

# Allergie aux traitements antituberculeux : Place du test de réintroduction médicamenteuse.

## Allergy to anti-tuberculosis treatment: Place of reintroduction drug test.

Hanène Smadhi<sup>1</sup>, Soumaya Ben Saad<sup>2</sup>, Hafaoua Daghfous<sup>2</sup>, Amani Ben Mansour<sup>2</sup>, Fatma Tritar<sup>2</sup>

*1-Service de pneumologie Ibn Nafis- Hôpital Abderrahman Mami- Ariana/ Faculté de médecine de Tunis/ Université de Tunis El Manar/ Faculté des sciences de Bizerte/ Université de Carthage*

*2- Service de pneumologie Pavillon C- Hôpital Abderrahman Mami- Ariana/ Faculté de Médecine de Tunis/ Université de Tunis El Manar*

### RÉSUMÉ

**Introduction :** L'allergie aux antituberculeux constitue une vraie entrave à la prise en charge de la tuberculose.

**Objectif :** Evaluer l'apport du test de réintroduction médicamenteuse dans l'exploration de l'allergie aux antituberculeux.

**Méthodes :** Etude rétrospective (2011-2017), portant sur 34 patients traités pour tuberculose confirmée et ayant présenté une réaction d'hypersensibilité aux antituberculeux.

**Résultats:** Notre étude a inclus 31 femmes (91,17%) et 3 hommes (8,82%). L'âge moyen était de 37 ans. Le délai moyen d'apparition des manifestations allergiques par rapport au début du traitement antituberculeux était de  $23 \pm 19$  jours (1- 85 jours). Ces manifestations étaient dominées par l'atteinte cutanée (76,4%). Le test de réintroduction des antituberculeux pratiqué dans 27 cas a permis de retenir le diagnostic d'allergie au pyrazinamide chez 12 patients (44,4%), à la rifampicine dans cinq cas (18,5%), à l'éthambutol dans un cas (3,7%) et l'isoniazide chez un patient (3,7%). Une polyallergie a été notée chez six patients (22,2%). Le délai moyen d'apparition de ces réactions était de cinq heures [15mn-90h]. Une accoutumance médicamenteuse a été indiquée chez six cas et pratiquée dans cinq cas. Elle a concerné l'isoniazide chez un patient, la rifampicine chez trois patients, le pyrazinamide chez deux patients. Elle a permis la réintroduction du traitement allergisant notée chez deux patients. L'évolution de la tuberculose était favorable dans 26 cas soit 77%.

**Conclusion:** Le test de réintroduction médicamenteuse est un élément clé dans l'exploration des allergies aux anti-tuberculeux. Il permet d'identifier le traitement incriminé et d'ajuster le schéma thérapeutique ultérieur de la tuberculose.

### Mots-clés

Tuberculose, allergie médicamenteuse, traitement antituberculeux, effet indésirable, test

### SUMMARY

**Background:** Allergy to antitubercular drugs is a real hindrance to the management of TB.

**Aim:** To assess the contribution of the reintroduction drug test in the exploration of allergy to anti-tuberculosis treatments.

**Methods:** Retrospective study of 34 patients treated for tuberculosis who presented a hypersensitivity reaction during a period from January 2011 to December 2017.

**Results:** Our study included 31 women (91%) and three men (9%). The average age was 37 years old. The average time to onset of allergic manifestations compared to the start of TB treatment was  $23 \pm 19$  days (1-85). They were dominated by cutaneous involvement (76.4%). The reintroduction test achieved in 27 patients, allowed to make the diagnosis of allergy to pyrazinamide in 12 patients (44.4%), to Rifampicin in five cases (18.5%), to Ethambutol in one case (3.7%) and isoniazid in one patient (3.7%). A polyallergy was noted in six patients (22.2%). The average time to onset of these reactions was five hours [15mn-90h]. The drug incriminated in the allergy was stopped definitively in 18 patients or 52.9%. It was substituted by a drug of first line in two patients (5.8%) and a second-line drug in three patients (8.8%). Drug dependence was achieved in five patients. It concerned Isoniazid in one patient, Rifampicin in three patients, pyrazinamide in two patients. It allowed the reintroduction of the allergenic treatment noted in two patients. The evolution of tuberculosis was favorable in 26 cases (77%).

