% des cas, les patients ont bénéficié d'induction de la tolérance.

Discussion : Le diagnostic est fait exclusivement par test de réintroduction, qui permet le diagnostic mais peut être aussi (le plus souvent) thérapeutique en permettant la tolérance des médicaments. Une surveillance des malades sous traitement antituberculeux est nécessaire pour détecter l'apparition de réaction allergique et assurer une observance au traitement.

Mots clés: Immuno-allergique; Antituberculeux ; Test de provocation ; Accoutumance.

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis treatment can cause immuno-allergic reactions (RIA) which are unpredictable, sudden and pose a problem in diagnosis and management. The objective of our study is to describe the epidemiological, clinical and evolutionary profile of RIA.

Methods: Our work is a retrospective and analytical study, concerning the management of patients hospitalized for immuno-allergic reactions to antibacillaries, over a period of 5 years.

Results: A total of 2,402 tuberculosis patients, of which 6.15% presented immuno-allergic reactions (150 patients); The immunoallergic manifestations noted are hepatic (48%), cutaneous (44.8%), fever (12.5%), haematological manifestations (3.9%), dyspnea with wheezing (1.5%) , two cases of DRESS syndrome, one case of purpura, and one case of conjunctivitis.

The drugs incriminated in our series are dominated by Rifampicin (R) 38%, followed by Pyrazinamide (P) 29.5%, Isoniazid (I) 8.4%, Ethambutol (E) 7%, and the combination of more than one antibacillary in other cases. The course of action is to stop definitively before major reactions (22.8%), the gradual reintroduction of drugs (70%) before mild reactions. While in 8% of cases, patients benefited from induction of tolerance.

Discussion: The diagnosis is made exclusively by reintroduction test, which allows the diagnosis but can also be (more often) therapeutic by allowing the tolerance of the drugs. Monitoring of patients on anti-tuberculosis treatment is necessary to detect the appearance of an allergic reaction and ensure adherence to treatment.

Keywords: Immuno-allergic - Antituberculosis - Provocation test - Accustoming

Date of Submission: 11-08-2020

Date of Acceptance: 27-08-2020

I. Introduction :

Le traitement antituberculeux expose à la survenue de nombreux effets indésirables parmi lesquels, les réactions immuno-allergiques (RIA), qui pose un réel problème de prise en charge, notamment depuis l'avènement des tuberculoses multi-résistantes.

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

L'objectif de notre travail est d'évaluer la fréquence des RIA, d'établir les éventuels facteurs de risque, de préciser leurs différents aspects cliniques et biologiques et d'étudier les conduites à tenir en particulier l'induction de la tolérance.

II. Matériel Et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, à visé analytique, menée au service de phthisiologie de l'hôpital Moulay Youssef, au centre hospitalier universitaire Mohamed V de Rabat, sur une durée de 5 ans allant de Janvier 2013 à Décembre 2017, à partir des dossiers des malades tuberculeux ayant présentés une réaction immuno-allergique aux antituberculeux.

Le diagnostic de RIA étant porté par les médecins traitants sur des signes spécifiques d'allergie comme le prurit, l'asthme, l'urticaire, le DRESS syndrome, le syndrome pseudo-grippal ; Ou des signes non spécifiques d'allergie où le diagnostic est un diagnostic d'élimination comme l'insuffisance rénale, l'atteinte hépatique, atteinte oculaire, atteinte hématologique...

On a exclu de l'étude tout patient ayant un bilan perturbé avant l'instauration du traitement antibacillaire et tout patient ayant un dossier incomplet.

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.

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 SPSS version 20.

III. Résultats :

2402 malades tuberculeux ont été hospitalisés pour prise en charge, au service de phthisiologie de l'hôpital Moulay Youssef à Rabat, sur une durée de 5 ans allant du Janvier 2013 à Décembre 2017.

