

Les effets indésirables cutanés des médicaments au Maroc : étude prospective

[Cutaneous adverse drug reactions in Morocco: a prospective study]

H. Elkhabbazi¹, R. Benkirane², A. Khadmooui¹, H. Sefiani², A. Qyou¹, A. Mokhtari¹, A. Soulaymani¹, and R. Soulaymani²

¹Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc

²Centre Antipoison et de pharmacovigilance du Maroc à Rabat (CAPM), Maroc

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Cutaneous adverse reactions induced by drugs are common. They occur in 1 to 3% of drugs users. The aim of this study is to determine the frequency of cutaneous adverse drug reactions, describe the clinical aspects of these reactions and determine the scores of imputability relating the possible drug-effect relationship in Morocco. This is a prospective study of cutaneous adverse drug reactions occurring in patients in El Idrissi hospital in Kenitra during the period April 2012-April 2013. The analysis of cause-effect relationships between the drug and the occurrence of clinical and paraclinical effects is conducted by the French causality assessment method with 7 scores from 0 to 6. Among 5137 hospital admissions, 45 patients developed 53 cutaneous adverse drug reactions, which was 1.02%. The average age of the patients was 35.39±0.53 years and the female-male ratio was 1.04%. More than a fifth (22%) of the patients showed toxidermia during their hospitalization and 11% required a prolongation of their period of hospitalization. The beta-lactam antibiotics were responsible for adverse effects in 21.84% of the cases, followed by the anti-tuberculosis drugs with 14.94% of the cases. The most common types of cutaneous adverse reactions were urticaria (21.57%) and skin eruptions (17.87%). The French method of imputability gave the following results: 64.04% of drug-effect relationships had an imputability score of I2, 15.79% a score of I1, 14.91% a score of I3, 3.51% a score of I4 and 1.75% a score of I0. Cutaneous adverse drug reactions must be recognized in advance in order to ensure better surveillance and improve the safety of drugs.

KEYWORDS: Toxidermia, Drug, Imputability, Score, Pharmacovigilance.

RESUME: Les toxidermies sont l'ensemble des effets indésirables à expression cutanée faisant suite à une prise par voie systémique de médicaments.

Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3% des utilisateurs, mais plus de 90% des toxidermies sont bénignes. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont très rares. Le but de ce travail est de déterminer la fréquence des effets indésirables médicamenteux cutanés au sein de l'hôpital Cherif Idrissi, Kénira Maroc de décrire les aspects cliniques de ces effets et définir les scores d'imputabilité pour chaque couple médicament-effet.

Il s'agit d'une étude prospective, basée sur le recueil systématique de tous les effets indésirables médicamenteux cutanés survenus chez les patients consultants ou hospitalisés au niveau des services de l'hôpital ELIDRISSI durant la période allant de 02 avril 2012 au 02 avril 2013. L'analyse de relation de cause à effet entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou para-clinique déterminé, a été établie selon la méthode Française avec 7 scores d'intensité croissante de 0 à 6.

Parmi 5137 admissions, 45 patients ont présentés 53 effets indésirables cutanés, soit une incidence de 0,87%.

L'âge moyen de nos patients était de 35,39± 3,53 ans. Le sex-ratio de 1,04 est équilibré (p> 0,05).

Les patients ayant présenté des toxidermies durant leur hospitalisation sont estimées à 22% des cas dont 11% ont eu une prolongation d'hospitalisation. Quant aux médicaments incriminés, les antibiotiques *bêta-lactamines* sont responsables

d'effet indésirable dans 21,84% des cas, suivis par les antituberculeux avec 14,94% des cas. Les toxidermies observées se rapportant essentiellement aux urticaires (21,57%), et/ou aux éruptions (17,78%).

L'utilisation de la méthode Française montre une imputabilité selon les scores suivants : 64,04% des couples ont un score I₂, 15,79% pour le score I₁ et 14,91% pour le score I₃, 3,51% ont un score d'I₄ et 1,75% ont le score I₀.

Afin d'assurer une meilleure surveillance et de renforcer la sécurité et l'état sanitaire des patients, les toxidermies médicamenteuses doivent être reconnues précocement, tout en identifiant le métabolisme du médicament incriminé.

MOTS-CLEFS: Toxidermies, Médicaments, imputabilité, score, pharmacovigilance.