**Conclusion:** The identification of the allergenic drug is the key to establishing a new protocol for effective anti-tuberculosis treatment that is less risky for hypersensitivity.

### Key-words

Tuberculosis, drug allergy, anti-tuberculosis treatment, adverse reaction, Test.

---

## INTRODUCTION

---

La tuberculose est une maladie endémique de part le monde. Bien que, dans notre pays, l'incidence de la maladie a nettement diminué durant ces dernières années, la tuberculose reste un problème majeur de santé publique (1, 2). La stratégie thérapeutique de cette maladie 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 (3). Le traitement anti-tuberculeux (anti-TB) peut être à l'origine de nombreux effets indésirables parmi lesquels, les réactions immuno-allergiques (RIA) ou réactions d'hypersensibilité. Celles-ci surviennent dans 4 à 5% des immunocompétents et dans 25% des patients infectés par le virus d'immunodéficience humaine (4). Les facteurs favorisants sont l'âge avancé, le sexe féminin, les maladies dysimmunitaires et l'administration du traitement par voie injectable. Le plus souvent, la survenue de manifestations immuno-allergiques est imprévisible et indépendante de la dose administrée. La prise simultanée de plusieurs anti-TB rend l'enquête allergologique difficile. L'absence d'un mécanisme IgE-dépendant retrouvé et d'un test cutané validé pour les différentes molécules, impliquent la nécessité du recours au test de réintroduction médicamenteuse qui reste jusque là le seul test permettant d'identifier le médicament incriminé.

Ainsi, nous nous proposons dans ce travail d'étudier la fréquence des RIA aux antituberculeux, dans un service de pneumo-physiologie et d'évaluer l'intérêt du test de réintroduction médicamenteuse dans l'identification du traitement responsable de la survenue d'une allergie médicamenteuse aux anti-TB.

---

## MÉTHODES

---

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée au service de Pneumologie (C) de l'hôpital Abderrahmen Mami de l'Ariana (Tunisie) durant la période allant de janvier 2011 à décembre 2017. Ont été inclus les patients traités pour tuberculose active (TB pulmonaire et/ou extra-pulmonaire) ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à un ou à plusieurs anti-TB et ayant eu un test de réintroduction médicamenteuse.

Le recueil des données a été fait à partir du dossier médical.

Nous avons ainsi étudié les caractéristiques générales de la population, les caractéristiques de la tuberculose, les régimes thérapeutiques (molécules, durée, doses), les antécédents pathologiques personnels, les antécédents d'atopie personnelle ou familiale. Les caractéristiques de la réaction allergique initiale, le **délai d'apparition par rapport** au début du traitement (jour et heure) et le type de réaction allergique et ses manifestations.

Le test de réintroduction médicamenteuse aux antituberculeux est réalisé après consentement éclairé du patient, en hospitalisation et sous surveillance médicale stricte. L'équipe médicale est munie d'une trousse d'urgence (Adrénaline, corticoïdes injectables, anti-histaminiques, bronchodilatateurs de courte durée d'action, sérum physiologique, seringues). Le service de réanimation médicale est avisé pour une probable prise en charge d'une réaction allergique sévère.

Le test de réintroduction médicamenteuse aux anti-TB proposé pour étude consiste en l'introduction séquentielle chaque 72h d'un antituberculeux. Ainsi le protocole consiste à introduire l'éthambutol (15 mg/kg) au 1<sup>er</sup> jour, suivi par l'isoniazide (3mg/kg) au 4<sup>ème</sup> jour, puis par la rifampicine (10 mg/kg) au 7<sup>ème</sup> jour suivi par la pirazinamide (25 mg/Kg) au 10<sup>ème</sup> jour.

