



Centre d'Études Doctorales des Sciences de la Vie et de la Santé

ANNÉE: 2019

THÈSE N°: 17/18 CSVS

**Stratégies thérapeutiques du traitement de la tuberculose pulmonaire et la tuberculose résistante chez la population marocaine (région Rabat-Salé-Kénitra)**

Équipe de recherche de **Pharmacoépidémiologie et Pharmacoéconomie**

Thèse présentée et soutenue publiquement le : 18/12/2019

Par

**Mlle Mariam EL HAMDOUNI**

Pour obtenir le grade de :

**Doctorat**

Spécialité: **Sciences du médicament**

**JURY**

**Pr Mohammed HASSAR**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Pr Yahia CHERRAH**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Pr Samir AHID**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Pr. Jamal Eddine BOURKADI**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Pr Jouda BENAMOR**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Pr Samira SERRAGUI**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Pr Mounia SERRAJ**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès*

**Pr Redouane ABOUQAL**

*Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

**Président**

**Directeur de Thèse**

**Co-encadrant**

**Examineur**

**Examinatrice**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

**Rapporteur**

# *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à tous ceux qui, par leur soutien et leur compréhension ont permis sa réalisation...*

***À la mémoire de mon père,***

*Sans votre amour et votre soutien, je ne serai jamais arrivé là où je suis aujourd'hui, tu demeures toujours présent à nos esprits. Tellement tu me manques ce jour-là. Ce travail est le fruit de ton sacrifice consenti pour mon éducation et ma formation. Je t'aime. Aucune dédicace ne pourra traduire mon profond amour et gratitude pour tout l'amour et l'affection que tu m'as offerts. Que le paradis soit votre céleste demeure.*

***À ma mère,***

*Présente toujours à mes côtés, pour ces longues années de soutien inconditionnel, pour ta confiance permanente. Pour tous les sacrifices et les encouragements qu'ils ont consentis pour moi. J'en suis conscient et très reconnaissante.*

***À mes sœurs et frères, neveux et nièces,***

*À mes soeurs Zineb, Imane et Somaya. A mes frères Zouhair, Mahmoud et Omar. A mes neveux Walid, Mehdi et Abdellah. A mes nièces, Hiba et Sofia, tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude, mon amour, mon respect et ma reconnaissance. Qu'Allah nous garde toujours réunis.*

***À toute ma famille,*** veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

***À mes amies,*** particulièrement Sanae, Ouiam et Fouzia, et à tous ceux qui me sont chers,

*À toutes les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai omis de citer.*

# Remerciements

*J'exprime toute ma gratitude aux membres du jury qui ont bien voulu accepter de juger ce travail.*

***Au Professeur Yahia CHERRAH,***

*Je ne saurai pas les mots à exprimer mon admiration pour vos qualités humaines, votre compétence et votre rigueur scientifique. Veuillez trouver dans ce travail l'assurance de mon profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.*

***Au Professeur Samir AHID,***

*Mes remerciements et toute ma reconnaissance vont à mon professeur Samir AHID qui a suivi mes travaux de thèse et guidé le déroulement de ce travail en me faisant confiance et en me laissant une grande liberté d'initiative. J'ai toujours apprécié ses conseils et ses critiques judicieux.*

***Au Professeur Mohammed Hassar,***

*Mes remerciements et toute ma reconnaissance vont à notre grand maître le professeur Mohammed HASSAR pour l'intérêt qu'il a bien voulu accorder à tous mes travaux. Merci de me faire l'honneur et le plaisir de présider le jury de cette thèse. Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de mes remerciements les plus sincères.*

***Au Professeur Jamal eddine Bourkadi,***

*Un très grand honneur de collaborer avec un Professeur et Médecin spécialiste de Pneumologie. Vous trouvez ici mes vifs remerciements pour le temps que vous m'a consacré et l'excellence de vos conseils et idées qui m'ont considérablement aidé et guidé dans ma réflexion.*

***Au Professeur Jouda Benamor,***

*Je décerne une mention spéciale au Professeur Jouda BENAMOR, qui a manifesté de l'intérêt à cette thématique.*

***Au professeur Jamal TAOUFIK,***

*Directeur du Centre d'études doctorales des sciences de la vie et de la santé à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et mon grand respect.*

*Je tiens également à exprimer ma très grande reconnaissance aux professeurs **Redouane ABOUQAL**, **Samira SERRAGUI** et **Mounia SERRAJ** qui ont manifesté de l'intérêt à mon sujet et ont aimablement accepté de juger cette thèse et d'en être les rapporteurs, heureuse de les voir siéger à ce jury. Qu'ils veuillent bien accepter l'assurance de mon respect.*

*Je décerne une mention spéciale à messieurs les **Directeurs régionaux** et les **Délégués de la santé de la région de Rabat-Salé-Kénitra** et le **professeur Abid**, qui ont manifesté de l'intérêt à cette thématique. C'est suite à leurs accords que j'ai pu accéder aux services de pneumologie des centres de santé, des centres de diagnostic et du traitement des maladies respiratoires et de l'HMIMV.*

*Je remercie également tous mes professeurs ayant participé de près ou de loin à ma formation.*

*À mes collègues et amis, membres de l'hôpital My youssef, l'HMIMV, les centres de santé et CDTMR de Rabat, Salé, Kénitra, Temara, Khémisset, Sidi Kacem, Sidi slimane, Souk larbaa et Belksiri qui m'ont soutenue et encouragée.*

*Merci à Mme **Khadija HERRAT**. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et mon grand respect.*

# Sommaire

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE D'ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>12</b>
<b>ملخص.....</b>	<b>13</b>
<b>Introduction et objectifs.....</b>	<b>14</b>
<b>Chapitre 1: Épidémiologie, diagnostic et traitement de la tuberculose.....</b>	<b>17</b>
1. Histoire naturelle de la tuberculose.....	18
1.1. Agent causal.....	18
1.2. Transmission de l'infection.....	18
1.3. Localisations de la tuberculose.....	19
1.4. Résistance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> aux antituberculeux.....	21
2. Épidémiologie de la tuberculose et la résistance aux antituberculeux.....	22
2.1. Épidémiologie de la tuberculose dans le monde.....	22
2.2. Épidémiologie de la tuberculose au Maroc.....	24
2.3. Épidémiologie de la résistance aux antituberculeux dans le monde.....	26
2.4. Épidémiologie de la résistance aux antituberculeux au Maroc.....	26
2.5. Facteurs de risque.....	27
2.6. Système de surveillance épidémiologique de la tuberculose.....	28
3. Diagnostic de la tuberculose.....	30
3.1. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire.....	30
3.2. Diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires.....	32
3.3. Diagnostic de la résistance aux médicaments antituberculeux.....	34
4. Évolution et pronostic.....	35
5. Prise en charge thérapeutique.....	36
5.1. Catégories des cas.....	36
5.2. Médicaments antituberculeux.....	37
5.2.1. Antituberculeux de première ligne.....	37
5.2.2. Antituberculeux de seconde ligne.....	37

5.3. Traitement de la tuberculose à bacilles sensibles.....	37
5.4. Traitement de la tuberculose à bacilles résistants.....	41
5.5. Surveillance du traitement.....	42
5.6. Observance du traitement.....	43
6. Principaux effets indésirables des médicaments antituberculeux.....	43
6.1. Effets indésirables hépatiques.....	44
6.2. Effets indésirables neuropsychiatriques.....	44
6.3. Effets indésirables digestifs.....	44
6.4. Effets indésirables cutanés.....	45
6.5. Effets indésirables articulaires.....	45
6.6. Réactions immunoallergiques.....	45
6.7. Effets indésirables oculaires.....	45
6.8. Interactions médicamenteuses.....	45
6.9. Prise en charge des effets indésirables des antituberculeux.....	46
6.10. Étude d'imputabilité.....	47
6.10.1. Définition.....	47
6.10.2. Méthodes d'imputabilités.....	47
6.10.2.1. Méthode Française d'imputabilité réactualisée.....	48
6.10.2.2. Méthode d'imputabilité de l'OMS.....	49
6.10.2.3. Méthode Naranjo.....	51
<b>Chapitre 2: Pharmaco-épidémiologie des antituberculeux.....</b>	<b>52</b>
1. Évaluation pharmaco-épidémiologique.....	53
1.1. Définition.....	53
1.2. Champs d'application de la pharmaco-épidémiologie.....	54
1.3. Sources de données en pharmaco-épidémiologie.....	55
1.4. Principes méthodologiques des études de pharmaco-épidémiologie.....	59
1.5. Études cliniques.....	60
1.5.4. Études marocaines.....	63
<b>Chapitre 3: Incidence des effets indésirables des antituberculeux de première ligne.....</b>	<b>65</b>
1. Introduction.....	66
2. Matériels & Méthodes.....	67
3. Résultats.....	70
4. Discussion.....	75

5. Conclusion.....	77
<b>Chapitre 4 : Évolution des patients atteints de la tuberculose résistante à la région de Rabat-Salé-Kénitra: étude prospective multicentrique.....</b>	<b>78</b>
1. Introduction.....	79
2. Matériels & Méthodes.....	79
3. Résultats.....	82
4. Discussion.....	87
5. Conclusion.....	89
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>90</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>93</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>107</b>
<b>Publications.....</b>	<b>126</b>
<b>Titres et travaux scientifiques .....</b>	<b>144</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>149</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>151</b>
<b>ملخص.....</b>	<b>153</b>

# Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Estimation du nombre absolu de cas de tuberculose et de décès (en millions par an), 2000-2018.....	23
<b>Figure 2:</b> Taux d'incidence estimé de la tuberculose en 2018.....	23
<b>Figure 3:</b> Évolution de l'incidence de la TB au Maroc (2000-2018).....	24
<b>Figure 4:</b> Distribution des cas de TB par âge et par sexe au Maroc-2018.....	26
<b>Figure 5:</b> Incidences régionales de la tuberculose notifiées en 2018 au Maroc.....	26
<b>Figure 6:</b> Pourcentage des nouveaux cas avec MDR, RR-TB en 2018 dans le monde.....	26



# Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Clinique et diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires de l'adulte.....	34
<b>Tableau 2 :</b> Posologie des médicaments antituberculeux standard.....	40
<b>Tableau 3 :</b> Formes galéniques et dosages des antituberculeux présents au Maroc.....	40
<b>Tableau 4 :</b> Classification des antituberculeux indiqués dans le traitement de la TB MDR-RR .....	41
<b>Tableau 5 :</b> Interactions médicamenteuses des principaux antituberculeux.....	46
<b>Tableau 6 :</b> Combinaison des critères de la méthode de l'OMS.....	51
<b>Tableau 7 :</b> Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients TB dans la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.....	70
<b>Tableau 8:</b> Incidence et gravité d'effets indésirables des antituberculeux selon les grades de toxicité de l'OMS.....	71
<b>Tableau 9:</b> Imputabilité des types des effets indésirables des antituberculeux.....	72
<b>Tableau 10:</b> Évolution du traitement de la tuberculose pulmonaire dans les différents centres de la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.....	75
<b>Tableau 11:</b> Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints de TB-R dans la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.....	83
<b>Tableau 12:</b> Évolution du traitement par type de résistance des patients atteints de la TB-R dans la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.....	85
<b>Tableau 13:</b> Évolution du traitement des patients atteints de la TB-R dans les différents centres de la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.....	85
<b>Tableau 14:</b> Facteurs associés au traitement non réussi de la TB-R: analyse univariée et multivariée.....	87

# Liste des abréviations

ATB: Antibiogramme  
BAAR: Acido-alcool résistants  
BK: Bacille de Koch  
CDTMR: Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires  
CT: Scan thoracique  
DOTS: Directly Observed Treatment Short course  
ED: Examen microscopique direct  
EIM: Effet indésirable  
ETB: Éthambutol  
M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis  
ID: Intradermo-réaction  
INH: Isoniazide  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
PCR: Polymerase chain reaction  
PNLAT: Programme marocain de lutte contre la tuberculose  
PZA: Pyrazinamide  
RIF: Rifampicine  
RR-TB: Résistance à la rifampicine  
RX: Radiographie du thorax  
TB: Tuberculose  
TB/MDR: Multidrug-resistant TB  
TB-MR: Tuberculose multi-résistante  
TB-R: tuberculose résistante  
TB/XDR: Extensively drug-resistant TB  
TPM<sub>0</sub>: Tuberculose pulmonaire à microscopie négative  
VIH : Virus d'immunodéficience humaine

## RÉSUMÉ

Le traitement de la tuberculose provoque des réactions indésirables qui sont extrêmement variables et certaines sont potentiellement graves.

Le but de ce travail était d'évaluer l'incidence des effets indésirables causés par les antituberculeux de première ligne et d'étudier l'évolution du traitement de la tuberculose pharmaco sensible et la tuberculose résistante. Pour atteindre ces objectifs, nous avons effectué une étude de cohorte prospective et multicentrique menée sur une période de vingt-quatre mois. Cette étude a été menée dans tous les centres traitant la tuberculose et situés dans la région de Rabat-Salé-Kénitra. Les patients inclus ont été nouvellement diagnostiqués pour la tuberculose pharmaco sensible et la tuberculose résistante. Le traitement antituberculeux faisait appel à plusieurs antituberculeux de première et de deuxième ligne connus pour leur toxicité élevée. Sur un nombre total de 2532 patients traités pour la tuberculose pharmaco sensible, on a recensé 445 événements indésirables au total chez 254 patients (10.0%). Trente et un patients (12.2%) ont interrompu le traitement de la tuberculose à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables observés au cours de la période du traitement antituberculeux ont été de types : gastro-intestinaux (n = 187), cutanés (n = 93), hépatiques (n = 50), articulaires (n = 29) immunoallergiques (n = 27), neuropsychiatriques (n = 17) et oculaires (n = 2). Les résultats du traitement des patients atteints de la tuberculose pulmonaire étaient 2004 patients (79.1%) avec un traitement réussi et 362 (14.3%) de perdus de vue. Parmi 101 cas diagnostiqués pour la tuberculose résistante, on notait un taux de succès thérapeutique de 53.5 % et 35 cas de perdus de vue (34.6%). Nous pouvons conclure que l'incidence des effets indésirables liés aux antituberculeux de première ligne administrés pour le traitement de la tuberculose pharmaco sensible était élevé ; la survenue des effets indésirables était associée à une morbidité importante. Un nombre important de patients ont abandonné leur traitement, ce qui constitue un problème majeur de santé publique.

**Mots clés :** Tuberculose, antituberculeux, effet indésirable, tuberculose résistante, résultat du traitement, pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, Maroc.

## **Abstract**

The treatment of tuberculosis causes adverse reactions that are extremely variable and some are potentially serious. The aim of this study was to determine the incidence of adverse reactions caused by first line antituberculosis drugs and to evaluate pulmonary tuberculosis and resistant tuberculosis treatment. To achieve these objectives, we conducted a prospective multicentric cohort study for a period of 24 months. The study was carried out in all centers located in the Rabat-Salé- Kénitra region of Morocco where tuberculosis is treated. Included patients were newly diagnosed for pulmonary tuberculosis and resistant tuberculosis. Antituberculosis treatment used several first and second line antituberculosis drugs known for their high toxicity. Among a total number of 2532 patients treated for pulmonary tuberculosis, there were a total of 445 adverse reactions in 254 patients (10.0%). Thirty one patients (12.2%) discontinued tuberculosis treatment due to adverse reactions. Adverse reactions observed during the period of Tuberculosis treatment were of types: gastrointestinal (n = 187), cutaneous (n = 93), hepatic (n = 50), articular (n = 29) immunoallergic (n = 27), neuropsychiatric (n = 17) and ocular (n = 2). The treatment outcomes of TB patients were 2004 patients (79.1%) with successful treatment and 362 (14.3%) lost to follow-up. Among 101 cases diagnosed for resistant tuberculosis, there was a success rate of 53.5% and 35 patients were lost to follow up (34.6%). We can conclude that the incidence of adverse reactions caused by first line antituberculosis drugs administered for the treatment of pulmonary tuberculosis was high; the occurrence of adverse reactions was associated with significant morbidity. A significant number of patients abandoned their treatment. These dropouts are a serious public health hazard that needs to be addressed urgently.

**Keywords:** Tuberculosis, antituberculosis drugs, adverse reaction, resistant tuberculosis, treatment outcomes, pharmacoepidemiology, pharmacovigilance, Morocco.

## ملخص

يسبب علاج مرض السل أعراضا جانبية متعددة ومتغيرة الخطورة. يكون الهدف من هذه الدراسة هو تقييم حدوث الأعراض الجانبية الناجمة عن استعمال أدوية الخط الأول المضادة للسل ودراسة تطور علاج مرض السل والسل المقاوم.

لتحقيق هذه الأهداف، أجرينا دراسة كورط مستقبلية متعددة المراكز على مدار 24 شهر في جميع المراكز التي تعالج مرض السل وتقع في جهة الرباط سلا القنيطرة. تم إدراج المرضى حديثي التشخيص لمرض السل والسل المقاوم في هاته الدراسة. تستخدم عدة أدوية في علاج مرض السل وهي أدوية الخط الأول والثاني، المعروفة بسميتها العالية.

من بين مجموعة تتكون من 2532 مريض عولجوا من مرض السل الرئوي، كان هناك 445 من الأعراض الجانبية عند 254 مريض (10.0٪) مع توقيف 31 مريض (12.2٪) عن علاج السل بسبب الأعراض الجانبية. كان نوع الأعراض الجانبية التي لوحظت خلال فترة علاج السل كالتالي: الجهاز الهضمي (187 حالة)، جلدية (93 حالة)، كبدية (50 حالة)، مفصليّة (29 حالة)، مناعية حساسية (27 حالة)، عصبية نفسية (17 حالة) و بصرية (حالتان). كانت نتائج علاج مرضى السل الرئوي علاجاً ناجحاً بالنسبة لـ 2004 مريض (79.1٪) وفقد المتابعة بالنسبة لـ 362 مريض (14.3٪). من بين 101 حالة تم تشخيصها بمرض السل المقاوم، بلغت نسبة نجاح العلاج 53.5٪ و 35 حالة أهملت متابعة العلاج (34.6٪).

يمكن أن نستنتج أن نسبة حدوث الأعراض الجانبية لأدوية الخط الأول المضادة للسل مرتفعة، ترتبط حدوث الأعراض الجانبية للأدوية المضادة للسل باعتلال كبير. لقد تولى عدد كبير من المرضى عن علاجهم، مما يشكل مشكلة صحية كبرى و التي يجب حلها في القريب العاجل.

**كلمات البحث:** السل، الأدوية المضادة للسل، الأعراض الجانبية، السل المقاوم، نتائج العلاج، الوبائيات الدوائية، اليقظة الدوائية، المغرب.

# **Introduction et objectifs**

## Introduction et objectifs

La tuberculose représente un problème de santé publique mondial majeur. Elle est causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* qui affecte principalement les poumons. Environ un quart de la population mondiale est porteuse d'une tuberculose latente, ce qui signifie que ces personnes ont été infectées par le bacille tuberculeux mais ne sont pas (encore) malades et ne peuvent pas transmettre la maladie. En 2018, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait 10.0 millions de personnes atteintes de TB, un nombre qui a été relativement stable au cours des dernières années. Le nombre de décès dus à la tuberculose chez les personnes séronégatives pour le VIH était 1.2 million et 251 000 décès parmi les personnes séropositives (1). La plupart des cas de tuberculose en 2018 étaient en Asie du Sud-Est (44%), Afrique (24%), Pacifique occidental (18%), avec des pourcentages plus faibles en Méditerranée orientale (8%), l'Amérique (3%) et l'Europe (3%). Toutefois, les deux tiers des cas ont été recensés dans huit pays: l'Inde (27 %), la Chine (9 %), l'Indonésie (8 %), les Philippines (6 %), le Pakistan (6 %), le Nigéria (4 %), le Bangladesh (4%) et l'Afrique du Sud (3 %).

Le Maroc est l'un des pays qui ont une prévalence intermédiaire de tuberculose. En 2018, une prévalence de 30977 cas de tuberculose a été déclarée avec un nombre de décès qui peut atteindre 2900 cas (2).

Même si la tuberculose est une maladie curable dans la majorité des cas, elle représente la dixième cause de décès dans le monde et en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire. En utilisant des associations de médicaments: isoniazide (INH), rifampicine (RIF), éthambutol (ETB) et pyrazinamide (PZA), plus de 90% des patients qui ont une tuberculose sensible aux antituberculeux peuvent être guéris en six mois (3).

La tuberculose résistante (TB-R) qui est causée par l'usage inadapté et par l'arrêt prématuré du traitement représente une crise de santé publique. En 2018, il était estimé que demi million cas étaient résistants à la rifampicine (RR-TB), dont 78% sont aussi des tuberculoses multi-résistantes (résistantes à l'isoniazide et la rifampicine, TB-MR, en anglais:« MDR-TB »). 3.4% des nouveaux cas de tuberculose et 18% des cas antérieurement traités étaient des cas de tuberculose multi-résistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR). Les cas TB-MR /RR-TB étaient concentrés en Inde (27%), en Chine (14%) et dans la Fédération de Russie (9%).

Il est estimé que près de 8.5% des cas MDR étaient des cas de tuberculose à bacilles ultra-résistants (XDR-TB), c'est-à-dire MDR et résistants aux fluoroquinolones et à un antibiotique injectable de seconde ligne (1, 174).

Au Maroc, en 2018, 530 patients ont développé des tuberculoses multi-résistantes (TB-MR), et tuberculose résistante à la rifampicine (TB-RR). La prévalence de TB-MR est de 1% pour les nouveaux cas et 10% pour les cas déjà traités pour TB (2).

Le traitement de TB-R exige une longue période d'administration de plusieurs médicaments antituberculeux de deuxième ligne moins efficaces, connus pour leur toxicité et leur coût élevé. Ceci peut aboutir souvent à des résultats médiocres ou non réussis du traitement (4).

Pour lutter contre la tuberculose, le Maroc met en œuvre un Plan Stratégique National 2018-2021, parfaitement articulé avec l'initiative mondiale de l'OMS 2016-2035 pour mettre fin à la tuberculose. Dans ce plan, figurent notamment une réduction de 90 % du nombre de décès et une réduction de 80 % de l'incidence de la tuberculose (nouveaux cas par an) d'ici à 2030, par rapport à 2015. Ce Plan Stratégique apporte une attention particulière à l'intégration de l'ensemble des partenaires gouvernementaux et non gouvernementaux dans le cadre d'une approche multisectorielle et pluridisciplinaire globale (2).

Le traitement de la tuberculose provoque des réactions indésirables aux médicaments (EIM) qui sont extrêmement variables et certains sont potentiellement graves à type d'hépatite, d'insuffisance rénale, de réactions cutanées et hématologiques. Les effets indésirables mineurs sont traités symptomatiquement. En revanche, en présence d'effets indésirables graves, il convient d'arrêter transitoirement ou définitivement l'antituberculeux ou les antituberculeux responsables de cet effet (3).

Le premier but de cette étude était d'évaluer l'incidence des effets indésirables causés par les médicaments antituberculeux de première ligne et de déterminer l'évolution du traitement de la tuberculose pulmonaire. Le deuxième but était de déterminer l'évolution des patients atteints de la tuberculose résistante et les facteurs associés aux résultats médiocres ou non réussis du traitement des patients atteints de TB-R.



## **Chapitre 1:**

# **Épidémiologie, diagnostic et traitement de la tuberculose**

# Chapitre 1: Épidémiologie, diagnostic et traitement de la tuberculose

## 1. Histoire naturelle de la tuberculose

### 1.1. Agent causal

La tuberculose est causée par un micro-organisme aérobie à croissance lente de la famille des mycobactériacées. Chez l'homme comme chez l'animal, on distingue des formes pathogènes, et des formes non pathogènes. Chez l'être humain, le *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) est la mycobactérie qui est le plus souvent à l'origine de la tuberculose. Les mycobactéries sont des bacilles acido-alcool résistants (BAAR) et sont nommés ainsi du fait de la technique de coloration utilisée pour l'examen microscopique des tissus ou crachats (coloration de Ziehl-Neelsen). Parmi les mycobactéries du complexe tuberculosis figurent, outre le *M. tuberculosis*, les espèces *M. bovis*, *M. africanum*, ainsi que les très rares espèces que sont *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* et *M. pinnipedii* (5).

### 1.2. Transmission de l'infection

La tuberculose peut atteindre tous les organes, mais presque la forme pulmonaire peut être contagieuse. La tuberculose est transmise par voie aérogène, d'une personne atteinte de tuberculose pulmonaire à une personne saine par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées expulsées lors de la toux et les éternuements. Les gouttelettes, de taille minuscule, sèchent rapidement et peuvent rester en suspension dans l'air, sous forme de particules pendant plusieurs heures, en conservant leur infectiosité. Les particules au moins de 10 microns de diamètre peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires, les autres gouttelettes sont arrêtés au niveau des voies respiratoires supérieurs et évacués par le tapis muco-ciliaire. Le risque de transmission dépend de la concentration des mycobactéries dans l'air ambiant, de la virulence des micro-organismes, de la durée d'exposition, de la prédisposition de la personne en contact et en particulier de l'état de son système immunitaire (3).

### **1.3. Localisations de la tuberculose**

#### **1.3.1. Déroulement de l'infection**

##### **1.3.1.1. La primo-infection tuberculeuse**

Elle correspond au premier contact de l'organisme avec la bactérie. La contamination se fait par voie aérienne par inhalation de microgouttelettes contenant les bactéries présentes dans les sécrétions respiratoires des patients infectés. La multiplication de la bactérie entraîne une réponse immunitaire et une nécrose caséuse (défense de l'organisme destinée à empêcher le développement des bactéries et à favoriser leur destruction). La primo-infection tuberculeuse est asymptomatique sur le plan clinique (6, 7).

##### **1.3.1.2. La tuberculose pulmonaire**

En l'absence de déficit immunitaire connu, environ 5 à 10% des patients atteints d'infection tuberculeuse latente développeront une tuberculose maladie, majoritairement au cours des deux années qui suivent le contagé. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente. Le diagnostic est suspecté devant des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement) associés à des signes respiratoires (toux prolongée, hémoptysies). La tuberculose peut atteindre d'autres organes (tuberculose extra-pulmonaire) (6).

##### **1.3.1.3. La tuberculose extra-pulmonaire**

Les principales formes de la tuberculose extra-pulmonaire sont:

#### **Tuberculose miliaire**

La tuberculose miliaire apparaît lorsqu'une lésion tuberculeuse s'érode dans un vaisseau sanguin, disséminant des millions de bacilles tuberculeux dans le flux sanguin et dans l'organisme. Une diffusion massive incontrôlée peut se produire lors de la primo-infection ou après la réactivation d'un foyer latent. Les poumons et la moelle osseuse sont le plus souvent touchés, bien que d'autres organes puissent être atteints. Les symptômes comprennent : fièvre, frissons, asthénie, sensation de malaise et souvent dyspnée évolutive.

### **Tuberculose ganglionnaire**

Les ganglions cervicaux tuberculeux sont la manifestation la plus fréquente de la tuberculose extra-pulmonaire. Le diagnostic de tuberculose ganglionnaire repose sur la ponction voire la biopsie (prélèvement) du ganglion en question.

### **Tuberculose pleurale**

La tuberculose pleurale, due en général à l'extension directe d'un foyer pulmonaire et plus rarement à une dissémination par voie sanguine. Le diagnostic bactériologique est difficile à poser et repose le plus souvent sur l'examen de la biopsie pleurale.

### **Tuberculose digestive**

La localisation peut être intestinale, hépatique et péritonéale. Les manifestations cliniques peuvent se résumer à une ascite, une sténose du grêle et des troubles du transit. Le diagnostic est souvent histologique.

### **Tuberculose ostéoarticulaire**

Les articulations portantes sont le plus souvent atteintes, mais les os du poignet, de la main et du coude peuvent également être atteints. Le mal de Pott est une infection spinale, qui débute dans un corps vertébral et s'étend souvent aux vertèbres adjacentes, avec rétrécissement de l'espace discal entre elles. Les symptômes comprennent une douleur évolutive ou continue dans les os atteints et une arthrite chronique ou subaiguë.

### **Péricardite tuberculeuse**

L'infection péricardique peut se développer à partir de foyers situés dans les ganglions médiastinaux ou à partir d'une tuberculose pleurale. Les patients peuvent présenter un frottement péricardique, une douleur pleurale et thoracique localisée ou une fièvre. La culture du liquide et la biopsie péricardique confirment le diagnostic.

## **Méningite tuberculeuse**

La méningite est la forme la plus grave de tuberculose, avec une morbidité et une mortalité élevées. Les symptômes sont une fébricule, une céphalée persistante, des nausées, une somnolence, et peuvent avoir pour conséquence des séquelles neurologiques irréversibles.

## **Tuberculose génito-urinaire**

La tuberculose génito-urinaire s'accompagne d'une pyurie stérile à l'examen bactériologique de routine ou d'une hématurie asymptomatique (8).

### **1.4. Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux**

Les mécanismes de résistance de *M. tuberculosis* ont été décrits pour la plupart des antituberculeux. La résistance acquise des mycobactéries aux antibiotiques est toujours liée à des mutations de gènes chromosomiques. Deux types de mutations sont impliqués dans la résistance acquise aux antibiotiques: les mutations de gènes qui codent pour les protéines cibles de l'antibiotique (rifampicine-rpoB, isoniazide-KatG/InhA/Ahpc/ndh, éthambutol-embB, aminoside-Rrs, éthionamide et fluoroquinolone-gyrA) et les mutations de gènes qui codent pour des enzymes impliquées dans l'activation de l'antibiotique (isoniazide, pyrazinamide-pncA et éthionamide). Dans le premier cas, les mutations acquises entraînent une diminution de l'affinité de la cible pour l'antibiotique, alors que dans le deuxième cas, elles empêchent l'activation de l'antibiotique. La résistance acquise aux antibiotiques est en général secondaire à la sélection de mutants résistants lors d'un traitement mal conduit. Cette sélection s'opère lorsque deux conditions sont réunies: une population bacillaire importante et un seul antibiotique actif au contact des bactéries. Comme dans toute population bactérienne, il existe au sein des populations des bacilles tuberculeux sensibles, des mutants résistants dont la proportion varie selon l'antibiotique ( $10^{-5}$  pour la streptomycine,  $10^{-6}$  à  $10^{-7}$  pour l'isoniazide et  $10^{-7}$  à  $10^{-8}$  pour la rifampicine). Cela signifie qu'avant tout traitement antituberculeux, il y a au sein d'une caverne tuberculeuse, des mutants résistants à chaque antibiotique. Le traitement par un seul de ces traitements antituberculeux conduit à la sélection de mutants résistants. En revanche, l'administration simultanée de rifampicine et d'isoniazide permet d'éviter une telle sélection lorsque la population est initialement sensible

à ces deux antituberculeux car, en raison de l'indépendance des mutations, le risque de sélection de double mutant reste pratiquement nul ( $10^{-13}$ ).

En théorie, pour le traitement d'un nouveau cas de tuberculose, l'association isoniazide-rifampicine devrait suffire à empêcher la sélection de mutants résistants. Cependant, il est possible que le malade soit infecté par des bacilles déjà résistants à l'isoniazide (résistance primaire). Dans ce cas, l'administration combinée d'isoniazide et de rifampicine équivaut à l'administration de rifampicine en monothérapie et risque d'entraîner la sélection de mutants résistants à la rifampicine. C'est pourquoi les recommandations internationales préconisent au minimum une trithérapie avec, en plus de la rifampicine et de l'isoniazide, de l'éthambutol. Le pyrazinamide, indispensable pour limiter la durée du traitement à 6 mois au lieu de 9, est considéré comme ne pouvant pas empêcher la sélection de mutants résistants à la rifampicine en cas de résistance à l'isoniazide, car il n'est actif qu'en milieu acide (9, 10).

## **2. Épidémiologie de la tuberculose et la résistance aux antituberculeux**

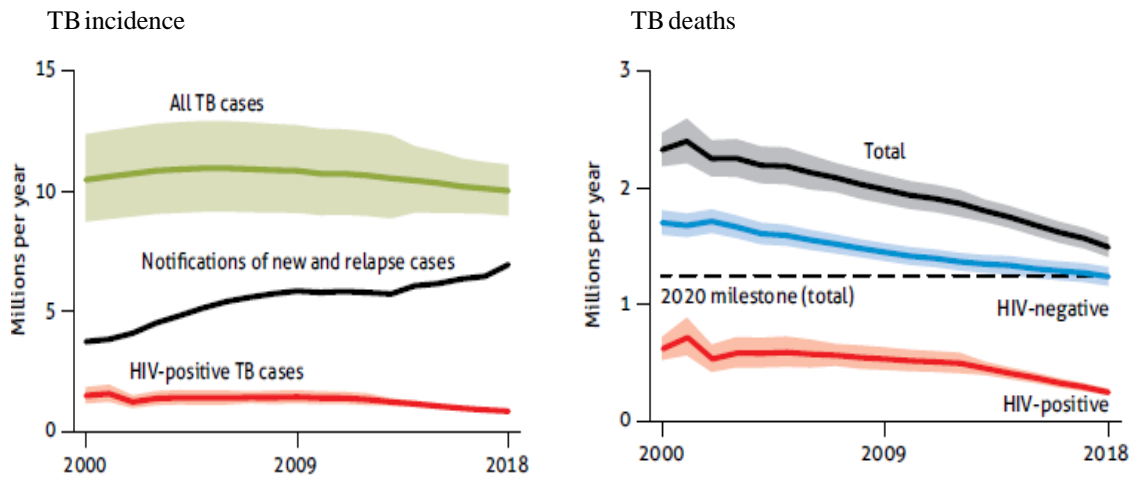
### **2.1. Épidémiologie de la tuberculose dans le monde**

La TB reste l'une des maladies infectieuses les plus meurtrières au monde. Environ un quart de la population mondiale est infectée par *M. tuberculosis* et risque donc de développer une tuberculose. Les efforts déployés ces dernières années dans la détection, la prise en charge et la prévention de la tuberculose nous permettent désormais d'appréhender le poids de la morbi-mortalité de cette maladie au niveau mondial. À l'échelle mondiale, l'incidence de la tuberculose a diminué en moyenne de 1.6% par an entre 2000 et 2018 et de 1.8% entre 2017 et 2018 (Figure 1). En 2018, il était estimé que 10.0 millions de personnes étaient atteintes de TB maladie, dont 1.2 million en sont mortes. La tuberculose est présente partout dans le monde (Figure 2). Le nombre de décès dus à la tuberculose a régressé de 27% entre 2000 et 2018 et le taux de mortalité a diminué de 42% entre 2017 et 2018.