1 INTRODUCTION

La notion d'effet indésirable est probablement apparue dès l'utilisation des premières thérapeutiques: c'était déjà une des préoccupations d'Hippocrate avec son célèbre *primum non nocere*, toujours d'actualité. Depuis une trentaine d'années, l'évaluation du risque dû aux médicaments s'est développée de façon plus systématique, à travers les systèmes de pharmacovigilance mis en place dans différents pays, dans une perspective de santé publique [1].

Les effets indésirables médicamenteux sont un problème de santé publique, par sa sévérité potentielle. Selon l'OMS, un effet indésirable médicamenteux est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou encore la modification d'une fonction physiologique [2].

En France, les effets indésirables des médicaments affectent 10 % des malades hospitalisés, soit environ un million de malades par an. Les réactions cutanées liées à la prise de médicaments par voie systémique, nommées toxidermies sont parmi les plus fréquentes de ces effets, touchant 2 à 3 % des hospitalisés [3].

Beaucoup de médicaments d'usage courant induisent des toxidermies chez 1 à 3 % des utilisateurs [4].

La majorité sont des réactions aiguës, imprévisibles et survenant avec les doses thérapeutiques usuelles, mais il existe également des effets secondaires pharmacologiques ou toxiques (alopécies des antimétabolites...). Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes (éruptions érythémateuses, urticaires, prurits, photosensibilités...).

En pharmacovigilance, la relation de cause à effet observé entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou para clinique déterminé, selon la méthode française rapportée en 1985 par Bégaud et al., est appelée « imputabilité ». L'imputabilité repose sur des critères répartis en deux groupes : chronologiques (C0, C1, C2, C3) et sémiologiques (S0, S1, S2, S3).

** Les critères chronologiques sont le délai d'apparition de l'effet après administration du médicament, l'évolution de l'effet après l'arrêt ou non du médicament et les résultats du ré-administration éventuelle du médicament.

** Les critères sémiologiques, regroupent les signes et symptômes évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet, les facteurs favorisants (terrain ou situation), les résultats d'exams complémentaires spécifiques fiables et la recherche d'une étiologie non médicamenteuse. [5]

L'exclusivité de cette méthode est que chaque cas est imputé individuellement et que l'imputabilité intrinsèque se fait indépendamment de l'imputabilité extrinsèque (critères bibliographiques).

Au Maroc, très peu d'études ont été menées dans ce sens, et généralement rapportées sur des cas cliniques des toxidermies causés par des classes médicamenteuses déterminées [5].

L'objectif de notre étude prospective menée au centre hospitalier Cherif Idrissi, Kénitra est d'établir le profil clinique des effets indésirables médicamenteux cutanés et de définir les scores d'imputabilité pour chaque couple médicament-effet.

2 PATIENTS ET METHODES

Les données sont recueillies suite à une enquête prospective menée au sein de l'hôpital Cherif Idrissi, Kénitra entre l'avril 2012 et Avril 2013.

La population cible se sont les patients hospitalisés ou consultants les services de Réanimation, Pneumo-physiologie, Médecine, Pédiatrie, Cardiologie, Urgence.

Les patients ayant subi un ou plusieurs effets indésirables médicamenteux cutanés suite à un traitement donné ont été inclus dans le cadre de cette étude à l'exception des cas d'intoxications volontaires médicamenteuses.

Pour chaque observation d'effet indésirable, les analyses concernent :

***Le patient** : âge, sexe, poids, et évolution «lorsque cette dernière donnée n'était pas précisée, l'évolution a été considérée comme inconnue ».

***Les médicaments** ont été classés selon la *Dénomination Commune Internationale* (DCI), elle reprend le nom du ou des composants actifs du médicament. [6]

***Le délai d'apparition** de l'effet en fonction de la date de début du médicament, indication et posologie.

***Les caractéristiques de l'effet indésirable**, ce dernier a été classé selon la classification organe-classe de la terminologie WHO-ART (World health organization- adverse reaction terminology) des effets indésirables des médicaments de l'OMS, qui est un codage rationnel des termes biologiques survenant lors de l'utilisation d'un médicament ou tout autre produit de santé.