Le médicament retenu comme incriminé dans la survenue de l'allergie médicamenteuse est celui qui induit l'apparition de signes d'hypersensibilité (prurit, **érythème**, urticaire, dyspnée, œdème de Quincke, état de choc, arrêt cardiaque) dans les 72 heures qui suivent son introduction (4).

En cas survenue d'une réaction allergique, l'administration de l'anti-TB suivant n'est réalisée que suite à la disparition complète des signes allergiques.

Nous avons aussi précisé la nature de la réaction allergique survenue au cours du test de réintroduction médicamenteuse (nature des manifestations allergiques, délai d'apparition, traitement administré) **ainsi que** le traitement incriminé dans l'allergie médicamenteuse et le la prise en charge de la tuberculose à la suite du test.

La cytolysé Hépatique est définie par une élévation importante des transaminases (supérieure à 10 fois la limite supérieure des valeurs normales du laboratoire (15). La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 000 éléments/mm<sup>3</sup> (15).

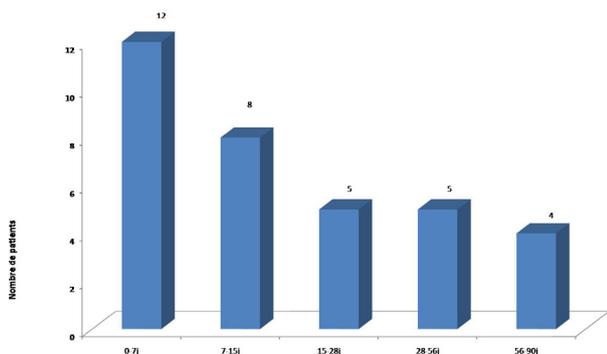
---

## RÉSULTATS

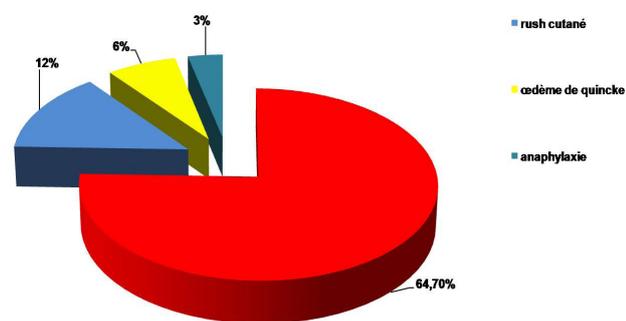
---

Parmi 347 patients tuberculeux pris en charge durant la période de l'étude, 34 patients ont été inclus. Notre série

a comporté 31 femmes (91,1%) et trois hommes (8,8%) avec un sex-ratio de 0,09. L'âge moyen était de 37 ans (17 à 82 ans). La majorité des patients (15 soit 33,5%) avaient un âge entre 31 et 50 ans. Les localisations tuberculeuses étaient dominées par celles pulmonaires notées chez 21 patients (61,7%) et ganglionnaires notées chez six patients (17,6%). Aucun surdosage en traitement anti-TB n'a été retrouvé. Le délai moyen d'apparition des manifestations allergiques par rapport au début du traitement anti-TB était de  $23 \pm 19$  jours (1- 85 jours) (Figure 1). Des réactions allergiques apparues dès la première prise du traitement chez cinq patients (14,7%). Les réactions allergiques aux anti-TB étaient très variables allant de l'atteinte cutanée isolée au choc anaphylactique grave. Elles étaient dominées par l'atteinte cutanée, observée chez 22 patients, soit dans 64,7% des cas (Figure 2). Deux patients ont présenté une crise de dyspnée sifflante. La cytolysse hépatique était observée chez trois patients et la thrombopénie chez deux patients.