Les manifestations d'hypersensibilité ont intéressé 150 cas soit 6,15%. Le sexe ratio est de 1,2 il s'agit de 84 femmes (56%) et 66 hommes (44%).

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.

40% des patients ne rapport pas d'antécédents particuliers, 18% ont des antécédents personnels de tuberculose, 16% sont tabagique, 13% sont diabétique, 5% ont une sérologie HIV positive, et 1% sont allergique.

La localisation pulmonaire isolée ou associée à d'autre localisation est retrouvée chez 62% (93 patients), alors que 38% de notre échantillon ont une tuberculose extra-pulmonaire.

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

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.

Les manifestations immuno-allergiques relevées sont : (*figure 1*)

- **Les manifestations hépatiques** chez 72 malades (48%): 39 malades présentent une cytolysse, isolée dans 33 cas, associée à un prurit dans trois cas et à une urticaire dans trois cas ; 27 malades présentent une cholestase, isolée dans 22 cas et associée à une réaction cutanée dans 5 cas ; 6 malades présentent une cytolysse et une cholestase. et chez 12 malades ces manifestations sont associées à un syndrome pseudo grippale.
- **Les manifestations cutané-muqueuses** chez 67 malades (44,8%): 16 malades présentent un prurit généralisé, associé chez un malade à un œdème palpébrale; 34 malades présentent un rash ou des lésions cutanées érythémateuses prurigineuses généralisées ; 13 malades présentent une urticaire ; 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 19 cas (12,5%) : isolée dans 5 cas ; associée dans 14 cas à un syndrome pseudo grippal suivi, dans dix d'entre eux, d'une réaction hépatique.

- **Les manifestations hématologiques** chez 5 malades (3,1%) : 2 malades présentent une pancytopenie associée chez l'un d'eux à un rash cutané ; 3 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%) ;
- **DRESS syndrome** dans 2 cas (0,7%);
- **Une insuffisance rénale** associée à une hypogamma-globulinémie 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%) ;

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 69 malades aucun diagnostic d'imputabilité n'est fait, vu que 18 malades n'ont bénéficié que d'un traitement symptomatique (antihistaminique, corticothérapie, antipyrétique) sans recours à l'arrêt et chez 52 malades aucune réaction n'est notée après la réintroduction progressive des antibacillaires.(*tableau I*)

Chez les 80 patients restants les molécules incriminées sont : (*figure 2*)

- _ La Rifampicine dans 38 % des cas ;
- _ Le Pyrazinamide dans 29,5 % des cas ;
- _ L'Ethambutol dans 7 % des cas ;
- _ L'Isoniazide dans 8,5 % des cas ;
- _ L'association Rifampicine et Ethambutol dans 5,5 % des cas ;
- _ L'association Isoniazide et Rifampicine dans 5,5% des cas ;
- _ L'association Isoniazide et Ethambutol dans 1,5 % des cas ;
- _ L'association Isoniazide, Rifampicine, Ethambutol et Pyrazinamide dans 1,5 % des cas ;
- _ L'association Rifampicine, Isoniazide et Ethambutol dans 1,5 % des cas ;
- _ L'association Isoniazide et Pyrazinamide dans 1,5 % des cas ;

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.(*Tableau II*).

IV. Discussion

L'hypersensibilité aux antituberculeux est l'un des effets indésirables imprévisibles, et peut mettre en jeu le pronostic vital. Les antituberculeux peuvent induire des réactions d'hypersensibilité de type I à IV, selon la classification de Gell et Coombs.[1,2]

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

- **Prévalence :**

La prévalence des réactions immuno-allergique diffère en fonction des études (environ 5 %) [3-6]. (*tableau III*). Mais, elle peut atteindre 25% chez les patients infectés par le VIH [7].

Dans notre série, ces réactions sont présentes chez 6,15 % 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 de Rabat, 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 [8], 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 [9]. Par contre cette fréquence reste faible dans d'autres séries.

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.

