

# Reaction Immunoallergique Aux Antibacillaires Etude Prospective

S. Diani, F. Ahsinou, S. Elmorabit, M. Aharmime, Je. Bourkadi

*Service De Pneumophysiologie, Hôpital Universitaire Moulay Youssef, Chu Ibn Sina, Faculté De Médecine Et De Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc*

---

Date of Submission: 03-06-2024

Date of Acceptance: 13-06-2024

---

## I. Introduction

La tuberculose représente un problème majeur de santé publique dans le monde. Elle est responsable de 10 millions de nouveaux cas dans le monde en 2022 et 1,5 million de décès. Son incidence au Maroc en est de  $93/10^5$  habitant.

La tuberculose une maladie infectieuse évitable et guérissable sous réserve d'un traitement bien conduit et prolongé associant plusieurs antituberculeux.

Ce traitement antituberculeux a permis une amélioration considérable du pronostic de la tuberculose. Cependant, c'est un traitement qui reste lourd, long, non dénudé d'effets secondaires puisqu'il associe plusieurs antibiotiques. Ces médicaments peuvent être responsables d'effets indésirables assez fréquents et potentiellement graves nécessitant la prise de certaines précautions avant la prescription et une surveillance rigoureuse au cours du traitement.

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). La combinaison de quatre médicaments antituberculeux est associée à une forte probabilité de survenue d'effets indésirables pouvant avoir différents degrés de gravité et sont la principale cause d'abandon du traitement anti bacillaire. Parmi des effets secondaires, les réactions immuno-allergiques.

La réintroduction de ces médicaments s'impose non seulement vu leur action bactéricide, essentielle pour la guérison, mais aussi vu l'absence d'une alternative thérapeutique.

## II. Matériels Et Methodes

Il s'agit d'une étude prospective descriptive et analytique, réalisée au sein du service de pneumophysiologie à l'hôpital Moulay Youssef CHU Rabat, portant sur les malades hospitalisés pour une réaction immuno-allergique aux antibacillaires sur une période de 12 mois.

Le logiciel d'analyse statistique JAMOVI est utilisé pour effectuer l'analyse statistique. Les paramètres épidémiologiques et les résultats des patients sont présentés de manière descriptive et exprimés en moyenne et écart type, médiane avec interquartiles et en effectif avec fréquence.

## III. Resultats

418 patients sont admis pour tuberculose durant cette période, dont 48 cas pour effet immunoallergique aux antibacillaires (11%). La médiane de l'âge est de 34,5 ans [25-53]. Le sex-ratio F/H est de 2.2. Le tabagisme est retrouvé dans 21 % des cas. La sérologie HIV est positive dans 8 % des cas, deux patientes sont suivies pour connectivite (PR, lupus).

La tuberculose pulmonaire représente presque la moitié des cas (48 %). La tuberculose est confirmée bactériologiquement dans 64 % des cas, La médiane du délai de survenue des réactions dans notre série est de 10 jours [7,75-15].

Les manifestations immunoallergiques les plus fréquentes sont d'ordre digestives (nausée, vomissement, épigastralgie) chez 64 % des patients suivis par les atteintes cutanées (prurit, rash cutané, urticaire) chez 45 % des patients. Le bilan hépatique est perturbé dans 54 % des cas.

Les médicaments incriminés dans notre série sont dominés par la Rifampicine (46 %), suivie par le Pyrazinamide (19 %), l'Isoniazide (8 %), l'Ethambutol (8 %) et l'association de plus d'un antibacillaire dans les autres cas (19 %).

Une réintroduction progressive des médicaments était préconisée chez tous nos patients (6 cas ont bénéficié d'une réintroduction progressive de la forme combinée sur 3 jours). Une induction de la tolérance a été faite chez 68 % des cas avec un succès dans 78 % des cas. Devant l'échec de l'induction de la tolérance chez 9

patients, les médicaments de première ligne ont été remplacés par certains médicaments de deuxième ligne avec prolongation du traitement sauf chez un seul patient ayant une tuberculose cutanée (paucibacillaire), la durée du traitement était 6 mois (2RHZ/4RH).

#### **IV. Discussion**

La tuberculose une maladie infectieuse évitable et guérissable sous réserve d'un traitement bien conduit et prolongé associant plusieurs antituberculeux. Elle constitue un problème majeur de santé publique au Maroc mais aussi dans le monde.

La survenue d'une réaction allergique aux médicaments antituberculeux pose un réel problème de prise en charge.

L'allergie aux antituberculeux est relativement rare (environ 5 %) mais elle peut mettre en jeu le pronostic vital [1]. Chez les patients infectés par le VIH, l'incidence de telles réactions atteint néanmoins 25 % [2].

Dans notre étude, ces réactions sont présentes chez 11% des patients hospitalisés pour tuberculose au service, cette incidence élevée par rapport aux données de la littérature, peut être expliquée par le biais de sélection de patient vu que notre service est le centre de référence nationale pour la prise en charge hospitalière des effets secondaires 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. Certains facteurs de risque ont été incriminés dans la genèse de l'allergie aux antituberculeux.

L'âge est parmi ces facteurs, du fait de modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez les sujets âgés [3]. Dans notre série, la médiane de l'âge est de 34,5 et les patients âgés de plus de 65 ans présentent seulement 12,5% des cas étudiés (6cas) ; les patients ont été divisés en 2 groupes, les patients âgés de moins ou égale à 65 ans (groupe 1) et les patients de plus de 65ans (groupe 2).