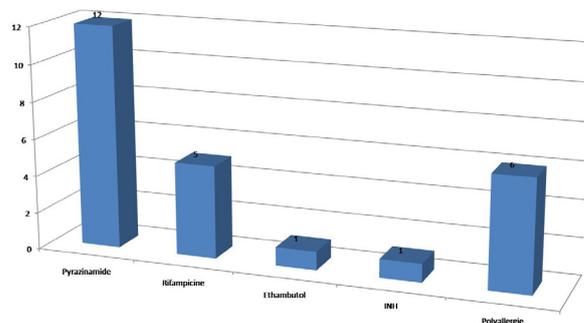
**Figure 1 :** Répartition des patients selon le délai d'apparition des manifestations allergiques



**Figure 2 :** Répartition des patients selon le type de la manifestation allergique

Dans notre étude, le test de réintroduction des anti-TB pratiqué chez 27 patients nous a permis de retenir une monosensibilisation aux anti-TB chez 21 patients. Les médicaments allergisants retenus étaient le pyrazinamide chez 12 patients, la rifampicine dans cinq cas, l'**éthambutol** dans un cas et l'isoniazide chez un patient (Figure 3). Le test de réintroduction a conclu à une polyallergie chez six patients (22,2%). Les associations d'allergie retrouvées touchaient les drogues suivantes:

- Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et **éthambutol** dans deux cas (7,4%)
- Isoniazide et rifampicine dans deux cas (7,4%)
- Rifampicine et pyrazinamide dans un cas (3,7%)
- Isoniazide et **éthambutol** dans un cas (3,7%)



**Figure 3 :** Répartition des patients selon le médicament incriminé

Les réactions allergiques sont survenues au cours du test de réintroduction avec un délai moyen de cinq heures et des extrêmes allant de 15 mn à 90 heures. Le délai d'apparition des manifestations cliniques après l'épreuve de réaction était similaire par rapport à la première réaction après la prise de l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol dans 23 cas (85,1%). Par contre, il était plus court et inférieur à une heure dans sept cas. Parmi ces derniers, deux cas ont présenté une urticaire et deux cas un choc anaphylactique. Les manifestations cutanées d'hypersensibilité étaient prédominantes. Elles étaient dominées par le prurit et l'urticaire dans 22 cas (64,7%). Un rash cutané a été constaté dans quatre cas (12%). La prise en charge thérapeutique de ces réactions consistait en l'administration d'antihistaminiques dans 27 cas, une corticothérapie par voie générale dans 10 cas et une oxygénothérapie associée à des bronchodilatateurs par voie inhalée dans deux cas. Un remplissage vasculaire a été indiqué chez les patients ayant présenté un état de choc anaphylactique.

Le médicament incriminé dans l'allergie a été arrêté définitivement chez 18 patients (52,9%). Un régime thérapeutique associant trois anti-TB était adopté. Le traitement a été prolongé avec une durée moyenne de traitement de huit mois (6 à 18 mois) (Tableau 1).

**Tableau 1** : Schéma thérapeutique après arrêt définitif du médicament incriminé

Régime thérapeutique avant le test	Antituberculeux incriminé	Régime thérapeutique après le test/ durée
HRZE (n=1)	Isoniazide	EHR 9 mois
HRZE (n= 3)	Rifampicine	HEZ (8 mois)
HRZE (n= 11)	Pirazinamide	HRE (8 mois)
HRZE (n= 1)	Ethambutol	HRZ (9 mois)
HR (n= 1)	Rifampicine	HE 4 mois et 15 jours
HRZE (n= 1)	Rifampicine et Pirazinamide	HE (9 mois)