- **Facteurs de risque :**

Certains facteurs de risque ont été incriminés dans la genèse de l'allergie aux antituberculeux, notamment L'âge avancé du fait des modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez les sujets âgés [2,10]. Certaines études suggèrent que les sujets les plus jeunes et les plus vieux, sont plus susceptibles d'avoir des réactions immuno-allergiques [11].

Ormerod et Horsfield [6] 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 56% des cas. Alors que la tuberculose aux Maroc est à prédominance masculine dans 60% des cas [12].

Covic et al. rapportent que la prédisposition génétique pourrait constituer un facteur potentiel important dans l'allergie médicamenteuse [13].

Les patients immunodéprimés sont plus à risque de développer des manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux [14]. 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% [15].

La voie parentérale est la plus immunogène et entraîne toujours des réactions plus violentes que la voie orale [16,17].

- **Manifestations cliniques :**

L'atteinte hépatique pourrait être immuno-allergique ou plus probablement toxique, elle n'a pas de forme clinique particulière et peut se présenter sous forme cholestatique ou cytolytique ou encore mixte. La Rifampicine est l'antibactérien le plus responsable de ces réactions.

Les manifestations cutanées de l'allergie aux antibiotiques 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 % [17]. Tan et al. ont relevé 5,4 % des effets cutanés dus aux antituberculeux ; ils étaient imputables au pyrazinamide dans 2,4 % des cas [5], à la streptomycine (1,4%) ; à l'éthambutol (1,4%), la rifampicine (1,2%) et à l'isoniazide (1%). 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 [18]. Ils surviennent 7 à 21 jours après le début du traitement [19,20].

La réapparition de fièvre persistante chez un patient, sous traitement antituberculeux 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. La fièvre peut être soit isolée ou survenant dans le cadre d'un syndrome pseudo grippal.

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 [17].

Les manifestations hématologiques sont représentées en premier par la thrombopénie qui est un accident rare mais grave. L'antibactérien le plus fréquemment incriminé est la rifampicine [21]. La fréquence des neutropénies induites par le traitement antituberculeux est difficile à évaluer. Elle varie de 0,06% à 2,3% [22,23]

La néphropathie tubulo-interstitielle immuno-allergique responsable d'insuffisance rénale aigüe, a été décrite avec la rifampicine [24]. D'autres manifestations ont été rarement décrites dans la littérature, telles que la pneumonie associée à une hyperéosinophilie et à une atteinte cutanée induite par la rifampicine [25] , l'infiltration pulmonaire à éosinophiles associée à une éruption cutanée et une éosinophilie sanguine, avec épreuve de réintroduction positive à l'éthambutol [26,27].

- **Diagnostic :**

Le diagnostic d'hypersensibilité médicamenteuse est actuellement bien codifié. Il repose essentiellement sur l'interrogatoire, les signes cliniques et le bilan allergologique.

La première étape repose sur un interrogatoire minutieux afin de préciser Le mode de début ; La symptomatologie clinique, La chronologie des symptômes, Les antécédents du patient et les signes de gravité dont la présence doit faire suspecter, rechercher et traiter rapidement un choc anaphylactique, un oedème laryngé, un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, une vascularite, ou un syndrome d'hypersensibilité avec atteintes multi-organes ou DRESS. [28,15].

Certains examens biologiques peuvent orienter vers un mécanisme immunopathogénique, [29] notamment la tryptase et l'histamine. Les IgE spécifiques :

- La rifampicine : des IgE par Immuno CAP Phadia ont été retrouvées positives, mais leur dosage n'est pas commercialisé à ce jour [30].

- L'isoniazide : la présence d'IgE spécifiques a été mise en évidence dans une seule étude mais il n'est pas commercialisé [30].
- Le pyrazinamide et l'Ethambutol : la présence d'IgE n'a jamais été démontrée.