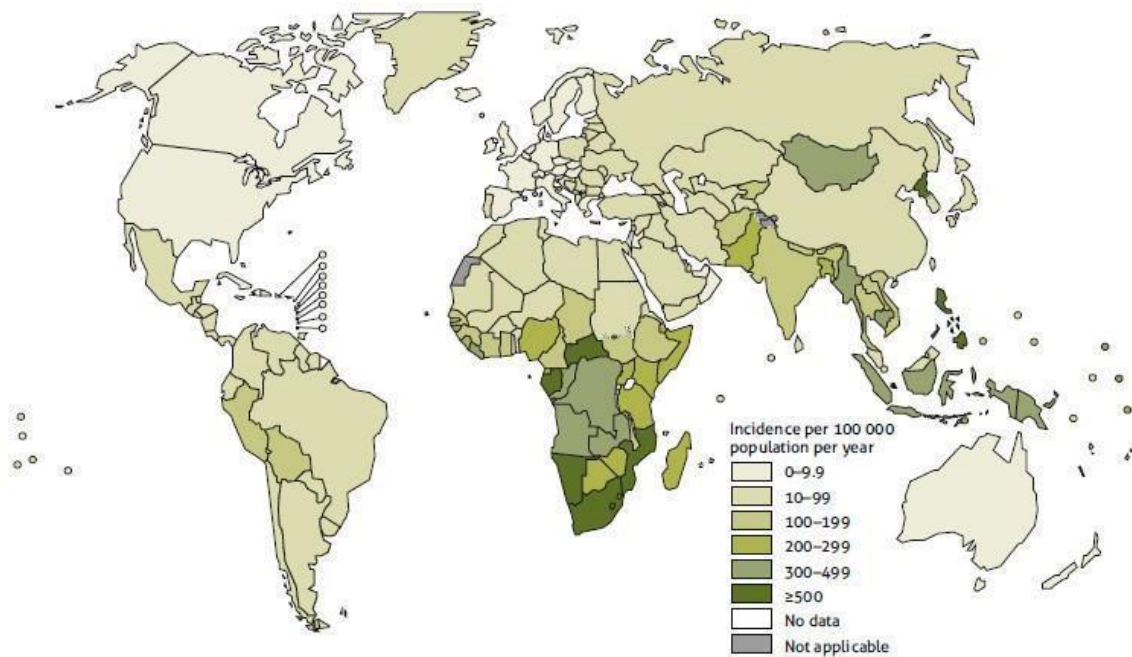
En 2018, la plupart des cas de tuberculose en 2018 étaient en Asie du Sud-Est (44%), Afrique (24%), Pacifique occidental (18%), avec des pourcentages plus faibles en Méditerranée orientale (8%), l'Amérique (3%) et l'Europe (3%). Toutefois, les deux tiers des cas ont été recensés dans huit pays: l'Inde (27 %), la Chine (9 %), l'Indonésie (8 %), les

Philippines (6 %), le Pakistan (6 %), le Nigéria (4 %), le Bangladesh (4%) et l’Afrique du Sud (3%), 8.6% des cas de TB étaient des séropositifs pour le VIH en 2018 (1).

Tous les groupes d’âge sont atteints de tuberculose, mais, les adultes de sexe masculin étaient les plus touchés. Ils représentaient 57% de tous les cas en 2018, avec 32% des cas chez les femmes adultes et 11% chez les enfants.



**Figure 1:** Estimation du nombre absolu de cas de tuberculose et de décès (en millions par an), 2000-2018 (1).



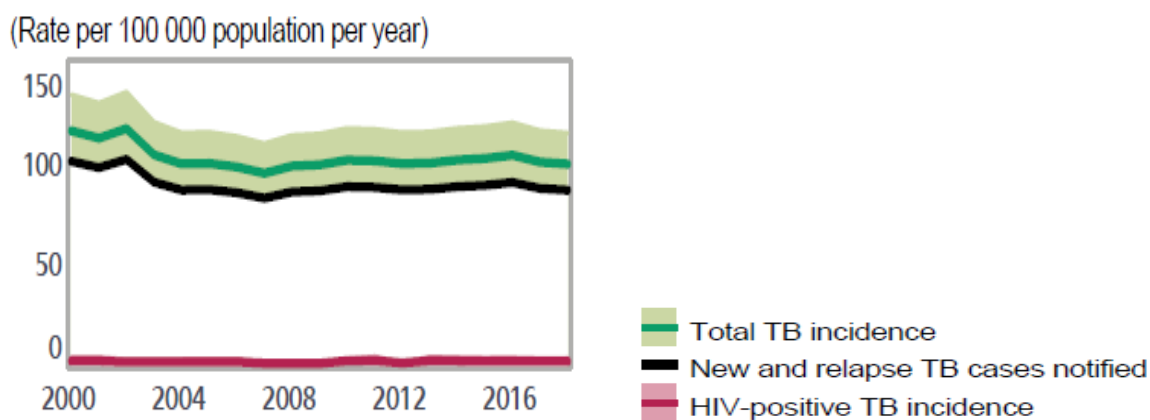
**Figure 2:** Taux d’incidence estimé de la tuberculose en 2018 (1).

## 2.2. Épidémiologie de la tuberculose au Maroc

En 2018, un total de 30977 cas de tuberculose ont été déclarés, équivalent à une incidence de 89 pour 100.000 habitants avec 52% des cas de localisation pulmonaire. Le nombre de décès par TB est estimé à 2.900 personnes, correspondant à une mortalité spécifique de 8/100.000/an. La figure 3 montre l'évolution de l'incidence de la TB au Maroc entre les années 2000 et 2018 (2).

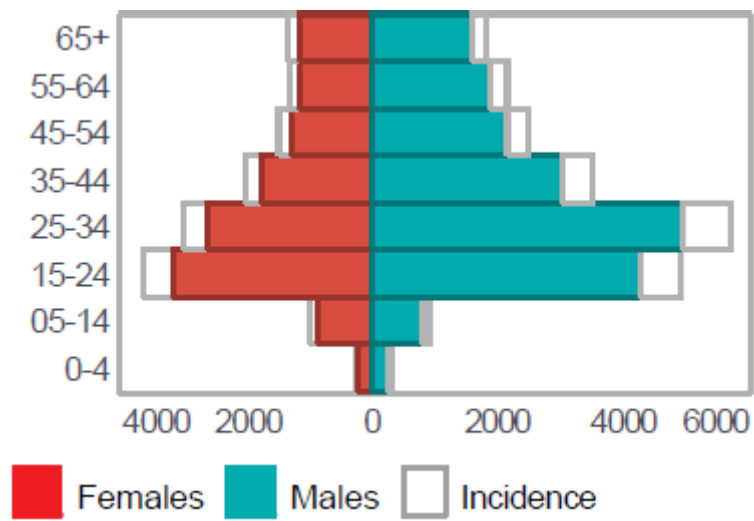
La distribution selon l'âge a révélé un moyen d'âge de 36 ans, 64% des tuberculeux avaient un intervalle d'âge compris entre 15 et 44 ans et 57% des tuberculeux était de sexe masculin (Figure 4).

La distribution géographique révèle que six régions ont totalisé, à elles seules, 78% des cas de tuberculose notifiés. Ces régions étaient représentées par Casablanca-Settat, Rabat-Salé-Kénitra, Tanger-Tétouan, Marrakech-Safi, Souss-Massa et Fès-Meknès (Figure 5). La maladie s'est concentrée dans les quartiers à densité très élevée de population et les zones périurbaines des grandes agglomérations (2).

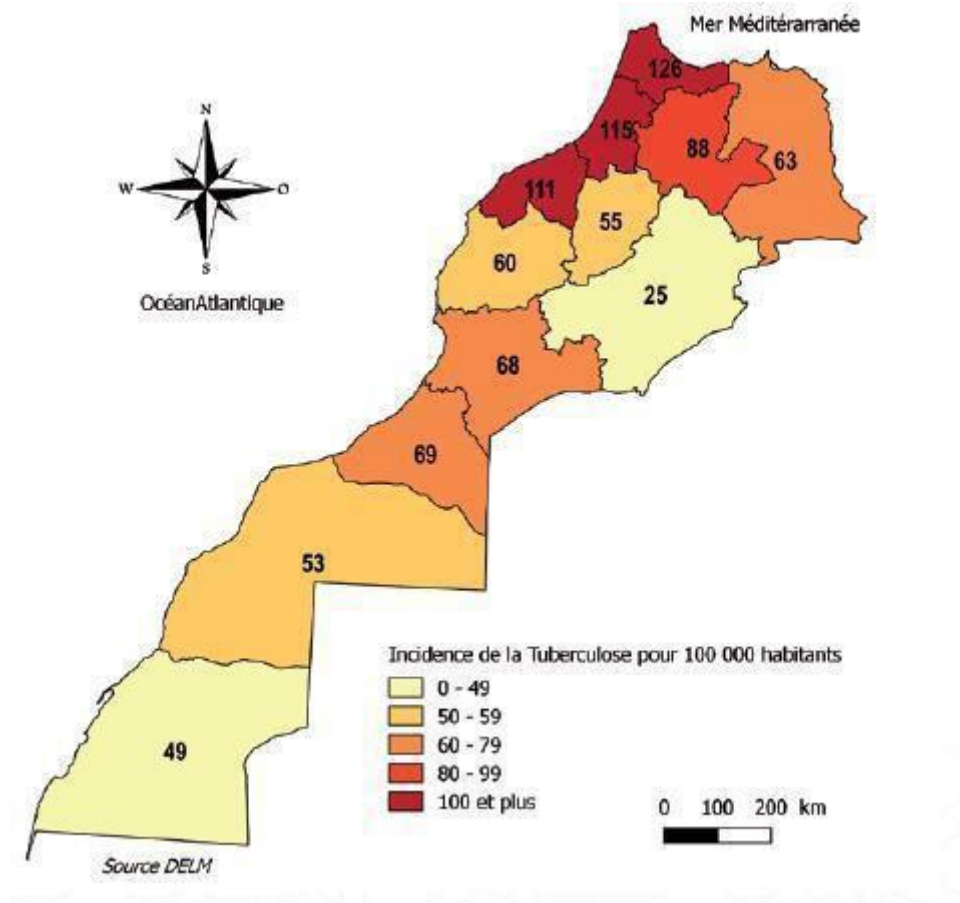


**Figure 3** : Évolution de l'incidence de la tuberculose au Maroc (2000 -2018) (2)





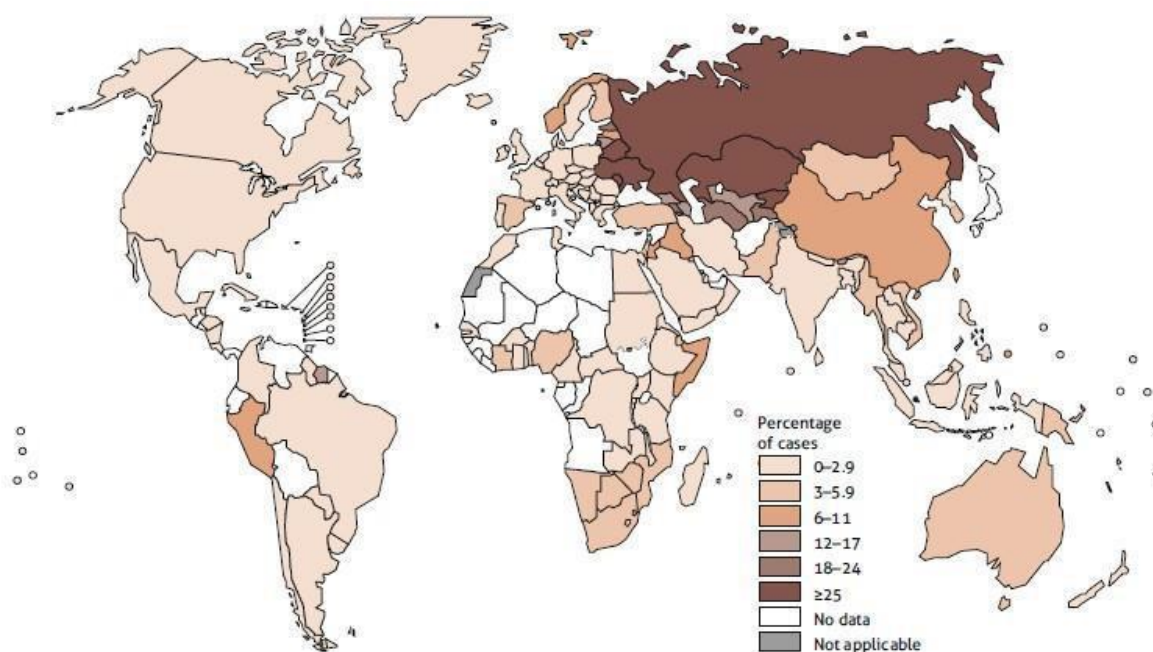
**Figure 4 :** Distribution des cas de TB par âge et par sexe au Maroc-2018 (1)



**Figure 5:** Incidences régionales de la tuberculose notifiées en 2018 au Maroc (2).

### 2.3. Épidémiologie de la résistance aux antituberculeux dans le monde

En 2018, il était estimé que demi-million cas résistants à la rifampicine (RR-TB), dont 78% sont des tuberculoses multi-résistantes (résistantes à l'isoniazide et la rifampicine), (Figure 6). 3.4% des nouveaux cas de tuberculose et 18% des cas antérieurement traités étaient des cas de tuberculose multi-résistante ou résistante à la rifampicine (TB-MR/TB-RR). Presque la moitié des cas MDR/RR-TB étaient concentrés en Inde (24%), en Chine (13%) et dans la Fédération de Russie (10%). Il est estimé que près de 8.5% des cas MDR étaient des cas de tuberculose à bacilles ultra-résistants (XDR-TB), c'est-à-dire MDR et résistants aux fluoroquinolones et à un antibiotique injectable de seconde ligne (1).



**Figure 6:** Pourcentage des nouveaux cas avec MDR, RR-TB en 2018 dans le monde (1).

### 2.4. Épidémiologie de la résistance aux antituberculeux au Maroc

Au Maroc, en 2018, 287 patients ont développé des tuberculoses multi-résistantes et une tuberculose résistante à la rifampicine, et 7 cas ont développé une tuberculose ultra-résistante. La prévalence de TB-MR est de 1% pour les nouveaux cas et 10% pour les cas déjà traités pour TB, le taux de détection est supérieur à 60% (2).

## **2.5. Facteurs de risque**

La tuberculose touche surtout les adultes pendant les années où ils sont le plus productifs, mais le risque existe pour toutes les tranches d'âges. Les sujets infectés ayant aussi le VIH ont 20 à 30 fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive. Le tabagisme augmente le risque de tuberculose évolutive et de décès, il intervient dans 8% des cas de tuberculose dans le monde. Le risque de la maladie de TB est également plus élevé pour ceux qui souffrent un affaiblissement du système immunitaire comme (175) :

- Enfance (moins de cinq ans) ou vieillesse;
- L'infection par le VIH ;
- Maladies chroniques (diabète, cancer, maladie rénale, etc.) ;
- Traitements médicaux, comme la chimiothérapie, les corticostéroïdes par voie orale, les médicaments anti-inflammatoires puissants et les médicaments antirejet en cas de greffe d'organe;
- Malnutrition ;
- Forte consommation d'alcool ou de drogues ;

### **2.5.1. Groupes exposés au risque de tuberculose multi-résistante**

Les cas suspects de TB-MR peuvent comprendre (11):

- Les échecs de traitement
- Les rechutes et les interruptions de traitement, dont le frottis est positif, 3 mois après la reprise du traitement
- Les contacts symptomatiques et/ou ayant des anomalies radiologiques d'un cas de TB-MR connu
- Les personnes séropositives au VIH
- Les personnes dont le frottis des expectorations est toujours positif aux BAAR après 3 mois d'un nouveau traitement
- Les personnes exposées vivant dans des environnements à haute prévalence de TB-MR (prisons,...)
- Les personnes ayant reçu des médicaments antituberculeux de mauvaise qualité ou de qualité inconnue

- Tuberculeux ayant une diarrhée chronique due à une malabsorption ou à une accélération du transit

## **2.6. Système de surveillance épidémiologique de la tuberculose**

Le rapport de l’OMS sur la tuberculose dans le monde a pour objet de présenter une évaluation complète et actualisée de l’épidémie de tuberculose et des progrès accomplis en matière de soins et de prévention aux niveaux mondial, régional et national. Il s’inscrit dans le cadre des stratégies mondiales recommandées de lutte contre la tuberculose et des cibles qui leur sont associées, d’une part, et des objectifs de développements plus généraux, d’autre part. Pour la période 2016-2035, ces instruments de référence sont la Stratégie OMS pour mettre fin à la tuberculose et les objectifs de développement durable (ODD) de l’Organisation des Nations Unies, qui ont une même visée: mettre un terme à l’épidémie mondiale de tuberculose par 2030.

Parmi les cibles fixées dans la stratégie pour mettre fin à la tuberculose figurent notamment une réduction de 90% du nombre de décès imputables à cette maladie et une réduction de 80% de l’incidence de la tuberculose (nouveaux cas par an), d’ici à 2030, par rapport à 2015. Pour les atteindre, il faudra prodiguer des services de soins et de prévention dans le cadre plus général de la couverture sanitaire universelle, engager une action multisectorielle face aux déterminants socioéconomiques de la tuberculose et à ses conséquences, et réaliser d’ici à 2025 des avancées technologiques permettant de faire reculer les taux d’incidence plus rapidement que par le passé (3).

### **Au Maroc**

La lutte contre la tuberculose au Maroc est considérée par les pouvoirs publics comme une intervention sanitaire prioritaire. Elle a été organisée depuis plusieurs décennies dans le cadre du Programme National de Lutte-Antituberculeuse (PNLAT). Le Ministère de la Santé alloue chaque année un budget de 3 à 4 millions US\$ pour assurer les interventions de prévention, de prise en charge et de contrôle de cette maladie. Le PNLAT est géré au niveau central par le Service des Maladies Respiratoires qui relève de la Direction de l’Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM). Le PNLAT possède également des Unités de Coordination au niveau des régions, des provinces et des préfectures; il importe de noter que les Unités Régionales de Coordination du PNLAT ne sont pas encore toutes pleinement fonctionnelles. Les Centres de Diagnostic de la Tuberculose et des Maladies Respiratoires (CDTMR)

constituent la cheville ouvrière de la mise en œuvre des activités de prévention, de prise en charge et de contrôle de la tuberculose. Théoriquement, chaque province ou préfecture devrait avoir son propre CDTMR ; il y en a 60 à travers tout le territoire national. Certains CDTMR couvrent plus d'une province ou préfecture en raison de la faible taille des populations provinciales ou préfectorales. En général, les CDTMR disposent d'un appareil de radiologie et d'un laboratoire qui réalise au moins la microscopie de la tuberculose et sont dirigés le plus souvent par un médecin spécialiste en pneumo-physiologie. Ce dernier est assisté par un animateur de la lutte antituberculeuse. Les cadres du CDTMR et l'animateur de lutte antituberculeuse constituent l'Unité de Coordination du PNLAT de la province ou de la préfecture. Le PNLAT dispose d'un réseau de laboratoires de la tuberculose à travers le pays sous la supervision du Laboratoire National de Référence (LNR). Ce dernier est domicilié à l'Institut national d'Hygiène à Rabat (INH).

Dès 1991, le PNLAT a initié la mise en œuvre de la Stratégie DOTS de l'OMS (Directly Observed Treatment Short course) qui a permis de renforcer ses structures, d'améliorer l'intégration des prestations de soins et de lutte dans les établissements de soins de santé primaires, de standardiser la prise en charge et le suivi des patients tuberculeux, d'étendre le réseau de laboratoires de la tuberculose et de mettre en place un système d'information en conformité avec les recommandations internationales. Il s'en est suivi une augmentation significative de la détection des cas de tuberculose et une amélioration de la guérison des patients mis sous traitement antituberculeux. En 2006, et conformément aux recommandations de l'OMS, le PNLAT a adopté la Stratégie Halte à la Tuberculose (Stop TB Strategy) pour améliorer et consolider les acquis de la Stratégie DOTS et développer de nouvelles interventions stratégiques comme les activités collaboratives tuberculose/VIH, la prise en charge programmatique de la tuberculose pharmaco-résistante. Le PNLAT a initié une approche multisectorielle tout en ciblant plus particulièrement les régions administratives les plus urbanisées. Pour ce faire, il avait développé le Plan Stratégique National 2018-2021, qui est parfaitement articulé avec l'initiative mondiale de l'OMS 2016-2035 « mettre fin à la Tuberculose ». Ce Plan Stratégique met une attention particulière à l'intégration de l'ensemble des partenaires gouvernementaux et non gouvernementaux dans le cadre d'une approche multisectorielle et pluridisciplinaire globale. Le Plan Stratégique national a quatre objectifs stratégiques qui sont :

- Réduire le nombre de décès liés à la tuberculose de 40% en 2021 par rapport à l'année 2015 ;
- Atteindre un taux de détection de TB supérieur à 90% à l'horizon 2021 ;

- Atteindre un taux de succès thérapeutique de plus de 90% à l'horizon 2021 ;
  - Développer une approche multisectorielle et intégrée d'action sur les déterminants sociaux de la maladie.
- La mise en œuvre de ces objectifs mobilisera un budget de près de 513 millions de Dirhams(2,12).

### **3. Diagnostic de la tuberculose**

#### **3.1. Diagnostic de la tuberculose pulmonaire**

Il s'agit de la forme la plus fréquente de la tuberculose. Son diagnostic précoce est important afin de limiter la transmission de la tuberculose. Le diagnostic est basé sur des arguments évocateurs du diagnostic et des moyens de confirmation.

##### **3.1.1. Les arguments évocateurs du diagnostic**

###### **La clinique**

Les symptômes sont peu spécifiques: toux chronique, expectorations parfois teintées de sang, hémoptysie, douleurs thoraciques, sudations nocturnes, fièvre, amaigrissement, fatigue...

Le diagnostic de la tuberculose doit être si ces symptômes apparaissent ou persistent chez un sujet à risque, c'est-à-dire originaire d'un pays à haute prévalence de tuberculose, socio-économiquement défavorisé, immunodéprimé des suites d'une maladie ou d'un traitement, en contact avec un malade tuberculeux contagieux, ayant des antécédents de tuberculose non ou mal traitée.

###### **La radiographie du thorax (RX) de face**

Toute anomalie à la radiographie du thorax compatible avec une tuberculose ne constitue qu'une suspicion de la maladie; une confirmation par des examens bactériologiques doit toujours être demandée.

## **Imagerie médicale**

Un scan thoracique est recommandé dans les situations suivantes :

- Présence d'images suspectes à la radiographie alors que les examens bactériologiques sont négatifs ;
- Radiographie du thorax normale et examens bactériologiques négatifs chez un patient à risque dont la clinique est fortement évocatrice de tuberculose ;
- Mise au point d'une suspicion d'adénopathies médiastinales associées ou non à une tuberculose pulmonaire ;
- Suspicion de tuberculose miliaire.

## **Intradermo-réaction (ID)**

Il s'agit d'un examen de diagnostic de l'infection tuberculeuse. L'ID peut être un argument supplémentaire contribuant au diagnostic de la maladie si elle est positive.

## **Tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay)**

Il s'agit aussi d'un examen de diagnostic de l'infection tuberculeuse. Ils permettent de mettre en évidence la libération in vitro d'interféron- $\gamma$  par les cellules T après stimulation par des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*.

## **Fibroscopie avec lavage bronchique ou broncho-alvéolaire**

Cet examen est envisagé en présence d'une forte suspicion de tuberculose alors que l'examen microscopique direct est négatif ou en l'absence d'expectorations. Les sécrétions respiratoires prélevées sont soumises à des examens bactériologiques (13).

### **3.1.2. Les moyens de confirmation**

#### **Les examens bactériologiques des expectorations**

Ils ont pour objectifs de confirmer la tuberculose via la mise en évidence de bacilles tuberculeux et de mettre en évidence la contagiosité du patient afin d'adapter la prise en charge de l'entourage, ils doivent être systématiquement effectués en présence d'une RX suspecte ainsi que chez tout patient à risque de tuberculose dont la clinique est fortement évocatrice de la maladie même si la RX est normale ou peu contributive. Les examens bactériologiques demandés sont: un examen microscopique direct (ED) et une culture avec identification suivie d'un antibiogramme si des bacilles du complexe *M. tuberculosis* sont mis en évidence, ils sont effectués sur 2 crachats recueillis de préférence le matin le jour même ou 2 jours de suite.

Si l'examen microscopique direct est négatif, d'autres investigations peuvent être envisagées en attendant le résultat de la culture.

#### **Tests d'amplification d'acides nucléiques comme la PCR (Genexpert)**

Si l'examen direct est négatif, le recours au test moléculaire peut être envisagé pour aider le clinicien dans des cas sélectionnés par l'urgence et la gravité du pronostic. Par ailleurs, la spécificité des tests moléculaires permet de faire la différenciation entre des mycobactéries non tuberculeuses et celles du complexe *M. tuberculosis*, ce qui peut être utile dans certaines situations où le diagnostic différentiel doit être fait rapidement. Le Genexpert est un système basé sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) en temps réel qui détecte l'ADN de *M. tuberculosis* et les mutations qui confèrent la résistance à la RIF en moins de 120 minutes à partir d'échantillons cliniques.

### **3.2. Diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires**

Le tableau 1 montre la diversité des manifestations cliniques en fonction de la localisation de la tuberculose. Il détaille également les examens de diagnostic à envisager (13).



<b>Localisations de la maladie</b>	<b>Manifestations cliniques</b>	<b>Examen de diagnostic à envisager</b>
<b>Colonne vertébrale</b>	Douleurs dorsales Tassements vertébraux Abscess paravertébraux Douleur radiculaire Signes neurologiques	Radiographie CT scan ou RMN Biopsie*
<b>Os</b>	Ostéomyélite chronique	Radiographie CT scan ou RMN Biopsie*
<b>Articulations périphériques</b>	En général, monoarthrite notamment de la hanche ou du genou	Radiographie CT scan Biopsie synoviale*
<b>Tube digestif</b>	Masse abdominale Diarrhée	Radiographie Ponction du masse sous CT scan ou échographie Endoscopie+biopsie*
<b>Foie</b>	Douleur et masse dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen	Echographie Biopsie*
<b>Reins et voies urinaires</b>	Mictions fréquentes Dysurie Hématurie et pyurie stérile Douleurs lombaires Masse lombaire	Culture sur urines matinales Pyélographie Echographie ou CT scan Biopsie*
<b>Surrénales</b>	Signes d'insuffisance surrénalienne: hypotension, matémie basse, kaliémie normale à élevée, urémie élevée, hypoglycémie	Radiographie (calcifications) Echographie ou CT scan Biopsie*
<b>Appareil génital féminin</b>	Stérilité Salpingite aiguë Grossesse extra-utérine	Examen du pelvis Echographie ou CT scan Biopsie*
<b>Appareil génital masculin</b>	Epididymite Orchite	Biopsie*
<b>Voies respiratoires supérieures (complication fréquente de la tuberculose pulmonaire)</b>	Raucité de la voix Otalgie Douleur à la déglutition	Laryngoscopie Biopsie* (si pas de diagnostic via les expectorations)
<b>Plèvre (le plus souvent complication d'un foyer parenchymateux juxta-pleural)</b>	Douleur Dyspnée	Radiographie du thorax Examen bactériologique des expectorations Ponction pleurale Biopsie*

<b>Péricarde</b>	Peut rester asyptomatique sauf en cas de tamponnade	Radiographie Echographie/CT scan Ponction
<b>Péritoine</b>	Ascite	Echographie/CT scan Ponction
<b>Ganglions intra-thoraciques (médiastinaux)</b>	Compression bronchique uniquement chez l'enfant	CT scan Ponction transcarinaire+biopsie * Médiastinoscopie Ponction transcarinaire
<b>Ganglions extra-thoraciques (plus fréquents chez les enfants, les patients originaires de pays à haute prévalence et les sujets VIH positifs)</b>	Gonflement d'un ou de plusieurs ganglions Parfois douloureux Souvent cervical Le plus souvent unilatéral Fistulisation possible en l'absence de traitement	RX thorax Examen direct et une culture du liquide d'écoulement Echographie suivie d'une ponction en cas d'adénopathie à contenu liquidien Biopsie-exérèse CT scan
<b>Méningites</b>	Céphalées, raideur de nuque, confusion	Ponction lombaire et soumettre systématiquement le LCR Résonance magnétique nucléaire (RMN) Rechercher des BK dans d'autres prélèvements (expectorations, tubages gastriques chez les enfants, hémocultures...)

\*Tout matériel de biopsie est soumis à un examen histologique et doit être mis en culture

**Tableau 1:** Clinique et diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires de l'adulte (13).

### 3.3. Diagnostic de la résistance aux médicaments antituberculeux

En présence d'une haute suspicion de multirésistance, il est possible de réaliser le plus rapidement possible un test moléculaire de détection de la résistance à la rifampicine (GeneXpert). Le test est basé sur la PCR en temps réel. Il cible les séquences d'acides nucléiques spécifiques dans le génome du complexe *M. tuberculosis* et fournit simultanément des informations sur les mutations les plus fréquentes liées à résistance à la rifampicine. Si le résultat est positif, un deuxième test moléculaire (HAIN) doit être réalisé et un antibiogramme de base et un antibiogramme élargi doivent être demandés, l'antibiogramme évalue la

sensibilité de la souche aux antibiotiques de première ligne (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol) et de deuxième ligne (ofloxacine, kanamycine et capreomycine) (13).

#### **4. Évolution et pronostic**

Avant l'ère du traitement antibiotique, l'évolution de la tuberculose pulmonaire se faisait quelquefois vers une stabilisation spontanée. Des rechutes étaient fréquentes, les séquelles liées à la maladie, et à des interventions mutilantes pesaient sur le pronostic. Quelques formes avaient une évolution mortelle rapide (miliaire, broncho-pneumonie, atteinte cérébro-méningée associée). Dans la plupart des cas, l'évolution entrecoupée de rémissions s'étalait sur plusieurs années ou décennies, se faisant vers l'insuffisance respiratoire émaillée de complications (hémoptysies). L'évolution ne se conçoit aujourd'hui que traitée. La stricte observance du traitement garantit la guérison dans pratiquement la totalité des cas. C'est à dire que le facteur pronostique le plus important est la capacité du malade à observer avec une rigoureuse discipline les contraintes d'un traitement de plusieurs mois. Le pronostic est par ailleurs conditionné par un ensemble de facteurs de gravité :

La forme anatomo-clinique :

\* Les formes limitées (primo-infection, pleurésie, tuberculose pulmonaire nodulaire isolée) guérissent généralement sans ou avec peu de séquelles.

\* Les formes étendues sont de plus mauvais pronostic. Dans l'immédiat, en raison de la sévérité des signes cliniques (détresse respiratoire ou hémoptysie grave); de la dissémination extra-pulmonaire des lésions (en particulier cérébro-méningée); et/ou de graves désordres biologiques associés. A plus long terme, par suite des séquelles: insuffisance respiratoire progressive, dilatation des bronches, hémoptysies sur cicatrices, cavités résiduelles exposant à une surinfection en particulier par *Aspergillus fumigatus* (aspergillome).

Des facteurs liés à l'hôte: la cachexie, l'âge avancé, l'éthylisme, une maladie générale évolutive (cancer, cirrhose, hémopathie, diabète) ou pulmonaire (emphysème), sont des facteurs péjoratifs.

La rechute : elle est quelquefois de moins bon pronostic, soit en raison des remaniements cicatriciels dans les poumons qui peuvent entraver la diffusion des antibiotiques, soit en raison d'une résistance acquise aux médicaments anti-tuberculeux. La résistance aux médicaments anti-tuberculeux peut être acquise (résistance secondaire après des traitements anti-tuberculeux antérieurs mal conduits) ou primaire. Elle peut concerner un ou plusieurs

médicaments anti-tuberculeux. La multirésistance est particulièrement redoutable. Les tuberculoses XDR sont très difficiles à traiter et leur pronostic se rapproche de celui d'une tuberculose non traitée avec une mortalité qui peut atteindre 50 %.

## 5. Prise en charge thérapeutique

Avant de commencer son traitement dans la formation sanitaire la plus proche, le malade doit être pris en charge de façon effective par le médecin responsable. Cette prise en charge est constituée par les étapes suivantes :

- 1- L'inscription du cas sur le registre de déclaration des malades tuberculeux.
- 2- Un entretien avec le malade.
- 3- L'examen.
- 4- L'ouverture d'un dossier médical.
- 5- Puis orientation du malade vers sa formation sanitaire de rattachement où il recevra son traitement (14).

### 5.1. Catégories des cas

Pour identifier les malades présentant un risque accru de résistance acquise aux médicaments et prescrire le traitement approprié, il faut définir le cas de manière à indiquer si le patient a déjà suivi ou non un traitement antituberculeux. On utilise les définitions suivantes :

**Les nouveaux patients** n'ont jamais reçu de traitement antituberculeux ou suivent un tel traitement depuis moins d'un mois.

**Les patients déjà traités** ont reçu dans le passé un traitement antituberculeux pendant un mois ou plus. Ils sont classés selon le résultat thérapeutique de leur dernière cure comme suit:

- **Les patients en rechute** ont déjà reçu un traitement antituberculeux, ont été, à la fin de leur dernière cure, classés dans la catégorie guérison ou traitement terminé, et sont aujourd'hui diagnostiqués comme présentant un épisode récurrent de tuberculose.

- **Les patients traités après un échec thérapeutique** sont ceux qui ont déjà été traités pour la tuberculose et chez qui la dernière cure n'a pas fonctionné (échec thérapeutique).
- **Les patients traités après avoir été perdus de vue** ont déjà reçu un traitement antituberculeux et ont été déclarés perdus de vue à l'issue de leur dernière cure.
- **Les autres patients déjà traités** sont ceux qui ont déjà reçu un traitement antituberculeux, mais, les résultats de la dernière cure sont soit inconnus soit non documentés (15).

## **5.2. Médicaments antituberculeux**

### **5.2.1. Antituberculeux de première ligne**

Les antituberculeux de première ligne ou antituberculeux majeurs sont les plus efficaces. Leur utilisation en association permet d'éviter l'apparition de résistances. Ce sont l'isoniazide (INH), la rifampicine (RIF), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (ETB), ils sont utilisés en première intention (16).

### **5.2.2. Antituberculeux de seconde ligne**

Les antituberculeux de seconde ligne ou antituberculeux mineurs sont des molécules appartenant à des classes chimiques diverses, utilisées après un échec du traitement par les antituberculeux majeurs. Elles sont considérées comme moins efficaces et/ou plus toxiques. Ces médicaments sont utilisés pour le traitement des cas de tuberculose à bacilles multirésistants. Ce sont: les antibiotiques appartenant à la famille des aminosides, les antibiotiques appartenant à la famille des polypeptides, l'éthionamide et le prothionamide appartenant à la famille des thioamides, les quinolones antibactériens, la D-cyclosérine, l'acide para-aminosalicylique et la thiacétazone (11).

## **5. 3. Traitement de la tuberculose à bacilles sensibles**

Du point de vue de la santé publique, le traitement de patients contagieux est donc la mesure la plus efficace et la meilleure prévention de la tuberculose. Il est du devoir de la santé publique de s'assurer que les sujets tuberculeux sont traités. Les principes de traitement font d'ailleurs partie d'une stratégie recommandée par l'OMS pour lutter contre la tuberculose.

L'objectif de cette stratégie est de guérir, dans le monde entier, 85% des cas de tuberculose avec expectorations positives. En cas de traitement non approprié (par exemple dosage insuffisant des médicaments ou association médicamenteuse inappropriée), les agents pathogènes naturellement résistants aux médicaments antituberculeux peuvent se multiplier, muter et devenir résistants à plusieurs antibiotiques. Ce risque justifie les principes fondamentaux de traitement de la tuberculose (16, 17).