L'accoutumance orale ultra-rapide aux anti-TB a été indiquée dans six cas et pratiquée dans cinq cas (Tableau 2). Une patiente avait refusé cette alternative thérapeutique. Une patiente avait eu deux tentatives d'accoutumance à la rifampicine menée avec succès, la 2<sup>ème</sup> tentative d'accoutumance a été indiquée vu que la rifampicine a été arrêtée pendant deux jours suite à l'échec d'accoutumance au pyrazinamide imposant l'arrêt de tous les anti-TB en cours. La durée du traitement

anti-TB prescrit chez les patients ayant eu un succès de l'accoutumance médicamenteuse était de 12 mois. Chez les trois patients ayant eu un échec de l'accoutumance médicamenteuse et ayant une allergie multiple aux anti-TB, un traitement par des anti-TB de 2<sup>ème</sup> ligne (lévofloxacine, éthionamide et cyclosérine) a été prescrit. La durée du traitement a été prolongée jusqu'à 17 mois. L'évolution ultérieure de la tuberculose était favorable chez 26 patients (77%). Quatre malades étaient perdus de vue en cours de traitement après disparition des manifestations allergiques et trois malades avaient **décédés** : le premier malade était un silicotique décédé suite à une détresse respiratoire aiguë sur insuffisance respiratoire chronique ; le deuxième est décédé suite à une embolie pulmonaire en début de traitement sans lien de causalité avec la réaction allergique et le troisième malade était atteint d'une tuberculose multifocale et est décédé à 5 mois de traitement antituberculeux suite à une thrombose sur un faux anévrisme de l'aorte.

## DISCUSSION

Les allergies médicamenteuses sont définies en tant que **réactions pathologiques induites par une prise médicamenteuse liées à un mécanisme immunologique** (4). Les réactions immunoallergiques aux anti-TB constituent un problème majeur du fait de la complexité de leur diagnostic et de leur prise en charge

**Tableau 2** : Résultats de l'accoutumance ultra-rapide aux anti-TB

	Anti- TB	Résultats de l'accoutumance	Dose cumulée (mg)	Type de réaction /délai d'apparition	Nouveau schéma thérapeutique
Patient 1 F/ 56 ans	R	Echec	600 mg	H4 : Fièvre, urticaire des membres inférieurs	HRE x 9 mois
Patient 2 H/ 68 ans	E+ H	Echec	796,8 mg (E) 30 mg (H)	H6 : Erythrodermie H12: urticaire généralisé	R+Z+ Lévofloxacine + éthionamide+ streptomycine
Patient 3 F/ 49ans	R+ Z	R: succès Z: Echec	600 mg @ 16 mg (Z)	Urticaire (Z)	E+ Lévo+ streptomycine+ Cyclo+ Ethionamide
Patient 4 F/ 58 ans	R	Succès	600 mg	Aucune réaction	H+ R+ Z+ E
Patient 5 F/ 23 ans	Z	Echec	32 mg	Urticaire généralisé	H+R+E x 9 mois

de même que la complexité de la prise en charge de la tuberculose dont l'arsenal thérapeutique est limitée. Ces complications sont imprévisibles. Les facteurs de risque retrouvés dans la littérature sont le sexe féminin, l'âge avancé, l'administration du traitement par voie injectable, l'infection par le virus d'immunodéficience humaine et les maladies dysimmunitaires (5,6).