Dans notre étude nous avons adopté les termes préconisés « Preferred term » qui sont des termes utilisés pour caractériser les effets indésirables notifiés au système OMS. Ce sont les termes les plus souvent employés à la saisie des données [7]

***L'évolution** est considérée comme inconnue lorsqu'elle est non précisée

***La gravité**, un effet indésirable est considéré comme « grave » s'il entraîne ou prolonge une hospitalisation, s'il met en jeu le pronostic vital, s'il laisse une séquelle ou s'il produit le décès du patient. Toutes ces données ont été recueillies sur une fiche d'enquête.

3 RESULTATS

Durant la période d'étude, 5137 admissions ont été enregistrées au niveau de l'hôpital ELIDRISSI, dont 114 patients ont présentés des effets indésirables médicamenteux. En effet 45 cas ont eu des toxidermies d'origine médicamenteuse, soit une incidence de 0,9 %.

La répartition des patients qui ont présenté des effets indésirables cutanés selon l'âge et le sexe, est illustrée sur les figures 1 et 2:

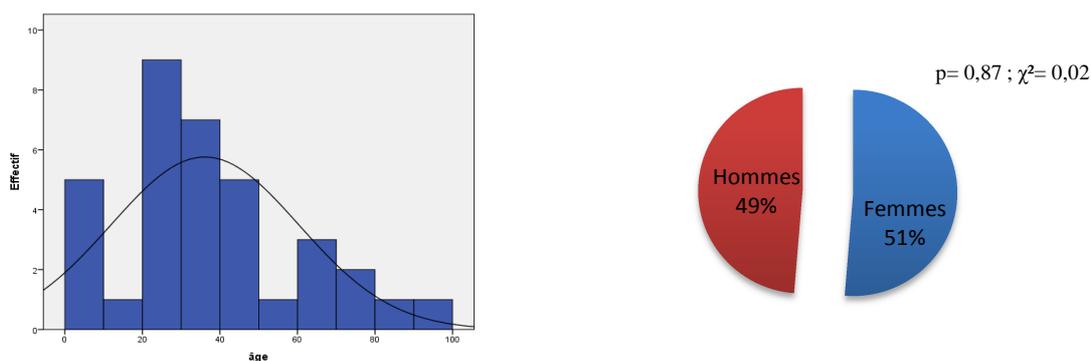


Fig.1. Répartition des cas selon l'âge Fig.2. Répartition des cas selon le sexe

L'âge moyen des patients est de $35,39 \pm 3,53$ ans, avec des extrêmes de 1 an et de 94 ans. Les patients correspondants à la tranche d'âge [20-50]représentent 56 % du cas (Figure 1). Le sex-ratio est équilibré avec 51,3% de femmes et 48,7% d'hommes, ($p=0,87$; $\chi^2=0,02$) (figure 2).

Les classes des médicaments les plus incriminés dans la survenue des effets indésirables médicamenteux cutanés, sont consignées dans le tableau 1.

Tableau 1. Répartition des médicaments les plus incriminés

Les classes thérapeutiques	DCI	Effectifs	%
Antibactériens à Usage Systémique - Betalactamines	Amoxicilline	2	2,30
	Amoxicilline sodium/Acide Clavulanique	11	12,64
	Benzylpenicillin	1	1,15
	Ceftazidime	2	2,30
	Ceftriaxone	2	2,30
	Terbinafine	1	1,15
Total		19	21,84
Antimycobactériens - Antituberculeux	Isoniazide/Ethambutol/Pyrazinamide/Rifampicine	14	16,09
Total		14	16,09
Analgésiques - Autres Analgésiques Et Antipyrétiques	Acide Acétylsalicylique	5	5,75
	Paracétamol	6	6,90
	Nefopam	1	1,15
	Paracétamol/Tramadol hydrochloride	1	1,15
Total		13	14,94
Antiépileptiques	Carbamazepine	2	2,30
	Phenobarbital	2	2,30
	Acide Valproic	1	1,15
Total		5	5,75
Corticoïdes A Usage Systémique - Corticoïdes A Usage Systémique Non Associés	Prednisolone	3	3,45
	Méthylprednisolone	1	1,15
Total		4	4,60
Anti-inflammatoires Et Antirhumatismaux, Non Stéroïdiens	Diclofenac	2	2,30
	Acide Tiaprofenic	1	1,15
Total		3	3,45
Psycholeptiques - Anxiolytiques	Bromazepam	2	2,30
	Clobazam	1	1,15
Total		3	3,45
Autres		26	29,89
Total général		87	100

Les résultats de la répartition des médicaments les plus incriminés tableau 1 de notre échantillon montre que 21,84% sont des *Antibactériens a usage Systémique-Betalactamines (Amoxicilline sodium/Acide Clavulanique Ceftazidime...)*, 16,09 % sont des *antituberculeux (Isoniazide, Ethambutole, Pyrazinamide, Rifampicine)*, 14,94% sont des *Analgésiques et Antipyrétiques (acide Acétylsalicylique, paracétamol...)*.... La répartition des toxidermies en fonction de termes préconisés et d'inclusion est notifiée dans le tableau 2.