Les quatre médicaments antituberculeux majeurs sont :

- Isoniazide (INH)
- Rifampicine (RIF)
- Pyrazinamide (PZA)
- Ethambutol (ETB)

L'isoniazide et la rifampicine sont de puissants bactéricides actifs contre tous les types de mycobactéries tuberculeuses (complexe *M. tuberculosis*). L'éthambutol est un bactériostatique. Le pyrazinamide est actif en milieu acide et agit efficacement contre les bacilles intracellulaires. Associé à trois autres antituberculeux majeurs, le PZA permet d'abrèger la durée du traitement. La pénétration des antituberculeux dans les méninges et le liquide céphalorachidien est limitée. Cette pénétration est bonne pour INH et PZA, moins bonne pour RIF et ETB, qui pénètrent surtout lorsque les méninges sont enflammées ou lors des stades précoces de la maladie. Ces propriétés pharmacocinétiques ont été déterminantes pour définir les schémas thérapeutiques actuellement standardisés par catégories de cas (16, 18). Le traitement standardisé de la tuberculose, d'une durée de 6 mois, est préconisé depuis longtemps et recommandé au niveau international (19, 20).

Il comprend deux phases :

- La phase initiale de 2 mois avec rifampicine (RIF), isoniazide (INH), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (ETB) ;
- La phase de continuation de 4 mois associant la rifampicine et l'isoniazide. Ce régime thérapeutique s'applique quelle que soit la forme de tuberculose (pulmonaire ou extra-pulmonaire).

Le traitement est administré quotidiennement pendant les 6 mois (21, 22). Les posologies par produit en fonction du poids et du rythme d'administration sont données dans le tableau 2, les formes galéniques et dosages des antituberculeux présents au Maroc sont représentés dans le tableau 3. Les antituberculeux peuvent être associés dans un même comprimé et on trouve actuellement sur le marché les associations RIF-INH, RIF-INH-PZA et ETB- RIF-INH-PZA dont chaque composante a un poids proportionné aux autres. Ces associations sont recommandées lorsque le traitement quotidien est auto-administré pour faciliter l'adhésion au traitement et prévenir la monothérapie, cela afin d'éviter le développement des résistances.

Ce n'est que récemment que le consensus a été établi sur l'intérêt d'utiliser systématiquement l'éthambutol comme quatrième antituberculeux en première phase. En l'absence de résistance à l'isoniazide, cet avantage est discutable (23), mais tout le problème est de prédire cette absence de résistance lors de la décision de mise au traitement. Si la pyrazinamide ne peut pas être prescrite ou est mal tolérée, la phase de continuation devra être prolongée de 3 mois supplémentaires et le régime complet durera 9 mois. Chez l'enfant, la crainte des effets indésirables dus à l'éthambutol paraît exagérée. S'il faut toujours se méfier d'un trouble de la vision que l'enfant ne pourra pas exprimer, ce phénomène semble rare et, chez les plus de 5 ans, le même régime standardisé est recommandé sans prendre plus de précautions que pour l'adulte (24). L'atteinte des méninges est pratiquement la seule forme extra-pulmonaire pour laquelle on recommande en général un traitement de 9 à 12 mois (25), toutefois quelques auteurs recommandent seulement 6 mois (26). L'éthionamide est souvent proposé (20 mg/kg) à la place de l'éthambutol durant les deux mois de la phase initiale de traitement. Les traitements adjuvants sont parfois recommandés. Les corticoïdes sont prescrits dans les péricardites constrictives ou non (27) et les méningites tuberculeuses (28). Un supplément en pyridoxine n'est pas nécessaire, sauf chez les enfants nourris au sein ou malnutris (29). Dans le cas de tuberculose avec infection par le VIH, le traitement recommandé de la tuberculose est identique chez les personnes séropositives ou atteintes du sida. Cependant, le taux de rechute est parfois plus élevé, sans que l'on puisse toujours dire s'il s'agit d'une véritable rechute ou d'une réinfection (30). Au Maroc les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire confirmé bactériologiquement sont pris en charge par le médecin généraliste de la circonscription sanitaire doté d'un laboratoire de bacilloscopie. Toutes les autres formes sont du ressort du médecin spécialiste. Le traitement de la tuberculose est gratuit et principalement ambulatoire et se déroule pour la plupart des patients dans une formation sanitaire extrahospitalière, centre de santé, dispensaire, Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires (CDTMR) (3). L'hospitalisation reste cependant indiquée en cas :

- De forme grave ou compliquée ;
- De forme associée à une maladie chronique décompensée ;
- D'échec, de pharmaco-résistances, MDR-TB (multidrug-resistant TB), XDR-TB (extensively drug-resistant TB);
- De toxicité médicamenteuse sévère ;

Administration quotidienne en mg/kg (doses minimale et maximale)

	<b>Enfants</b>	<b>Adultes</b>
Isoniazide (INH)	10 (10-15) max. 300	5 (4-6) max. 300
Rifampicine (RIF)	15 (10-20) max. 600	10 (8-12) max. 600
Pyrazinamide (PZA)	35 (30-40)	25 (20-30)
Ethambutol (ETB)	20 (15-25)	15 (15-20)

**Tableau 2:** Posologie des médicaments antituberculeux standard (31, 32)

<b>Molécules</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Forme</b>	<b>Dosage mg</b>
Rifampicine +Isoniazide	RINIAZIDE	Gélules	150 / 100
	ISO – BK		300 / 150
Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide	RIP K3	Comprimés	150 / 75 / 400
Rifampicine + Isoniazide +Pyrazinamide+ Ethambutol	ERIP K4	Comprimés	150 / 75 /400 /275
Rifampicine	Rifampicine Pharma	Gélules Suspension	150 – 300 - 2 %
	BK – CID	Gélules	150 -300
Isoniazide	Isonial	Comprimés	150 – 50
Ethambutol chlorhydrate	Etham 500 Ethambutol Pharma	Comprimés	400 – 500
Pyrazinamide	PYRAZIN PZA	Comprimés	500
	PIZEDA		400 – 500

**Tableau 3:** Formes galéniques et dosages des antituberculeux présents au Maroc (2)



#### 5.4. Traitement de la tuberculose à bacilles résistants

Le recours à des antibiotiques de deuxième ligne est nécessaire dans la plupart des tuberculoses résistantes, dont les formes graves et contagieuses doivent être hospitalisées dans des services adéquatement équipés. La prise en charge des tuberculoses à bacilles résistants est du ressort d'un spécialiste. Le traitement de la tuberculose résistante à une ou plusieurs molécules doit suivre des modalités particulières recommandées par l'OMS. Le schéma de traitement proposé actuellement repose sur l'association de cinq médicaments sélectionnés parmi les médicaments potentiellement efficaces (Tableau 4).

Le traitement devrait comprendre au moins quatre médicaments efficaces dont un injectable et une quinolone et devrait se poursuivre pendant 18 mois au moins. Le médicament injectable peut être supprimé après six mois de traitement après la négativation des cultures.

En cas de souche résistante à l'isoniazide, un traitement prolongé de 9 mois au minimum est nécessaire. En cas de souche MDR ou XDR, le traitement repose sur l'association de plusieurs antibiotiques de 2<sup>ème</sup> ligne jusqu'à 18 mois après négativation des prélèvements (33).

Groupes	Antituberculeux
<i>Groupe A</i> Fluoroquinolones (FQ)	Lévofloxacine Lfx Moxifloxacine Mfx Gatifloxacine Gfx
<i>Groupe B</i> Médicaments injectables	Streptomycine (S) Kanamycine (Km) Amikacine (Amk) Capreomycine (Cm)
<i>Groupe C</i> Médicaments bactériostatiques de deuxième intention par voie orale	Ethionamide / prothionamide Eto / Pto Cycloserine / terizidone Cs / Trd Linézolide Lzd Clofazimine Cfz
<i>Groupe D</i> : les agents additionnels (qui ne font pas partie du régime de traitement systémique de la tuberculose multirésistante).	D1 : Pyrazinamide Z Éthambutol E Isoniazide à forte dose Hh D2 : Bédaquiline Bdq Délamanide Dim D3 : Acide para-amino-salicylique PAS Imipénème plus Cilastatine Ipm /Cls Meropenème Mp. Amoxicilline + clavulanate Amx-Clv Thioacétazone T

**Tableau 4:** Classification des antituberculeux indiqués dans le traitement de la TB MDR-RR (33).

## **5.5. Surveillance du traitement**

Le contrôle bactériologique des expectorations est le seul moyen qui permet de déclarer la guérison des malades traités pour une tuberculose pulmonaire à microscopie positive. Pour les patients atteints de tuberculose à frottis négatif ou de tuberculose extra-pulmonaire, la réponse au traitement est évaluée sur le suivi clinique, radiologique et /ou biologique (3).

### **5.5.1. Nouveaux cas de tuberculose**

#### **5.5.1.1. TB pulmonaires**

L'efficacité du traitement se mesure essentiellement par la négativation bactériologique de l'expectoration. Un contrôle bactériologique de l'expectoration est obligatoire à la fin du 2<sup>ème</sup> mois, il faut recueillir en général deux échantillons d'expectoration pour examen à chaque échéance. Toutefois, une surveillance clinique et un contrôle pondéral régulier sont nécessaires pour réajuster la posologie et dépister d'éventuels effets indésirables des médicaments antituberculeux. Le rythme des contrôles bactériologiques est le suivant :

- A la fin du 2<sup>ème</sup> mois ;
- A la fin du 4<sup>ème</sup> mois ;
- A la fin du 6<sup>ème</sup> mois ;

Si BKD est positif dans les expectorations à 2 mois, on fait un geneXpert et éventuellement la culture et l'antibiogramme (3).

#### **5.5.1.2. TB extra-pulmonaires**

L'efficacité du traitement est jugée sur l'évolution des signes cliniques et /ou radiologiques. La fréquence des examens radiologiques dans les cas de tuberculose rénale osseuse ou urogénitale est fixée par le médecin spécialiste concerné (3).

### **5.5.2. Tuberculose antérieurement traités**

Le rythme des contrôles bactériologiques est le suivant :

- A la fin du 3<sup>ème</sup> mois (examen direct et culture)
- A la fin du 5<sup>ème</sup> mois (examen direct et culture)
- A la fin du 8<sup>ème</sup> mois (examen direct et culture)(3)

### **5.5.3. Tuberculose résistante**

La réponse au traitement est évaluée par :

- Un suivi clinique et radiologique au mensuel ;
- Un suivi bactériologique mensuel des prélèvements respiratoires (série de 2) par examen microscopique et culture ;
- Un suivi bactériologique trimestriel jusqu'à la fin du traitement, dès la négativation de deux séries de cultures
- Un radio pulmonaire mensuelle au début du traitement puis selon l'évolutivité des lésions (34)

### **5.6. Observance du traitement**

Dans de nombreux pays, une forte proportion de patients interrompent la prise des médicaments pour des raisons diverses. Cet abandon prématuré pose des problèmes pour les malades ainsi que pour les responsables des programmes antituberculeux. Il est efficace de favoriser l'observance en adoptant une approche axée sur le malade en facilitant l'accès au traitement, en choisissant avec le patient le moment et l'endroit les plus commodes pour la surveillance directe et, si possible, en assurant d'autres services sociaux et médicaux. Faciliter l'accès, c'est notamment assurer gratuitement la fourniture des médicaments et les examens des frottis d'expectoration, réduire le temps et les dépenses que le malade doit consacrer au traitement et lui accorder toute l'attention requise dans les plus brefs délais (35).

## **6. Principaux effets indésirables des médicaments antituberculeux**

Les effets indésirables des antituberculeux sont extrêmement variables et certains sont potentiellement graves. Les effets indésirables mineurs sont traités symptomatiquement. En revanche, en présence d'effets indésirables graves, il convient d'arrêter l'antituberculeux ou les antituberculeux responsables de cet effet (36, 37).

### **6.1. Effets indésirables hépatiques**

Ils sont généralement imprévisibles, de nature cytolytique avec augmentation des transaminases sériques. Elle s'observe chez 10 à 20 % des malades sous INH seul mais dans un pourcentage plus élevé en cas d'association avec la RIF. Une hépatite clinique survient chez 0.5 à 2 % des malades sous INH, chez 2.5 à 6 % en cas d'association à la RIF et 0.5 à 10 % sous PZA pour une durée de traitement de deux mois et selon les associations médicamenteuses (38). Une hépatite mixte est rare; elle se manifeste dès le premier trimestre et régresse à l'arrêt du traitement; elle est exceptionnellement mortelle. Les facteurs favorisant l'apparition d'une hépatite toxique sont le déficit de prise en charge et de surveillance, le mésusage d'alcool, l'association de médicaments hépatotoxiques, l'âge avancé et la vulnérabilité hépatique. Le phénotype acétyleur lent est associé à un sur-risque de toxicité hépatique induit par la prise d'INH (39). Des cas d'hépatites fulminantes mortelles ont été rapportés même en cas de traitement d'infections tuberculeuses latentes par association RIF-PZA (40).

### **6.2. Effets indésirables neuropsychiatriques**

Des neuropathies périphériques touchent 0.2 % des patients. Elles sont partiellement liées à un déficit en vitamine B6. Diverses manifestations psychiatriques de mécanisme physiopathologique, évoquant une possible action d'inhibition de la monoamine-oxydase (41,42) par l'INH, ont été décrites. Elles se caractérisent par des insomnies, des états d'agitation, des troubles confusionnels, psychotiques ou maniaques, réversibles à l'arrêt du médicament (43, 44). Les sujets à risque seraient les acétyleurs lents, les diabétiques, les dénutris, les alcooliques et les sujets infectés par le VIH. Des convulsions sont possibles chez les tuberculeux avec des antécédents épileptiques ou des facteurs de risques (45).

### **6.3. Effets indésirables digestifs**

L'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide sont les antituberculeux responsables des effets indésirables digestifs, de types, gastralgies, nausées, anorexie, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées (46).

#### **6.4. Effets indésirables cutanés**

De multiples manifestations cutanées ont été signalées à type d'érythème relevant d'une hypersensibilité immédiate (47), d'acné, de photosensibilisation (48). Des rashes urticariens diffus. Des réactions de phototoxicité, érythèmes polymorphes, prurit, acné, voire pellagre, sont connues et régressent à l'arrêt du traitement (46).

#### **6.5. Effets indésirables articulaires**

Des arthralgies surviennent chez 1 à 7% des cas sous PZA. Les crises de gouttes restent exceptionnelles (49, 50).

#### **6.6. Réactions immunoallergiques**

La rifampicine peut relever de mécanismes d'hypersensibilité de type I, II ou III, être isolées ou associées. Les formes les plus graves s'observent lors d'administrations intermittentes. Les réactions d'hypersensibilité immédiate sont de type de réactions cutanées urticariennes, d'œdèmes, de bronchospasmes, d'hypotension, voire de choc anaphylactique (51, 52).

#### **6.7. Effets indésirables oculaires**

La névrite optique rétrobulbaire peut apparaître dans les deux mois qui suivent le début du traitement par l'éthambutol. La surveillance ophtalmologique est indispensable en cas d'utilisation d'ETB. Elle comprend un examen ophtalmologique de référence avant l'instauration du traitement, renouvelé à un ou deux mois et ultérieurement en cas d'anomalie clinique (acuité visuelle, vision des couleurs). L'association ETB-INH accroît la toxicité sur le nerf optique (53).

#### **6.8. Interactions médicamenteuses**

La rifampicine et l'isoniazide sont les médicaments antituberculeux qui présentent le plus d'interactions avec d'autres médicaments. Le tableau 4 récapitule ces interactions médicamenteuses. Chez les patients séropositifs qui sont par ailleurs traités au moyen d'une

association de plusieurs médicaments antiviraux, ces interactions médicamenteuses sont difficiles à juguler (54).

Médicament	Taux sanguin augmenté par	Taux sanguin réduit par	Augmente le taux sanguin de	Réduit le taux sanguin de
<b>Isoniazide</b>	Prednisolone Ethinamide	-	Phénytoïne Carbamazépine Coumarine Diazépam	Enflurane Azoles
<b>Pyrazinamide</b>	-	-	Probénécide	-
<b>Ethambutol</b>	-	Hydralumine	-	-
<b>Rifampicine</b>	Inhibiteurs des protéases	PAS Kétoconazole	-	Coumarine Sulfonylurée Contraceptifs oraux Glucocorticoïdes Phénytoïne Diazépam Théophylline Vitamine D Digitoxine Méthadone Inhibiteurs des protéases Cyclosporine

**Tableau 5:** Interactions médicamenteuses des principaux antituberculeux (54).

### 6.9. Prise en charge des effets indésirables des antituberculeux

La conduite à tenir devant les effets indésirables dépend de plusieurs facteurs :

- **La date d'apparition de l'effet**

Début du traitement ou vers la fin du traitement

- **La nature de l'effet**

- Imputé à un antituberculeux (exemples : troubles cochléo-vestibulaires (Streptomycine), névrite optique (Éthambutol...));
- Peut être imputé à plusieurs antituberculeux (hépatite, hypersensibilité).

- **Intensité de l'effet**

- Mineur: pas d'arrêt du traitement, éventuellement un traitement symptomatique (antiémétique, anti-inflammatoires...);
- Majeur: nécessitant l'arrêt du traitement, un bilan complet selon l'effet pour évaluer l'effet et éventuellement éliminer une cause intercurrente des symptômes (exemple : éliminer une cause de l'ictère) et enfin une décision collégiale si possible (3).

## **6.10. Étude d'imputabilité**

### **6.10.1. Définition**

L'analyse de la causalité à l'échelle individuelle, ou imputabilité, consiste à estimer le degré de plausibilité que la prise d'un médicament soit la cause d'un événement indésirable chez un sujet donné (55). C'est une analyse individuelle pour un événement donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population.

### **6.10.2. Méthodes d'imputabilités**

Une «méthode d'imputabilité » constitue un outil important pour garantir une démarche homogène et rigoureuse dans l'évaluation de la force du lien existant entre un produit de santé et la survenue d'un événement indésirable. Seuls la France ainsi que les pays du Maghreb arabe travaillent avec la méthode officielle Française qui combine entre trois critères "chronologiques" et trois critères "sémiologiques" et est accompagnée d'un score bibliographique. Les Anglo-saxons utilisent plutôt la méthode de Naranjo basée sur une série de 10 questions qui donnent un score réparti en 4 classes: douteux, possible, probable et sûr

(56). Le Maroc quant à lui, utilise la méthode française officielle actualisée à l'échelle nationale, et adopte la méthode OMS à l'échelle internationale. Cette méthode a été adoptée pour réaliser l'imputabilité des cas de notre étude (chapitre 3).

#### **6.10.2.1. Méthode Française d'imputabilité réactualisée**

C'est la méthode officielle d'utilisation obligatoire en France. Elle se compose d'une imputabilité intrinsèque (scores chronologique et sémiologique) et d'une imputabilité extrinsèque (score bibliographique) (57).

##### **a. Imputabilité intrinsèque**

L'imputabilité intrinsèque définit le degré de relation de cause à effet entre la prise d'un médicament et un évènement clinique ou biologique chez un sujet donné. Cette méthode repose sur sept critères répartis en deux groupes: des critères chronologiques et des critères sémiologiques.

**Critères chronologiques :** Les critères chronologiques précisent la survenue et l'évolution de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse. Ceux-ci tiennent compte du délai d'apparition, de l'évolution à l'arrêt et des conséquences de la ré-administration éventuelle du médicament.

**Critères sémiologiques :** 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'examen complémentaires spécifiques fiables et la recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse.

##### **b. Imputabilité extrinsèque**

L'imputabilité extrinsèque ou score bibliographique est une cotation systématisée des données de la littérature scientifique. Cette cotation est organisée en plusieurs niveaux à partir de l'analyse systématique de documents de référence ou de bases de données. Ces niveaux se répartissent de la façon suivante :



B4: effet attendu : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

B3: effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (Martindale : the extra pharmacopoeia, Meyler's side effects of drugs) et/ou des bases de données (Embase, Excerpta Medica, Medline...).

B2: effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ ou chimique ou données purement expérimentales).

B1: effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

#### **6.10.2.2. Méthode d'imputabilité de l'OMS**

La méthode de l'OMS (57) a été développée en accord avec les centres nationaux qui participent au programme pour la surveillance internationale des médicaments et consiste en un outil pratique pour l'évaluation des notifications. C'est une méthode internationalement acceptée, facile d'emploi et standardisée. Il s'agit d'une évaluation globale prenant en compte les aspects physiopathologiques et pharmacologiques du cas et la qualité de la documentation de l'observation. Cette méthode est en grande partie basée sur 3 considérations :

- ✓ La relation chronologique entre l'administration du médicament et l'événement indésirable ;
- ✓ La probabilité médicale ou pharmacologique (signes et symptômes, test de laboratoires, données pathologiques, mécanismes) ;
- ✓ Présence ou absence d'autres causes.

Les différentes catégories du lien de causalité sont énumérées comme suit (57):

- **Certain**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai compatible avec la prise de médicament.
- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.

La régression de l'effet doit coïncider avec l'arrêt du médicament (pharmacologique et pathologique).

- Événement doit être expliqué par un mécanisme pharmacologique, ou répondre logiquement à une ré-administration si nécessaire.

- **Probable**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.

- Ne pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance médicamenteuse ou chimique.

- L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du médicament.

- L'information sur la ré-administration n'est pas nécessaire pour répondre à la définition.

- **Possible**

- Événement clinique ou biologique survenant dans un délai raisonnable après la prise de médicament.

- Pouvant être expliqué par la maladie intercurrente ou par la prise concomitante d'une substance.

- L'information se rapportant à l'arrêt du médicament manque.

- **Improbable**

- Délai d'apparition de l'événement clinique ou biologique après la prise du médicament rend la relation de cause à effet improbable.

- l'implication de la maladie sous-jacente ou la prise concomitante d'un médicament est à l'origine d'une explication plausible.

- **Conditionnel/ non classé**

- Événement clinique ou biologique rapporté comme étant un EIM nécessitant plus d'informations pour être imputé.

- **Non évaluable/ non classé**

Une notification suggérant un évènement indésirable qui ne peut pas être imputé car les informations disponibles sont insuffisantes ou contradictoires et qui ne peuvent être ni complétés ni vérifiés (57).

Critères Degré	Délai	Maladie intercurrente	Traitement associé	Evolution à l'arrêt du traitement	Mécanisme pharmacologique	Réadministration
Certain	Compatible	-	-	+	+	+
Probable	Raisonnable	-	-	+	+/-	+/-
Possible	Raisonnable	+	+	?	-	-
Improbable	Incompatible	+++	+++	?	?	?

**Tableau 6:** Combinaison des critères de la méthode de l’OMS (57).

### 6.10.2.3. Méthode Naranjo

L’algorithme de Naranjo ou l’échelle de Naranjo est un questionnaire conçu par Naranjo en 1981, pour établir un lien entre la prise médicamenteuse et l’apparition d’un évènement indésirable. Cette méthode est basée sur une série de 10 questions qui donnent un score réparti en 4 classes: certain, possible, probable et improbable (56).

## **Chapitre 2:**

# **Pharmaco-épidémiologie des antituberculeux**

## **Chapitre 2: Pharmaco-épidémiologie des antituberculeux**

### **1. Évaluation pharmaco-épidémiologique**

#### **1.1. Définition**

La pharmaco-épidémiologie peut être définie comme la discipline mettant en application les méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique(s) pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque et l'usage des médicaments.

La pharmaco-épidémiologie regroupe deux disciplines différentes : La pharmacologie (l'étude des interactions entre les médicaments et les organismes vivants) et l'épidémiologie (l'étude des rapports existants entre les maladies ou tout autre phénomène biologique et divers facteurs (mode de vie, milieu ambiant ou social, particularités individuelles) susceptibles d'exercer une influence sur leur fréquence, leur distribution et leur évolution) (55).

Cette science d'évaluation relativement récente fait appel à des études observationnelles visant à déterminer les effets favorables et défavorables des médicaments dans la pratique courante après leur autorisation de mise sur le marché et d'apporter un éclairage précieux sur la façon dont ils sont réellement utilisés permettant ainsi de compléter l'évaluation des médicaments effectuée avant l'autorisation de mise sur le marché (A.M.M) (59).

Cette autorisation ne peut être délivrée qu'après évaluation de la qualité, de la sécurité, et de l'efficacité de la spécialité pharmaceutique au cours des trois phases des essais cliniques qui sont réalisés selon les standards scientifiques et qui amènent des informations incontournables et indispensables à l'acceptation d'une nouvelle molécule. Cependant ces essais cliniques souffrent nécessairement de lacunes dont on peut citer par exemple leur courte durée et le suivi d'un nombre limité de malades ce qui ne permet pas de détecter les effets indésirables rares et ceux qui ne s'observent qu'en cas de traitement prolongé (60).

De ce fait on ne peut réellement juger l'intérêt et l'apport d'un nouveau médicament par rapport à ces prédécesseurs qu'après plusieurs mois voire années d'utilisation en pratique courante tout en utilisant des éléments plus objectifs et plus convaincants (61).

Ce qui est le but principal des études pharmaco-épidémiologiques. La réalisation de telles études requiert l'utilisation d'outils, structures, méthodes et de bases de données afin d'obtenir des résultats fiables et valides permettant de démontrer l'association entre la prise

d'un médicament et un événement clinique et sur lesquels seront prises de grandes décisions réglementaires.

## **1.2. Champs d'application de la pharmaco-épidémiologie**

La pharmaco-épidémiologie a trois principaux aspects qui sont les suivants :

**1.2.1.** La pharmaco-épidémiologie comme outil sécuritaire ;

**1.2.2.** La pharmaco-épidémiologie comme outil d'évaluation des prescriptions et consommation ;

**1.2.3.** La pharmaco-épidémiologie comme outil d'évaluation des coûts.

### **1.2.1. La pharmaco-épidémiologie comme outil sécuritaire**

En déterminant les effets favorables ou indésirables observés chez les populations réellement utilisatrices. Cette détermination s'effectue à travers des effets cliniquement pertinents (qualité de vie, morbidité, mortalité) en faisant appel à une population bien plus importante, non sélectionnée et incluant l'analyse de la coprescription, des cofacteurs et les impacts écologiques (60, 62).

### **1.2.2. La pharmaco-épidémiologie comme outil d'évaluation de la prescription et la consommation**

Visant la description des acteurs de santé ou des utilisateurs d'un médicament et celle des conditions dans lesquelles ce médicament est utilisé (posologie, respect des contre-indications et des conditions d'arrêt du traitement, surveillance du traitement, modalités d'administration), des informations sur les quantités, les volumes d'utilisation et les profils des médicaments utilisés, ainsi que l'évaluation de la population effectivement traitée (63).

### **1.2.3. La pharmaco-épidémiologie comme outil d'évaluation des coûts**

La pharmaco-économie tient une place grandissante dans l'évaluation de l'ensemble des conséquences médico-économiques imputables à l'usage d'un médicament.

Elle identifie, mesure et compare les coûts (ressources consommées) et les effets (bénéfices, avantages) (64, 65).

### **1.3. Sources de données en pharmaco-épidémiologie**

La mise en place d'une étude de pharmaco-épidémiologie nécessite plusieurs prérequis :

1) réaliser une analyse de la littérature afin de savoir si une étude similaire ou sur la même thématique que celle prévue existe déjà ; 2) recenser les informations disponibles sur les pathologies et /ou leur prise en charge et sur les médicaments telles que le pourcentage de la population exposée à ce dernier, la répartition par sexe et tranche d'âge, etc (66).

De nombreuses informations sont collectées, certaines de façon permanente, répétée, ou ponctuelle et d'autres de façon exhaustive. Au cours des dernières années, le développement des moyens de traitement, de stockage et de diffusion de l'information ont facilité le développement de systèmes d'informations permanents et exhaustifs (67).

Les différentes sources de données permettent à la fois d'obtenir des informations plus ou moins détaillées sur l'exposition au médicament (nombre de boîtes prescrites, vendues, remboursées, données démographiques sur la population traitée) et sur les données de morbidité des pathologies d'intérêt avec lesquelles interfèrent ces médicaments.

On distingue principalement les sources de données suivantes :

- Littérature et internet ;
- Bases de données ;
- Registres ;
- Observatoires du médicament ;
- Notifications de pharmacovigilance ;
- Etudes épidémiologiques ad hoc.

#### **1.3.1. Littérature et Internet**

Il existe de nombreuses bases de données bibliographiques et sites des agences gouvernementales et des sociétés savantes, contenant plusieurs informations disponibles sur le médicament regroupant des études et des statistiques (176), de notices bibliographiques fournies par d'autres et y ajoutent des facilités d'interrogations (68).

### 1.3.2. Bases de données

L'un des principaux développements méthodologiques en pharmaco-épidémiologie a été l'émergence de bases de données de taille et de qualité substantielles. La constitution de ces bases informatisées qui regroupent des informations cliniques ou administratives relevées de façon systématique a grandement facilité la réalisation des études observationnelles. Elles comportent des informations démographiques, les motifs des consultations, les diagnostics, les prescriptions, les motifs d'hospitalisations éventuelles (69). On peut classer les bases de données en deux groupes, les bases de données médicales et administratives.

**Bases de données médicales:** Elles proviennent des dossiers électroniques cliniques maintenus par les médecins dans le cadre de la prestation de soins. Le médecin saisie les informations recueillies auprès du patient, comme les antécédents médicaux, les antécédents de tabagisme, les procédures effectuées par le médecin généraliste et les informations sur les médicaments prescrits.

**Bases de données administratives:** Elles sont utilisées principalement pour le paiement, la comptabilité et les autres fonctions fiscales liées à la prestation de soins aux patients (70).

### 1.3.3. Registres

Les registres de morbidité constituent un outil pour la surveillance sanitaire et des bases de données d'une très grande qualité pour la recherche en santé publique. Ils ont pour rôle (196) : d'enregistrer tous les cas et donc de déterminer les taux d'incidence et de prévalence, généralement par âge et par sexe ; d'apporter une aide à la recherche épidémiologique descriptive et analytique ; d'observer et d'évaluer les actions de santé (dépistages, prévention...) ; d'apporter une aide à la recherche clinique, en particulier pour mettre en évidence les facteurs pronostiques (étude de la survie des patients) ; d'évaluer les stratégies thérapeutiques.

### 1.3.4. Observatoires du médicament

L'observatoire du médicament est un observatoire destiné à l'étude des médicaments après sa mise sur le marché. L'observatoire du médicament a pour mission :



- d'observer et d'analyser les pratiques quotidiennes de prescription et de consommation des médicaments.
- d'étendre les connaissances acquises lors des phases pré-AMM.
- de contribuer à la validation de nouvelles thérapeutiques et par conséquent à l'extension d'AMM de médicament ayant déjà une AMM.
- de contribuer à l'évaluation médicoéconomique des produits de santé (71).

### **1.3.5. Notifications de pharmacovigilance**

La notification spontanée des effets indésirables des médicaments par les professionnels de santé représente une source importante d'informations en pharmaco-épidémiologie. Elle permet la surveillance de tous les médicaments nouveaux et anciens, cette surveillance s'opère à grande échelle puisque 70 pays disposent actuellement de centres nationaux de pharmacovigilance. Au Maroc, le recueil des effets indésirables médicamenteux est assuré par le Centre Marocain de Pharmacovigilance (CMPV) (177).

### **1.3.6. Études épidémiologiques ad hoc**

Une étude ad hoc est une étude spécifiquement conçue en fonction d'un objectif précis, généralement pour répondre à une question unique. Les études ad hoc s'opposent en cela aux études à objectifs multiples (multipurpose studies) qui tentent de répondre à plusieurs questions, parfois fort différentes ou aux re-analyses de données antérieurement collectées dans un autre but (55). On distingue comme études épidémiologiques ad hoc : les études de cohortes, les études cas-témoins et les études transversales.

#### **Les études transversales**

Les enquêtes transversales sont des études épidémiologiques, principalement descriptives, évaluatives et parfois analytiques. Elles permettent de mesurer la prévalence d'une variable (exposition, événement, maladie, etc.) dans une population à un instant donné. En pharmaco-épidémiologie, les études transversales peuvent, par exemple, être utilisées pour mesurer la prévalence d'une maladie ou d'un événement dans une population et la prévalence d'une exposition comme la consommation d'un médicament (72).

## **Les études de cohorte**

L'étude de cohorte a pour but de rechercher l'existence d'une relation entre la survenue d'un problème de santé dans une population et la présence d'un facteur suspecté de pouvoir influencer cette survenue. Le terme de cohorte désigne un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une ou de plusieurs caractéristique(s) commune(s), et suivis dans le temps dans le but d'identifier, de décrire ou de quantifier un phénomène. Selon le moment de l'inclusion des sujets au sein de la cohorte, on distingue les cohortes fixes, dites encore fermées, dans laquelle toutes les personnes de la cohorte sont incluses au début de l'étude, sur une courte période, sans inclusion nouvelle au-delà, et les cohortes dynamiques, dites encore ouvertes dans lesquelles l'inclusion des personnes se poursuit au fur et à mesure que les premières personnes sont suivies, le temps de participation de chacune au suivi étant variable (55,73).

## **Les études cas-témoins**

Les études cas-témoins sont des études épidémiologiques étiologiques qui mettent en évidence de façon rétrospective une relation entre une exposition à divers facteurs de risque potentiels et un état de santé. Elles comparent cette mesure de l'exposition entre le groupe de personnes malades, atteintes du problème de santé étudié (les cas), et le groupe de personnes indemnes de ce problème de santé (les témoins). En pharmaco-épidémiologie, les études cas-témoins sont notamment intéressantes pour étudier l'association entre la prise d'un médicament et un événement indésirable de faible probabilité de survenue et/ou d'apparition retardée (74).

## **Les études écologiques**

Une étude écologique est une étude ou analyse basée sur des données populationnelles globales (données agrégées), disponibles à l'échelon d'une région ou d'un pays. Elles permettent de tester une hypothèse. Elles partent de données déjà colligées au niveau des populations et essaient de les mettre en relation. Ces données recueillies portent sur la fréquence, au sein de groupes, d'un problème de santé d'une part, et de l'exposition à un facteur de risque d'autre part. D'autres types d'études peuvent être rencontrés telles que les études cas-témoins intra-cohorte, les études cas-cohorte, les études cas croisé ou case-cross over et les études cas population (55).

## **1.4. Principes méthodologiques des études de pharmaco-épidémiologie**

La réalisation d'une étude pharmaco-épidémiologique requiert plusieurs étapes :

### **1.4.1. Revue de la littérature et formulation des objectifs**

La première étape de la conception d'une étude pharmaco-épidémiologique consiste à avoir une idée sur la nature de l'étude que l'on souhaite entreprendre, aussi, il faut déterminer l'état des connaissances à ce sujet et s'assurer, grâce à une bibliographie critique, que le problème n'a pas déjà été abordé et résolu (75, 76).

### **1.4.2. La population étudiée et calcul de la taille d'échantillon**

Il est essentiel de délimiter avec précision la collectivité où est réalisée l'étude : cette collectivité s'appellera la population cible. L'échantillonnage est le plus souvent réalisé par tirage au sort, ce qui garantit que tout sujet appartenant à la population de référence peut faire partie de l'échantillon avec une probabilité connue (77, 78).