Les tests cutanés (Prick test et intradermiques) sont réalisés 4 à 6 semaines après la réaction et en milieu spécialisé [31]. Mais dans notre contexte l'urgence du traitement ne nous permet pas de respecter ce délai. Quatre cas cliniques étudiés par J. Birnbaum, 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 [30].

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 [32]. Pour l'Ethambutol les tests cutanés, (Prick test, IDR) ne sont pas validés.

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 [33]. Ils doivent être réalisés à distance de l'épisode, avec le médicament et la voie d'administration initiale en cause [28]. La réadministration des antibacillaires se fait 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.

- **Conduite à tenir**

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 de type immédiat, ces protocoles consistent à la réintroduction progressive de façon à forcer la tolérance à ce médicament. Cette accoutumance est de mécanisme mal connu [34-35]. Elle s'effectue sur une durée qui varie de quelques heures à quelques dizaines de jours selon les cas et selon les auteurs [36]

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 contre-indications sont à respecter liées à la gravité de la réaction immuno-allergique ou au terrain : Syndrome de Stevens-Johnson et Lyell, DRESS, les vascularites, la pustulose exanthématique aiguë généralisée et la grossesse. Cependant une accoutumance a été réalisée après un syndrome de Stevens-Johnson induit par la rifampicine [37].

Le protocole de Demoly a été publié pour d'autres médicaments [38]. 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 la dose précédente à chaque fois toutes les 30 minutes et le lendemain la dose complète sera donnée.

Le protocole de MATZ [39] 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.

Le protocole de Holland [40] 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 2ème jour et les jours suivants on donne 300 mg /j.

Le Protocole d'accoutumance rapide de notre service commence par 1/1000000 de la dose thérapeutique pour chaque médicament et on a doublé la dose toutes les 30mn.

Le protocole de Crofton en 10 jours [33] : 1/10ème de la dose à J1, puis une augmentation de 1/10 de la dose par jour jusqu'à la dose pleine en 10j [33] :

Le protocole de la Japanese Society for tuberculosis (JST) [41] : 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.

L'accoutumance aux formes combinées des antibacillaires : L'utilisation des formes combinées entraîne fréquemment des effets indésirables [42] 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) [30]. Drira et al. Ont rapporté un cas d'accoutumance lente à ce médicament, mené sur 21 j avec succès [43]. 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.

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 [40,41]. Ce taux a été noté dans 60% des cas chez les patients infectés par le VIH [38]. Matz rapporte un succès dans six cas sur dix (60%) [39]. Nous avons noté un taux de succès 98,4% avec 2 cas d'échec.

V. Conclusion

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.

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; Les facteurs de risque sont représenté essentiellement par l'âge avancé, le sexe féminin, la coinfection 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, qui 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%).