Le succès de la réintroduction des médicaments dans notre série est de 75% chez le groupe1 et seulement de 10% chez le groupe 2.

Il ressort aussi de l'analyse statistique de notre étude qu'il existe une corrélation positive d'intensité forte ( $r$  de Pearson = 0,5) et statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) entre l'âge et le délai de survenue de la réaction immunoallergique (Figure1).

Le sexe féminin est également considéré comme facteur de risque de survenue de réaction immunoallergique aux antibacillaires. Ormerod et Horsfield [4] ont montré que des réactions significativement plus fréquentes ont été observées chez les femmes comparées aux hommes.

Dans notre étude une prédominance féminine est notée, 68% des patients sont de sexe féminin avec un sex ratio F/H de 2,2. Les signes généraux sont plus fréquents chez le sexe féminin avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ).

Les patients immunodéprimés sont plus à risque de développer des manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux [2]. Dans notre série, l'immunodépression est représentée par l'infection HIV dans 8% des cas et le diabète dans 6% des cas.

L'atteinte hépatique 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'antibacillaire le plus responsable de ces réactions.

Les manifestations cutanées de l'allergie aux antibacillaires sont multiples, allant d'une 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 % [5]. Tan et al. ont relevé 5,4 % des effets cutanés dus aux antituberculeux ; ils étaient imputables au pyrazinamide dans 2,4 % des cas [6], 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.

Dans notre série, la réaction cutanée est dominée par le prurit isolé ou associé aux éruptions cutanées (72%) avec deux cas de DRESS syndrome et un cas de choc anaphylactique. La rifampicine est la molécule la plus incriminée dans notre série dans les réactions immunoallergique à la hauteur de 72% des cas avec réaction cutanée (associée dans 2 cas à l'isoniazide et 2 cas à l'éthambutol et dans 1 cas à la pyrazinamide).

La réapparition de fièvre ou sa 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 [5,7,8].

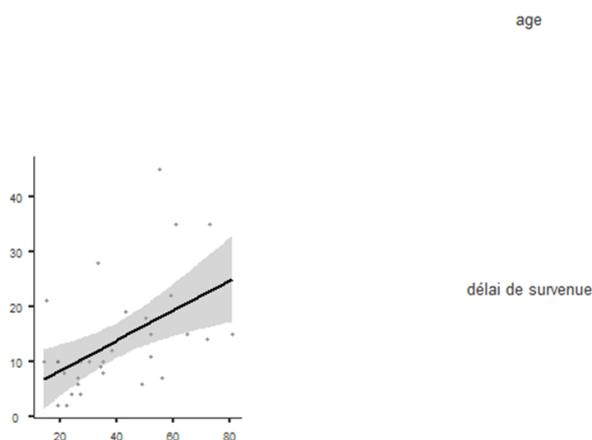
Dans notre série, la fièvre est retrouvée dans 26 % des cas, la rifampicine est la molécule responsable dans 90% des cas.

L'atteinte hépatique immuno-allergique est réputée d'être moins fréquente que l'atteinte hépatique toxique, mais dans notre pratique, on remarque qu'elle est assez fréquente. Elle n'a pas de forme clinique particulière et peut se présenter sous forme cholestatique ou cytolytique ou encore mixte. La Rifampicine est l'antibacillaire le plus responsable de ces réactions. Dans notre série le bilan hépatique était perturbé dans 54 % des cas.

Le succès de l'induction des antibacillaires avoisine les 80% dans la littérature, dans notre étude notre taux de 78% concorde ces données

## V. Conclusion

On note dans notre étude une prédominance féminine dans la survenue des réactions immuno-allergiques aux antibacillaires. Les manifestations digestives sont les plus retrouvées. Le médicament incriminé est la Rifampicine. Grâce à l'induction de la tolérance, la plupart des patients peuvent reprendre leurs traitements. La limite de notre étude est la non réalisation des tests cutanés (Prick test et intradermiques) pour le diagnostic positif du médicament incriminé. Ces tests qui doivent être réalisés 4 à 6 semaines après la réaction et en milieu spécialisé.



**Figure 1 : Le Délai De Survenue De La Réaction Immunoallergique Est En Corrélation Positive Avec L'âge.**

## Bibliographie

- [1] Fekih L, Fenniche S, Boussoffara L, Et Al. Manifestations D'hypersensibilité Aux Antituberculeux. Rev Mal Respir 2010; 27: 673-678.
- [2] Bévilacqua S, Rabaud C, May T. HIV-Tuberculosis Coinfection. Ann Med Intern 2000; 153: 113- 8.
- [3] Gruchalla R. Understanding Drug Allergies. J Allergy Clin Immunol 2000; 105:S634-7.
- [4] Ormerod LP, Horsfield N. Frequency And Type Of Reactions To Antituberculosis Drugs: Observations In Routine Treatment. Tuberc Lung Dis 1996; 77: 7-42.5.
- [5] 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: 815 -7.
- [6] Tan WC, Ong CK, Kang SC, Razak MA. Two Years Of Cutaneous Adverse Drug Reaction From First Line Antituberculous Drugs.
- [7] Bousquet J. Accidents Médicamenteux D'origine Immunologique. Rev Prat 1995; 45:1145-8.
- [8] Azad A, Connely N. Case Of Rifampicin-Induced Acute Generalized Exanthematous- Pustulosis. Intern Med J 2006; 36: 619-20.