### **1.4.3. Rédaction de protocole**

Le protocole est le pilier sur lequel repose le projet d'étude pharmaco-épidémiologique. Dans Ce document, l'objectif de l'étude, la méthode, la population étudiée et les analyses prévues doivent être parfaitement décrit. Les méthodes d'analyse statistique utilisées ainsi que le calcul du nombre de sujets nécessaires doivent être détaillés. Les difficultés possibles et les limites, les délais de réalisation et les modalités de communication des résultats (79, 80).

### **1.4.4. Financement**

Une fois le protocole de l'étude rédigé, il faut réunir les fonds nécessaires à sa réalisation. Si le coût global du projet est faible, on peut envisager de réaliser l'étude avec les ressources disponibles. Mais les enquêtes pharmaco-épidémiologiques sont souvent très coûteuses et nécessitent un financement important. On doit alors identifier les organismes de financement susceptibles d'être intéressés par le projet de recherche (81, 82).

#### **1.4.5. Réalisation de l'étude**

Les données recueillies pendant l'étude ne doivent concerner que ce qui a été défini dans le protocole, et faire l'objet d'un contrôle de la qualité qui doit être mis en œuvre dans les plus brefs délais possibles, de manière précise et intelligible (83, 84).

#### **1.4.6. Gestion des données et analyses statistiques**

Cette étape correspond à l'analyse des données qui consiste à vérifier l'exhaustivité des données.

#### **1.4.7. Communication et publication des résultats**

Les résultats d'une étude pharmaco-épidémiologique doivent être valorisés et mis à la disposition de la communauté scientifique sous forme de publications. De même des communications orales dans des congrès scientifiques ou des manifestations professionnelles seront envisagées (75).

### **1.5. Études cliniques**

#### **1.5.1. Efficacité des antituberculeux de première ligne**

L'efficacité des antituberculeux de première ligne administrés pour le traitement de la tuberculose pulmonaire et la tuberculose extra-pulmonaire a été démontrée dans deux essais cliniques et deux autres études.

Dans le premier essai clinique (84), deux schémas thérapeutiques de 6 mois de STP-INH-RIF-PZA, et d'ETB-INH-RIF-PZA ont été comparés à un schéma thérapeutique de 9 mois d'ETB-INH-RIF pour trois groupes de patients. Tous les 444 patients ayant terminé la chimiothérapie avaient des cultures d'expectorations négatives à la fin du traitement. Sur ce nombre, 373 ont été suivis pendant une durée minimale de 36 mois après la fin de la chimiothérapie. Des rechutes ont été survenues chez deux des 119 patients sous STP-INH-RIF-PZA6, quatre des 127 patients sous ETB-INH-RIF-PZA6 et deux des 127 patients sous ETB-INH-RIF9. Ces résultats ont démontré que les deux schémas thérapeutiques de six mois ont été aussi efficaces que le schéma thérapeutique de neuf mois.

Dans le deuxième essai clinique (85), 419 patients atteints de la tuberculose pulmonaire ont été traités selon un schéma thérapeutique court de 6 mois de INH, RIF, PZA et ETB pendant les deux premiers mois et d'une combinaison de INH et RIF pendant les 4 derniers mois du traitement. Le taux de conversion bactériologique négatif était de 95% après 2 mois de traitement. Parmi les 90 patients ayant terminé le schéma thérapeutique et pouvant être suivi pendant une année, une seule rechute bactériologique (1.1%) a été constatée.

Une méta-analyse de 34 études observationnelles (86) a reporté les résultats du traitement standard de la tuberculose recommandé par l'OMS. Parmi 117 750 patients avec TB, le taux de succès thérapeutique était de 86%. Les facteurs prédictifs associés au traitement non réussi étaient: la vieillesse, VIH, antécédents de TB et la résidence en milieu rural. Dans une autre étude (87), les résultats du traitement de 985 patients avec tuberculose étaient un traitement réussi (guérison ou traitement complet) pour 90.1% des patients et un traitement non réussi (décès et échec thérapeutique) pour 74 patients (9.9%).

### **1.5.2. Efficacité des antituberculeux de deuxième ligne**

L'efficacité des antituberculeux de deuxième ligne administrés pour le traitement de la tuberculose résistante a été démontrée dans plusieurs études.

Un essai clinique (89) de phase III a été réalisé sur 434 participants atteints d'une tuberculose résistante à la rifampicine. Le premier groupe des participants a reçu un schéma thérapeutique court (9 à 11 mois) et le deuxième groupe a reçu un schéma thérapeutique long (20 mois) conformément aux directives de l'OMS en 2011. Le critère principal d'efficacité a été défini par des cultures négatives pour *Mycobacterium tuberculosis* à 132 semaines. L'efficacité du traitement a été notée chez 79.8% des participants du groupe recevant un traitement de longue durée et chez 78.8% du groupe recevant un traitement de courte durée.

Une autre méta-analyse (88) basée sur 14 études observationnelles a étudié l'évolution thérapeutique chez 5 047 patients avec tuberculose multi-résistante et les résultats étaient les suivantes: un traitement réussi (guérison ou traitement complet) pour 63.5% avec un taux de guérison de 55.6%, et un traitement non réussi pour 36.5% incluant 12.7% de décès, 15.2%

de perte de vue et 8.6% d'échec du traitement. Ce pourcentage élevé du traitement non réussi a été observé chez les patients sous un traitement thérapeutique standard. Une autre étude (89) a mis en évidence les résultats thérapeutiques du traitement individualisé chez 481 patients avec MR-TB ou UR-TB, les résultats du traitement étaient les suivants: 262 (54%) de guérison, 14 (3%) de traitement complet, 13 (3%) de décès, 63 (13%) d'échec et 130 (27%) de perte de vue.

Des études précédentes (90, 91) ont montré que la résistance initiale à l'ofloxacine était associée aux résultats thérapeutiques non réussis de la TB-R. Une étude réalisée par Jaber et al (92) a révélé d'autres facteurs prédictifs de résultats non réussis du traitement de la TB-R, comme: poids initial  $\leq 40$  kg [ $p=0.016$ ; AOR=25.09], maladie concomitante ( $p=0.049$ ; AOR=4.73) et une culture positive à la fin de la phase initiale ( $p=0.009$ ; AOR=8.83). Une autre étude (88) a révélé d'autres facteurs prédictifs de résultats non réussis du traitement de la TB-R, comme l'infection par le VIH sans traitement antirétroviral, la présence d'une tuberculose ultra-résistante, les antécédents du traitement antituberculeux, le frottis positif, le chômage et d'être un fumeur.

### **1.5.3. Tolérance aux antituberculeux**

La tolérance aux antituberculeux a été démontrée dans plusieurs études.

Une étude de cohorte (93) d'une durée de 4 ans a évalué la fréquence et les facteurs de risque de réactions indésirables majeures en association avec le traitement antituberculeux de première ligne et de deuxième ligne. Parmi 655 sujets, ils ont noté 132 EIM majeurs chez 112 patients (17%). Les EIM majeurs les plus courantes ont été de nature gastro-intestinale ( $n = 53$ ), musculo-squelettique ( $n = 22$ ), psychiatrique ( $n = 10$ ), visuelle ( $n = 9$ ) et neurologiques périphériques ( $n = 8$ ). Les EIM majeurs étaient plus fréquents chez les sujets traités par les médicaments de deuxième ligne (16%) en comparant avec les régimes de première ligne (2.5%). Les médicaments en association fréquente avec les EIM majeurs étaient l'amikacine (3/10; 30%), le linézolide (8/29; 28%), l'acide para-aminosalicylique (47/192; 24%), la pyrazinamide (31/528; 5.8%), les macrolides (2/44; 4.5%) et la cyclosérine (12/272; 4.4%). Les fluoroquinolones n'ont été responsables que d'un seul EIM majeur isolé (1/377; 0.003%) en dépit d'une large utilisation. L'infection par des germes multi ou ultra-résistants et des antécédents de traitement TB antérieur

étaient les facteurs de risque d'EIM majeurs selon la même étude.

Une autre étude (94) a évalué les réactions indésirables majeures chez les patients recevant un traitement antituberculeux de première ligne. Un total de 1061 patients ont reçu un traitement anti-TB, dont 318 (30%) avaient au moins un effet indésirable majeur. L'incidence globale de des effets indésirables était de 7.3 événements par 100 personnes-mois (IC à 95% de 7.2 à 7.5), 23.3 (IC à 95% de 23.0 à 23.7) pour les quatre médicaments de première ligne (INH, RIF, PZA, ETB), 13.6 (IC à 95% de 13.3 à 14.0). ) pour RIF, INH et PZA et 2.4 (IC à 95% 2.3-2.6) pour INH et RIF. Selon la même étude, les facteurs associées aux réactions indésirables majeurs étaient les schémas thérapeutiques combinés contenant de la PZA, les femmes, les sujets âgés de 35 à 59 ans, avoir un âge  $\geq$  60 ans et la résistance aux antituberculeux.

Une revue systématique (95) des études publiées entre 1965 et 2012 et répertoriées dans les bases de données MEDLINE a identifié les facteurs de risque associés aux réactions indésirables aux médicaments antituberculeux. Les facteurs de risque de réactions indésirables aux médicaments antituberculeux identifiés étaient : l'âge  $>$  60 ans, les schémas thérapeutiques, l'alcoolisme, l'anémie et la co-infection par le VIH.

#### **1.5.4. Études marocaines**

Dans une étude (96) menée à l'hôpital Moulay youssef de Rabat, trente neuf patients ont présenté des réactions immunoallergiques causées par les antituberculeux et dix patients avaient des formes graves. Le délai moyen d'apparition des signes était de 23 jours. Les réactions immunoallergiques observées étaient 5 cas de toxidermie généralisée fébrile, un cas de Dress syndrome, un cas de neutropénie, un cas de pancitopénie et 2 cas de thrombopénie. Tous les patients avaient bien évolué cliniquement et bactériologiquement après l'adoption d'un régime thérapeutique excluant le ou les médicaments incriminés. L'imputabilité de la pyrazinamide était retenue dans 5 cas, alors que celle de l'éthambutol, l'isoniazide, la streptomycine, la rifampicine et l'association pyrazinamide + éthambutole + isoniazide était retenue dans 1 cas respectivement.

Une autre étude rétrospective d'Ottmani et al (97) a analysé les résultats du traitement antituberculeux chez les cas déjà traités pour TB. Tous les patients tuberculeux traités avec le schéma thérapeutique de catégorie II de 1996 à 2003 ont été inclus. La population de l'étude

comprenait 14 635 patients en retraitement, dont 81.7% de rechutes de la tuberculose, 5.2% D'échecs et 13.1% de perte de vue. Les taux moyens de succès du traitement anti-TB étaient 74.8% pour les cas de rechute, 58,0% pour les cas d'échec et 51.4% pour les perdus de vue.

Une autre étude (98) d'Ennassiri et al a évalué la fréquence de la tuberculose ultra-résistante au Maroc. Parmi un total de 524 TB patients diagnostiqués par le test de sensibilité (DST), ils ont trouvé une fréquence de 2.6% des cas avec tuberculose ultra-résistante.



## **Chapitre 3 :**

**Incidence des effets indésirables des antituberculeux de première ligne et évolution du traitement de la tuberculose à la région de Rabat-Salé-Kénitra**

## **Chapitre 3: Incidence des effets indésirables des antituberculeux de première ligne et évolution du traitement de la tuberculose à la région de Rabat-Salé-Kénitra**

### **1. Introduction**

Le traitement standard de la tuberculose est d'une durée de six à neuf mois. Il consiste en une association de quatre médicaments antituberculeux de première ligne qui sont: l'isoniazide (INH), la rifampicine (RIF), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (ETB) dans une phase initiale de deux mois suivie d'une combinaison de RIF et de INH dans une phase de continuation de cinq à sept mois.

Les médicaments antituberculeux sont connus pour leur potentiel élevé d'effets indésirables et leur combinaison pourrait être associée à une incidence plus élevée de ses effets indésirables (99). La prise en charge variait en fonction du type d'effet indésirable (EIM) et de sa gravité. Un traitement symptomatique seul a été administré en cas d'EIM mineur, sans arrêt ni changement du protocole thérapeutique. Dans le cas des EIM majeurs, en plus du traitement symptomatique, l'arrêt de tout le traitement s'est imposé jusqu'à disparition de l'EIM (2).

Des études marocaines (96, 100, 101) ont évalué les effets indésirables des antituberculeux. Mais, ces études n'ont été effectuées que dans un seul hôpital, n'ont seulement évalués que des patients hospitalisés pendant leur séjour à l'hôpital, et n'ont pas fait l'objet d'un suivi pendant toute la période du traitement antituberculeux. Dans notre étude, nous avons cherché à déterminer les effets indésirables causés par les médicaments antituberculeux chez les patients hospitalisés et non hospitalisés, pendant toute la durée du traitement antituberculeux dans tous les centres de traitement de la tuberculose, situés à la région de Rabat-Salé-Kénitra par une étude de cohorte prospective. Notre étude avait pour objectif de déterminer l'incidence des effets indésirables causés par les médicaments antituberculeux de première ligne administrés pour le traitement de la tuberculose et d'évaluer l'évolution du traitement chez les patients atteints de la tuberculose pulmonaire à la région de Rabat-Salé-Kénitra.

## **2. Matériels et Méthodes**

### **2.1. Type et lieux de l'étude**

La région de Rabat-Salé-Kénitra est l'une des douze régions du Maroc, la région couvre une superficie totale de 17 570 km<sup>2</sup>, elle compte 4 580 866 habitants, soit 13.5 % de la population marocaine. Elle se situe au deuxième rang national après la région de Casablanca-Settat et en 2<sup>ème</sup> position en termes de notifications des cas de tuberculose (17.1% de tous les cas notifiés en 2015) (178).

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle et multicentrique menée sur une période de vingt-quatre mois, du 1<sup>er</sup> janvier 2014 au 1<sup>er</sup> janvier 2016. Cette étude est menée dans tous les hôpitaux, tous les centres de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires (CDTMR) et tous les centres de santé traitant la tuberculose et situés dans la région de Rabat-Salé-Kénitra. Un total de 18 centres sont répartis dans deux hôpitaux à Rabat (hôpital My youssef, hôpital militaire Mohamed V), un CDTMR et quatre centres de santé à Rabat, un CDTMR et trois centres de santé à Salé, un CDTMR dans la province de Temara-skhirat, un CDTMR dans chaque province de Khémisset, Kénitra, Sidi Kacem et un centre de santé à Sidi Slimane, Belksiri et Souk Larbaa.

### **2.2. Population de l'étude**

Les patients inclus sont hospitalisés ou non, âgés de 15 ans ou plus, nouvellement diagnostiqués pour la tuberculose pulmonaire. Le diagnostic est basé sur les recommandations de l'OMS; deux examens initiaux de frottis d'expectoration positifs confirmés par un test microscopique d'expectoration ou un examen initial à frottis positif par microscopie directe et une culture positive. Le traitement de la tuberculose pulmonaire consiste en une association de quatre antituberculeux: INH, RIF, PZA et MTB pendant une phase initiale de deux à trois mois, suivi d'une phase continue de quatre à sept mois comprenant INH et RIF, le traitement est administré quotidiennement et les posologies des médicaments antituberculeux chez l'adulte sont les suivantes (3):

INH: 5 mg / kg par jour, RIF: 10 mg / kg par jour, PZA : 25 mg / kg par jour, MTB: 15 mg / kg par jour. Les critères d'exclusion sont les patients atteints de la TB extrapulmonaire et / ou la TB résistante.

### **2. 3. Durée d'étude**

Notre étude a duré 24 mois, allant de Janvier 2014 à Janvier 2016.

### **2.4. Collecte des données**

Sur cette période, un questionnaire de recueil des données a été rempli à partir des dossiers cliniques de malades (Annexe 1) :

- Les données sociodémographiques et générales du patient: l'âge, le sexe, le statut marital, l'habitation, ...
- Les données cliniques : hospitalisation, date de début et de fin du traitement, examens cliniques et radiologiques, contagé, effets indésirables...
- Antécédents médicaux: diabète, VIH+, autres
- Habitudes toxiques: tabagisme, alcoolisme...
- Évolution du traitement: guérison, échec, décès, abandon

### **2.5. Évaluation des EIM**

L'évaluation des EIM est détectée par l'observation directe des malades et confirmée par les examens cliniques et biologiques. En fonction des symptômes observés et de la gravité de l'EIM, le spécialiste interrompt le traitement antituberculeux ou prescrit un traitement symptomatique.

L'hépatite est définie par une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT)  $>5$  fois la normale ou  $\geq 3$  fois la normale en présence des symptômes comme: anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales (99). Les autres effets indésirables ont été définis en fonction des symptômes apparents et des résultats d'essais biologiques et cliniques. La gravité des effets indésirables est classée selon les grades de toxicité de l'OMS (179). L'imputabilité est étudiée pour chaque EIM selon la même méthode (102), (Tableaux 7 et 8).

### **2.6. Évolution du traitement**

Les résultats du traitement ont été définis et classés selon les recommandations de l'OMS (15).

**Guérison** : malade ayant trois frottis négatifs le dernier mois du traitement.

**Traitement complet** : patient ayant terminé son traitement sans signe d'échec.

**Echec** : malade ayant des frottis positifs après cinq mois ou plus de traitement

**Décès** : patient décédé en cours du traitement, quelle qu'en soit la raison.

**Perdu de vue**: malade ayant interrompu son traitement pendant deux mois consécutifs ou plus.

**Transfert** : patient transféré dans une autre unité pour lequel le résultat du traitement est inconnu.

**Résultats réussis du traitement de TB**: incluent les patients guéris et les patients ayant terminés leur traitement.

**Résultats non réussis du traitement de TB** : incluent les décès, les échecs thérapeutiques et les perdus de vue.

## **2.7. Éthique**

L'autorisation pour effectuer l'étude a été obtenue auprès du ministère de la santé et du comité d'éthique pour la recherche biomédicale (CERB) de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Le protocole a reçu l'avis favorable (Annexe 2). Un consentement concernant l'étude a été obtenu de tous les participants (Annexe 3).

## **2.8. Conflit d'intérêt**

Il s'agit d'un travail de recherche purement universitaire qui ne présente aucun conflit d'intérêt.

## **2.9. Analyse statistique**

Les données ont été analysées par SPSS 13.0, les variables qualitatives ont été exprimées par l'effectif et le pourcentage (n, %) et les variables quantitatives ont été exprimées par la médiane, minimum et maximum (m, min, max).

### 3. Résultats

#### 3.1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients tuberculeux

Sur un nombre total de 2532 patients traités pour tuberculose pulmonaire, l'âge variait entre 15 et 97 ans avec une moyenne de  $37.3 \pm 16.4$  ans, 1823 (72,0%) étaient des hommes, le sexe ratio (H/F) était de 2.38. Les caractéristiques cliniques identifiées représentaient le tabagisme (n = 650), les antécédents de TB (n = 298), le diabète (n = 243) et l'infection à VIH (n = 16). Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients tuberculeux sont représentées dans le tableau 7.

Caractéristiques	n	%	Caractéristiques	n	%
<b>Total de patients</b>	<b>2532</b>	<b>100</b>	<b>Hospitalisation</b>	345	13.6
<b>Age (m±ET)</b>	37.3 ± 16.4		<b>Statut marital</b>		
<b>Catégories d'âge</b>			Célibataire/marié	910/1137	36.0/44.9
<b>15-30</b>	1125	44.4	Données manquantes	485	19.1
<b>31-45</b>	729	28.8	<b>Antécédents de TB</b>	298	11.8
<b>46-60</b>	411	16.2	<b>Tabagisme</b>	650	25.7
<b>&gt;60</b>	267	10.5	<b>Contage</b>	364	14.4
<b>Sexe</b>			<b>Comorbidité</b>	46	45.5
Homme/femme	1823/709	72.0/28.0	<b>Diabète</b>	243	9.6
<b>Habitation</b>			<b>VIH</b>	16	0.6
Urbain/rural	2089/443	82.5/17.5			

**Tableau 7:** Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients TB dans la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016

#### 3.2. Effets indésirables

On a noté 254 cas (10.0%) constituant 445 événements indésirables au total. 146 cas avaient un seul effet indésirable, 65 cas avaient deux effets indésirables, 26 cas avaient trois effets indésirables et 17 cas avaient plus de quatre effets indésirables, 156 (61.4%) cas ont nécessité

un traitement symptomatique et 31 cas (12.2%) ont interrompu le traitement de la tuberculose à cause d'effets indésirables. Aucun décès n'a été causé par les EIM des antituberculeux dans notre étude.

Les effets indésirables observés au cours de la période du traitement antituberculeux étaient de types : gastro-intestinaux (n=187), cutanés (n=93), hépatiques (n=50), immunoallergiques (n=27), articulaires (n=29), neuropsychiatriques (n=17) et oculaires (n=2). Aucun décès dus aux effets indésirables des antituberculeux. La gravité des effets indésirables selon les grades de toxicité de l'OMS était de grade 1 pour 68 cas, grade 2 pour 205 cas, grade 3 pour 168 cas et grade 4 pour 4 cas. L'incidence et la gravité des types d'effets indésirables sont décrites dans le tableau 8.

Type d'effet indésirable	n	%	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
			n	%	n	%	N	%	n	%
<b>Gastrointestinal</b>	187	7.4	27	1.06	77	3.04	83	3.28	0	0
<b>Cutané</b>	93	3.7	17	0.67	49	1.93	27	1.06	0	0
<b>Hépatique</b>	50	2.0	11	0.43	7	0.28	28	1.10	4	0.16
<b>Articulaire</b>	29	1.14	0	0	20	0.79	9	0.35	0	0
<b>Immunoallergique</b>	27	1.07	4	0.16	18	0.71	5	0.20	0	0
<b>Neuropsychiatrique</b>	17	0.7	2	0.08	6	0.24	9	0.35	0	0
<b>Oculaire</b>	2	0.1	0	0	0	0	2	0.08	0	0
<b>Autres*</b>	40	1.6	7	0.28	28	1.10	5	0.20	0	0

**Tableau 8:** Incidence et gravité d'effets indésirables des antituberculeux selon les grades de toxicité de l'OMS.

\*Autres se réfèrent à : asthénie, vertige, fièvre et céphalées

La causalité des antituberculeux était certaine dans 5.8% des cas, probable dans 82.2% des cas et possible dans 12.0% des cas.

L'incidence des effets indésirables était élevée avec le PZA (38.8%), suivi par l'INH (28.1%), la RIF (20.3%), INH-RIF (7.4%), RIF-PZA (2.4%), INH-PZA (1.2%), INH-RIF-PZA (0.8%) et ETB (0.6%). L'imputabilité des médicaments antituberculeux incriminés est présentée dans le tableau 9.

<b>Antituberculeux incriminé</b>	<b>Type d'effet indésirable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>PZA</b>	Gastrointestinal	82	18.4
	Cutané	54	12.1
	Articulaire	19	4.3
	Hépatique	13	2.9
	Autres*	5	1.1
<b>INH</b>	Gastrointestinal	60	13.5
	Autres*	32	7.2
	Neuropsychiatrique	17	3.8
	Cutané	15	3.4
	Hépatique	1	0.2
<b>RIF</b>	Gastrointestinal	32	7.2
	Immunoallergique	27	6.1
	Cutané	15	3.4
	Hépatique	8	1.8
	Articulaire	8	1.8
<b>INH-RIF</b>	Hépatique	24	5.4
	Cutané	5	1.1
	Gastrointestinal	4	0.9
<b>RIF-PZA</b>	Gastrointestinal	7	1.6
	Hépatique	2	0.4
	Articulaire	2	0.4
<b>INH-PZA</b>	Cutané	2	0.4
	Hépatique	2	0.4
<b>INH-RIF-PZA</b>	Autres*	2	0.4
	Gastrointestinal	2	0.4
	Cutané	2	0.4
<b>ETB</b>	Oculaire	2	0.4
	Autres*	1	0.2

**Tableau 9:** Imputabilité des types des effets indésirables des antituberculeux.

INH: isoniazide; RIF: rifampicine; PZA: pyrazinamide; ETB: éthambutol

\*Autres se réfèrent à : asthénie, vertige, fièvre et céphalées



### **3.2.1. EIM gastro-intestinaux**

Les EIM gastro-intestinaux étaient les effets indésirables les plus importants, causés notamment par PZA (n = 82), INH (n=60) et RIF (n=32) (tableau 8). Ils ont été observés chez 187 patients (7,4%), ils sont représentés par les vomissements (n = 76), les douleurs épigastriques (n = 53), l'anorexie, (n = 20), les nausées (n = 18), la constipation (n = 7), les douleurs abdominales (n = 7) et la diarrhée (n = 6). Les EIM gastro-intestinaux ont apparus avec une médiane de 40 jours après le début du traitement de la TB (1-243 jours).

### **3.2.2. EIM cutanés**

Les effets indésirables cutanés étaient présents chez 93 patients (3.7%). Les manifestations cutanées identifiées étaient : le prurit (n = 51), l'érythème (n = 15), l'urticaire (n = 12), l'acné (n = 8), la toxidermie (n = 4) et les éruptions cutanées (n = 3). La médiane de survenue de manifestations cutanées était de 30 jours (1-325 jours). Le PZA était le médicament antituberculeux responsable des EIM cutanés (n=54). L'imputabilité de différents médicaments est présentée dans le tableau 8.

### **3.2.3. EIM hépatiques**

La combinaison RIF-INH était fréquemment associée à l'hépatotoxicité (tableau 7). Dans notre étude, une hépatotoxicité a été constatée chez 50 patients (2.0%), 33 cas d'élévation des transaminases, 10 cas d'ictère et 7 cas de cholestase hépatique. La médiane pour développer une hépatotoxicité était de 40 jours (1-207 jours).

### **3.2.4. EIM articulaires**

L'arthralgie et les douleurs des membres inférieurs étaient les types les plus fréquents d'effets indésirables articulaires, 29 patients ont présenté des effets indésirables articulaires. La médiane pour la survenue des EIM articulaires était de 76 jours (2-182 jours). Le PZA était le médicament le plus responsable de ce type d'événement (tableau 8).

### **3.2.5. EIM immunoallergiques**

Des effets immunoallergiques ont été observés chez 27 patients. Ils étaient représentés par la dyspnée (12 cas), l'œdème des membres inférieurs (8 cas), l'anémie (5 cas) et la thrombophlébite (2 cas). Le médicament responsable était la RIF (tableau 8). L'intervalle entre le début du traitement et l'apparition de l'effet indésirable était de 49 jours (2 à 279 jours).

### **3.2.6. EIM neuropsychiatriques**

Nous avons observé 17 cas de manifestations neuropsychiatriques comme: l'agitation (n = 5), l'insomnie (n = 6), la polyneuropathie (n = 2), la polyneurite (n = 2) et la paresthésie (n = 2), les EIM neuropsychiatriques sont liées à l'INH (tableau 3). La médiane pour la survenue des EIM neuropsychiatriques était de 55 jours (1-224 jours) du traitement antituberculeux.

### **3.2.7. EIM oculaires**

Une baisse d'acuité visuelle a été observée chez deux patients. ETB était le médicament antituberculeux responsable des EIM (tous les cas, tableau 8). L'intervalle entre le début du traitement et la survenue d'effets indésirables oculaires était de 99 jours (14-184 jours).

### **3.2.8. Autres EIM**

Les autres EIM étaient l'asthénie dans 16 cas, la fièvre dans 14 cas, des vertiges dans 7 cas et des céphalées dans 3 cas. L'INH était l'antituberculeux responsable de ces effets indésirables. Le délai moyen de survenue des EIM était de 32 jours (10-70 jours) pour l'asthénie, 37.5 jours (19-181 jours) pour la fièvre, 33 jours (1-122 jours) pour les vertiges et 104.5 jours (87-122) pour les céphalées.

## **3.3. Évolution du traitement**

Les résultats du traitement des patients tuberculeux étaient les suivants: un traitement réussi pour 2004 patients (79.1%); 1498 guéris (59.2%) et 506 (20,0%) avec traitement terminé, un traitement non réussi pour 394 patients (15.6%) ; 29 patients (1.1%) décédés avant la fin du

traitement, 362 (14.3%) de perdus de vue et 3 patients (0.1%) avec un échec du traitement. Les résultats du traitement des patients tuberculeux sont présentés dans le tableau 10.

Évolution du traitement TB	n	%
Guérison	1498	59.2
Traitement terminé	506	20.0
Échec	3	0.1
Perdu de vue	362	14.3
Décès	29	1.1
Transfert	134	5.3
Total	2532	100

**Tableau 10:** Évolution du traitement de la tuberculose pulmonaire dans les différents centres de la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.

#### 4. Discussion

Nos résultats prouvent que les effets indésirables liés aux antituberculeux constituent un problème grave pour les patients traités pour la tuberculose. Dans notre étude, sur un total de 2532 patients traités par des antituberculeux de première ligne, nous avons trouvé une Incidence de 10.0% des effets indésirables causés par les antituberculeux (n = 254). Cet incidence était élevé comparé à de nombreuses études (37, 48, 101, 103, 104, 106, 107) qui ont trouvé une incidence allant de 2.5% à 8.73%, et non élevé comparé à d'autres (109-121) qui ont trouvé un pourcentage allant de 12.5% à 65%.

Aucun décès dus aux effets indésirables des antituberculeux, n'a été constaté dans notre étude, ce qui est conforme à de nombreuses études (48, 107,120).

Les réactions gastro-intestinales étaient les réactions les plus fréquentes dans notre étude, avec une incidence de 7.4% (n = 176). Ces réactions étaient observées dans de nombreuses études (48, 104, 106,108-111, 114, 116-118, 120), avec des incidences différentes allant de 0.9% à 29.7%. Le PZA était le médicament antituberculeux le plus responsable des EIM gastro-intestinales, conformément à l'étude de Schaberg et al (111).

Les effets indésirables cutanés constituaient le deuxième effet indésirable le plus fréquent, avec une incidence de 3.7% (n = 112), ce qui était conforme à l'étude d'Omerod et al (37) et de Tan Wc et al (105), ces études ont révélé successivement des incidences de 4.06% et 5.7%.

Selon l'étude de Yee D et al (48), le PZA était le médicament le plus couramment à l'origine des EIM cutanés, cependant, une autre étude (106) a révélé que l'INH et la RIF étaient les principaux antituberculeux responsables des EIM cutanés.

L'incidence d'hépatotoxicité était de 2.0%, ce qui était conforme aux études précédentes (37, 39, 48, 93, 116, 122) et moins élevé que d'autres (123, 124), l'incidence de l'hépatotoxicité augmentait avec l'association INH-RIF, conformément à l'étude d'ATE et al (106) et Steele et al (125). Ces études ont montré que l'association INH-RIF était largement responsable des événements d'hépatotoxicité, par contre, les autres études (48, 116, 126-128) ont montré que la survenue de l'hépatotoxicité au cours du traitement antituberculeux était plus élevée avec PZA qu'avec d'autres antituberculeux de première ligne.

L'incidence des EIM articulaires survenus dans notre étude était de 1.14%, ce qui était similaire aux autres études publiées (115-117, 120) qui ont trouvé une incidence variant de 1.51% à 3.61%. PZA était le médicament antituberculeux incriminé dans les EIM articulaires conformément aux études de Schaberg et al (111) et Viera et al (118).

Les événements immunoallergiques étaient avec une incidence de 1.06%, similaire à l'étude de Chhetri et al (119) qui a révélé une incidence de 1.03% sur un total de 137 patients. Le médicament antituberculeux responsable des EIM immunoallergiques dans notre étude était la RIF, en accordant avec l'étude de Perriot et al (46).

Le taux d'événements neuropsychiatriques était de 0.7%, ce qui était presque similaire au taux trouvé dans l'étude de Gülbay et al (107). L'INH était le médicament le plus souvent incriminé dans les événements neuropsychiatriques dans de nombreuses études (37, 107, 111, 129, 130).

La baisse d'acuité visuelle était survenue chez deux patients, similaire aux nombreuses études (100, 96, 110, 117), elle était due à l'ETB dans plusieurs études (37, 48, 93, 106, 107, 119, 120, 131).

La fièvre était survenue à 14 cas avec une incidence de 0.5%. Les études de Gülbay et al (107), Schaberg et al (111), Damasceno et al (116), et Chhetri et al (119) ont montré des incidences respectives de 0.2%, 0.58%, 0.8% et 1.38%. Le médicament responsable était l'INH, contrairement à une autre étude (111) qui a trouvé que le PZA était le médicament responsable de la fièvre.

L'asthénie et le vertige étaient d'autres effets indésirables survenus avec une incidence successive de 0.6% et 0.3%, conformément aux études de Viera et al (118) et Gonzalez et al (108).

Dans cette étude, l'évolution du traitement chez 2532 patients traités pour la tuberculose pulmonaire était un traitement réussi pour 2004 (79.1%) cas, légèrement inférieur au cible du taux de succès définis par l'OMS (85%) (132).

Les résultats du traitement réussi dans notre étude étaient inférieurs à ceux trouvés dans une étude précédente (n=231, 82.5%) (133), et à l'étude de Gebretsadik Berhe et al (89.2% pour 407 patients avec TB) (134).

Le taux de succès dans notre étude était supérieur à celui trouvé dans l'étude de Santha et al (135), et Belay et al (136), ils ont trouvé respectivement un taux de succès de 77% et 29.5%. Le taux du traitement non réussi dans notre étude était de 15.6% (comprenant 0.1% d'échecs, 14.3% de perdus de vue et 1.1% de décès). Ce taux était supérieur aux 9.3% et 13.1%, taux trouvés dans les études de Belete Getahuna et al (137) et de Salman Khazaei et al (138), et inférieur aux 28.3% et 49.8%, taux trouvés dans les études de Jen-Jyh Lee et al (139) et d'Annunziata Faustini et al (140).

Le point fort de notre étude était le fait qu'elle a été réalisée dans une grande région du Maroc incluant une population démographique très importante, qu'elle a été réalisée sur les patients hospitalisés et non hospitalisés par une étude de cohorte prospective et multicentrique. La limite de cette étude était l'exclusion des patients atteints de la tuberculose extra-pulmonaire, ce qui explique pourquoi leurs réactions indésirables au traitement antituberculeux n'ont pas été prises en compte, une autre limite était l'abandon du traitement, ce qui rend difficile le suivi de la survenue des EIM. Des efforts doivent être déployés pour réduire le nombre d'abandons et augmenter le taux de succès du traitement antituberculeux.

## **5. Conclusion**

Au Maroc, l'incidence des effets indésirables liés aux antituberculeux de première ligne administrés pour le traitement de la tuberculose pulmonaire était de 10.0%. La survenue des EIM était associée à une morbidité importante, d'où l'intérêt d'informer les patients sur ces EIM et de les surveiller pendant toute la période du traitement. Le taux de succès thérapeutique dans notre étude était légèrement inférieur au taux de succès défini par l'Organisation mondiale de la santé. Un nombre important de patients ont abandonné leur traitement. Ces abandons constituent un problème majeur de santé publique qui doit être résolu en urgence.

## **Chapitre 4:**

# **Évolution des patients atteints de la tuberculose résistante à la région de Rabat-Salé-Kénitra: étude prospective multicentrique**

## **Chapitre 4: Évolution des patients atteints de la tuberculose résistante à la région de Rabat-Salé-Kénitra: étude prospective multicentrique**

### **1. Introduction**

Le traitement de TB-R exige une longue période d'administration de plusieurs médicaments antituberculeux de deuxième ligne connus pour leur toxicité et coût élevé. Le traitement de la TB-R fait appel à plusieurs antituberculeux de seconde ligne, moins efficace, plus toxique, plus coûteux et dure plus longtemps que le traitement standard de la tuberculose à germe sensible; ce qui peut aboutir souvent à des résultats médiocres du traitement (4). Dans une étude précédente, 16% des patients ont décédé à cause de TB-MR et 8% des patients ont eu un échec du traitement. Parmi les patients TB-UR, le taux de succès était de 30% (82-83).