Tableau 2. Répartition des Toxidermies

Termes préférés	Termes d'inclusion	Effectifs	%
URTICAIRE	urticaire généralisée	5	9,80
	allergie cutanée (placard rouge)	2	3,92
	urticaire	2	3,92
	éruption prurigineuse urticaire	1	1,96
	éruption urticarienne	1	1,96
Total		11	21,57

ERUPTION	éruption cutanée généralisée	2	3,92
	éruption cutanée	1	1,96
	éruption cutanée généralisée (visage+ MS + MI)	1	1,96
	éruption cutanée du tronc	1	1,96
	éruption vésiculeuse des membres et du tronc	1	1,96
	éruption généralisée prurigineuse	1	1,96
	éruption cutanée diffusé non prurigineuse	1	1,96
Total		8	15,69
PRURIT	prurit généralisé	4	7,84
	prurit	3	5,88
Total		7	13,73
ERUPTION ERYTHEMATEUSE	éruption masculo-papuleuse	2	3,92
	éruption érythémato-squameuse	1	1,96
	éruption érythémato masculo-papuleuse	1	1,96
	érythrodermie	1	1,96
	érythrodermie sèche avec atteinte buccale à type d'érosion	1	1,96
Total		6	11,76
AFFECTION DE LA PEAU	toxidermie	3	5,88
	lésions en cocardes confluent maculo-vésiculo-prurigineuses avec des atteinte des muqueuse (lèvres, conjonctivale, et muqueuse nasale)	1	1,96
	lésions érythémateuse	1	1,96
	lésion érythémateuse généralisées	1	1,96
Total		6	11,76
RASH	rash cutané	2	3,92
	rash maculo-papuleux généralisé	1	1,96
Total		3	5,88
ERUPTION BULLEUSE	éruption cutanée au niveau du visage	1	1,96
	dermatose bulleuse	1	1,96
Total		2	3,92
trouble cutané palpébral	œdème palpébral	2	3,92
Total		2	3,92
ERYTHEME	lésion érythémateuse	1	1,96
Total		1	1,96
ERYTHEME PIGMENTE FIXE	érythème pigmenté fixé du cou et auriculum	1	1,96
Total		1	1,96
ERYTHEME POLYMORPHE	érythème polymorphe majeur	1	1,96
Total		1	1,96
FACE OEDEMA	œdème des yeux et du visage	1	1,96
Total		1	1,96
PHOTOSENSIBILITE	lucite	1	1,96
Total		1	1,96
PUSTULOSE EXANTHEMATIQUE AIGUE	pustulose exanthématique aiguë généralisée	1	1,96
Total		1	1,96
Total Final		51	100

L'analyse de la répartition de la toxidermie dans notre échantillon montre que 21,57% de cas étudiés présentaient des effets indésirables sous forme d'urticaires (urticaire généralisée, placard rouge, éruption prurigineuse urticaire, éruption urticarienne), 15,69% de cas développaient des éruptions (éruption cutanée, éruption généralisée prurigineuse, éruption vésiculeuse) et 13,73 ont révélés des prurits.