References

- [1]. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jun;105(6 Pt 2):s634-7.[PubMed]
- [2]. 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
- [3]. L. Fekih, S. Fenniche, L. Boussoffara, H. Hassene, H. Abdelghaffar, D. Belhabib, L. Megdiche Mohamed ; Manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux. *Rev Mal Respir* 2010; 27: 673-678.
- [4]. 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.
- [5]. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, 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.
- [6]. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuberc Lung Dis* 1996; 77: 7-42.5.
- [7]. Bévilacqua S, Rabaud C, May T.HIV-tuberculosis coinfection. *Ann Med Intern* 2000; 153: 113- 8.
- [8]. Elb jahnou N. R. Zahraoui, M. Soualhi, K. Marc, J. Benamor, J.E.Bourkadi ; effets immunoallergiques aux antibacillaires, mémoire du fin de spécialité, octobre 2012.
- [9]. Imbart-comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.* 2004;44(3):308-314.
- [10]. Bouchentouf R, Yasser Z, Benjelloune A, Aitbenasser MA. Les manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux: épidémiologie, mécanisme et conduite à tenir. *J Fran Viet Pneu.* 2011; 02(05):4-8. PubMed| Google Scholar
- [11]. Pourpak ZI, Fazlollahi MR, Fattahi F, Understanding Adverse Drug Reactions and Drug Allergies: Principles, Diagnosis and Treatment Aspects. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2008 Jan;2(1):24-46.
- [12]. OMS Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016.
- [13]. Covic AI, Goldsmith DJ, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, Covic M. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 924-9.
- [14]. 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.
- [15]. 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
- [16]. Bousquet J. Accidents médicamenteux d'origine immuno-nologique. *Rev Prat* 1995; 45:1145-8.
- [17]. Leophonte P, Didier A, Carre P, Pouchelon E, Rouquet RM. Modalités thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire. *Rev Prat.* 1990;40(8):719- 4. [PubMed]
- [18]. Goldin HM, Schweitzer WJ, Bronson DM. Rifampicin and exfoliative dermatitis. *Ann Intern Med.* 1987;107(5):789. [PubMed]
- [19]. Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and stevens-johnson syndrome. *Rev Prat.* 2007;57(11):1165-70.[PubMed]
- [20]. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85. [PubMed]
- [21]. 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.
- [22]. 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]
- [23]. 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]
- [24]. BOCQUET H., CHOSIDOW O. - Les toxidermies au cours du SIDA. - Rev. ft. Allergol., 1997, 37 (5)

- [25]. Kunichika N, Miyahara N, Kotani K, Takeyama H, Harada M, Tanimoto M. Pneumonitis induced by rifampicin. *Thorax* 2002;57:1000—1.
- [26]. Wong PC, Yew WW, Wong CF, Choi HY. Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. *Eur Respir J* 1995; 8: 866-8.
- [27]. Patel AM, Keon J. Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Drug Saf* 1995;12:1—25.
- [28]. Demoly P, Hillaire-buys D, Raison-peyron N, et al. Comprendre les allergies médicamenteuses. *Médecine/Sciences*. 2003;19(3):327–36. [PubMed]
- [29]. Demoly P, Arnoux B. Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2004;44:450–5
- [30]. Birnbaum J. Réactions aux antituberculeux : prise en charge allergologique, à propos de quatre cas. *Rev Fr Allergol* 2010;50:32-5.
- [31]. 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.
- [32]. 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
- [33]. 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
- [34]. MONERET-VAUTRIN D.A. - Accoutumance rapide aux médicaments. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (4), 491-495.
- [35]. Sullivan TG. Drug allergy. In: Middleton E, ed. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St Louis, MO: Mosby, 1993:1726-46
- [36]. Imbart-comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2004;44(3):308–314.
- [37]. 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.
- [38]. 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.
- [39]. 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]
- [40]. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest*. 1990 Dec;98(6):1518–9.
- [41]. Yoshihiro Kobayashi, Takahiro Abe, eriko shigeto, shuichi Yano, desensitization therapy for allergic reaction to antituberculous drugs *Inter MED* 49:22 97-2301 2010.
- [42]. 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.
- [43]. Drira I, Souissi R, Dakhlaoui R, Jeguirim MS, Chebbi ML. Désensibilisation orale aux antituberculeux. *Rev Pneumol Clin*. 1997;53(2):104–6. [PubMed]

Tableau I : protocole de réintroduction des médicaments dans notre série

	J1	J2	J3
H	50 mg	150 mg	Pleine dose
R	150 mg	300 mg	Pleine dose
Z	500 mg	1g	Pleine dose
E	250 mg	500 mg	Pleine dose
S	250 mg	500 mg	Pleine dose

Tableau II : Caractéristique des patients ayant nécessité l'arrêt définitif du (des) médicament (s) incriminé (s)