De nombreuses études ont été menées dans plusieurs pays pour évaluer les résultats du traitement des patients atteints de la tuberculose résistante et ont donné des résultats différents (141, 142). Cependant, aucune étude n'a évalué les résultats du traitement de la TB-R et les facteurs associés aux résultats médiocres du traitement de la TB-R au Maroc.

L'objectif de notre étude était de déterminer l'évolution du traitement de la tuberculose résistante et les facteurs associés aux résultats médiocres ou non réussis du traitement des patients atteints de TB-R dans une large région au Maroc.

### **2. Matériels et Méthodes**

#### **2.1. Type et lieux de l'étude**

La région de Rabat-Salé-Kénitra est l'une des douze régions du Maroc, la région couvre une superficie totale de 17 570 km<sup>2</sup>, elle compte 4 580 866 habitants, soit 13.5 % de la population marocaine. Elle se situe au deuxième rang national après la région de Casablanca-Settat et en 2<sup>ème</sup> position en termes de notifications des cas de tuberculose (17.1% de tous les cas notifiés en 2015) (178).

Il s'agissait d'une étude de cohorte observationnelle et prospective menée auprès de tous les centres traitant la TB-R à la région de Rabat-Salé-Kénitra, un total de onze centres localisés à Rabat, Salé, Témara, Kénitra, Khémisset et Sidi kacem.

## **2.2. Population de l'étude**

Tous les patients diagnostiqués pour la tuberculose résistante durant la durée de notre étude ont été inclus, Le diagnostic a été confirmé par Xpert ETB/RIF et le test de sensibilité aux antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne (isoniazide, rifampicine, streptomycine et éthambutol) et de 2<sup>ème</sup> ligne (ofloxacine, kanamycine et capreomycine).

Le test de sensibilité a été basé sur la culture solide (Löwenstein-Jensen). Et les concentrations critiques des antituberculeux étaient: isoniazide: 0.2µg/ml; rifampicine: 40µg/ml; éthambutol: 2µg/ml; streptomycine: 4µg/ml; kanamycine: 30µg/ml; capréomycine: 40µg/ml; ofloxacine: 2µg/ml (143).

Le traitement de la TB-R devrait comprendre au moins quatre médicaments efficaces dont un injectable et une quinolone et devrait se poursuivre pendant 18 mois au moins. Le médicament injectable pouvait être supprimé après la négativation des cultures, suite à une phase initiale du traitement d'une durée de six mois.

## **2. 3. Durée d'étude**

Notre étude était d'une durée de 24 mois, allant de Janvier 2014 à Janvier 2016.

## **2.4. Collecte des données**

Sur cette période, un questionnaire de recueil des données a été rempli à partir des dossiers de malades (Annexe 1) :

- Les données sociodémographiques et générales du patient: l'âge, le sexe, le statut marital, l'habitation, la profession...
- Les données cliniques : hospitalisation, date de début et de fin du traitement, examens cliniques et radiologiques, types de résistance, résultats de culture, effets indésirables...
- Antécédents médicaux: diabète, VIH+, autres
- Habitudes toxiques: tabagisme, alcoolisme...
- Évolution du traitement: guérison, échec, décès, abandon

## **2.5. Évolution du traitement**

Les résultats du traitement ont été définis et classés selon l'OMS (15) :



**Guérison :** le traitement a été mené conformément aux recommandations nationales, sans signe d'échec, après la phase initiale, trois cultures ont été réalisées à au moins 30 jours d'intervalle et elles ont produit des résultats négatifs.

**Traitement terminé :** le traitement a été mené conformément aux recommandations nationales, pendant au moins 18 mois, sans signe d'échec.

**Échec thérapeutique:** il a été mis fin au traitement ou le schéma doit être modifié pour deux antituberculeux au moins, en raison :

- D'une absence de conversion avant la fin de la phase initiale, ou
- D'une réversion bactériologique survenant durant la phase d'entretien qui suit la conversion au statut négatif, ou
- De signes d'acquisition d'une résistance supplémentaire aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième intention, ou
- De réactions indésirables.

**Décès :** le patient meurt pour une raison quelconque au cours du traitement.

**Perdu de vue:** le patient dont le traitement a été interrompu pendant deux mois consécutifs ou plus

**Résultats réussis du traitement :** incluent les patients guéris et les patients ayant terminé leur traitement.

**Résultats médiocres ou non réussis du traitement :** incluent les décès, les échecs thérapeutiques et les perdus de vues.

## **2.6. Éthique**

L'autorisation pour effectuer l'étude a été obtenue auprès du Ministère de la Santé et du comité d'éthique pour la recherche biomédicale (CERB) de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Le protocole a reçu l'avis favorable (Annexe 2). Un consentement concernant l'étude a été remis à tous les participants (Annexe 3).

## **2.7. Conflit d'intérêts**

Il s'agit d'un travail de recherche purement universitaire qui ne présente aucun conflit d'intérêts.

## **2.8. Analyse statistique**

Les données ont été analysées par SPSS 13.0, les variables qualitatives ont été exprimées par l'effectif et le pourcentage (n, %) et les variables quantitatives ont été exprimés par la médiane et l'interquartile (m, IQR). Une analyse univariée et multivariée utilisant le modèle de régression binaire a été effectuée pour déterminer les facteurs associés aux résultats non réussis du traitement de la tuberculose résistante, p est inférieur à 0.05.

## **3. Résultats**

### **3.1. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques**

Un total de 101 patients ont été traités pour la TB-R. L'âge moyen des patients était de  $35.5 \pm 13.3$  ans, les patients avaient entre 9.5 et 70 ans. Notre échantillon est constitué majoritairement par des hommes (n=72, 71.3 %). Presque la moitié des patients était sans emploi (49.5 %) et 80 patients résidaient dans le milieu urbain (79.2%). Concernant le type de la résistance, 74 patients avaient la tuberculose multi-résistante; 41 patients d'entre eux avaient une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine et 33 patients avaient autres résistances. Vingt-cinq personnes avaient une résistance à la rifampicine et deux patients avaient une résistance à l'isoniazide.

Des maladies concomitantes ont été trouvées chez 20 % des patients et des antécédents de la TB étaient retrouvés chez 83.2%, 32 patients étaient des fumeurs, 81.2% avaient une tuberculose confirmée bactériologiquement à l'inclusion et 46 patients avaient une culture positive pendant la phase initiale. Les données sociodémographiques et cliniques chez ces patients sont présentées dans le tableau 11.

<b>Caractéristiques</b>	<b>n (%)</b>	<b>%</b>
<b>Total de patients</b>	<b>101</b>	<b>100</b>
<b>Age (m±ET)</b>	35.5±13.3	
<b>Catégories d'âge</b>		
≤40	64	63.4
>40	37	36.6
<b>Sexe</b>		
Homme/femme	72/29	71.3/28.7
<b>Habitation</b>		
Urbain/rural	80/21	79.2/20.8
<b>Emploi</b>		
Sans emploi	50	49.5
Avec emploi	24	23.8
Données manquantes	27	26.7
<b>Status marital</b>		
Célibataire/marié	41/45	40.6/44.5
<b>Antécédents de TB</b>	84	83.2
<b>Microscopie positive à l'initial</b>	82	81.2
<b>Tabagisme</b>	32	31.7
<b>Comorbidité</b>	20	19.8
<b>Culture positive durant la phase initiale</b>	46	45.5
<b>Types de résistance</b>		
TB-MR	74	73.3
INH+RIF	4	40.6
INH+RIF+STP	17	16.8
INH+RIF+STP+ETB	9	8.9
INH+RIF+ETB	4	4.0
INH+RIF+ETB+STP+Ofx	1	1.0
INH+RIF+STP+PZA	1	1.0
INH+RIF+Eto+Km	1	1.0
Resistance à la rifampicine	25	24.7
Resistance à l'isoniazide	2	2.0

**Tableau 11:** Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints de TB-R dans la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016

m: moyenne; ET: écart type; TB: tuberculose; TB-MR: tuberculose multi-résistante; INH: Isoniazide; RIF: Rifampicine; PZA: Pyrazinamide; ETB: Éthambutol; STP: Streptomycine; Ofx: Ofloxacin; Eto: Ethionamide; Km: Kanamycine

### **3.2. Effets indésirables**

Parmi les 101 patients atteints de TB-R inclus dans l'étude, 49 avaient des réactions indésirables aux antituberculeux de deuxième ligne, représentant un total de 98 événements; 94% d'entre eux sont survenus dans la phase initiale du traitement. Les effets indésirables observés étaient 43 cas d'effets indésirables de types gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée, nausées), 12 cas de prurit et ou éruption cutanée, 7 cas de paresthésie et de douleurs articulaires, 2 cas de polyarthralgie et 2 cas de déficience auditive. La cytolyse hépatique et l'ictère sont survenus chez 2 patients. Les effets indésirables neurologiques ont été observés chez 16 patients, 2 avaient des troubles psychiques, 3 avaient un œdème, 2 avaient de la fièvre et un avait une hypertrophie de la thyroïde.

### **3.3. Évolution du traitement**

Parmi 101 cas TB-R diagnostiqués, on a noté un taux de succès thérapeutique de 53.5 %. Quarante-cinq cas étaient des guérisons (44.5%), neuf cas des traitements complets (8.9%), 7 cas des échecs (6.9 %), 5 cas des décès (4.9 %) et 35 cas étaient des perdus de vue (34.6%). Les patients perdus de vue ont interrompu le traitement après une médiane de 62 jours (IQR de 0-204 jours) et 77% de ces interruptions sont survenues pendant la phase initiale du traitement. Les résultats du traitement par type de résistance dans les différents centres de la région de Rabat-Salé-Kénitra sont présentés dans les tableaux 12 et 13.

Évolution du traitement (n, %)	TB-MR		Résistance à la rifampicine		Résistance à l'isoniazide		Total	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Guéri	34	33.7	10	9.9	1	1.0	45	44.5
Traitement terminé	7	6.9	2	2.0	0	0	9	8.9
Perdue de vue	23	22.8	11	10.9	1	1.0	35	34.7 6
Échec	7	6.9	0	0	0	0	7	6.9
Décès	3	3.0	2	2.0	0	0	5	4.9
Traitement réussi (guéri+traitement terminé)	41	40.6	12	11.9	1	1	54	53.5
Traitement non réussi (échec+décès+perdue de vue)	33	32.7	13	12.9	1	1	47	46.5

**Tableau 12:** Évolution du traitement par type de résistance des patients atteints de la TB-R dans la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.

Évolution du traitement (n, %)	Salé		Khémisset		Témara		Rabat		Kénitra		Sidi kacem		Total	
	1 centre		1 centre		1 centre		6 centres		1 centre		1 centre			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Guéri	16	15.8	8	7.9	9	8.9	3	3.0	3	3.0	6	5.9	45	44.5
Traitement terminé	3	3	5	4.9	0	0	1	1.0	0	0	0	0	9	8.9
Perdue de vue	11	10.9	2	2.0	4	4.0	8	7.9	8	7.9	2	2.0	35	34.6
Échec	1	1.0	2	2.0	2	2.0	1	1.0	1	1.0	0	0	7	6.9
Décès	3	3.0	1	1.0	1	1.0	0	0	0	0	0	0	5	4.9
Traitement réussi (guéri+traitement terminé)	19	18.8	13	12.9	9	8.9	4	4.0	3	3.0	6	5.9	54	53.5
Traitement non réussi (échec+décès+perdue de vue)	15	14.8	5	4.9	7	6.9	9	8.9	9	8.9	2	2.0	47	46.5
Total	34	33.7	18	17.8	16	15.8	13	12.9	12	11.9	8	7.9	101	100

**Tableau 13:** Évolution du traitement des patients atteints de la TB-R dans les différents centres de la région de Rabat-Salé-Kénitra, de 2014 à 2016.

### **3.4. Facteurs associés aux résultats non réussis du traitement de la TB-R**

Dans l'analyse univariée, les résultats non réussis du traitement (échec+décès+abandon) de TB-R étaient associés au sexe masculin (valeur  $p = 0,006$ , OR = 3,929, IC [1.490-10.356]) et étant un fumeur ( $p < 0,001$ , OR = 6,00, IC [2.335- 15.418]). Après avoir ajusté les facteurs de confusion dans l'analyse de régression multivariée, le statut fumeur est associé aux résultats non réussis du traitement de la tuberculose résistante, ( $p = 0,015$ , OR = 4,355, IC [1.327-14.292]). Les analyses univariée et multivariée sont présentées dans le tableau 14.

Variable indépendante	Évolution du traitement (n, %)				Analyse univariée			Analyse multivariée		
	Traitement non réussi (n=47)		Traitement réussi (n=54)		P	OR	95% CI	P	OR ajusté	95% CI
	N	%	n	%						
<b>Age ≤ 40 ans</b>										
Non	20	54.1	17	45.9		1			1	
Oui	27	42.2	37	57.8	0.251	0.620	[0.275-1.401]	0.535	0.704	[0.232-2.136]
<b>Sexe</b>										
Femme	7	24.1	22	75.9		1			1	
Homme	40	55.6	32	44.4	<b>0.006</b>	<b>3.929</b>	<b>[1.490-10.356]</b>	0.231	2.215	[0.602-8.151]
<b>Habitation</b>										
Rural	8	38.1	13	61.9		1			1	
Urbain	39	48.8	41	51.2	0.386	1.546	[0.578-4.134]	0.350	1.943	[0.483-7.820]
<b>Emploi</b>										
Oui	13	54.2	11	45.8		1			1	
Non	23	46.0	27	54.0	0.511	0.721	[0.271-1.914]	0.388	1.753	[0.491-6.263]
<b>Microscopie positive à l'initial</b>										
Non	8	42.1	11	57.9		1			1	
Oui	39	47.6	43	52.4	0.668	1.247	[0.455-3.419]	0.599	1.506	[0.327-6.937]
<b>Antécédents de TB</b>										
Non	7	41.2	10	58.8		1			1	
Oui	40	47.6	44	52.4	0.628	1.299	[0.452-3.736]	0.671	0.707	[0.143-3.501]
<b>Tabagisme</b>										
Non	23	33.3	46	66.7		1			1	
Oui	24	75.0	8	25.0	<b>&lt;0.001</b>	<b>6.00</b>	<b>[2.335-15.418]</b>	<b>0.015</b>	<b>4.355</b>	<b>[1.327-14.292]</b>
<b>Comorbidité</b>										
Non	40	49.4	41	50.6		1			1	
Oui	7	35.0	13	65.0	0.252	0.552	[0.200-1.526]	0.902	1.090	[0.277-4.293]

**Tableau 14:** Facteurs associés au traitement non réussi de la TB-R: analyse univariée et multivariée

p < 0.05; TB: tuberculose; OR: odds ratio; CI: intervalle de confiance; 1: référence

#### 4. Discussion

Il s'agit de la première étude au Maroc qui évalue les résultats du traitement de la TB-R et les facteurs associés aux résultats non réussis du traitement de la TB-R. Parmi 101 patients atteints de TB-R, seulement 54 (53.5%) ont été traités avec succès; ces résultats étaient inférieurs au taux de succès du traitement défini par l'OMS, qui est de 75% (144).

Dans notre étude, la majorité des patients étaient des hommes (71.3%), ce qui est en accord avec d'autres études qui ont montré que la résistance aux antituberculeux est plus fréquente chez les hommes (145, 146). La plupart de nos patients était des jeunes, avec un âge moyen de 35,5 ans, ceci est en accord avec l'étude de Selim et al qui ont trouvé un âge moyen de 39.35 ans (147). Le chômage a été noté chez 49.5% des patients, conformément à l'étude de Marta Gomes et al, selon laquelle 51.8% étaient des patients sans emploi (148). La TB-R était fréquemment observé chez les patients à statut socioéconomique défavorisé, analphabètes et inconscients des risques de cette maladie pour eux-mêmes et pour les autres personnes.

Selon les types de résistance aux médicaments antituberculeux, la majorité des patients étaient des cas de TB-MR. Ceci est en accord avec Meressa D et al qui ont trouvé que 76.1% des patients atteints de TB résistante étaient des TB-MR (270/355) (149).

Les résultats thérapeutiques réussis de notre étude étaient légèrement inférieurs aux études menées à Shanghai, à New York et à Hambourg (54.9%, 64% et 80% respectivement) (150-152). Cependant, ces résultats étaient plus élevés comparés à ceux des études réalisées en Ukraine, en Corée du Sud et en Afrique du Sud (18%, 48.2% et 49% respectivement) (153-155). Le taux de succès dans notre étude était supérieur à celui trouvé par Elmi et al (156) et Kim et al (157) qui avaient trouvé respectivement un taux de succès de 17.1% et de 39%.

Le faible taux de succès du traitement chez les patients atteints de la TB-R est l'un des obstacles les plus graves aux efforts menés pour la lutte contre la tuberculose, ce qui pourrait entraîner le développement de la résistance et la transmission des souches résistantes à d'autres personnes. Le nombre élevé des patients perdus de vue est le principal obstacle au succès du traitement (158). Dans notre étude, nous avons trouvé un taux élevé de perdus de vue qui était de 34.6%. Ce taux était plus élevé à ceux trouvés dans les études réalisées au Pakistan, en Espagne, en Afrique du Sud et en Corée du Sud ; ces études avaient révélé respectivement des taux de perdus de vues de 1.1%, 16%, 29% et 32% (153, 159-161). Mais, il était inférieur à un taux de 55.6% trouvé par Rao NA et al dans une étude réalisée à Karachi (322 patients sur 579 ont été perdus de vue) (162). L'abandon du traitement est survenu pendant la phase initiale du traitement comme dans une étude réalisée en Éthiopie (163). Cependant, une étude chinoise a trouvé que l'abandon était survenu pendant la 2<sup>ème</sup> phase du traitement de la TB-R (88). Une revue systématique récente et une méta-analyse comprenant 75 études ont révélé un taux moyen de perdus de vue de 14.8% (12.4 à 17.4%). Ces études ont identifié l'utilisation d'agents de santé communautaires et la stratégie DOT au cours du traitement comme stratégies liées à la diminution des taux de perdus de vue (158). Parmi les causes possibles d'abandon ou d'arrêt du traitement dans notre étude, on peut citer, les effets indésirables des médicaments antituberculeux de 2<sup>ème</sup>



ligne, la longue durée du traitement et l'amélioration des symptômes. L'étude de Holtz et al (164) a montré que l'absence d'interaction entre le patient et le praticien, la consommation de drogues et les caractéristiques socioéconomiques étaient les facteurs associés à l'abandon du traitement.

Dans notre étude, le taux d'échec était de 6.9%, ce taux était inférieur aux taux d'échec de 8% et 8.7% observés dans deux autres études (165, 166). Le taux de mortalité était similaire aux résultats trouvés dans l'étude de Shin et al qui ont révélé un taux de mortalité de 5% chez les patients atteints de TB-MR (167).

Dans notre étude, le tabagisme était associé aux résultats non réussis du traitement de la TB résistante. Ces résultats étaient comparables aux résultats des études de Tachfouti et al (168) et d'Albuquerque et al (169) qui ont évalué l'association entre le tabagisme et l'échec thérapeutique chez les patients tuberculeux. Une autre étude de Bastos et al a montré que le succès du traitement anti-TB était plus probable chez les patients non-fumeurs (145). Le tabagisme a été associé à une rechute et à une mortalité par la TB (170).

Des études précédentes ont montré que la résistance initiale à l'ofloxacine était associée aux résultats thérapeutiques non réussis de la TB-R (88, 90, 91). Une étude réalisée par Aibana et al a révélé d'autres facteurs prédictifs de résultats non réussis du traitement de la TB-R, comme l'infection par le VIH sans traitement antirétroviral et la présence d'une tuberculose ultra-résistante, tandis que d'autres variables étaient connues pour être des facteurs prédictifs de résultats non réussis du traitement de la TB-R, comme les antécédents du traitement antituberculeux, le frottis positif et le chômage (153), mais, ce n'était pas le cas dans notre étude.

## **5. Conclusion**

Notre étude est la première étude à évaluer les résultats du traitement de la TB résistante dans une grande région du Maroc. Les limites de notre étude étaient doubles. Premièrement, elle ne s'appuyait que sur les dossiers cliniques des patients et donc on ne pouvait pas rechercher directement d'autres variables pour ces patients. Et deuxièmement, pour de nombreux patients, nous ne disposions pas d'informations sur les résultats de la culture pendant la phase initiale de leurs traitements.

Néanmoins, nous pouvons conclure que le taux des résultats non réussis (échec+perte de vue+décès) du traitement de la tuberculose résistante était élevé dans notre étude. Cela est dû au taux élevé de patients qui ont interrompu leur traitement. Ces résultats mettent en évidence la gravité de la TB-R dans notre région. De nombreux efforts et moyens doivent être consacrés pour réduire le nombre des patients perdus de vues.

# **Conclusion générale**

## Conclusion générale

En conclusion, les effets indésirables causés par les antituberculeux de première ligne administrés pour le traitement de la tuberculose pulmonaire au Maroc étaient fréquents. La survenue des EIM était associée à une morbidité significative, d'où l'intérêt d'informer les patients sur ces EIM et de les surveiller pendant toute la période du traitement. Le taux de succès du traitement de la tuberculose pulmonaire dans notre étude était légèrement inférieur au taux de succès défini par l'Organisation mondiale de la santé.

Notre étude est la première étude à évaluer les résultats du traitement de la TB résistante dans une grande région au Maroc. Le taux des résultats non réussis (échec+perte de vue+décès) du traitement de la tuberculose résistante ont été élevés dans notre étude. Cela est dû au taux élevé de patients qui ont interrompu leur traitement.

La mise en place d'une étude de cohorte prospective d'une durée de deux ans, incluant tous les patients ayant une tuberculose pulmonaire et une tuberculose résistante dans une grande région au Maroc, serait un moyen d'approfondir le sujet et de contribuer à une meilleure connaissance des profils tuberculeux (effets indésirables des antituberculeux, résistance aux antituberculeux et évolution des patients), permettant ainsi aux cliniciens d'améliorer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments.

Une des limites de notre étude était le fait qu'elle ne s'appuyait que sur les dossiers cliniques des patients ce qui ne nous a pas permis de rechercher directement d'autres variables pour ces patients. Une autre limite était l'exclusion des patients atteints de la tuberculose extrapulmonaire, ce qui explique pourquoi leurs réactions indésirables au traitement antituberculeux n'ont pas été prises en compte. Puis, pour de nombreux patients, nous ne disposions pas d'informations sur les résultats de la culture pendant la phase initiale de leurs traitements de TB-R. Enfin, l'abandon du traitement rend difficile le suivi de la survenue des EIM. Des efforts doivent être déployés pour réduire le nombre d'abandons et augmenter le taux de succès du traitement antituberculeux.

Il serait intéressant de prévoir dans nos perspectives, l'élaboration de protocoles thérapeutiques incluant les doses minimales efficaces des antituberculeux, permettant

D'obtenir une réponse clinique satisfaisante avec moins de risque de développer des effets indésirables notamment les effets indésirables graves nécessitant l'arrêt du traitement.

L'un des enjeux majeurs de la lutte contre la tuberculose est d'enrayer la résistance aux antituberculeux, cela commence par une prise en charge de qualité des cas de la tuberculose à bacilles sensibles, qui sont les plus nombreux. Ceci est très difficile, en particulier en raison de la longueur des traitements, de la mauvaise observance thérapeutique et donc potentiellement à l'origine de sélection de résistance (171). Des espoirs existent sur un raccourcissement de la durée du traitement grâce à de nouvelles molécules, pour certaines encore à l'essai chez l'animal, mais celui-ci durera toutefois plusieurs mois (172, 173). Dans la grande majorité des pays qui y ont accès, le diagnostic de la résistance est actuellement basé sur la réalisation d'un antibiogramme après culture. Les moyens nécessaires pour la culture sont nettement insuffisants dans les pays à faibles ressources, le développement de techniques moléculaires accélère la mise à disposition des tests de sensibilité dans les pays qui n'y ont pas encore accès.

Enfin, Il est primordial d'adapter les actions des programmes de lutte contre la tuberculose aux besoins pour s'assurer d'une meilleure efficacité. La mise en place de structures de surveillance épidémiologiques ou d'enquêtes ponctuelles de qualité épidémiologique certaine est nécessaire pour permettre au programme de s'appuyer sur des données locales. Il faut donc renforcer les ressources allouées au programme de lutte antituberculeuse afin de développer et renforcer les réseaux de surveillance existant à l'échelle nationale.

## **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

1. World health organization. Global tuberculosis report. 2019. [https:// www. who. int/ tb/ publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
2. Ministère-de-la-Santé-du-Maroc. Bulletin épidémiologique de la Tuberculose au Maroc. 2019.
3. Ministère-de-la-Santé-du-Maroc. Guide de lutte contre la tuberculose. In: transmissibles Ddlclm, editor. 4th ed. 2011. Maroc.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012.
5. Grosset J. Bacteriologic basis for the treatment of tuberculosis. *Rev Prat.* 1990; 40(8):715-718.
6. McMurray DN, Collins FM, Dannenberg AM et al. Pathogenesis of experimental tuberculosis in animal models. *Current topics in microbiology and immunology.* 1996 ; 215:157-179.
7. Russell DG. Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow. *Nature reviews Molecular cell biology.* 2001; 2(8):569-577.
8. Merck et Co. Version pour professionnels de la santé.1891.
9. Caneti G, Grosset J. Percentage of isoniazid-resistant and streptomycin-resistant variants in wild strains of Mycobacterium tuberculosis on Loewenstein-Jensen medium. *Ann Inst Pasteur (Paris).* juill 1961;101:28-46.
10. Lirzin M, Djurovic V. A study of the composition of rifampicin and ethambutol resistant variants of wild strains of M. tuberculosis, cultivated on Loewenstein-Jensen medium. *Ann Inst Pasteur (Paris).* avr 1971; 120(4): 531-548.
11. OMS. Principes directeurs pour la prise en charge de la TB-MR. 2008.
12. Ministère-de-la-Santé-du-Maroc. Plan stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au Maroc 2018-2021.
13. Arrazola de Oñate W, Bartsch P, Colebunders R et al. Diagnostic et traitement de la tuberculose, manuel pratique. Fares. 2010.
14. World health organization. Treatment of tuberculosis: guidelines 4th edn. 2010.
15. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated 2014) In Geneva, Switzerland World Health Organization. 2013.
16. Mitchison DA: The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171(7):699-706.
17. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC: International standards for tuberculosis care. *The Lancet Infectious diseases.* 2006; 6(11): 710-725.

18. Development GATD: TB drugs database. Tuberculosis (Edinb). 2008; 88:169.
19. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167(4): 603-662.
20. J Chrétien FP. Traitement de la tuberculose pulmonaire. 1978; 3: 266.
21. A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. British Thoracic Society. British journal of diseases of the chest.1984; 78(4): 330-336.
22. Clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. The American review of respiratory disease. 1985; 132(2): 374-378.
23. Snider DE, Graczyk J, Bek E, Rogowski J. Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. The American review of respiratory disease. 1984; 130(6): 1091-1094.
24. Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children. A review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis. 1997; 1(1): 12-15.
25. Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis. 1998; 2(9): 704-711.
26. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Thorax.1998; 53(7): 536-548.
27. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. Lancet. 1987; 2(8573): 1418-1422.
28. Humphries M. The management of tuberculous meningitis. Thorax. 1992; 47(8): 577-581.
29. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. Pediatrics. 1992; 89(1): 161-165.
30. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. Lancet. 2001; 358(9294): 1687-1693.
31. WHO. Treatment of tuberculosis: guidelines. In, 4th edn; 2009.
32. WHO: Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children. In. Switzerland; 2010.
33. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update.

34. Haut Conseil de la santé publique relatif aux lignes directrices de la prise en charge de la tuberculose à bacilles résistants. 2014.
35. WHO Global Tuberculosis Programme. Le Traitement de la tuberculose: principes à l'intention des programmes nationaux. 1997.
36. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23(2): 192-202.
37. Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tubercle and lung disease.* 1996; 77(1): 37-42.
38. Aouam K, Chaabane A, Loussaief C et al. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Inf.* 2007; 37: 253-261.
39. Gonzales J., Dautzenberg B. Incidents et accidents du traitement antituberculeux *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 11-115.
40. Castro KG, Jereb JA, Koppaka VR et al. Fatal liver injury associated with rifampicin-pyrazinamide treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2003; 23: 967.
41. Reeves RR, Liberto V. Confusion associated with isoniazid induced pyridoxine deficiency *Psychosomatics* 2004; 45: 537-538.
42. Di Martini A. Isoniazid, tricyclics and the cheese reaction. *Int Clin Psycho Pharmacol.* 1995; 10: 197-198.
43. Mc Lay R.N, Drake A, Rayner T. Persisting dementia after isoniazid overdose *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 2005; 17: 256-257.
44. Bazin N. Traitement antituberculeux et effets secondaires psychiatriques : psychiatrie et médecine. *Ann Psychiatr.* 1993; 8: 129-130.
45. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature *Intensive. Care Med.* 1995; 21: 641-644.
46. Perriot J, Chambonnet É, A. Eschalié Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge *Managing the adverse events of antitubercular agents. Revue des Maladies Respiratoires.* 2011; 28(4): 542-555.
47. Crook M.J. Isoniazid-induced anaphylaxis. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43: 545-546.
48. Yee D, Valiquette C, Pelletier M et al. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1472-1477.
49. Inoue T, Ikeda N, Kurasaura T et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment *Nihon Kokyukai Zasshi.* 1999; 37: 115-118.
50. Solangi GA, Zuberi B.F, Shaikh S, et al. Pyrazinamide-induced hyperuricemia in patients taking antituberculous. therapy *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004; 14: 136-138.



51. Fenniche S, Maalej S, Fekih L et al. Manifestations d'hypersensibilité à la rifampicine. *Presse Med.* 2003; 32: 1167-1169.
52. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampicin. Pathogenic mechanisms, clinical manifestations, management strategies and review of the anaphylactic-like reactions *Medicine.* 1999; 78: 361-369.
53. Menon V, Jain D, Saxena R et al. Prospective evaluation of visual function for early detection of ethambutol toxicity. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93: 1251-1254.
54. WHO: Treatment of tuberculosis: guidelines. In, 4th edn; 2009.
55. Bégaud, B., Dictionnaire de Pharmaco-épidémiologie. 3ème édition. Bordeaux. Arme-Pharmacovigilance éditions. 1998.
56. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug; 30(2): 239-45.
57. Arimone et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Thérapie* Novembre-Décembre 2011.
58. WHO. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. 2012.
59. Samy S. Apport des études pharmacoépidémiologiques dans l'évaluation du risque thérapeutique. *Revue du Rhumatisme* 2006; 73: 1018-1020.
60. Montastruc J.L. Les cinq « Trop » des essais cliniques : Plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous. *Rev Prescrire* 2006; 26(273): 471.
61. Pharmaco-épidémiologie : Les enseignements de la « vraie vie ». *Rev du Rhumatisme* 2004 ; 71 : 333-336.
62. Vray M, Szafir D, Jaillon P. Pharmacoépidémiologie: identification des besoins, bases de données, critères de qualité des études [Pharmaco-epidemiology: identification of needs, databases, and study quality criteria]. *Thérapie.* 2001; 56: 349–353.
63. Ferry S. L'usage du médicament [The use of medication]. Paris, Tec & Doc – Éditions Médicales Internationales (EM Inter), Lavoisier. 2000.
64. Pearce N. The use of beta agonists and the risk of death and near death from asthma. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2009; 62: 582–587.
65. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Basic epidemiology, 2nd ed. Geneva, World Health Organization. 2006: 41.
66. Martin K, Latry P, Moride Y, Bégaud B. Où trouver des données pour la pharmacoépidémiologie en France? *Revue d'épidémiologie et de Santé publique* 2007; 55: 58-63.
67. Czernichow P, Chaperon J, Le Coutour X. *Épidémiologie Abrégés. Connaissances et*

pratique. Masson; 2001.

68. Dufour JC, Mancini J, Fieschi M. Recherche de données factuelles. *Journal de Chirurgie* 2009; 146: 355-367.
69. Chalumeau M, Gendrel D, Bréart G, Pons G. Exemple de pharmacoépidémiologie en pédiatrie hospitalière: tolérance des fluoroquinolones. *Archives de pédiatrie* 2004; 11: 500-502.
70. Hennessy S. Use of Health Care Databases in Pharmacoepidemiology. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2006; 98: 311-313.
71. Bousquet P.J, Dreyfus I, Daures J.-P, Demoly P. Observatoires de santé, observatoires du médicament, vigilance et registres. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2004; 44: 659-663.
72. Golberg M et coll. L'épidémiologie sans peine. 2e édition [Epidemiology without pain, 2nd ed]. Paris, Éditions Frison-Roche.1990.
73. Blanchot-Isola C. L'étude de cohorte ou de suivi [The cohortstudy or follow- up study]. *La revue Sage-femme*, 2008,7(5):276–279.
74. Bousquet PJ et al. Les principales études épidémiologiques d'observation [Principal types of observational epidemiological studies]. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 2004, 44(6):509–515.
75. Bourgkard E, Demange V, Aubry C. L'épidémiologie en santé au travail (II): étapes d'une étude épidémiologique en milieu professionnel [Epidemiology in occupational health (II): steps in an epidemiological study in the workplace]. *Documents pour le médecin du travail*. 2008; 113: 7–19.
76. Descatha A et al. Enquêtes épidémiologiques en milieu de travail: quelques bases pour le médecin du travail [Epidemiological survey in work environment: a few bases for the occupational physician]. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement*. 2005; 66(4): 343–351.
77. Bégaud B et al. Taille d'échantillon nécessaire pour mettre en évidence une différence entre deux risques [Sample size required to demonstrate a difference between two risks]. In: *Études de cohortes en pharmacovigilance, Seconde édition [Cohort studies in pharmacovigilance, 2nd ed.]*. Bordeaux, ARME Pharmacovigilance Éditions (Association pour la Recherche Méthologique en Pharmacovigilance). 1995.
78. Tubert-Bitter P et al. Sample size calculations for risk equivalence testing in pharmacoepidemiology. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000; 53: 1268–1274.
79. Schmidely N et al. Impact du process de recrutement dans une étude pharmacoépidémiologique sur la constitution de l'échantillon de médecins [Effect of the recruitment process in a pharmacoepidemiological study on the composition of the sample of

80. doctors]. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2007; 55(1S): 16–17.
81. Kauffman F et al. Construction et validation d'un questionnaire en épidémiologie respiratoire [Construction and validation of a respiratory epidemiological questionnaire]. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2002; 19(3): 323–333.
82. Goldberg M, Zins M, Lert F. Proposition pour la création d'une plate-forme scientifique et technique pluri-organismes pour l'aide à la gestion de cohortes et de grandes enquêtes épidémiologiques. Le projet Plastico. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 2007.
83. Papoz L. Qualité des données dans les études épidémiologiques [Quality of data in epidemiological studies]. *Gérontologie et Société*. 2001; 99: 25–36.
84. Altpeter E, Burnaud B, Capkun G. Bonnes pratiques en épidémiologie: recommandations fondamentales [Good practices in epidemiology: basic recommendations]. *Sozial- und Praventivmedizin*. 2005; 50: 20-23.
85. Seid MA, Ayalew MB, Muche EA, Gebreyohannes EA, Abegaz TM. Drug-susceptible tuberculosis treatment success and associated factors in Ethiopia from 2005 to 2017: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018; 8(9): e022111.
86. Worku S, Derbie A, Mekonnen D, Biadlegne F. Treatment outcomes of tuberculosis patients under directly observed treatment short-course at Debre Tabor General Hospital, northwest Ethiopia: nine-years retrospective study. *Infect Dis Poverty*. 2018 Feb 26;7(1):16.
87. A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *British Thoracic Society*. *Br J Dis Chest*. 1984 Oct;78(4):330-6.
88. Kekkaku. Six-month short course chemotherapy containing pyrazinamide for initial treatment of pulmonary tuberculosis. 1994 Nov; 69(11):671-80.
89. Alene KA, Yi H, Viney K, McBryde ES, Yang K, Bai L, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan Province, China. *BMC Infectious Diseases*; 2017; 17: 573.
90. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F et al. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *Engl J Med*. 2019 Mar 28; 380(13):1201- 1213.
91. Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2005; 365(9456): 318-26.
92. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *EurRespir J*. 2013; 42(1): 156-68.
93. Jaber AAS, Ibrahim B. Evaluation of risk factors associated with drug-resistant

tuberculosis in Yemen: data from centres with high drug resistance. *BMC Infect Dis.* 2019 May 24;19(1):464. doi: 10.1186/s12879-019-4069-1.