L'évaluation du lien causal entre l'événement indésirable et la prise d'un médicament selon la méthode d'imputabilité française, est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau 3. Répartition des scores d'imputabilité française

		Sémiologie			Σ
		S1	S2	S3	
Chronologie	C0	2(I0)	-	-	2
	C1	18(I1)	11(I1)	-	29
	C2	62(I2)	17(I2)	-	79
	C3	4(I3)	-	-	4
Σ		86	28	-	114

Score chronologique : C3 : Chronologie vraisemblable, C2 : Chronologie plausible, C1 : Chronologie douteuse et C0 : Chronologie incompatible

Score sémiologique : S3 : Sémiologie vraisemblable, S2 : Sémiologie plausible et S1 : Sémiologie douteuse

Score d'imputabilité : I4 : Imputabilité très vraisemblable, I3 : Imputabilité vraisemblable, I2 : Imputabilité plausible, I1 : Imputabilité douteuse et I0 : Imputabilité exclue

D'après les résultats mentionnés dans le tableau 3, 54% des couples médicament-effet ont un score I2 dont l'imputabilité est acceptée, 16% ont le score I1 et par la suite l'effet est douteux d'être la conséquence directe de la prise du médicament en question. Toutefois, la vraisemblance a été authentifiée chez 15% (score I3) et 3,51% (I4). En effet, parmi les couples accordés des score I4 on cite Prednisolone- prurit, Vecuronium-lésion érythémateuse généralisées, Isoniazide/Ethambutol/Pyrazinamide/Rifampicine- toxidermie.

4 DISCUSSION

Le travail que nous venons de réaliser décrit les aspects cliniques et épidémiologiques des toxidermies suite à une étude cohorte menée au sein de l'hôpital régional cherif idrissi à kénitra. Au Maroc, Très peu d'études contrôlées ou même ouvertes sont disponibles dans ce domaine de pharmacovigilance.

Le recueil des effets indésirables des médicaments (EIM) est réalisé d'une manière systématique quotidienne basé sur la déclaration spontanée et volontaire des professionnels de la santé de l'hôpital régional cherif idrissi. Mais Il reste cependant possible que d'autres (EIM) soient passés inaperçu en raison de la difficulté de distinguer certaines toxidermies d'une pathologie intercurrente, ou bien de la méconnaissance de certains (EIM).

Durant cette période d'étude, 45 effets indésirables cutanés ont été notifiés au sein des différents services de l'hôpital, et validés par le centre national de pharmacovigilance à Rabat. Ceci représente une incidence de 0,9%. En France, une analyse rétrospective des observations rapportées au système national de pharmacovigilance portant sur une période de trois ans (2008-2010) a révélé une incidence élevée estimée en moyenne à 1 cas pour 2000 nouveaux patients traités, des toxidermies graves à l'allopurinol (incluant syndromes de Lyell, de Stevens-Johnson et DRESS) survenant le plus souvent au cours des deux premiers mois du traitement, avec parfois une issue fatale [8] .

La variation des résultats peut être expliquée par la difficulté de distinguer entre les affections cutanées d'autres causes, et les toxidermies dus aux médicaments qui sont dans leur très grande majorité se manifestent par des signes cutanés non spécifiques. 61 cas de toxidermies ont été déclarés suit à une étude descriptive longitudinale prospective du 1er juillet 2005 au 31 aout 2006 au Mali, incluant des patients avec une lésion cutanéomuqueuse contemporaine à une prise de médicaments [9]

Nos données ont montré que toutes les tranches d'âge ont été touchées avec une prédominance des patients ayant un âge compris entre 20 et 50 ans, avec une moyenne d'âge de 35,39±3,53 ans. Le sex-ratio (F/H) est de 1,14 en faveur de sexe féminin, ce qui est concordant avec l'étude de *Amel Mebazaa et al* [10].

La classe médicamenteuse la plus incriminé est celle des antibactériens *bêta-lactamines* (21,84%). En effet nos résultats sont similaires à ceux décrits par [11], [12], [13], ceci s'explique par le fait que les *bêtalactamines* sont les plus prescrits. Suivis par les *antituberculeux* (16,09%). Toute fois plusieurs facteurs peuvent expliquer la survenue des effets indésirables

cutanés a cause de la prise des antituberculeux tels que l'âge des patients et le sexe. Par ailleurs, le sexe féminin semblerait le plus touché que le sexe masculin ainsi la voie parentérale peut entraîner des allergies sévères que la voie orale [14], [15], [16]

Parmi les effets indésirables les plus observés de toxidermie, 37,26% sont généralement des urticaires ou des éruptions, ceci concorde avec les travaux menés par [4].