La fréquence de l'allergie aux anti-TB est très variable selon les études. En effet, elle varie de 1 à 13 % (7). Cette variabilité peut être expliquée soit par des régimes thérapeutiques différents à savoir l'inclusion par certaines études de régimes contenant exclusivement deux médicaments (8,9), soit par un biais de recrutement notamment la réalisation de l'étude par un centre de pharmacovigilance (10) et soit par le sexe exclusivement féminin noté dans l'étude de Ben Charrada ou parfois exclusivement masculin (7), ou l'inclusion de patients de différentes ethnies (11, 12). Par ailleurs, tous les anti-TB peuvent être responsables de réactions allergiques. Toutefois, certains médicaments anti-TB sont fréquemment plus incriminés que d'autres. En effet, selon Fardet (13), les effets indésirables dus aux anti-TB sont cinq à 10 fois plus notés pour le pyrazinamide et l'isoniazide. Huchon et Uzzan (12) estiment à 10% l'incidence globale des effets indésirables liés à l'isoniazide et à 4% liés la rifampicine. Par ailleurs, une étude de Dutt (9) portant sur 814 patients traités par rifampicine et isoniazide, a révélé que la rifampicine était responsable de 61% de l'ensemble des réactions allergiques et l'isoniazide était responsable de 35% des cas. Dans notre série, les anti-TB incriminés dans l'allergie médicamenteuse sont par ordre de fréquence : le pyrazinamide (44,4%), la rifampicine (18,5%), l'isoniazide (3,7%) et l'éthambutol (3,7%). Ces résultats sont comparables à la littérature.

Les manifestations d'hypersensibilité liées aux anti-TB sont diverses et dominées par les manifestations cutanées et hématologiques. En effet, dans l'étude de Rezik (14), les manifestations cutanéomuqueuses étaient rapportées dans 52,4% des cas dominées par l'urticaire et l'érythème. Dans notre étude, elles étaient observées chez 22 patients (64,7%).

La démarche diagnostique devant une réaction d'hypersensibilité liée au traitement anti-TB est souvent délicate et parfois complexe du fait surtout de l'absence d'un test allergologique simple validé permettant à lui seul de déterminer le médicament incriminé (15, 16). Jusqu'à nos jours les tests cutanés médicamenteux ne

sont pas validés. Cette démarche diagnostique regroupe tout d'abord une évaluation du degré d'imputabilité du médicament présumé en cause d'où l'intérêt de la consultation de pharmacovigilance.

Ailleurs, dans certains cas la recherche d'anticorps anti-rifampicine peut être utile dans le diagnostic des réactions d'hypersensibilité à la rifampicine (17,18, 19).

Ainsi, en absence de tests cutanés validés, le test de réintroduction médicamenteuse constitue la seule alternative dans l'exploration d'une allergie aux anti-TB. Il s'agit d'un test de sensibilité maximale avoisinant 98% (20). Ainsi, la réintroduction progressive des anti-TB, sous surveillance médicale, en commençant par le médicament le moins incriminé est la méthode la plus adoptée dans la littérature (21).

En cas de réaction d'hypersensibilité aux anti-TB, aucune conduite thérapeutique consensuelle de la prise en charge de ces réactions allergiques n'a été rapportée dans la littérature. En effet, la conduite thérapeutique est variable en fonction de la sévérité des symptômes et en fonction du médicament incriminé. L'arrêt immédiat du traitement anti-TB dépend du type des signes cliniques et de la sévérité de la réaction allergique (21). En effet, en cas de prurit isolé, la poursuite du traitement anti-TB sous anti-histaminiques est possible. Par contre, la survenue de réactions allergiques tel qu'une urticaire généralisée ou des manifestations cliniques qui engagent le pronostic vital (un choc anaphylactique, une thrombopénie, une insuffisance rénale immuno-allergique, un flush syndrome) imposent l'arrêt immédiat du traitement (22).

L'éviction définitive a été préconisée en cas d'atteinte grave. Dans la littérature, les atteintes cutanées généralisées ont nécessité un arrêt du médicament suspect et sa réintroduction a été tentée chez la plupart des cas avant de décider de son arrêt définitif (21, 22). L'éviction définitive du médicament incriminé a été préconisée chez 18 patients de notre série. Par ailleurs, le protocole d'accoutumance ou de désensibilisation orale rapide à un médicament anti-TB est réalisé en milieu hospitalier et consiste à administrer ce médicament en suspension diluée, en commençant par le millième de la dose et en augmentant progressivement les doses toutes les 15 minutes jusqu'à la dose complète (26). L'accoutumance médicamenteuse constitue une alternative intéressante particulièrement en cas d'allergie aux anti-TB majeurs ou en cas de polyallergie aux anti-TB. Elle est indiquée chez les patients ayant développé une réaction d'hypersensibilité