94. Carroll MW, Lee M, Cai Y, Hallahan CW, Shaw PA, Min JH, Goldfeder LC et al. Frequency of adverse reactions to first- and second-line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Jul;16(7):961-6.
95. Marra F, Marra CA, Bruchet N, Richardson K, Moadebi S et al. The Union Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. *NT J TUBERC LUNG DIS;* 200711(8):868–875.
96. Laíse Soares Oliveira Resende and Edson Theodoro dos Santos-Neto. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol.* 2015 Jan-Feb; 41(1): 77–89.
97. El machichi Alami S, Hammi S, Bourkadi JE. Réactions immunoallergiques graves aux antibacillaires: à propos de 10 cas. *Pan African Medical Journal.* 2014; 19:152.
98. Ottmani SE, Zignol M, Bencheikh N, Laâsri L, Chaouki N, Mahjour J. Results of cohort analysis by category of tuberculosis retreatment cases in Morocco from 1996 to 2003. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006 Dec;10(12):1367-72.
99. Ennassiri W, Jaouhari S, Cherki W, Charof R, Filali-Maltouf A, Lahlou O. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Morocco. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017 Dec;11:75- 80. doi: 10.1016/j.jgar.2017.07.002. Epub 2017 Jul 22.
100. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morbidity Mortality Weekly Rep.* 2003; 52(11):1-77.
101. Elkhabbazi H, Benkirane R, Khadmaoui A, Sefiani H, Quayou A, Mokhtari A et al. Evaluation of adverse effects of antituberculosis In El-Idrissi Hospital, Kénitra, Morocco. *IOSR Journal of Pharmacy.* 2015; 5: 6-116.
102. Elkhabbazi H, Benkirane R, Khadmaoui A, Sefiani H, Ouyou A, Mokhtari A et al. Cutaneous adverse drug 300 reactions in Morocco: a prospective study. *International Journal of Innovation and Applied Studies.* 2014; 7: 634-640.
103. Soulaymani-Bencheikh R. Pharmacovigilance Course for Francophone Countries In: Maroc CAPedPd, editor. *Imputabilité Concepts de Base and Méthodes: WHO.* 2015.
104. Carroll MW, Lee M, Cai Y, Hallahan CW, Shaw PA, MIN JH et al. Frequency of adverse reactions to first and second line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *INT J TUBERC LUNG DIS.* 2014; 167:961- 966.
105. Buhari GK, Keren M, Dursun AB, Güler M, Dulkar G, Kalaç N et al. Immediate-type hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration

- protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 39-44.
106. Tan WC, Ong CK, Kang SCL, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line antituberculous drugs. *Med J Malaysia.* 2007; 62:143-145.
  107. Castro ATe, Mendesb M, Freitas, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port 314 Pneumol.* 2015; 21: 144-150.
  108. Gülbay BE, Gürkan OU, Yıldız OA, Onen ZP, Erkeko FO, Baççioğlu A et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine.* 2006; 100: 1834-42.
  109. Gonzalez Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero Vilar M, Dambrosi ML. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. *Tubercle.* 1982; 63:291-4.
  110. Vilariça AS, Diogo N, André M, Pina. Adverse reactions to antituberculosis drugs in hospital patients: Severity and risk factors. *Rev Port Pneumol.* 2010; 16:431-51.
  111. Xiaozhen Lv, Shaowen T, Yinyin X, Xiaomeng W, Yanli Y, Daiyu H et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in chinese tuberculosis patients: A prospective study. *PLOS ONE.* 2013; 8: e 65037. doi:10.1371/journal.pone.0065037.t005.
  112. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of Isoniazid, Rifampin and Pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *EurRespir J.* 1996; 9:2026- 2030.
  113. Lorent N, Sebatunzi O, Mukeshimana G, Ende JVD, Clerinx J. Incidence and risk factors of serious adverse events during antituberculous treatment in Rwanda: A prospective cohort study. *PLOS ONE.* 2011; 6(5): e19566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019566>.
  114. Taramian S, Joukar F, Asgharnezhad M, Biabani A, Ghaney FM. Side effects of first- line anti tuberculosis drugs. *Journal of Guilan University of Medical Sciences.* 2012; 85:42- 47.
  115. El Gharbi L, Baccar MA, Azzabi S, Aouina H, Kallel H, Daghfous R et al. Risk factors of side effects of antituberculosis drugs. *Tunis Med.* 2006; 84:487-91.
  116. Yamamoto Y, Hayashi M, Miyakawa K, Ogawa K. Risk factors for side effects due to the use of antituberculous drugs in elderly patients. *Kekkaku.* 2008; 83:457-463.
  117. Damasceno GS, Guaraldo L, Engstrom EM, Filha MMTF, Santos RS, Vasconcelos AGG et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. *CLINICS.* 2013; 68(3):329-337.
  118. Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, Salamzadeh J, Maghooli G, Mirsaeedi SM. Adverse

- reactions of antituberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoepidemiol Drug Safe.* 2007; 16: 1104-10.
119. Vieira DEO, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34:1049-10555.
120. Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Pranaya M, Shankar PR. A study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in Directly Observed Treatment,
121. Short course (DOTS) therapy in western Nepal, Pokhara. 2008. *J Pak Med Assoc;* 58:531- 535.
122. Aliasghar F, Masoomah S, Mansoureh J, Keshavarz S. Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs in Iranian Tuberculosis Patients. *Tuberculosis Research and Treatment.* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/412893> 352.
123. Panova LV, Ovsiankina ES. Incidence of adverse reactions to chemotherapy and their types in adolescents with tuberculosis. *ProblTuberk.* 2003; 1:28-30.
124. Tostmann A, Boogaard JVD, Semvua H, Kisonga R, Kibiki GS, Aarnoutse RE et al. Antituberculosis drug induced hepatotoxicity is uncommon in Tanzanian hospitalized pulmonary TB patients. 2010; 15: 268-272.
125. Lohoues-Kouacou MJ, Mahassadi Kouamé, C Houedanou E, Allah-Kouadio E, Assi C, Kamaté M et al. Incidence and risk factors of antituberculous drug-induced hepatitis among black Africans patients in early phase of antituberculous treatment. 2010. *J. Afr. Hépatogastro-entérologie;* 4:81-88.
126. Kaneko Y, Nagayama N, Kawabe Y, Shimada M, Suzuki J, Kunoji M et al. Drug-induced hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis. *Kekkaku.* 2008; 379 83:13-9.
127. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampicin: a meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465–471.
128. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. 2002. *Int J Tuberc Lung Dis;* 6: 995-1000.
129. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 640-647.
130. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for

the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest*. 2003; 123:102-106.

131. Fekih L, Boussoffara L, Fenniche S, Abdelghaffar H, Megdiche ML. Neuropsychiatric side effects of antituberculosis agents. *Rev Med Liege*. 2011; 66: 82-85.
132. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*. 2010; 24:655-657.
133. Chan R, Kwok A. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J*. 2006; 12:56-60. World Health Organization. Global tuberculosis control 2008, in: Surveillance, Planning, Financing Geneva. 2008.
134. Nafae RM, Elshahat HM, Said AM, Ibrahim M. Reviewing treatment outcomes of tuberculosis patients at Zagazig Chest Hospital (2008–2012). *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017; 66: 623–630.
135. Jianming W, Hongbing S. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients, *BMC Public Health*. 2009. 9; 292, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-292>.
136. Santha T, Garg R, Frieden T et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS program in Tiruvallur District, South India, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2002; 7: 258–265.
137. Belay T, Abebe M, Assegdech D et al. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. A five year retrospective study, *BMC Public Health*. 2009;9: 371–380.
138. Getahun B, Ameni G, Medhin G, Biadgilign S. Treatment outcome of tuberculosis patients under directly observed treatment in Addis Ababa, Ethiopia *Braz J Infect Di*. 2013; 17(5):521–528.
139. Khazaei S, Zadeh JH, Rezaeianc S, Ghaderi E, Khazaei S, Hafshejani AM, Salehiniya H, Zahirii. A Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Hamadan, Iran: A registry-based cross-sectional study. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016; 65: 825–830.
140. Jen-Jyh L, Rong-Lun Wu, Yeong-Sheng L, Yi-Chun Wu, Chen-Yuan C. Treatment Outcome of Pulmonary Tuberculosis in Eastern Taiwan—Experience at a Medical Center. *J Formos Med Assoc*. 2017; 106: 1.
141. Faustini A, Hall AJ, Mantovani J, Sangalli M, Perucci CA. Treatment outcomes and relapses of pulmonary tuberculosis in Lazio, Italy, 1999-2001: a six-year follow-up study. *Journal of Infectious Diseases*. 2008 ; 12: 611–621.
142. World Health Organization. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. WHO progress report 2011.

143. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in antituberculosis drugs. *N Engl J Med.* 2001; 344(17): 1294-303.
144. WHO. World Health Organisation Policy guidance on drug-susceptibility testing of second-line antituberculous drugs Geneva. 2008
145. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB: 2011–2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2010.
146. Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, et al. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. *BMC Infectious Diseases.* 2017; 17: 718.
147. Elgado KC, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria- Montoya A, Nuñez-Garbin A, et al. Factors associated with antituberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru. *PLoS One.* 2011; 6 (11): e27610.
148. Seliem Ibrahim M.I. Detection of Extensively Drug Resistant Tuberculosis MD thesis, Faculty of Medicine, Alexandria University. 2012.
149. Gomes M, Correia A, Mendonca D, Duarte R. Risk factors for drug-resistant tuberculosis. *J. Tuberc. Res.* 2014; 2: 111-118.
150. Meressa D, Hurtado RM, Andrews JR, Diro E, Abato K, Daniel T, et al. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia-an observational cohort study. *Thorax.* 2015; 70: 1181-1188.
151. Zhao M, Li X, Xu P, Shen X, Gui X, Wang L, et al. Transmission of MDR and XDR tuberculosis in Shanghai, China. *PLoS ONE.* 2009; 4: e4370.
152. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patient without HIV infection. *N Engl J Med.* 1995; 333: 907-911.
153. Diel R, Nieman S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7: 124-131.
154. Aibana O, Bachmaha M, Kراسiuk V, Rybak N, Flanigan TP, Petrenko V, et al. Risk factors for poor multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Kyiv Oblast, Ukraine. *BMC Infectious Diseases.* 2017; 17: 129.
155. Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S, et al. Treatment outcomes and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, West Coast/Winelands, South Africa 1992-2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12: 1182-1189.
156. Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 361-368.
157. Elmi OS, Habsah H, Sarimah A, Zuki Mat Jeab M, Zilfalil Ba, Naing NN.



- Treatment Outcomes of Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Compared with Non-MDR-TB Infections in Peninsular Malaysia. *Malays J Med Sci.* 2016; 23(4): 17-25.
158. Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1290-1295.
159. Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17: 299-307.
160. Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2010; 375: 1798-1807.
161. Jeon CY, Hwang SH, Min JH, Prevots DR, Goldfeder LC, Lee H, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: Risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 42-49.
162. Escudero E, Pena J, Alvarez-Sala R, Vazquez J, Ortega A. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualized therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10: 409-414.
163. Rao NA, Irfan M, Mahfooz Z. Treatment outcome of multi-drug resistant tuberculosis in a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc.* 2009; 59(10): 694-8.
164. Alene KA, Viney K, McBryde ES, Tsegaye AT, Clements AC. Treatment outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis in north-west Ethiopia. *Trop Med Int Health.* 2017; 22(3): 351-62.
165. Holtz TH, Lancaster J, Laserson KF, Wells CD, Thorpe L, Weyer K. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999-2001. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10:649-55.
166. Rodriguez M, Monedero I, Caminero JA, Encarnacion M, Dominguez Y, Acosta I, et al. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17(4): 520-5.
167. Cox HS, Kalon S, Allamuratova S, Sizaire V, Tigay ZN, Rusch-Gerdes S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: Treatment complexity and XDR-TB among treatment failures. *PLoS ONE.* 2007; 2: e1126.
168. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Andreev YG, et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10: 402-408.
169. Tachfouti N, Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, Elfakir S, et al. Association

between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011; 15: 838–843.

170. Albuquerque MF, Ximenes RA, Silva N, Souza WV, Dantas AT, Dantas OM, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco State, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2007; 23: 105-114.
171. Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(3): 258-62.
172. Wright A, Zignol M, World Health Organization. Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance, 2002-2007.
173. Veziris N, Ibrahim M, Lounis N, Andries K, Jarlier V. Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis. *PLoS ONE.* 2011; 6(3):e17556.
174. Maiga M, Agarwal N, Ammerman NC, Gupta R, Guo H, Maiga MC, et al. Successful shortening of tuberculosis treatment using adjuvant host-directed therapy with FDA-approved phosphodiesterase inhibitors in the mouse model. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e30749.
175. World Health Organization. [http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug\\_resistant-tb/types/en/](http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug_resistant-tb/types/en/).
176. World health organization. 2018. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
177. [www.irdes.fr](http://www.irdes.fr). Sources d'information et méthodologie de recherche documentaire.
178. [www.capm.ma](http://www.capm.ma). Bonnes pratiques de pharmacovigilance.
179. Population légale d'après les résultats du RGPH 2014 sur le Bulletin officiel N° 6354" (pdf). Haut-Commissariat au Plan (in Arabic). Retrieved 11-07-2015.
180. Taytard A. Classement OMS des grades de toxicité: RESPIR. Fédération Girondine de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR). 2015: [Available from:<http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/cancerbronchique/CBClassementOMSGradesToxicite.asp>].
181. World Health Organization. <http://www.who.int/features/qa/79/en/>. Reviewed January 2018.

# **Annexes**

**Annexe 1 :**  
**Cahier d'observation**



## Titre: Évaluation pharmacoépidémiologique du traitement de la tuberculose pulmonaire et la tuberculose résistante

### Visite d'inclusion

Date de consultation: \_\_/\_\_/\_\_

#### Renseignements sur le le lieu d'étude :

Nom du centre : .....

Ville : .....

#### Diagnostic:

Nouvellement diagnostiqué:  Oui  Non

#### Données sociodémographiques :

Trois premières lettres du nom : ..... N° du dossier médical :

premières Trois premières lettres du prénom.....

Sexe : F  M  Age : .....ans

Poids: .....Kg Taille: .....cm

Ville d'habitation : .....

Lieu d'habitat :  Rural  Urbain

Type d'habitation :  Quartier résidentiel  Bidonville  Autre .....

Nombre de personnes vivant sous le même toit: .....

Statut marital :  Célibataire  Veuf  Marié  Divorcé

Est-ce qu'il y a des enfants :  Oui  Non

Le nombre d'enfants.....

Niveau d'instruction :

Illettré  Primaire  Secondaire  Supérieur

Profession.....

Adhésion à l'assurance maladie Oui Non

Si oui,  CNOPS CNSS RAMED  FAR

Autres .....

**Antécédents médicaux :**

Antécédents de TB :.....

Maladies concomitantes :.....

Habitudes toxiques : tabagiques  alcooliques  toxiques  Non

Notion de contagé : Oui  Non

Prise actuelle d'autres médicaments : Oui  Non

Médicament	Posologie	Prise depuis quand ?

**Renseignements cliniques et paracliniques :**

Date de la 1<sup>ère</sup> consultation médicale (jour/mois/année) :.....

Nature de la 1<sup>ère</sup> structure médicale consultée : Généraliste privé  Spécialiste privé

Centre de santé  Hôpital public

Autre, à préciser :.....

Symptômes ayant motivé la 1<sup>ère</sup> consultation médicale :.....

Structure médicale ayant adressé le patient : .....

Date de la consultation au centre (jour/mois/année) :.....

BK au diagnostic : 1<sup>er</sup> jour..... 2<sup>ème</sup> jour..... 3<sup>ème</sup> jour.....

Culture :  Non  Positive  Négative

IDR au diagnostic.....

Description de la radiologie pulmonaire.....

.....

Hospitalisation : Oui  Non

Nombre de jours :.....

Date de la prochaine visite :.... /.... /.....

**Visite de suivi**  
**Suivi .... : Après .... Semaines de la visite d'inclusion**

**Date :.../.../.....**

**Motif de la visite :**

Suivi régulier :	<input type="checkbox"/> Oui
	<input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Autre, précisez le motif: .....

**Suivi du traitement:**

**Délai moyen de mise sous traitement :.....**

**Réponse au traitement:**  Absence       Amélioration       Rechute

Aggravation

**Observance du traitement:**  Oui     Non

**Si non, pour quelle raison ?.....**

**Date de l'arrêt de traitement (jour/mois/année) :.....**

**Notion d'abandon du traitement : Oui  Non**

**Nombre d'arrêts :.....Durée des arrêts.....**

**Poids :.....**

**IDR :.....**

**BK au 1<sup>er</sup> contrôle :... BK au 2<sup>ème</sup> contrôle .....BK au 3<sup>ème</sup> contrôle.....**

**Culture :**  Non                       Positive                       Négative

**Radiologie pulmonaire :.....**

**Apparition d'effets indésirables liés au traitement antituberculeux:**  Oui     Non

**Si Oui, de quels types:.....**

Le(s) médicament(s) suspect responsables pour ces effets indésirables :

- 1.....
- 2.....
- 3.....
- 4.....
- 5.....

Traitement des effets indésirables :.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Tuberculose résistante :**

Résistance au traitement antituberculeux  Oui  Non

Résultat de l'antibiogramme :.....

Résultat du Genexpert :.....

BK : .....

Culture :.....

Quel type de résistance :  Primaire  Secondaire  Ultrarésistante  Multirésistante

Traitement de la tuberculose résistante :.....

.....  
.....

**Apparition d'effets indésirables liés au traitement de la tuberculose résistante:**

Oui  Non

Si Oui, de quels types:.....

Le(s) médicament(s) suspect responsables pour ces effets indésirables :

1.....

2.....

3.....

4.....

**A-t-il eu une augmentation de la durée du traitement :**  Oui  Non

Examens effectués pendant le suivi :.....

.....  
.....  
.....



**Évolution du traitement :**

Évolution du traitement :  guérison  Echec  Rechute  Décès  Perdue de vue

Motif du décès :.....

.....

Motif de rechute :.....

.....

.....

Motif d'échec :.....

.....

.....

Motif d'abandon.....

.....

.....

**Annexe 2 :**  
**Avis du comité d'éthique**

**KTIOUET Jamal Eddine**  
Président  
Psychologie Médicale

**ABDALLAOUI Faiza**  
Recherche Médecine Dentaire

**ABOUQAL Redouane**  
Recherche Médecine

**BIHI El Habib**  
Droit

**CHERKAOUI Mustapha**

Paramédical

**CHERRAH Yahia**

Sciences Pharmaceutiques

**DADSI**

**BOUTALEB**

**Fatima**

Société Civile

**GHARBI Mohamed El Hassen** **Titre et références**

Religion

**HAIMEUR Charki**

Recherche Médecine

**HAJJAJ HASSOUNI Najia**

Recherche Médecine

**HARMOUCHE Hicham**

Recherche Médecine

**M'RABET**

**Mustapha**

Santé Publique

**AIDA Sana**

Recherche Médecine Dentaire

**SLIMANI Saif EL islam**

Société Civile

**TAMOULO Abdessamad**

Philosophie

**ZEGGWAGH Amine Ali**

Recherche Médecine

**GUEDIRA Khaoula**

Secrétariat Administratif

Faculté de Médecine et de

Pharmacie de Rabat

+212537 77 35 60

[cerb.rabat@gmail.com](mailto:cerb.rabat@gmail.com)

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie - Rabat  
Départ N°: .....  
Date: .....  
10 JUL. 2014

Rabat, le 03/07/2014

Melle Mariam ELHAMDOUNI  
Doctorante à la Faculté de Médecine et de  
Pharmacie - Rabat -  
Laboratoire de Pharmacologie & Toxicologie

### Documents examinés :

- Protocole de l'étude
- Note d'information et formulaire de consentement éclairé du patient (version française)
- Note d'information et formulaire de consentement éclairé du patient (version arabe)
- La liste des investigateurs et des centres de recherche
- Curriculum vitae des investigateurs de l'étude

### Délibérations

Ont participé à la délibération

HAIMEUR Charki : Recherche Médecine

KTIOUET Jamal Eddine  
Président  
Psychologie Médicale

ABOUQAL Redouane  
Recherche Médecine

BIHI El  
Habib  
Droit

CHERKAOUI Mustapha  
Paramédical

GHARBI Mohamed El Hassan

HARMOUCHE  
Hicham Médecine  
M'RABET  
Mustapha Santé  
Publique

SLIMANI Saif El  
Islam Société Civile

ZEGGWAGH Amine Ali  
Recherche Médecine



**KTIOUET Jamal Eddine**

Président  
Psychologie médicale

**CHERKAOUI Mustapha**  
Paramédical

**CHERRAH Yahia**  
Sciences Pharmaceutiques

**DADSI BOUTALEB Fatima**  
Société Civile

**HARBI Mohamed El Hassan**

Religion

**HAIMEUR Charki**  
Recherche Médecine

**HAJJAJ-HASSOUNI**  
Najja

Recherche Médecine

**HARMOUCHE Hicham**  
Recherche Médecine

**M'RABET Mustapha**  
Santé Publique  
**AIDA Sana**

Recherche Médecine Dentaire

**LIMANI Self El Islam**  
Société Civile

**TAMOIRO Abdessamad**  
Philosophie

**TEGGWAGH Amine Ali**  
Recherche Médecine

**GUEDIRAKhaoula**

Secrétariat Administratif

Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat

+212537773550

[erb.rabat@gmail.com](mailto:erb.rabat@gmail.com)

Au terme de la libération le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat a émis **un AVIS FAVORABLE** à la mise en œuvre du projet de recherche intitulé « Évaluation Pharmacoépidémiologique et Pharmacoeconomique du traitement de la tuberculose pulmonaire ».

Aux motifs suivants : Conditions satisfaisantes de validité/Pertinence scientifique/Intérêt de la recherche/Pertinence éthique/Conditions satisfaisantes de Protection des Personnes / Intelligibilité de la note d'information et conformité des modalités de recueil du consentement.

Le promoteur et l'investigateur sont priés d'informer dans les plus brefs délais le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat de :

- Tous les incidents ou accidents éventuels survenus au cours de cette recherche
- Tous les amendements apportés au protocole
- La clôture de l'étude avec un bref résumé sur son déroulement

---

### Références du Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat

---

✚ Le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat suit une procédure de qualité de son fonctionnement et se base pour ses délibérations sur :

- La déclaration d'Helsinki (version 2008)
- Les lignes directrices internationales d'éthique pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains du Conseil des Organisations internationales des Sciences médicales

(CIOMS - version 2002)

- La loi française fixant le règlement intérieur type devant être adopté par les comités de protection des personnes (Arrêté du 13 janvier 2010)
- Son règlement intérieur
- La réglementation marocaine concernant l'exercice de la Médecine
- Les spécificités socioculturelles et religieuses du Maroc

✚ Le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale de Rabat est enregistré auprès de l'Office for Human Research Protections de l'U.S. Department of Health and Human Services sous le n° IORG0006594 (<http://ohrp.cit.nih.gov/search/search.aspx>)

Pour le Comité d'Ethique pour la Recherche Biomédicale

Comité d'Ethique pour la  
Recherche Biomédicale  
Le Président  
Pr. Jamil Eddine Ktiouet

**Annexe 3 :**  
**Note d'information & Consentement**  
**éclairé**

## LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles.

Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.

**Titre de l'étude: Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement de la tuberculose: étude de cohorte prospective**

Monsieur, Madame, Mademoiselle

La doctorante

**Nom et prénom:** EL HAMDOUNI Mariam

**Adresse:** Laboratoire de Pharmacologie & Toxicologie. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

**Téléphone:** 00212604230421

Vous propose de participer à cette étude.

### **Objectifs de l'étude :**

Le schéma thérapeutique du traitement de la tuberculose a prouvé son efficacité s'il est bien conduit.

Cette thérapeutique nécessite une grande rigueur afin de minimiser les effets secondaires qui sont confrontés au faible taux d'accessibilité aux soins et aux traitements au Maroc.

Ceci nous a incités à mener une étude pour évaluer cette prise en charge dont l'objectif est de recueillir une grande quantité d'informations sur le traitement antituberculeux.

### **Type et lieu de la recherche :**

Étude concernant les patients tuberculeux. L'étude sera menée à 18 centres de la région de Rabat-Salé-Kénitra

**Les effets prévisibles liés à la réalisation de cette étude sont :**

- **Bénéfices attendus :**

Évaluation de l'efficacité, la tolérance de la tuberculose

- **Risques potentiels et inconforts :**

Cette étude ne présente aucune atteinte physique ni mentale pour le patient ou les personnes participantes.

**Droit de retrait de cette étude :**

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Votre refus de participer n'aura aucune conséquence sur le type et la qualité de votre prise en charge, ainsi que sur les relations avec le médecin traitant. Si vous acceptez, vous pouvez à tout moment quitter cette étude sans conséquences sur votre futur traitement.

**Confidentialité :**

Seules les données nécessaires à l'étude seront recueillies. Ces données resteront anonymes. Vous aurez le droit de demander à ce que les données inexacts ou devenues inexacts soient rectifiés. Vous pourrez à tout moment exercer ces droits auprès de Mariam EL HAMDOUNI, n° de téléphone : +212 604230421.

Toutes informations vous concernant resteront strictement confidentielles et ne seront accessibles qu'aux personnes participant à cette recherche et aux personnes chargées de contrôler la qualité de l'étude.

**Compensation :**

Aucun coût supplémentaire à la prise en charge habituelle ne vous sera facturé. De même aucune indemnité ne vous sera versée au terme de cette étude.

## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

### Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement de la tuberculose

**Lisez attentivement cette notice et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles.**

Si vous acceptez de participer à cette étude, **veuillez compléter le formulaire ci-dessous.**

Nom, prénom et adresse (patient ou son représentant légal) :.....  
.....  
.....

Je soussigné (e), M.....(*nom complet en lettres capitales*) déclare avoir compris le but de cette étude, qui m'a été pleinement expliqué par le Docteur.....

- J'ai reçu le formulaire d'information spécifique que j'ai eu la possibilité d'étudier avec attention.
- Les investigateurs ont répondu à toutes mes questions et j'en suis satisfait(e).
- J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.
- Je sais que je pourrai, à tout moment, retirer mon consentement sans que cela n'affecte mes relations avec mon médecin et mon traitement ultérieur.
- J'ai été informé(e) que toutes les données me concernant, y compris mon dossier médical, resteront confidentielles.



- Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche et ceux chargés de contrôler la qualité de l'étude.
- J'ai bien noté que je dispose d'un droit d'accès aux données me concernant ainsi qu'un droit de rectification.
- Je peux exercer ces droits à tout moment auprès de Mariam EL HAMDOUNI, n° de téléphone : +212 604230421.
- **J'accepte de mon plein gré de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans le formulaire d'information ci-joint, en toute connaissance de cause et en toute liberté.**

**À REMPLIR PAR LE PATIENT (OU PAR SON REPRESENTANT LEGAL)**

Date : ...../...../.....

Signature du patient (ou de son représentant légal), précédé de la mention « lu et approuvé »

**À REMPLIR PAR L'INVESTIGATEUR**

*Je soussigné Docteur ..... (nom en lettres capitales) confirme avoir pleinement expliqué au patient le but et les modalités de cette étude ainsi que ses risques potentiels. Je m'engage à faire respecter les termes de ce formulaire de consentement, conciliant le respect des droits et des libertés individuelles et les exigences d'un travail scientifique.*

N° de téléphone de l'investigateur : Dr.....

Signature de l'investigateur :

Date : ...../...../.....

***Fait en deux exemplaires dont un sera conservé par l'investigateur, et un autre remis au patient.***

## رسالة المعلومات المتعلقة بالمرضى

المرجو منكم قراءة هذا الدليل بعناية وطرح أي أسئلة ترونها مفيدة لكم.  
يمكنكم أن تقرروا، بعد ذلك، إذا كنتم تريدون أن تشاركوا في هذا البحث أم لا.

عنوان الدراسة: تقييم فعالية علاج السل وآثاره الجانبية: دراسة كورط مستقبلية

السيد، السيدة، الأنسة  
طالبة الدكتوراه:

الاسم: الحمدوني مريم

العنوان: مختبر علم الأدوية والسموم بكلية الطب والصيدلة بالرباط-المغرب

الهاتف: +212 604230421

تدعوكم للمشاركة في هذه الدراسة.

### أهداف الدراسة

قد أثبت علاج السل فعاليته إذا اتبع بشكل صحيح في المغرب، هذا العلاج يتطلب صرامة للحد من التكاليف والآثار الجانبية التي تواجه الوصول إلى الرعاية والعلاج. تهدف هذه الدراسة إلى جمع المعلومات المناسبة لتحسين علاج السل.

### نوع ومكان الدراسة

تخص هذه الدراسة المرضى الذين يلتزمون علاج مرض السل بالأدوية المضادة للسل. ستجرى الدراسة في 18 مركز بجهة الرباط

### الآثار المتوقعة المتعلقة بهذه الدراسة هي

\* الفوائد المتوقعة :

تقييم فعالية علاج السل وآثاره الجانبية.

\* المخاطر المحتملة والمضايقات :

هذه الدراسة لا تقدم أي ضرر بدني أو عقلي للمريض أو المشاركين.

## الحق في الانسحاب من هذه الدراسة

مشاركتم في هذه الدراسة طوعية تماما. ورفضكم للمشاركة لن يكون له تأثير على نوع وجودة الرعاية الخاصة بكم، فضلا عن العلاقات مع الطبيب المعالج. إذا وافقتم، يمكنكم في أي وقت ترك الدراسة دون عواقب على العلاج الخاص بك في المستقبل.

## حفظ و سرية المعلومات

سيتم جمع البيانات المطلوبة فقط للدراسة و ستبقى هذه البيانات مجهولة. لديكم الحق في طلب تصحيح البيانات غير الدقيقة أو التي أصبحت غير دقيقة . يمكنكم في أي وقت ممارسة تلك الحقوق مع المحقق في الدراسة، الأنسة الحمدوني

مريم رقم الهاتف : +212 604230421

سوف تظل جميع المعلومات الخاصة بكم سرية للغاية، وسيكون متاحاً فقط للأشخاص المشاركين في هذا البحث وللمسؤولين عن مراقبة الجودة للدراسة التطلع عليها.

## تعويضات

لا يتم أداء أي تكاليف إضافية للرعاية المعتادة. وكذا لا يتم دفع أي تعويض في نهاية هذه الدراسة.

## إستمارة الموافقة الواعية للمريض

عنوان الدراسة: تقييم فعالية علاج السل وآثاره الجانبية بجهة الرباط: دراسة كورط مستقبلية

المرجو قراءة هذا الدليل بعناية واطرح أي أسئلة ترونها مفيدة.  
إذا كنت توافق على المشاركة في هذه الدراسة، يرجى ملء النموذج أدناه.

اسم وعنوان (المريض أو ممثله القانوني).....

.....

أنا الموقع أدناه، السيد(ة)، الأنسة.....(الاسم الكامل) أفهم

الغرض من هذه الدراسة، التي أوضحت تماما بالنسبة لي من قبل.....

\* تلقيت رسالة المعلومات المتعلقة بالمرضى التي أتيت لي الفرصة أن أدرسها بعناية.

\* المحققين أجابوا على جميع أسئلتني وأنا مرتاح.

\* أخذت مدة كافية للتفكر قبل اتخاذ قراري.

\* أدرك أنه يجوز في أي وقت سحب موافقتي دون أن يؤثر على علاقتي مع طبيبي أو على علاجي.

\* أبلغت أن البيانات الخاصة بي بما في ذلك السجلات الطبية ستظل سرية.

\* لن أذن مراجعتها إلا من قبل الأشخاص الذين يتعاونون في مجال البحث والمسؤولين عن مراقبة جودة الدراسة.

\* أدرك أن لدي الحق في الوصول إلى بياناتي الخاصة والحق في تصحيحها.

\* أستطيع ممارسة هذه الحقوق في أي وقت بالإتصال بالأنسة الحمدوني مريم ،على الرقم +212 604230421

أنا أوافق على المشاركة طوعا في هذه الدراسة وفقا للشروط المحددة في رسالة المعلومات المتعلقة

بالمرضى المرفقة، بكل دراية وبكل حرية.

**يستكمل من قبل المريض (أو ممثله القانوني)**

التاريخ ...../...../.....

توقيع المريض (أو من ينوب عنه)، مسبقا بعبارة "قرأت ووافقت"

**يملأ من قبل المحقق**

أنا، الموقع أدناه..... (الاسم الكامل) أؤكد أنني أوضحت تماما للمريض الغرض وأساليب هذه الدراسة والمخاطر المحتملة لها. أنا أوافق على الالتزام بينود هذه الاستمارة، وتحقيق التوازن في الحقوق والحريات ومتطلبات العمل العلمي.

رقم هاتف المحقق: .....

توقيع المحقق

التاريخ ...../...../.....

حرر في نسختين منها واحدة يحتفظ بها المحقق، وأخرى تعطى للمريض.....

# **Publications**

## **Premier article:**

**“Incidence of adverse reactions caused by first line anti-tuberculosis drugs and treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients in Morocco”**

MariamEl Hamdouni, Samir Ahid, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah



# Incidence of adverse reactions caused by first-line anti-tuberculosis drugs and treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients in Morocco

Mariam El Hamdouni<sup>1</sup> · Samir Ahid<sup>1</sup> · Jamal Eddine Bourkadi<sup>2</sup> · Jouda Benamor<sup>2</sup> · Mohammed Hassar<sup>1</sup> · Yahia Cherrah<sup>1</sup>

Received: 24 February 2019 / Accepted: 18 May 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

**Purpose** The treatment of tuberculosis is associated with a high incidence of adverse reactions with different degrees of severity. The aim of this study was to determine the incidence of adverse reactions caused by first-line anti-tuberculosis drugs and to evaluate the treatment outcome of TB patients in a large region of Morocco.