Forme de tuberculose	traitement	EI (Jour)	Médicament(s) incriminé(s)	Régime de sortie	Type de réaction
Epididymaire	2RHZE/4RH	15	Z	2RHE/7RH	Prurit généralisé+ Lésion cutanée
Ganglionnaire	2RHZE/4RH	4	R	2HZE/10HE	Prurit généralisé+ gêne respiratoire+vomissement
Ganglionnaire	2RHZE/4RH	3	Z	2RHE/7RH	Cytolyse
Méningite	2RHZE/7RH	10	H	2RZE/10RE	Toxidermie
Méningite	2RHZE/7RH	15	H	15EO	Cholestase+ Cytolyse
Méningite	2RHZE/7RH	10	Z	2RHE/7RH	Cytolyse
Méningite	2RHZE/7RH	6	Z	2RHE/7RH	Cytolyse
Péricardite	2RHZE/4RH	11	Z	2RHE/7RH	Cytolyse
Péritonéale	2RHZE/4RH	18	R	2HZE/10HE	Thrombopénie
Peurale	2RHZE/4RH	17	Z	2RHE/7RH	Prurit généralisé+ Cytolyse+ fièvre
Pleurale	2RHZE/4RH	7	Z	2RHE/7RH	Cytolyse+ vomissement+ Prurit généralisé
Pleuro-pulmonaire	2RHZE/4RH	10	R	2HZE/10HE	Lésion cutanée+ dyspnée+ vomissement
Pulmonaire	2RHZE/4RH	16	RE	2ZHE/10HO	Choc anaphylactique+ thrombopénie

Pulmonaire	2RHZE/4RH	15	HRZ	15EO	Prurit généralisé+cytolyse+ épigastralgie + vomissement
Pulmonaire	2RHZE/4RH	15	H	15EO	Cytolyse+ asthénie + épigastralgie+ vomissement
Pulmonaire	2RHZE/4RH	10	HRE	15HO	DRESS Syndrome +œdème du membre inferieure
Pulmonaire	2RHZE/4RH	15	RZ	12RE	Cytolyse+ Prurit généralisé
Pulmonaire	2RHZE/4RH	2	RE	2RHE/7RH	Cholestase+ épigastralgie+ dyspnée
Pulmonaire	2RHZE/4RH	4	Z	2RHE/7RH	Cytolyse
Pulmonaire	2RHZE/4RH	5	Z	2RHE/7RH	Cytolyse+ vomissement
Pulmonaire	2RHZE/4RH	15	Z	2RHE/7RH	Insuffisance rénale+ hypogammaglobulinémie+ Cytolyse+ Cholestase
Pulmonaire	2RHZE/4RH	6	E	2RHE/7RH	Prurit généralisé+ lésions cutanées
Pulmonaire	2RHZE/4RH	7	ES	2RHE/7RH	Toxidermie+ lourdeur des membres inferieurs
Pulmonaire	2SRHZE/4RH	4	H	2RHE/7RH	Vomissement + prurit généralisé+ épigastralgie+ arthralgie
Pulmonaire	2RHZE/4RH	10	Z	2RHE/7RH	Cholestase+ épigastralgie
Pulmonaire+ méningé	2RHZE/7RH	5	H	2RHE/7RH	Cytolyse+ trouble psychique
Urinaire	2RHZE/4RH	4	E	2RHE/7RH	Prurit généralisé+ fièvre+ frisson+ œdème du visage
Uvéite	2RHZE/4RH	7	HZ	12RE	Cytolyse+ Prurit généralisé

Tableau III : Prévalence des réactions immuno-allergiques

Série	Effectif	Sujets présentant une réaction allergique	Réactions allergiques parmi les effets indésirables
Duth et al. (1983)	814	5,6	54,7
Combs et al. (1990)	1062	1	15,6
Ormerod et Hersfeld (1996)	1317	2,4	47,7
Fekih et al. (2008)	2279	1,3	11,1
Elb jahnaoui N. et al (2012)	639	6,1	37,5
Notre étude (2017)	2402	6,15	46