La relation de cause à effet entre la survenue de l'effet indésirable et la prise du médicament, ou imputabilité intrinsèque s'appuie sur l'analyse de critères chronologiques (67,29% C2, 27,10% C1) et sémiologiques (72,28% S1, 27,72% S2). Dans 80 % des observations analysées, l'imputabilité était faible (15,8 % I1, 64,05% I2), et dans 20% elle était plus au moins forte (14,9 % I3, 3,4% I3), ceci peut être justifié par le fait que la sémiologie de certains cas reste douteuse, car les diagnostics différentiels n'ont pas été éliminés. D'autres causes non médicamenteuses sont possibles, malgré un délai d'apparition compatible et une évolution suggestive.

Concernant l'imputabilité extrinsèque, la grande majorité des effets indésirables médicamenteux cutanés rapportés dans notre étude sont des effets notoires décrits dans la littérature.

5 CONCLUSION

Dans cette étude, les toxidermies sont responsables de 22% d'hospitalisation au sein de l'hôpital ELIDRISSI, ce qui n'est pas un problème mineur. D'où l'intérêt d'une meilleure maîtrise des prescriptions et d'un bon examen clinique lors des suivis des malades sous traitement. Ces effets indésirables médicamenteux méritent une attention particulière car un retard de leur prise en charge ou leur méconnaissance peut être fatale.

REFERENCES

- [1] F. Haramburu, G. Miremont-Salame, K. Macquin, " *Effets indésirables des médicaments : définitions et imputabilité* ", Rev Rhum [E'd Fr]; 69 : 346-8, 2002.
- [2] Directive 2000/38/CE. Journal Officiel des Communautés européennes du 10.06.2000
- [3] G. Veyrac, P. Jolliet, " *Drug-induced urticaria and imputability* ", Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 46, 283-287, 2006
- [4] A. Dermatol Venereol, " *Introgénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses* ", 132:7S160-7S166, 2005
- [5] Y. Arimone, I. Bidault, J. Dutertre, M. Gerardin, C. Guy, F. Haramburu, D. Hillaire-Buys, C. Meglio, C. Penfornis, H. Theophile Et M. Valnet-Rabier, " *Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* ", Volume 66, Numéro 6, Novembre-Décembre 2011
- [6] S. Kopp-Kubel, " *Dénominations communes internationales (DCI) pour les substances pharmaceutiques* ", Bulletin de l'organisation mondiale de la Santé, 73 (4): 425-429, 1995
- [7] Instructions Assurance qualité des annonces d'EI Ident. QM: MU101_20_001f_AA / V02 / rw, beg, sto / pca / 14.09.12
- [8] *Modalités de prescription des anticoagulants et connaissance des patients de leur traitement, Afssaps- janvier 2004*].
- [9] H. Konaré, L. Cissé, A. Oumar, S. Idrissa, S. Maiga, S. Dao, A. Rhaly, A. Tounkara " *Toxidermie Medicamenteuse En Milieu Hospitalier A Bamako* ". Mali Medical, 2012
- [10] A. Mebazaa, R. Kort, A. Zaiem, D. Elleuch, H. Moula, R. Cheikhrouhou, S. Trojjet, M. Mokni, A. Ben Osman, R. Daghfous " *La pustulose exanthématique aiguë généralisée : Etude de 22 cas* ". La tunisie Medicale; Vol 88 (n°012) : 910-915, - 2010
- [11] C. Ponvert, P. Scheinmann, " *Bêtalactamines : réactions allergiques et pseudoallergiques* " journal de pédiatrie et de puériculture 17, 65-74, 2004.
- [12] WC. Tan, CK. Ong, SC. Kang, MA. Razak " *Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drugs* ". Med J Malaysia, 62:143-6, 2007.
- [13] O. Boudghene Stamboulib, B. Dahmanib, A. Belbachira, " *Réactions cutanées aux médicaments : expérience du service de dermatologie du CHU de Tlemcen (Algérie) de la période allant de 1981 à 2004* "
- [14] LP. Ormerod, N.Horsfield " *Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment* ". Tuberc Lung Dis; 77: 7-42.5, 1996.
- [15] L. Fekih, S. Fenniche, L. Boussoffara, H. Hassene, H. Abdelghaffar. " *Manifestations d'hypersensibilité aux antituberculeux* ". Rev Mal Respir; 27:673-8, 2010
- [16] H. Moubachir, I. Id Ahmed, J.E. Bourkadi, G. Iraqi " *Un effet immuno-allergique rare et grave du traitement antituberculeux : la neutropénie au pyrazinamide* ", 53 (2013) 533 536, 2012.