**Methods** It is a multi-centric observational cohort study conducted from January 01, 2014 to January 01, 2016. A questionnaire was established for data collection from clinical charts of TB patients. The study was carried out in all the 18 centers located in the Rabat-Salé-Kénitra region of Morocco where tuberculosis is treated. Adverse reactions are evaluated from the start of TB treatment until its end by a specialist clinician. The treatment outcomes are evaluated, and the definitions and classifications of these outcomes are defined according to World Health Organization guidelines.

**Results** Among a total number of 2532 patients treated for TB, the average age is  $37.3 \pm 16.4$  years, 10.0% of patients produced adverse reactions. 7.4% of adverse reactions are gastrointestinal, 3.7% are cutaneous, 2.0% are hepatic, 1.14% are articular, 1.07% are immunoallergic, 0.7% are neuropsychiatric, and 0.1% are ocular. The treatment outcome of TB patients is 79.1% rate for successful treatment and 15.6% for unsuccessful treatment.

**Conclusion** Adverse reactions caused by anti-TB drugs are frequent among patients with TB. These ADRs must be followed up by a closer monitoring during anti-TB treatment period. Treatment success outcome in our study is slightly lower than the success rate target of WHO of at least 85%.

**Keywords** Adverse reactions · Anti-TB drugs · Treatment outcome · Imputability · Pharmacovigilance · Morocco

## Abbreviations

TB	Tuberculosis
ADRs	Adverse reactions
HIV	Human immunodeficiency virus
anti-TB drugs	Anti-tuberculosis drugs
WHO	World Health Organization
DOTS	Directly Observed Treatment Short Course
INH	Isoniazid

RIF	Rifampicin
PZA	Pyrazinamid
MTB	Ethambutol

## Background

Tuberculosis (TB) represents a major public health problem in Morocco and worldwide. It is caused by *Mycobacterium tuberculosis* that mostly affects the lungs. In 2017 the World Health Organization (WHO) estimated that there are 10 million persons infected by *Mycobacterium tuberculosis* and 1.6 million deaths caused by TB including 0.3 million among people with HIV [1].

Morocco is one of countries which have an intermediary prevalence of TB; in 2017, a prevalence of 30.897 cases of TB was declared, for an estimation of 88 cases per 100.000 inhabitants [2].

<sup>1</sup> Mariam El Hamdouni  
mariam.elhamdouni@gmail.com

<sup>1</sup> Equipe de Recherche de Pharmacoéconomie et Pharmacoépidémiologie, Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Morocco

<sup>2</sup> Service de Pneumologie, Hôpital My Youssef, Rabat, Morocco



In 1991, the Moroccan tuberculosis control program adopted the strategy DOTS (Directly Observed Treatment Short Course) and since 2006, it adopted the stop TB strategy [3].

TB treatment lasts an average of 6–9 months. It consists of an association of four anti-TB drugs, which are: isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamid (PZA), and ethambutol (MTB) in an intensive phase of 2–3 months followed by a combination of RIF and INH for a continuation phase of 4–5 months.

These drugs are known for their high adverse reactions (ADRs) potential and their combination increases the probability of ADRs's severity. In addition, this combination could be associated with high incidence of ADRs [4]. These ADRs can be treated by symptomatic treatment or require the stop of anti-TB treatment [3].

Moroccan studies [5–7] evaluated the ADRs in Morocco; However, these studies are carried out at one hospital and the ADRs are evaluated on hospitalized patients during their hospital stay and did not get the follow-up during the total period of TB treatment. In our study, we are looking to determine ADRs caused by anti-TB drugs among hospitalized and non hospitalized patients during the total period of TB treatment in all centers treating TB and located in a large Moroccan region by a cohort study.

This present study aims to determine the incidence of ADRs caused by first-line anti-TB drugs administered for treatment of TB and to evaluate the treatment outcome of tuberculosis patients in a large Moroccan region.

## Methods

Our study setting is Rabat-Salé-Kénitra region, one of the 12 administrative regions of Morocco, situated in the North-Western part of Morocco; it has an area of 17,570 km<sup>2</sup> and a population of 4,580,866 inhabitants making it Morocco's second most populated region representing 13.5% of the national population. With 17.1% of the notifications in 2015, the Rabat-Salé-Kénitra region is the second region of the Kingdom [8].

The present study is a multi-centric observational prospective study that lasted 24 months, from January 01, 2014 to January 01, 2016. This study was carried out in all the 18 centers of the Rabat-Salé-Kénitra region where TB is treated. They are located in the cities of Rabat, Salé, Témara, Kénitra, Khémisset, Sidi kacem, Sidi slimane, Souk larbaa, and Belksiri.

A data collection questionnaire was designed using the medical charts of bacteriologically confirmed TB cases and received anti-TB drugs including a combination of four anti-TB drugs: INH, RIF, PZA, and MTB during an intensive phase of 2–3 months, followed by a continuation

phase of 4–5 months consisting of INH and RIF. All antituberculosis drugs were given as individual drugs using fixed-dose combination (FDC) tablets. Treatment is given daily and drug dosages [3] are the following: INH 5 mg/kg per day, RIF 10 mg/kg per day, PZA 25 mg/kg per day, and MTB 15 mg/kg per day.

Patients included are either hospitalized or not, with an age of 15 years or above, with bacteriologically confirmed TB which is identified if a patient has two initial sputum smear positive examinations confirmed by microscopic test of sputum or one initial smear-positive examination by direct microscopy and a positive culture according to the WHO recommendations [1]. There were few patients with extra-pulmonary disease in our study site; thus, they were excluded from our study limiting interferences to this group of patients who might tolerate therapy differently. All demographic and clinical data are prospectively collected, concerning age, gender, residence, marital status, comorbidity, hospitalization, contagion, and smoking habits. Adverse reactions were followed during the total period of TB treatment and they were recorded in the clinical charts of the patients. Clinical monitoring was performed by daily visits for TB patients during their hospital stay and by monthly visits for not hospitalized patients. At the time of these visits, the clinician had suspected the solicited and unsolicited ADR symptoms, the patient is examined by a specialist clinician that performs other laboratory tests and exams based on symptoms observed and according to the severity of the ADR. Therefore, the specialist interrupted TB treatment or prescribes a symptomatic treatment.

Hepatitis is defined as liver transaminases more than three times higher than the upper limit of normal in the presence of symptoms such as nausea, anorexia, vomiting, or abdominal pain [4].

Other ADRs were defined according to the apparent symptoms and/or biological and clinical tests.

ADR's gravity is classified according to the WHO's toxicity scale [9]. The drug imputability is studied for each ADR according to the WHO's method [10]; When adverse reactions occurred, the drug responsible was determined according to the WHO method by answering many questions to determine the category of relationship between each drug and adverse reactions in one of two ways: either by terminating the suspected drug alone; or by discontinuing all four drugs, followed by a step-by-step reintroduction of at least three of the four drugs. Sometimes, antituberculosis drugs could have the same adverse reactions; in this case, the incriminated drug is a combination of all antituberculosis drugs responsible for this ADR.

The treatment outcomes are evaluated, and the definitions and classifications of these outcomes are defined according to WHO guidelines [11]:

- (a) Cured TB was defined as those who completed treatment followed by at least two negative smears in the latest month of treatment.
- (b) Completed treatment was defined as patients who had completed treatment but who did not meet the criteria to be classified as a cure or failure.
- (c) Failed treatment was defined as smear positive patients who remained positive at the 5th month of treatment or smear negative turning positive.
- (d) Death was defined as patients who died during treatment whatever the cause.
- (e) Lost to follow-up was defined as treated patient whose treatment was interrupted for 2 months or more.
- (f) TB relapse refers to patients who had previous TB treatment and were cured but were diagnosed again with a new TB infection.
- (g) Transferred out was defined as a patient who had been transferred to another reporting and recording unit, and for whom the treatment outcome was unknown.

Successful treatment outcomes include cured patients and those who completed treatment. Poor treatment outcomes include death, TB relapse, loss to follow-up, and failure to complete treatment regimen.

### Statistical analysis

The data are analyzed by SPSS 13.0 software. Qualitative variables are expressed by effect (*n*) and percentages (%), and quantitative variables are expressed by mean and standard deviation ( $m \pm SD$ ) or median and minimum and maximum.

### Ethics statement

The study was approved by the Ministry of Health of Morocco and by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy, Rabat under the reference number 706/2014. All patients' data were rendered anonymous before analysis.

## Results

### Adverse reactions

Among a total number of 2532 patients treated for bacteriologically confirmed TB, the age of patients ranges from 15 to 97 years with a mean of  $37.3 \pm 16.4$  years, 1823 patients (72.0%) are males, and the sex ratio (M/F) is 2.38. Identified clinical characteristics include smoking habits (*n* = 650), diabetes (*n* = 243), and HIV infection (*n* = 16). Patients with comorbidity are under specific treatment. Demographic

and clinical characteristics of TB patients are reported in Table 1.

In total 445 events are constituted by two hundred fifty-four patients (10.0%), those events are reporting about that: 146 patients have one ADR, 65 patients have two ADRs, 26 patients have three ADRs and 17 patients have more than four ADRs. A symptomatic treatment was required for 156 patients (61.4%) and the TB treatment was interrupted for 31 patients (12.2%) in the intensive phase of treatment, the TB treatment was stopped and the four anti-TB drugs were stopped for the thirty-one patients because the severity of these ADRs is graded 3 for twenty-seven patients and 4 for four patients, then the three anti-TB drugs were restarted one by one but the responsible anti-TB drug of ADR was stopped definitively. No death was caused by ADRs of anti-TB drugs. ADRs observed during the period of anti-TB treatment are gastrointestinal (*n* = 187), cutaneous (*n* = 93), hepatic (*n* = 50), immunoallergic (*n* = 27), articular (*n* = 29), neuropsychiatric (*n* = 17), ocular (*n* = 2), and (*n* = 40) of others ADRs such as asthenia, fever, vertigo, and headache.

According to the WHO, gravity of ADRs has different scales of toxicity: grade 1 (*n* = 68), grade 2 (*n* = 205), grade 3 (*n* = 168), and grade 4 (*n* = 4). Incidence and gravity of ADRs types are described in Table 2.

**Table 1** Socio-demographic and clinical characteristics of TB patients in the Rabat-Salé-Kénitra region, from 2014 to 2016

Characteristics	<i>n</i> (%)
Total of patients	2532 (100)
Gender	
Male/female	1823/709 (72.0/28.0)
Age, years	
15-30 years	1125 (44.4)
31-45 years	729 (28.8)
46-60 years	411 (16.2)
>60 years	267 (10.5)
TB treatment history	
New case	2234 (88.2)
Re-treatment	298 (11.8)
Residence	
Urban/rural	2089/443 (82.5/17.5)
Hospitalization	345 (13.6)
Marital status	
Single/married	910/1137 (36.0/44.9)
Not available	485 (19.1)
Smoking habits	650 (25.7)
Contage	364 (14.4)
Comorbidity	
Diabetes	243 (9.6)
HIV+	16 (0.6)

**Table 2** Incidence and gravity of ADRs types according to the WHO's scale toxicity

ADR's type	n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastrointestinal	187 (7.4%)	27	77	83	0
Cutaneous	93 (3.7%)	17	49	27	0
Hepatic	50 (2.0%)	11	7	28	4
Articular	29 (1.14%)	0	20	9	0
Immunoallergic	27 (1.07%)	4	18	5	0
Neuropsychiatric	17 (0.7%)	2	6	9	0
Ocular	2 (0.1%)	0	0	2	0
Others (asthenia+ fever+ vertigo+headache)	40 (1.6%)	7	28	5	0

The causality of anti-TB drug is certain among 5.8%, is probable among 82.2%, and is possible among 12.0%. According to the WHO's definition, for certain and probable categories, the event cannot be explained by concurrent disease or any other drug or chemical; in contrast, for the possible category, the event could be explained by concomitant disease or use of other drugs or chemicals; and/or by anti-tuberculosis drugs. The incidence of ADRs is high with PZA (38.8%), followed by INH (28.1%), RIF (20.3%), INH-RIF (7.4%), RIF-PZA (2.4%), INH-PZA (1.2%), INH-RIF-PZA (0.8%), and MTB (0.6%). The imputability of incriminated anti-TB drugs is presented in Table 3.

### Gastrointestinal ADRs

Gastrointestinal ADRs are the most important ADRs caused by PZA ( $n=82$ ), (Table 3); it is observed in 187 patients (7.4%), which includes vomiting ( $n=76$ ), epigastric pain ( $n=53$ ), anorexia ( $n=20$ ), nausea ( $n=18$ ), constipation ( $n=7$ ), abdominal pain ( $n=7$ ), and diarrhea ( $n=6$ ). Gastrointestinal ADRs appeared on a median of 40 days of treatment (1–243 days).

### Cutaneous ADRs

Among 93 patients, 3.7% had cutaneous ADRs. Cutaneous manifestations identified are pruritus ( $n=51$ ), erythema ( $n=15$ ), urticaria ( $n=12$ ), acne ( $n=8$ ), toxiderma ( $n=4$ ), and rash ( $n=3$ ). The median for occurrence of cutaneous manifestations is 30 days (1–325 days). PZA is the anti-TB drug most responsible of these ADRs ( $n=54$ ). The imputability of different drugs is calculated and presented in Table 3.

### Hepatic ADRs

The RIF associated with INH is the most common drug that causes hepatotoxicity (Table 3). In our study, hepatotoxicity occurred in 50 patients (2.0%), 21 cases have

**Table 3** Imputability of incriminated anti-TB drugs

Incriminated drugs	ADRs type	n %
PZA	Gastrointestinal	82 (18.4)
	Cutaneous	54 (12.1)
	Articular	19 (4.3)
	Hepatic	13 (2.9)
	Others*	5 (1.1)
INH	Gastrointestinal	60 (13.5)
	Others*	32 (7.2)
	Neuropsychiatric	17 (3.8)
	Cutaneous	15 (3.4)
RIF	Hepatic	1 (0.2)
	Gastrointestinal	32 (7.2)
	Immunoallergic	27 (6.1)
	Cutaneous	15 (3.4)
INH-RIF	Hepatic	8 (1.8)
	Articular	8 (1.8)
	Hepatic	24 (5.4)
RIF-PZA	Cutaneous	5 (1.1)
	Gastrointestinal	4 (0.9)
	Gastrointestinal	7 (1.6)
INH-PZA	Hepatic	2 (0.4)
	Articular	2 (0.4)
	Cutaneous	2 (0.4)
INH-RIF-PZA	Hepatic	2 (0.4)
	Others*	2 (0.4)
	Gastrointestinal	2 (0.4)
MTB	Cutaneous	2 (0.4)
	Ocular	2 (0.4)
	Others*	1 (0.2)

INH isoniazid, RIF rifampicin, PZA pyrazinamid, MTB ethambutol

\*Others refer to asthenia+fever+vertigo+headache

an elevation of transaminases, 12 cases have a cytolysis, 10 cases have a jaundice and 7 cases have hepatic cholestasis. The median to develop hepatotoxicity is 40 days (1–207 days).

### Articular ADRs

Arthralgia and inferior members' pain are the most occurring types of articular ADRs; 29 patients produced articular eff 24 patients have an arthralgia and 5 patients have inferior members pain. The median for occurrence of articular effect is 76 days (2–182 days). PZA is the drug responsible for this type of events (Table 3).

### Immunoallergic ADRs

Immunoallergic effects are observed on 27 patients: it concerns, dyspnea (12 cases), edema of inferior members (8 cases), anemia (5 cases), and thrombophlebitis (2 cases). The drug responsible for developing an immunallergic eff is RIF (Table 3). The interval of days between the onset of treatment and appearance of this ADR is 49 days (2–279 days).

### Neuropsychiatric ADRs

We observed 17 cases of neuropsychiatric manifestations related to INH such as agitation ( $n = 5$ ), insomnia ( $n = 6$ ), polyneuropathy ( $n = 2$ ), polyneuritis ( $n = 2$ ), and paresthesia ( $n = 2$ ), (Table 3). These ADRs are occurring on the 55th median day (1–224 days) of the anti-TB treatment.

### Ocular ADRs

Loss of visual acuity occurred on two patients. The MTB is the anti-TB drug responsible for ocular effect (all cases, Table 3). The interval between the onset of treatment and the producing of ocular ADRs is 99 days (14–184 days).

### Other ADRs

There are 16 patients who developed asthenia, 14 patients have fever, 7 cases have vertigo and 3 cases have headache, INH is the most responsible of these ADRs. The average time is 32 days (10–70 days) for asthenia, 37.5 days (19–181 days) for fever, 33 days (1–122 days) for vertigo and 104.5 days (87–122) for headache.

### Treatment outcomes

The treatment outcome of TB patients was as follows: 2004 had successful treatment (79.1%), 1498 were cured (59.2%) and 506 (20.0%) completed treatment. Poor treatment outcome was seen in 394 patients (15.6%): 29 patients (1.1%) died before completing treatment, 362 (14.3%) patients were lost to follow-up and 3 patients (0.1%) failed, and their smear

or culture remains positive after at least 5 months of treatment. The treatment outcome of TB patients is summarized in Table 4.

### Discussion

Our results prove that ADRs caused by anti-TB drugs are serious problem to patients treated for TB. In our study, among a total of 2532 patients treated with first-line anti-TB drugs, we found an incidence of 10.0% of ADRs ( $n = 254$ ), which is not a high percentage comparing many studies [12–24] ranging from 12.5 to 65%. and it is high comparing with many others [5, 25–31] ranging from 2.5 to 8.73%.

No death, attributed to ADRs of anti-TB drugs, was reported in our study, which is on accordance with multiple studies [23, 29, 30].

Gastrointestinal ADR is the most frequent ADR in our study with a frequency of 7.4% ( $n = 176$ ); this ADR is observed in many studies [12–14, 17, 19–21, 23, 26, 28, 30, 31] with different incidences ranging from 0.9 to 29.7%. PZA is the most responsible anti-TB drug for gastrointestinal ADR which is in accordance with the study of Schaberg et al. [14].

Cutaneous ADR is the second most frequent ADR with an incidence of 3.7% ( $n = 112$ ), which is in accordance with the study of Omerod et al. [27] and Tan et al. [32]. These studies found successively incidences of 4.06% and 5.7%. PZA is the most common drug that caused these ADRs according to the study of Yee et al. [30], although another study [28] suggests that INH and RIF are most responsible for this ADR.

Our findings of the incidence of hepatotoxicity is 2.0%, which is in accordance compared to previous studies [19, 25, 27, 30, 31, 33] and not as high comparing to others [34, 35]. This ADR increases with RIF associated with INH, which is in accordance with the studies of ATE et al. [28] and Steele et al. [36]; these studies found that the association of INH-RIF is largely responsible of hepatotoxicity events, although other studies [14, 30, 37–39] found that the hepatotoxicity

**Table 4** treatment outcomes of TB patients in the Rabat-Salé-Kénitra region, from 2014 to 2016

Treatment outcomes	<i>n</i> (%)
Cured	1498 (59.2%)
Completed	506 (20.0%)
Failed	3 (0.1%)
Lost to follow-up	362 (14.3%)
Died	29 (1.1%)
Transferred out	134 (5.3%)
Total	2532 (100%)

during treatment for TB is higher with PZA than with other first-line anti-TB drugs.

The incidence of articular ADRs that occurred in our study is 1.14%, which is similar to other published studies [13, 14, 20, 23] ranging from 1.51 to 3.61%. PZA is the anti-TB drug implicated which is in accordance with the studies of Schaberg et al. [14] and Viera et al. [21].

Immunoallergic events are produced with an incidence of 1.06%, similar to the study of Chhetri et al. [22] that found an incidence of 1.03%, of a total of 137 patients. The anti-tuberculosis drug responsible for immunoallergic ADRs in our study is RIF which is similar to a published review study of Perriot et al. [40].

The rate of neuropsychiatric events is 0.7% that is almost similar to the rate found in the study of Gülbay et al. [29]. INH is the most often administered drug in neuropsychiatric events in many studies [14, 27, 29, 41, 42].

Loss of visual acuity is occurred in two patients, it's caused by MTB, which is almost similar to many studies [5, 7, 9, 13, 20, 22, 23, 25, 27–30, 43].

Fever is occurred in 14 cases with 0.5%. Other studies of Gülbay et al. [29], Schaberg et al. [14], Damasceno et al. [19] and Chhetri et al. [22] found, respectively, incidences of 0.2, 0.58, 0.8 and 1.38%. Asthenia and vertigo are other ADRs occurring with an incidence of 0.6% and 0.3%, in accordance, respectively, with the study of Viera et al. [21] and Gonzalez et al. [31].

The reasons for the difference in the incidence of adverse drug reactions across these studies might be related to several possible factors such as: type of imputability method and low TB treatment adherence for some patients; this can increase the incidence of adverse reactions due to anti-TB drugs, differences in definition of adverse drug reaction terminologies, factors including genetics such as: the slow acetylator phenotype, the differences in co-morbidities such as diabetes and HIV and variations in the use of specific anti-tubercular drugs including dosage and pharmacological interactions with other group of drugs comprising anti-retroviral, oral hypoglycemic agents in case of diabetics and also ancillary medications used for management of adverse drug reactions.

In this study, the treatment outcome of 2532 TB patients revealed that 2004 (79.1%) of cases are successful, which is slightly lower than the WHO's target of 85% [44].

Successful treatment outcome in our study is lower than the one found in a previous study, which is 231 (82.5%) of successful outcome [45] and than the study of Gebretsadik Berhe et al., which is 89.2% of successful outcome in a population of 407 TB patients [46].

The success rate of the treatment outcome in our study is higher than that found in the study of Santha et al. [47] and Belay et al. [48], which revealed a success rates of (77%) and (29.5%), respectively.

Poor treatment outcome in our study is 15.6% (it includes 0.1% failed, 14.3% lost to follow-up and 1.1% died). This rate is higher than the one found in the studies of Belete Getahun et al. [49] and Salman Khazaei et al. [50], which is 9.3% and 13.1%, respectively. This rate is lower than the studies of Jen-Jyh Lee et al. [51] and Annunziata Faustini et al. [52], which is 28.3% and 49.8%, respectively.

The strengths of this cohort study are the fact that it was prospective and multicentric, carried out at a large region in Morocco that includes high demographic population. This study was done with the recruitment of hospitalized and non-hospitalized patients. Our study has its limitations. It only relied on patients' charts, so we could not investigate directly these patients for additional variables; other limitations are the abandonment of treatment which causes a difficulty to follow up their ADR appearance and the interactions between anti-TB drugs and other drugs in patients with comorbidity.

## Conclusion

The incidence of ADRs caused by first-line anti-TB drugs administered for the TB treatment is 10.0%. Their incidence and their occurrence are associated with significant morbidity and hence the interest of informing patients about these ADRs and giving a closer monitoring during the period of anti-TB treatment. Treatment success outcome in our study is slightly lower than the success rate target of World Health Organization (WHO) of 85%. A significant number of patients have left the study before its end. These dropouts are serious public health concern that needs to be solved urgently.

**Acknowledgements** We are grateful to all of the staffs of pneumology units of Moulay Youssef and Mohamed V military hospitals in Rabat, diagnostic centers of TB and respiratory diseases in Rabat, Salé, Temara, Khémisset, Kénitra and Sidi Kacem and health centers which treat TB in Rabat, Salé, Sidi Slimane, Souk Larbaa and Belksiri for their hospitality, help and support. Special thanks to the regional directors and delegates of health ministry for their approval of this study and to TB patients who participated in this study.

**Author contributions** All authors read and approved the final manuscript.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no competing interests.

**Ethics approval and consent to participate** The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy, Rabat under the reference number 706/2014. The study was based in accordance with the Declaration of Helsinki. Regarding minor patients, informed consent to participate in the study was obtained from patients



or legal guardian. All patient data were rendered anonymous before analysis.

**Availability of data and materials** Therawdata on which conclusions of this manuscript rely are available upon request. Please contact Mariam El hamdouni at mariam.elhamdouni@gmail.com.

## References

- World Health Organization (2018) Global tuberculosis report. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/).
- Ministère-de-la-Santé-du-Maroc (2018) Plan stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au Maroc 2018-2021. <https://www.smmg.ma/publications/documents/1-progr-ammme-national-de-lutte-contre-la-tuberculose>.
- Ministère-de-la-Santé-du-Maroc (2011) Guide de lutte contre la tuberculose. In: ransmissibles Ddclm, editor. 4th ed. Maroc.
- Centers for Disease Control and Prevention American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(11):1–77.
- Elkhabazi H, Benkirane R, Khadmaoui A, Sefiani H, Qyou A, Mokhtari A, et al. Evaluation of adverse eff of antituberculosis In El-Idrissi Hospital, Kénitra, Morocco. *IOSR J Pharm*. 2015;5:6–116.
- Elkhabazi H, Benkirane R, Khadmaoui A, Sefiani H, Ouyou A, Mokhtari A, et al. Cutaneous adverse drug reactions in Morocco: a prospective study. *Int J Innov Appl Stud*. 2014;7:634–40.
- Alami SEM, Hammi S, Bourkadi JE. Réactions immunoallergiques graves aux antibactériens: à propos de 10 cas. *Pan Afr Med J*. 2014;19:152.
- Haut-Commissariat au Plan (2015) Population légale d'après les résultats du RGPH 2014 sur le Bulletin officiel No 6354 (in Arabic). [https://rgph2014.hcp.ma/downloads/Publications-RGPH-2014\\_t18649.html](https://rgph2014.hcp.ma/downloads/Publications-RGPH-2014_t18649.html).
- Taytard A (2005) Classement OMS des grades de toxicité: RESPIR. Fédération Gironde de Lutte contre les Maladies Respiratoires (FGLMR): <http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/cancerbronchique/CBClassementOMSGradesToxicite.asp>.
- Soulaymani-Bencheikh R. Pharmacovigilance Course for Francophone Countries. In: MarocCAPedPd, editor. Imputabilité Concepts de Base et Méthodes: WHO, (2015).
- World Health Organization (2013) Defi and reporting framework for tuberculosis. <https://www.who.int/tb/publications/definitions/en/>.
- Vilarça AS, Diogo N, André M, Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in hospital patients: severity and risk factors. *Rev Port Pneumol*. 2010;16:431–51.
- Xiaozhen LV, Shaowen T, Yinyin X, Xiaomeng W, Yanli Y, Daiyu H, et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in chinese tuberculosis patients: a prospective study. *PLOS One*. 2013;8:e65037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065037.t005>.
- Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-eff of Isoniazid, Rifampin and Pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996;9:2026–30.
- Lorent N, Sebatunzi O, Mukeshimana G, Ende JVD, Clerinx J. Incidence and risk factors of serious adverse events during antituberculous treatment in Rwanda: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(5):e19566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019566>.
- Taramian S, Joukar F, Asgharnezhad M, Biabani A, Ghaney FM. Side eff of fi t-line anti tuberculosis drugs. *J Guilan Univ Med Sci*. 2012;85:42–7.
- El Gharbi L, Baccar MA, Azzabi S, Aouina H, Kallel H, Daghfous R, et al. Risk factors of side eff of antituberculosis drugs. *Tunis Med*. 2006;84:487–91.
- Yamamoto Y, Hayashi M, Miyakawa K, Ogawa K. Risk factors for side eff due to the use of antituberculous drugs in elderly patients. *Kekkaku*. 2008;83:457–63.
- Damasceno GS, Guaraldo L, Engstrom EM, Filha MMTF, Santos RS, Vasconcelos AGG, et al. Adverse reactions to antituberculosisdrugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. *Clinics*. 2013;68(3):329–37.
- Javadi MR, Shalviri G, Gholami K, Salamzadeh J, Maghooli G, Mirsaedi SM. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors. *Pharmacoevidemol Drug Safe*. 2007;16:1104–10.
- Vieira DEO, Gomes M. Adverse effects of tuberculosis treatment: experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of São Paulo, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34:1049–10555.
- Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Pranaya M, Shankar PR. A study of adverse drug reactions caused by fi t line anti-tubercular drugs used in Directly Observed Treatment, Short course (DOTS) therapy in western Nepal, Pokhara. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:531–5.
- Aliasghar F, Masoomeh S, Mansoureh J, Keshavarz S. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Iranian tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat*. 2014;25:25. <https://doi.org/10.1155/2014/412893>.
- Panova LV, Ovsiankina ES. Incidence of adverse reactions to chemotherapy and their types in adolescents with tuberculosis. *Probl Tuberk*. 2003;1:28–30.
- Carroll MW, Lee M, Cai Y, Hallahan CW, Shaw PA, Min JH, et al. Frequency of adverse reactions to first and second line anti-tuberculosis chemotherapy in a Korean cohort. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;167:961–6.
- Buhari GK, Keren M, Dursun AB, Güler M, Dulkar G, Kalaç N, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions due to antituberculosis drugs: a successful readministration protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:39–44.
- Ormerod LP, Horsfi N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis*. 1996;77:37–42.
- Castro ATE, Mendesb M, Freitas Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol*. 2015;21:144–50.
- Gülbay BE, Gürkan OU, Yıldız OA, Onen ZP, Erkeko FO, Baççoğlu A, et al. Side eff due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respir Med*. 2006;100:1834–42.
- Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1472–7.
- Gonzalez Montaner LJ, Dambrosi A, Manassero Vilar M, Dambrosi ML. Adverse effects of antituberculosis drugs causing changes in treatment. *Tubercle*. 1982;63:291–4.
- Tan WC, Ong CK, Kang SCL, Razak MA. Two years review of cutaneous adverse drug reaction from fi t line antituberculous drugs. *Med J Malaysia*. 2007;62:143–5.
- Tostmann A, Boogaard JVD, Semvua H, Kisonga R, Kibiki GS, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity is uncommon in Tanzanian hospitalized pulmonary TB patients. *Trop Med Int Health*. 2010;15:268–72.
- Lohoues-Kouacou MJ, Mahassadi Kouamé C, Houedanou E, Allah-Kouadio E, Assi C, Kamaté M, et al. Incidence and risk factors of antituberculous drug-induced hepatitis among black

- Africans patients in early phase of antituberculous treatment. *J Afr Hépatogastroentérol.* 2010;4:81–8.
35. Kaneko Y, Nagayama N, Kawabe Y, Shimada M, Suzuki J, Kunoji M, et al. Drug-induced hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis. *Kekkaku.* 2008;83:13–9.
  36. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampicin. A meta-analysis. *Chest.* 1991;99:465–71.
  37. Lee AM, Mennone JZ, Jones RC, Paul WS. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:995–1000.
  38. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittinghoff E, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:640–7.
  39. McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest.* 2003;123:102–6.
  40. Perriot J, Chambonnet E, Eschalié A. Les effets indésirables des antituberculeux; prise en charge. *Revue des Mal Respir.* 2011;28:542–55.
  41. Fekih L, Boussoffara L, Fenniche S, Abdelghaffar H, Megdiche ML. Neuropsychiatric side effects of antituberculosis agents. *Rev Med Liege.* 2011;66:82–5.
  42. Kass JS, Shandera WX (2006) Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs.* 2010;24:655–7.
  43. Chan R, Kwok A. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J.* 2006;12:56–60.
  44. World Health Organization (2008) Global tuberculosis control 2008. In: Surveillance, planning, financing Geneva.
  45. Nafae RM, Elshahat HM, Said AM, Ibrahim M. Reviewing treatment outcomes of tuberculosis patients at Zagazig Chest Hospital (2008–2012). *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2017;66:623–30.
  46. Jianming W, Hongbing S. Review of cigarette smoking and tuberculosis in China intervention is needed for smoking cessation among tuberculosis patients. *BMC Public Health.* 2009;9:292. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-292>.
  47. Santha T, Garg R, Frieden T, et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS program in Tiruvallur District, South India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;7:258–65.
  48. Belay T, Abebe M, Assegdech D, et al. Treatment outcome of tuberculosis patients at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. a 5-year retrospective study. *BMC Public Health.* 2009;9:371–80.
  49. Getahun B, Ameni G, Medhin G, Biadgilign S. Treatment outcome of tuberculosis patients under directly observed treatment in Addis Ababa, Ethiopia. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(5):521–8.
  50. Khazaei S, Zadeh JH, Rezaei S, Ghaderi E, Khazaei S, Hafshejani AM, Salehiniya H, Zahirii A. Treatment outcome of new smear positive pulmonary tuberculosis patients in Hamadan, Iran: a registry-based cross-sectional study. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2016;65:825–30.
  51. Jen-Jyh L, Rong-Lun Wu, Yeong-Sheng L, Yi-Chun Wu, Chen-Yuan C. Treatment outcome of pulmonary tuberculosis in eastern Taiwan—experience at a medical center. *J Formos Med Assoc.* 2017;106:1.
  52. Faustini A, Hall AJ, Mantovani J, Sangalli M, Perucci CA. Treatment outcomes and relapses of pulmonary tuberculosis in Lazio, Italy, 1999–2001: a 6-year follow-up study. *J Infect Dis.* 2008;196:211–21.

## **Deuxième article:**

### **“Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multi-centric prospective study”**

MariamEl Hamdouni, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah and Samir Ahid





# Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multi-centric prospective study

Mariam El Hamdouni<sup>1\*</sup>, Jamal Eddine Bourkadi<sup>2</sup>, Jouda Benamor<sup>2</sup>, Mohammed Hassar<sup>1</sup>, Yahia Cherrah<sup>1†</sup> and Samir Ahid<sup>1†</sup>

## Abstract

**Background:** Drug resistant tuberculosis is a major public health problem in Morocco and worldwide. Treatment outcome of drug resistant tuberculosis is poor and requires a long period of treatment with many toxic and expensive antituberculosis drugs. The aim of this study is to evaluate treatment outcomes of drug resistant tuberculosis and to determine predictors of poor treatment outcomes in a large region of Morocco.

**Methods:** It is a multi-centric observational cohort study conducted from January 01, 2014 to January 01, 2016. A questionnaire was established to collect data from clinical charts of patients with confirmed resistant TB. The study was carried out in all the 11 centers located in the Rabat-Salé-Kénitra region of Morocco where drug resistant tuberculosis is treated. Treatment outcomes were reported and the definitions and classifications of these outcomes were defined according to the WHO guidelines. Univariate and multivariate logistic regression were conducted to determine factors associated with poor drug resistant tuberculosis treatment outcomes in Morocco.

**Results:** In our study, 101 patients were treated for drug resistant tuberculosis between January 01, 2014 and January 01, 2016. Patients' age ranged from 9.5 to 70 years; 72 patients (71.3%) were male and 80 patients (79.2%) were living in urban areas. Thirty two patients were smokers, 74 patients had multidrug-resistant tuberculosis, 25 patients had rifampicin resistance and 2 patients had isoniazid resistance. Treatment outcomes of tuberculosis patients were as follows: 45 patients were cured (44.5%), 9 completed treatment (8.9%), 5 patients died before completing the treatment, 35 patients were lost to follow up (34.6%) and 7 patients had treatment failure. In the multivariate analysis, being a smoker is an independent risk factor for poor treatment outcomes, ( $p$ -value = 0.015, OR= 4.355, IC[1.327–14.292]).