type 1 prouvée sans les signes de gravité suivants : **état de choc anaphylactique** ou toxidermie grave. Elle agit en induisant une tolérance immunitaire vis-à-vis de l'allergène auquel on est sensibilisé et ceci par anergie des lymphocytes T spécifiques de l'allergène et diminution de la production des IgE spécifiques (22). Cette alternative thérapeutique a l'avantage d'être rapide, se déroulant en **une journée avec un taux de** réussite avoisinant les 80% (16). Certains auteurs tels que Holland (24), Matz (25) et Kim (26) ont respectivement pratiqué une désensibilisation orale rapide à l'isoniazide et à la rifampicine dans un cas (24); et à l'**éthambutol** et à la rifampicine chez 10 (25) et à l'isoniazide, la rifampicine et l'**éthambutol** dans un cas (26). En cas d'échec de l'accoutumance médicamenteuse, le médicament incriminé doit être substitué soit par un anti-TB de 1<sup>ère</sup> ligne soit par un anti-TB de 2<sup>ème</sup> ligne. Dans notre série, le médicament allergisant a été arrêté et substitué par la streptomycine chez deux patients. L'évolution des réactions d'hypersensibilité aux anti-TB sont souvent bénignes (21). Aucune récurrence des réactions allergiques aux anti-TB n'a été notée après identification du médicament incriminé et ajustement du protocole thérapeutique de la tuberculose.

Dans la littérature, l'évolution **était** favorable chez la plupart des patients (14).

Dans notre série, l'évolution était marquée par la guérison dans 26 cas (77%). Quatre malades étaient perdus de vue en cours de traitement après disparition des manifestations allergiques. Trois malades sont décédés au cours du traitement : Le premier malade était un silicotique décédé suite à une détresse respiratoire aiguë sur insuffisance respiratoire chronique ; le deuxième est décédé suite à une embolie pulmonaire en début de traitement sans lien de causalité avec la réaction allergique et le troisième malade était atteint d'une tuberculose multifocale et est décédé à 5 mois de traitement antituberculeux suite à une thrombose sur un faux anévrisme de l'aorte.

A l'issue de ce travail, nous pouvons éventuellement recommander : **d'une part, l'obligation d'information et de sensibilisation des malades** des effets indésirables des anti-TB surtout allergiques, le suivi du patient et la surveillance rigoureuse des manifestations cliniques afin de détecter rapidement les réactions allergiques et la recommandation d'une bonne observance thérapeutique afin d'éviter les arrêts intempestifs des médicaments. Le test de réintroduction médicamenteuse est un élément clé dans la prise en charge de l'allergie aux antituberculeux.

Il permet d'identifier le médicament incriminé et d'ajuster le protocole thérapeutique de la tuberculose. Il doit être réalisé en milieu hospitalier, sous surveillance médicale stricte et après le consentement éclairé du patient. En fonction des résultats de ce test, trois alternatives thérapeutiques seraient proposées :

□ L'éviction du médicament allergisant et la prolongation du régime thérapeutique proposée essentiellement chez les patients ayant une mono-allergie médicamenteuse.

□ La tentative de réintroduction du médicament allergisant par une accoutumance médicamenteuse (proposée essentiellement pour les antituberculeux majeurs).

□ Le recours aux anti-TB de 2<sup>ème</sup> ligne et la prolongation du régime thérapeutique (proposée essentiellement chez les patients ayant une polyallergie médicamenteuse)

Parmi les points faibles de cette étude, nous soulignons le biais du caractère rétrospectif. En effet, les données concernant les patients peuvent manquer dans les dossiers ou être recueillies de manière non exhaustive.