Figure 1 : type de manifestations immuno-allergiques

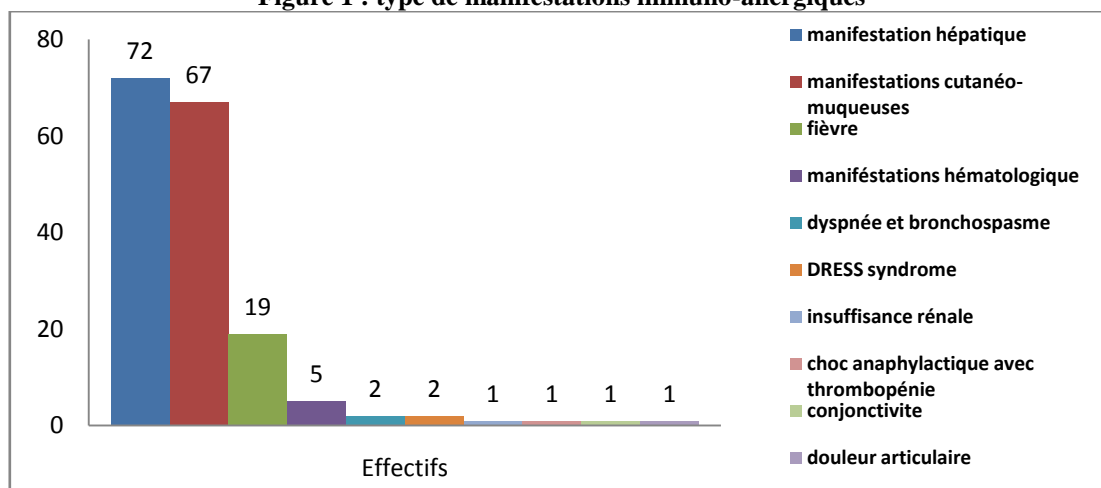
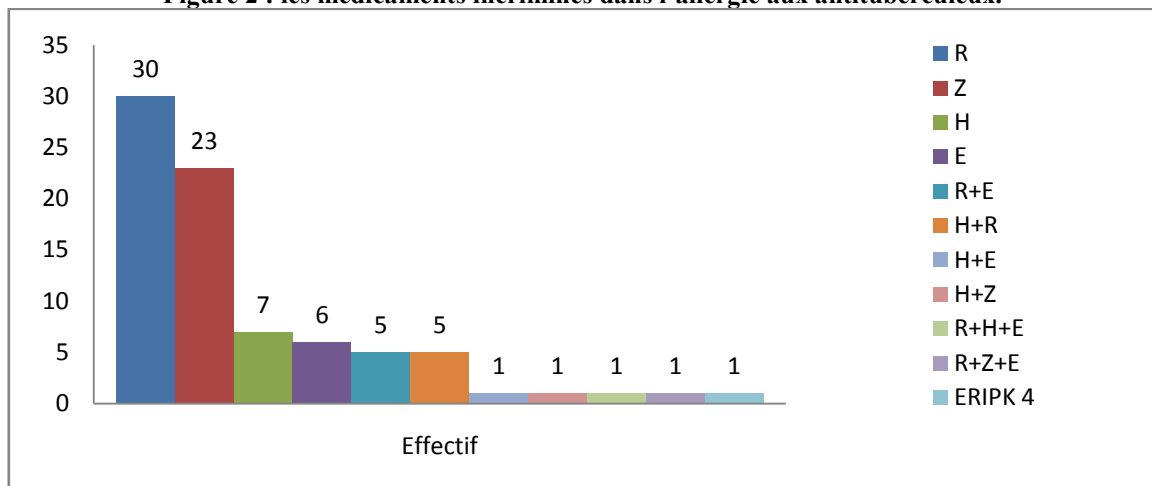


Figure 2 : les médicaments incriminés dans l'allergie aux antituberculeux.



DAHER Bouchra, et. al. " Les Reactions Immuno-Allergiques Aux Antituberculeux : A propos de 150 cas." *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 19(8), 2020, pp. 01-09.