Un autre biais à considérer est la faible représentativité des sous-groupes (taille réduite de l'échantillon) rendant l'analyse statistique difficile et peu fiable.

**Aucun conflit d'intérêt déclaré.**

## RÉFÉRENCES

1. OMS. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. 2016.
2. Ben Saad S, Melki B, Douik El Gharbi L, Soraya F, Chaouch N, Aouina H et al. Pneumothorax tuberculeux: prise en charge diagnostique et thérapeutique. Rev Pneumol Clin. 2018; 74:81-8.
3. Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. Rev Pneum Clin. 2015;71 : 130-9.
4. Imbart-comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses. Rev Fr Allergol Immunol. 2004;44(3): 308-314.
5. Coopman SA, Johnson RA, Palatt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med. 1993; 328:1670-4.
6. Bocquet H, Chosidow O. Les toxidermies au cours du SIDA. Rev Fr Allergol. 1997;5:37.
7. Ben Charrada N. Facteurs de risque des effets indésirables des antituberculeux (A propos de 189 cas). Thèse de doctorat en médecine Monastir 2002.
8. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Undesirable side effects of isoniazid and rifampicin in largely wice-weekly short course chemotherapy of tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1983;128:419-24.
9. Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear and culture-negative pulmonary tuberculosis: four month short course chemotherapy. Am. Rev.

- Respir. Dis., 1989;139:867-70.
10. Boussabah E. Effets indésirables des antituberculeux : application d'une méthode d'imputabilité utilisée dans les centres de pharmacovigilance (A propos de 70 cas). Thèse de doctorat en médecine Sfax 1990.
  11. Ormerod LP. Analysis of the frequency of drug reactions to antituberculosis drugs. *Thorax*. 1994;49:433-4.
  12. Huchon GJ, Uzzan BE. Pharmacologie des antituberculeux. *Med. Hyg.* 1982;40:1509-20.
  13. Fardet L, Lalande V, Meyohas MC, Frottier J, Meynard JL. Accident immunoallergique grave chez un patient traité quotidiennement depuis deux mois par rifampicine. *Presse Med.* 1999;28:2037-8.
  14. Rekik W. L'allergie aux traitements antituberculeux. Etude rétrospective sur 82 cas. Thèse de doctorat en médecine Tunis 2006.
  15. Patterson R. Diagnosis and treatment of drug allergy. *J Allerg Clin Immunol.* 1998;81:380-8.
  16. Shorr AF, Trotta RF. PZA hypersensitivity. *Chest*. 1996;109:855-6.
  17. Chermiti F. Manifestations d'hypersensibilité à la Rifampicine (à propos de 12 cas). Mémoire de fin d'études du Certificat d'études complémentaires en immunologie et allergologie Tunis 2009.
  18. Fenniche S, Maalej S, Fekih L, Hassene H, Belhabib D, Megdiche ML. Manifestations d'hypersensibilité à la rifampicine. *Presse Med.* 2003;32:1167-69.
  19. Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, Pathare AV, Mohanty D. Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Tuberc Lung Dis.* 1996;77:558-62.
  20. 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;140:1001-6.
  21. Ribic C. and Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. *Allergy.* 2002;57:964-5.
  22. Shaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side effects of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1996;9:2026-30.
  23. Cherif A, Kraoua A, Ouadhour A, Merai S, Ben Mrad S, Tritar F et al. Désensibilisation aux antituberculeux. *Rev Mal Respir.* 2003;20:1S84.
  24. Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, Bielory L. Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampicin. *Chest.* 1990;98:1518-9.
  25. Matz T, Borish LC, Routes JM, Rosenwasser LJ. Oral desensibilisation to rifampicin and ethambutol in mycobacterial disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994;149:815-7.
  26. Kim JH, Kim HB, Kim BS, Hong SJ. Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampicin, and ethambutol. *Allergy.* 2003;58:540-1.