**Conclusion:** Treatment success outcomes occurred in more than half of the cases, which is lower than the World Health Organization target of at least a 75% success rate. A significant number of patients abandoned their treatment before its completion. These dropouts are a serious public health hazard that needs to be addressed urgently.

**Keywords:** Resistant tuberculosis, Anti-tuberculosis drugs, Treatment outcomes, Morocco

\* Correspondence: [mariam.elhamdouni@gmail.com](mailto:mariam.elhamdouni@gmail.com)

†Yahia Cherrah and Samir Ahid contributed equally to this work.

<sup>1</sup>Equipe de Recherche de Pharmacoeconomie & Pharmacoepidemiologie. Laboratoire de Pharmacologie & Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Morocco

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## Background

Tuberculosis (TB) remains a serious global public health problem in Morocco and worldwide. It is caused by *Mycobacterium tuberculosis* that mostly affects the lungs. In 2016, the World Health Organization (WHO) estimated that there were 10.4 million persons infected by *Mycobacterium tuberculosis*, equivalent to 140 cases per 100,000 inhabitants and 1.7 million deaths caused by TB [1].

MDR-TB is defined as resistance to isoniazid and rifampicin, with or without resistance to other first-line anti-TB drugs. XDR-TB is defined as resistance to isoniazid and rifampicin, and to any fluoroquinolone, and to any of the 3 second-line injectable medicines (amikacin, capreomycin, and kanamycin). Rifampicin resistance (RR) is defined as resistance to rifampicin with or without resistance to other anti-TB drugs [2].

Multidrug-resistant TB (MDR-TB) is multifactorial and is fuelled by improper treatment of sensitive TB patients, premature TB treatment interruption, and airborne transmission of resistant bacteria in public places [3]. In 2016, an estimated 600,000 new cases of MDR-TB and RR-TB were registered as well as 240,000 deaths caused by MDR/RR and 8000 cases of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) [1].

In Morocco, 36,000 cases of TB were notified in 2016, an incidence of 103 cases per 100,000 inhabitants; 3300 deaths were caused by TB and 160 patients developed MDR-TB in 2015 [4].

The treatment of resistant TB is complex, long, expensive. It requires many antituberculosis drugs that are more toxic and less effective than the first line medicines administered for sensitive TB; this often results in poor treatment outcomes [5]. In one study, only 54 of the MDR/RR-TB patients who started the treatment in 2014 were successfully treated, 16% of patients died, 8% of patients had treatment failure. Among XDR-TB patients, the success rate was 30% [6–8].

Many studies have been conducted in several countries evaluating treatment outcomes of drug resistant tuberculosis (DR-TB) patients and yielded different results [9–12]. However, no study has assessed treatment outcomes of DR-TB and factors associated with poor treatment outcomes in Morocco. The purpose of this study is to evaluate treatment outcomes of DR-TB patients and to determine factors associated with poor treatment outcomes prospectively in one of Morocco largest region.

## Methods

### Study setting

Our study setting is the Rabat-Salé-Kénitra region, one of the twelve administrative regions of Morocco. Located in the North-Western part of Morocco, it has an area of 17,570 km<sup>2</sup> and a population of 4,580,866 inhabitants. It is Morocco's second most populated region with 13.5%

of the national population. It is also the second region for TB notifications in 2015 (17.1% of all cases) [13]. This is a multi-centric observational cohort study that lasted twenty four months, from January 01, 2014 to January 01, 2016. This study was carried out in all the 11 centers of the Rabat-Salé-Kénitra region where resistant TB is treated. They are located in the cities of Rabat, Salé, Témara, Kénitra, Khémisset and Sidi kacem. A small number of patients have suspected XDR-TB, and were therefore excluded from the study.

### Diagnosis and DR-TB treatment

All patients diagnosed with resistant TB during the study were included. The diagnosis was done by Xpert MTB/RIF and drug susceptibility testing (DST) for first-line anti-TB drugs (rifampicin, isoniazid, streptomycin and ethambutol) and second-line anti-TB drugs (ofloxacin, kanamycin and capreomycin). For Xpert MTB/RIF, one sample is always collected before starting treatment. DST method is based on solid culture (Löwenstein-Jensen). DST critical concentrations of the anti-tuberculosis drugs are: isoniazid: 0.2 µg/ml; rifampicin: 40 µg/ml; ethambutol: 2 µg/ml; streptomycin: 4 µg/ml; kanamycin: 30 µg/ml; capreomycin: 40 µg/ml; ofloxacin: 2 µg/ml [14]. All DR-TB patients were tested for HIV at baseline.

DR-TB regimen consisted of an intensive phase lasting a minimum of 6 months and consisting of an injectable agent (kanamycin or capreomycin), in addition to levofloxacin, ethionamide, cycloserine, pyrazinamide, ethambutol and vitamin B6. It was then followed by the continuation phase during 18 months and consisting of the regimen prescribed for the intensive phase without the injectable agents. The duration of DR-TB treatment was 24 months. All drugs were administered under directly observed therapy (DOT).

Sputum smears and cultures were obtained monthly during the intensive phase of DR-TB treatment. Second-line DST was performed at baseline and was re-done at 3 and 6 months if culture results remained positive. During the continuation phase, sputum smears and cultures were obtained every 3 months, and second-line DST is redone for all positive cultures.

### Data collection

A data collection questionnaire was designed using the medical charts of all the patients diagnosed with resistant TB during the study period. DR-TB was confirmed by drug susceptibility testing (DST) for first-line anti-TB medicines and for second-line medicines. Patients included received second-line anti-TB medicines including ethionamide, kanamycin or capreomycin, cycloserine and ofloxacin. The duration of treatment was 24 months. All socio-demographic and clinical data were prospectively collected: age, gender, residence, marital status,

**Table 1** Socio-demographic and clinical characteristics of DR-TB patients in the Rabat-Salé-Kénitra region, from 2014 to 2016

Characteristics	n (%)
Total of patients	101 (100)
Age (m ± SD)	35.5±13.3
Age group years	
<=40	64 (63.4)
>40	37 (36.6)
Gender	
Male/female	72/29 (71.3/28.7)
Residence	
Urban/rural	80/21 (79.2/20.8)
Employment	
Unemployed	50 (49.5)
Employed	24 (23.8)
Not available	27 (26.7)
Marital status	
Single/married	41/45 (40.6/44.5)
Not available	15 (14.8)
Previous TB history	84 (83.2)
Characteristics	n (%)
PTB+ at baseline	82 (81.2)
Smoking habits	32 (31.7)
Comorbidity	20 (19.8)
Culture positivity during intensive phase	46 (45.5)
TB drug resistance types	
MDR	74 (73.3)
INH+RIF	41 (40.6)
INH+RIF+STP	17 (16.8)
INH+RIF+STP+MTB	9 (8.9)
INH+RIF+MTB	4 (4)
INH+RIF+MTB+STP+Ofx	1 (1)
INH+RIF+STP+PZA	1 (1)
INH+RIF+Eto+Km	1 (1)
Rifampicin resistance	25 (24.7)
Isoniazid resistance	2 (2)
ADR	49 (48.5)

m mean, SD standard deviation, TB tuberculosis, PTB+ smear positive pulmonary tuberculosis, MDR multidrug-resistant tuberculosis, INH Isoniazid, RIF Rifampicin, PZA Pyrazinamid, MTB Ethambutol, STP Streptomycin, Ofx Ofloxacin; Eto: Ethionamide, Km Kanamycin, ADR adverse reactions

employment, comorbidity, TB drug resistance types, smoking habits, culture positivity, smear positive pulmonary tuberculosis (PTB+) at baseline, adverse reactions (ADR) and treatment outcomes. ADRs and their dates of onset were obtained from the patients' charts. Cytolysis or hepatic cytolysis is defined as liver transaminases

[Aspartate aminotransferase (ASAT) and Alanine aminotransferase (ALAT)] higher than the upper normal limit in the presence of symptoms such as nausea, anorexia, vomiting, or abdominal pain. It was assessed by blood liver function tests.

#### Treatment outcomes

Treatment outcomes were defined and classified according to the WHO guidelines [15].

Cured from DR-TB was defined as those who completed treatment within 18 months to over 2 years, followed by at least two negative sputum cultures.

Completed treatment was defined as patients who completed the anti TB regimen for at least 18 months.

Death was defined as patients who died during treatment whatever the cause.

- Failed treatment was defined as smear positive patients who remained positive at the fifth month of treatment or smear negative turning positive.
- Lost to follow-up was defined as treated patients who did not come back to complete chemotherapy and there was no evidence of cure through the sputum result during the fifth month of therapy. Treatment interruption was defined as patients who did not collect medications for 2 months or more at a particular time or only intermittently, but still came back for treatment and in the 8th month of treatment their sputum result was positive.
- TB relapse refers to patients who had previous TB treatment and were cured but were diagnosed again with a new TB infection.
- Successful treatment outcomes include cured patients and those who completed treatment. Poor treatment outcomes include death, TB relapse, loss to follow-up and failure to complete treatment regimen [8].

#### Statistical analysis

The data were analyzed by SPSS 13.0 software. Quantitative variables were expressed by means and standard deviations (m ± SD), qualitative variables were expressed by frequencies (n) and percentages (%). We conducted univariate and multivariate binary logistic regressions (entry method) to determine factors associated with poor DR-TB treatment outcomes. Known risk factors of poor TB treatment outcomes variables such as age, gender, residence, employment status, previous TB history, PTB+ at baseline, smoking status and presence of comorbidity are included into univariate and multiple logistic regression analysis in-order to predict the final independent factors. The significance of the statistical tests was taken at a *p*-value of <0.05.

**Table 2** Treatment outcomes of DR-TB patients in the Rabat-Salé-Kénitra region by resistance pattern, from to 2014 to 2016

Treatment outcomes, n(%)	MDR	Rifampicin resistance	Isoniazid resistance	Total
Cured	34 (33.7)	10 (9.9)	1 (1)	45 (44.5)
Completed	7 (6.9)	2 (2)	0 (0)	9 (8.9)
Lost to follow up	23 (22.8)	11 (10.9)	1 (1)	35 (34.6)
Failed	7 (6.9)	0 (0)	0 (0)	7 (6.9)
Died	3 (3)	2 (2)	0 (0)	5 (4.9)
Successful treatment (cured+ completed)	41 (40.6)	12 (11.9)	1 (1)	54 (53.5)
Poor treatment (failure+ death+ lost to follow up)	33 (32.7)	13 (12.9)	1 (1)	47 (46.5)

MDR multidrug-resistant tuberculosis

#### Ethics statement

The study was approved by the Ministry of Health of Morocco and by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy, Rabat under the reference number 706/2014. All patients' data were rendered anonymous before analysis.

## Results

#### Socio-demographic and clinical characteristics

A total of 101 patients were treated for DR-TB. The patients' mean age is  $35.5 \pm 13.3$  years, ranging from 9.5 to 70 years. The majority of patients were male ( $n = 72$ , 71.3%); 50 patients were unemployed (49.5%) and 80 patients resided in urban areas (79.2%). According to TB drug resistance types, 74 patients had MDR-TB; they were divided into 41 patients who had resistance to isoniazid & rifampicin and 33 patients who had in addition to isoniazid & rifampicin resistance, other anti-TB drug resistance. Twenty five patients had rifampicin resistance and 2 patients had isoniazid resistance. Twenty patients had comorbidity and 32 were smokers. We found also that 83.2%

of patients were previously treated for TB, 81.2% were PTB+ at baseline and 46 had a positive culture during the intensive phase. Identified clinical and socio-demographic characteristics of DR-TB patients are reported in Table 1.

#### Adverse reactions

Among the 101 DR-TB patients included in the study, 49 had adverse drug reactions constituting a total of 98 events; 94% of them occurred in the intensive phase of treatment. The majority were common adverse events, mainly gastrointestinal (vomiting, anorexia, abdominal pain, diarrhea, nausea) ( $n = 43$ , 42.6%). Pruritus and or rash were noted in 12 patients (11.9%), 7 patients (6.9%) complained of paresthesia and joint pain and 2 patients (2%) had polyarthralgia. Eight patients had hearing impairment (7.9%). Cytolysis and jaundice occurred in 2 patients (2%). Neurologic adverse reactions were observed in 16 patients (15.8%) and psychic troubles in 2 patients (2%). Three patients (3%) had edema. Two patients (2%) had fever and one patient (1%) had thyroid hypertrophy.

#### Treatment outcomes

Treatment outcomes of our DR-TB patients were as follows: 54 had successful treatment (53.5%), 45 were cured (44.5%) and 9 completed treatment (8.9%). Poor treatment outcome was seen in 47 patients (46.5%), 5 patients died before completing treatment, 7 patients had treatment failure and 35 patients were lost to follow-up (34.6%). Patients who were lost to follow-up interrupted treatment after a median of 62 days (IQR 0–204 days). Most of these interruptions occurred during the intensive phase of treatment (77%). Treatment outcomes by resistance pattern across the different centers of Rabat-Salé-Kénitra region are summarized in Tables 2 and 3.

#### Predictors of poor treatment outcomes

In the univariate analysis, poor treatment outcomes were associated with male gender ( $p$ -value = 0.006, OR = 3.929, IC [1.490–10.356]) and being a smoker ( $p$ -value < 0.001,

**Table 3** Treatment outcomes of DR-TB patients in the Rabat-Salé-Kénitra region across different centers, from to 2014 to 2016

Treatment outcomes, n(%)	Salé (1 center)	Khémisset (1 center)	Témara (1 center)	Rabat (6 centers)	Kénitra (1 center)	Sidi kacem (1 center)	Total
Cured	16 (15.8)	8 (7.9)	9 (8.9)	3 (3)	3 (3)	6 (5.9)	45 (44.5)
Completed	3 (3)	5 (4.9)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	9 (8.9)
Lost to follow up	11 (10.9)	2 (2)	4 (4)	8 (7.9)	8 (7.9)	2 (2)	35 (34.6)
Failed	1 (1)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	7 (6.9)
Died	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (4.9)
Successful treatment (cured + completed)	19 (18.8)	13 (12.9)	9 (8.9)	4 (4)	3 (3)	6 (5.9)	54 (53.5)
Poor treatment (failure + death + lost to follow up)	15 (14.8)	5 (4.9)	7 (6.9)	9 (8.9)	9 (8.9)	2 (2)	47 (46.5)
Total	34 (33.7)	18 (17.8)	16 (15.8)	13 (12.9)	12 (11.9)	8 (7.9)	101 (100)

OR = 6.00, IC [2.335–15.418]). After adjusting for the effects of potential confounders in the multivariate regression analysis, being a smoker remained an independent risk factor for poor treatment outcomes, (*p*-value = 0.015, OR = 4.355, IC [1.327–14.292]). The univariate and multivariate analysis are in Table 4.

### Discussion

This is the first study in Morocco that evaluates treatment outcomes of DR-TB and predictors of poor DR-TB treatment outcomes. Of the 101 DR-TB patients in this study only 54 (53.5%) were successfully treated; these outcomes were lower than the 2015 WHO target for MDR TB of at least 75% treatment success [16].

In our study, the majority of patients were males (71.3%) which is in accordance with other studies that found that DR-TB is more common in males [17–20]. Most of our patients are young, with a mean age of 35.5 years, in agreement with the study of Selim et al who found a mean age of 39.35 years [21]. Unemployment was noted in 49.5% of the patients, which is in

accordance with the study of Marta Gomes et al who found 51.8% were unemployed patients [22]. DR-TB is frequently seen in patients who have low socioeconomic status and who are illiterate and unaware of the risks to others as well as to themselves.

According to TB drug resistance types, the majority of patients were MDR-TB. This is in agreement with Meressa D et al who found 76.1% of patients with DR-TB were MDR-TB (270/355) [23].

Successful treatment outcomes in our study were slightly lower than those found in studies done in Shanghai, New York and Hamburg, (54.9, 64 and 80% respectively) [24–26]. But, they were higher than those found in studies done in Ukraine, South Korea and South Africa (18, 48.2 and 49% respectively) [9, 27, 28]. The success rate in our study was higher than the one found by Elmi et al [29] and Kim et al [30] who found a success rate of 17.1 and 39% respectively.

One of the most serious obstacles for TB control efforts is the low rate of treatment success among DR-TB patients as this might lead to the development of more

**Table 4** Predictors of poor treatment outcomes: simple and multiple logistic regression analysis

Independent variable	Treatment outcomes, n (%)		Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Poor treatment (n=47)	Successful treatment (n=54)	P value	OR	95% CI	P value	Adjusted OR	95% CI
<b>Age ≤ 40 years</b>								
No	20 (54.1)	17 (45.9)		1			1	
Yes	27 (42.2)	37 (57.8)	0.251	0.620	[0.275–1.401]	0.515	0.704	[0.232–2.136]
<b>Gender</b>								
Female	7 (24.1)	22 (75.9)		1			1	
Male	40 (55.6)	32 (44.4)	0.006	3.929	[1.490–10.356]	0.211	2.215	[0.602–8.151]
<b>Residence</b>								
Rural	8 (38.1)	13 (61.9)		1			1	
Urban	39 (48.8)	41 (51.2)	0.386	1.546	[0.578–4.134]	0.310	1.943	[0.483–7.820]
<b>Employment</b>								
Yes	13 (54.2)	11 (45.8)		1			1	
No	23 (46.0)	27 (54.0)	0.511	0.721	[0.271–1.914]	0.318	1.753	[0.491–6.263]
<b>PTB+ at baseline</b>								
No	8 (42.1)	11 (57.9)		1			1	[0.327–
Yes	39 (47.6)	43 (52.4)	0.668	1.247	[0.455–3.419]	0.519	1.506	6.937]
<b>Previous TB history</b>								
No	7 (41.2)	10 (58.8)		1			1	
Yes	40 (47.6)	44 (52.4)	0.628	1.299	[0.452–3.736]	0.611	0.707	[0.143–3.501]
<b>Smoking habits</b>								
No	23 (33.3)	46 (66.7)		1			1	
Yes	24 (75.0)	8 (25.0)	<0.001	6.00	[2.335–15.418]	0.015	4.355	[1.327–14.292]
<b>Comorbidity</b>								
No	40 (49.4)	41 (50.6)		1			1	
Yes	7 (35.0)	13 (65.0)	0.252	0.552	[0.200–1.526]	0.912	1.090	[0.277–4.293]

*In bold: p value less than 0.05, TB: Tuberculosis; PTB+: smear positive pulmonary tuberculosis; OR: odds ratio; CI: confidence interval; 1:reference*



resistance and the transmission of these more resistant strains to other persons. The major factor hindering treatment success is the high number of patients who are lost to follow-up [31]. In our study, we found 34.6%, which was a high loss to follow-up rate. This rate was higher than in studies done in Pakistan, Spain, South Africa and South Korea which found a loss to follow-up rate of 1.1, 16, 29 and 32% respectively [9, 32–34]. But it was lower than the 55.6% found by Rao NA et al. Study done in Karachi, (322 out of 579 were lost to follow-up) [35]. Loss to follow up occurred during the intensive phase of treatment. In a study done in Ethiopia, it was also shown that loss to follow-up occurred during the intensive phase of treatment [36]. However, a Chinese study found that loss to follow up occurred during the continuation phase of DR-TB treatment [12]. A recent systematic review and meta-analysis including 75 studies reported a mean loss to follow-up rate of 14.8% (12.4–17.4%). These studies identified the use of community health workers and DOT during treatment as strategies related to lower loss to follow-up rates [31]. Among possible reasons for loss to follow-up or discontinuation of therapy in our study were the adverse drug reactions, the long duration of treatment and an improvement in symptoms. The study of Holtz et al. [37] highlighted lack of patient-provider interaction, drug use, and socioeconomic characteristics as the most significant factors associated with loss to follow-up.

In our study, the failure rate of 6.9% was slightly lower than the 8 and 8.7% failure rates found in 2 other studies of DR-TB patients [38, 39]. The mortality rate was similar to the findings of Shin et al. who found 5% of death among MDR-TB patients [40].

In our study, smoking habits were associated with poor treatment outcomes. These results are in accordance with the results of the study of Tachfouti et al. [10] and a study conducted by Albuquerque et al. [41], they evaluated the association of smoking and unsuccessful treatment outcomes among TB patients. Another study by Bastos et al. reported that treatment success was more likely in non-smokers patients [17]. Smoking has been found to be associated with both relapse of TB and TB mortality [42].

Previous studies showed that baseline ofloxacin resistance was associated with poor MDR-TB treatment outcomes [12, 43, 44]. A study by Aibana et al. found other predictors of poor outcomes such as HIV infection without anti-retroviral therapy and presence of extensively-drug resistant TB while other variables were known as predictors of poor outcomes such as history of TB treatment, smear positivity and unemployment [9]. That was not the case in our study.

## Conclusion

Our study is the first study to evaluate treatment outcomes of DR-T in a large region of Morocco. Our study

has its limitations. It only relied on patients' charts, so we could not investigate directly these patients for additional variables and for many patients we did not have information about culture results during the intensive phase of their treatment. Nonetheless, we can conclude that the unsuccessful treatment outcome rate was high in our study. This is due to the high rate of patients who interrupted on their treatment before its completion. These results highlight the seriousness DR-TB in our region. Many efforts and means should be devoted to try to decrease the number of loss to follow-up.

## Abbreviations

ADR: adverse reactions; anti-TB drugs: antituberculosis drugs; DOT: directly observed therapy; DR-TB: drug resistant tuberculosis; DST: drug susceptibility testing; Eto: ethionamide; INH: isoniazid; Km: kanamycin; MDR-TB: multidrug-resistant Tuberculosis; MTB: ethambutol; Ofx: ofloxacin; PTB+: smear positive pulmonary tuberculosis; RIF: rifampicin; RR-TB: rifampicin-resistant Tuberculosis; STP: streptomycin; TB: tuberculosis; WHO: world health organization; XDR-TB: extensively drug-resistant tuberculosis

## Acknowledgments

We are grateful to all of the staffs of the Pneumology units of Moulay Youssef Hospital, Diagnostic Centers for TB and Respiratory Diseases and Health Centers in Rabat, Diagnostic Centers of TB and Respiratory Diseases in Salé, Témara, Khémisset, Kénitra & Sidi Kacem for their hospitality, help and support. Special thanks to the regional directors and delegates of the Ministry of Health for their approval of this study. Last but not least, we want to thank the TB patients who participated in this study. I would like to express my sincere thanks to Me Fouzia Mamouch, for her help in the statistical analysis.

## Funding

No funding was involved.

## Availability of data and materials

The raw data on which conclusions of this manuscript rely is available upon request. Please contact Mariam El hamdouni at [mariam.elhamdouni@gmail.com](mailto:mariam.elhamdouni@gmail.com)

## Authors' contributions

ME made data collection, redaction of the manuscript, statistic study, analysis of data and data interpretation. JEB and JB contributed to the design of the study. MH involved in critical revising of the manuscript. YC and SA made the conception and supervision of the study and SA contributed in statistic study. All authors revised and approved the final manuscript.

## Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy, Rabat under the reference number 706/2014. The study was based in accordance of the Declaration of Helsinki. Informed consent to participate in the study was obtained from patients (> 15 years old) or their legal guardian in minor patients. All patients' data were rendered anonymous before analysis.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Author details

<sup>1</sup>Equipe de Recherche de Pharmacoeconomie & Pharmacoepidemiologie. Laboratoire de Pharmacologie & Toxicologie, Faculté de Médecine et de

Pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Morocco. <sup>2</sup>Service de Pneumologie, Hôpital My Youssef, Rabat, Morocco.

Received: 4 September 2018 Accepted: 21 March 2019

Published online: 11 April 2019

#### References

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2017.
- World Health Organization. <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/types/en/>.
- World Health Organization. <http://www.who.int/features/qa/79/en/>. Reviewed January 2018.
- Ministère-de-la-Santé-du-Maroc. Plan Stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au Maroc 2018–2021.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. [www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr12\\_main.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_main.pdf). Accessed 17 Aug 2013.
- World Health Organization. Towards universal access to diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. WHO progress report 2011.
- Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drugs resistance (the global project on anti-tuberculosis drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*. 2006;368(9553):2142–54.
- Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, et al. Global trends in antituberculosis drugs. *N Engl J Med*. 2001;344(17):1294–303.
- Aibana O, Bachmaha M, Krsiuk V, Rybak N, Flanigan TP, Petrenko V, et al. Risk factors for poor multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Kyiv oblast, Ukraine. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17:129.
- Tachfouti N, Nejari C, Benjelloun MC, Berraho M, Elfakir S, et al. Association between smoking status, other factors and tuberculosis treatment failure in Morocco. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:838–43.
- Kibret KT, Moges Y, Memiah P, Biadgilign S. Treatment outcomes for multidrug resistant tuberculosis under DOTS-plus: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Infectious Diseases of Poverty*. 2017;6:7.
- Alene KA, Yi H, Viney K, McBryde ES, Yang K, Bai L, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan Province, China. *BMC Infect Dis*. 2017;17:573.
- Population légale d'après les résultats du RGPH 2014 sur le Bulletin officiel N° 6354\* (pdf). Haut-Commissariat au Plan (in Arabic). Retrieved 11-07-2015.
- WHO. World Health Organisation Policy guidance on drug-susceptibility testing of second-line antituberculous drugs Geneva. 2008.
- WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated 2014). Geneva: Switzerland World Health Organization; 2013.
- World Health Organization. The Global Plan to Stop TB: 2011–2015. Geneva: World Health Organization; 2010. [www.stoptb.org/assets/documents/global\\_plan/tb\\_globalplanstoptb2011-2015.pdf](http://www.stoptb.org/assets/documents/global_plan/tb_globalplanstoptb2011-2015.pdf). Accessed 2 June 2014.
- Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, et al. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis*. 2017;17:718.
- Dal T, Özcan N, Tekin R, Tekin A, Çelen MK, Özekinci T. Antituberculosis drug resistance in southeast of Turkey. *Acta Medica Mediterranea* 2013; 29: 41–46.
- Ibrahim E, Baess AI, Al Messery MA. Pattern of prevalence, risk factors and treatment outcomes among Egyptian patients with multidrug resistant tuberculosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017;66:405–11.
- Delgado KC, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nuñez-Garbin A, et al. Factors associated with antituberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru. *PLoS One*. 2011;6(11):e27610.
- Seliem Ibrahim M.I. Detection of extensively drug resistant tuberculosis MD thesis, Faculty of Medicine, Alexandria University. 2012.
- Gomes M, Correia A, Mendonca D, Duarte R. Risk factors for drug-resistant tuberculosis. *J Tuberc Res*. 2014;2:111–8.
- Meressa D, Hurtado RM, Andrews JR, Diro E, Abato K, Daniel T, et al. Achieving high treatment success for multidrug-resistant TB in Africa: initiation and scale-up of MDR TB care in Ethiopia—an observational cohort study. *Thorax*. 2015;70:1181–8.
- Zhao M, Li X, Xu P, Shen X, Gui X, Wang L, et al. Transmission of MDR and XDR tuberculosis in Shanghai. *China PLoS ONE*. 2009;4:e4370.
- Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Medard F, El-Sadr W, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in patient without HIV infection. *N Engl J Med*. 1995;333:907–11.
- Diel R, Nieman S. Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997–2001. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7:124–31.
- Shean KP, Willcox PA, Siwendu SN, Laserson KF, Gross L, Kammerer S, et al. Treatment outcomes and follow-up of multidrug-resistant tuberculosis patients, west coast/winelands, South Africa 1992–2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1182–9.
- Park SK, Lee WC, Lee DH, Mitnick CD, Han L, Seung KJ. Self-administered, standardized regimens for multidrug resistant tuberculosis in South Korea. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8:361–8.
- Elmi OS, Habsah H, Sarimah A, Zuki mat Jeab M, Zilfallil BA, Naing NN. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) compared with non-MDR-TB infections in peninsular Malaysia. *Malays J Med Sci*. 2016;23(4):17–25.
- Kim HR, Hwang SS, Kim HJ, Lee SM, Yoo CG, Kim YW, et al. Impact of extensive drug resistance on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1290–5.
- Toczek A, Cox H, du Cros P, Cooke G, Ford N. Strategies for reducing treatment default in drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:299–307.
- Dheda K, Shean K, Zumla A, Badri M, Streicher EM, Page-Shipp L, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375:1798–807.
- Jeon CY, Hwang SH, Min JH, Prevots DR, Goldfeder LC, Lee H, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in South Korea: risk factors and treatment outcomes among patients at a tertiary referral hospital. *Clin Infect Dis*. 2008;46:42–9.
- Escudero E, Pena J, Alvarez-Sala R, Vazquez J, Ortega A. Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualized therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:409–14.
- Rao NA, Irfan M, Mahfooz Z. Treatment outcome of multi-drug resistant tuberculosis in a tertiary care hospital in Karachi. *J Pak Med Assoc*. 2009;59(10):694–8.
- Alene KA, Viney K, McBryde ES, Tsegaye AT, Clements AC. Treatment outcomes in patients with multidrug-resistant tuberculosis in north-West Ethiopia. *Tropical Med Int Health*. 2017;22(3):351–62.
- Holtz TH, Lancaster J, Laserson KF, Wells CD, Thorpe L, Weyer K. Risk factors associated with default from multidrug-resistant tuberculosis treatment, South Africa, 1999–2001. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:649–55.
- Rodríguez M, Monedero I, Caminero JA, Encarnacion M, Dominguez Y, Acosta I, et al. Successful management of multidrug-resistant tuberculosis under programme conditions in the Dominican Republic. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(4):520–5.
- Cox HS, Kalon S, Allamuratova S, Sizaire V, Tigay ZN, Rusch-Gerdes S, et al. Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Uzbekistan: Treatment complexity and XDR-TB among treatment failures. *PLoS ONE*. 2007;2:e1126.
- Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Andreev YG, et al. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:402–8.
- Albuquerque MF, Ximenes RA, Silva N, Souza WV, Dantas AT, Dantas OM, et al. Factors associated with treatment failure, dropout, and death in a cohort of tuberculosis patients in Recife, Pernambuco state, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2007;23:105–14.
- Chiang CY, Slama K, Enarson DA. Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(3):258–62.
- Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, Zarovska E, Skripconoka V, Thorpe LE, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;365(9456):318–26.
- Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox H, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on MDR-TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013;42(1):156–68.

# **Titres et travaux scientifiques**



## Titres et travaux scientifiques

### ➤ Articles

1. **Mariam El hamdouni**, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah & Samir Ahid. **Treatment outcomes of drug resistant tuberculosis patients in Morocco: multi-centric prospective study**, BMC Infectious Diseases. 2019, 19:316.
2. **Mariam El hamdouni**, Samir Ahid, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah. **Incidence of adverse reactions caused by first line anti-tuberculosis drugs and treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients in Morocco**, Infection. 2019. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01324-3>.
3. **Mariam El hamdouni**, Samir Ahid, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah. **Medical direct cost of diagnosis and treatment of drug-resistant Tuberculosis in Morocco (en cours)**.

### ➤ Communications orales

1. **Mariam El hamdouni**, **Prise en charge des effets indésirables induits par les antituberculeux chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire : étude multicentrique**, II<sup>ème</sup> colloque de Pharmaco-épidémiologie et Pharmaco-économie (Rabat), Octobre 2014.
2. **Mariam El hamdouni**, **Incidence des effets indésirables dus aux antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne au Maroc**, III<sup>ème</sup> colloque de Pharmaco-épidémiologie et Pharmaco-économie (Rabat), Novembre 2015 (2<sup>ème</sup> prix).
3. **Mariam El hamdouni**, **Incidence des effets indésirables des antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne et efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire : étude prospective multicentrique de 2532 cas**, 8<sup>e</sup> journée scientifique des Doctorants, Centre d'Etudes Doctorales - Sciences de la Vie et de la Santé (Rabat), Mars 2018.
4. **Mariam El hamdouni**, **Evolution du traitement chez les patients atteints de la tuberculose résistante au Maroc: étude prospective multicentrique de 101 cas**, 9<sup>e</sup> Edition du prix SRPOO de La Recherche Et Des Sciences Pharmaceutiques (Oujda), Octobre 2018 (1<sup>er</sup> prix / Catégorie : doctorant).

**5. Mariam El hamdouni, Evolution du traitement chez les patients atteints de la tuberculose résistante au Maroc: étude prospective multicentrique de 101 cas, VI<sup>ème</sup> colloque de Pharmaco-épidémiologie et Pharmaco-économie (Rabat), Décembre 2018 (3<sup>ème</sup> prix).**

➤ **Communications affichées**

***Résumés publiés***

**Mariam El hamdouni, Samir Ahid, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah. Prise en charge des effets indésirables induits par les antibacillaires chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire: étude multicentrique, 9<sup>ème</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN) Mai 2015. Montpellier France. (Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, volume 63, supplement 2, Mai 2015, page 77).**

**Mariam El hamdouni, Samir Ahid, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah. Incidence des effets indésirables dus aux antituberculeux de 1<sup>ère</sup> ligne au Maroc, 10<sup>ème</sup> Conférence Francophone d'Epidémiologie Clinique (EPICLIN) Mai 2016. Strasbourg France. (Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, volume 64, supplement 3, May 2016, page 145).**

**Mariam El hamdouni, Samir Ahid, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah. Incidence of side effects caused by first line antituberculosis drugs using for the treatment of active tuberculosis in Morocco. Congrès SFPT 2016 de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Avril 2016. Nancy France. (Fundamental and Clinical Pharmacology, Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, volume 30, supplement 1, Mars 2016, page 84).**

**Mariam El hamdouni, Samir Ahid, Jamal Eddine Bourkadi, Jouda Benamor, Mohammed Hassar, Yahia Cherrah. Frequency of adverse reactions caused by first line anti-tuberculosis drugs in a Moroccan cohort, Rabat- Sale-Kenitra region. 10th Pharmacovigilance Congress September 2017. Charlotte, USA. (Journal of Pharmacovigilance, volume 5, supplement 4, Septembre 2017. DOI: 10.4172/2329-6887-C1-029).**

➤ **Reviewer**

1. Chun-Hai Gao, Chao Han, Feng-Lin Liu, Mao-Shui Wang, **A retrospective cohort study to investigate the phenotypic drug-susceptibility test heterogeneity of first-line anti-TB drugs within each individual patient**, Tropical Medicine & International Health.
2. Tesfaye Andualem and Wubet Taklual, **Treatment outcome of tuberculosis patients at Debreabor General Hospital, Amhara, Northwest Ethiopia**, BMC Infectious Diseases.

➤ **Ateliers de formation**

1. Atelier de formation, **Apport de la modélisation dans l'évaluation médicoéconomique**, animé par Pr Samir AHID, FMPR, Mai 2013.
2. Atelier de formation, **Les analyses d'impact budgétaire dans les études pharmaco-économiques**, animé par Pr Samir AHID, Fondation Mohammed VI des œuvres sociales, Rabat, Octobre 2014.
3. Atelier de formation, **Calcul de la taille d'échantillon dans les études épidémiologiques**, CNRST, Novembre 2015.
4. Atelier de formation, **Astuces informatiques au service de la recherche**, animé par Mohamed Karra, FMPR, Mars 2015.
5. Atelier de formation, **Pharmacovigilance**, animé par Pr Yasser Bouslimane, FMPR, Mars 2018.

➤ **Stages de formation**

Stage au Services de Pneumologie : HMIMV, Hôpital my Youssef, les CDTMR et les centres de santé de la région Rabat Salé-Kénitra, du Juillet 2014- Mars 2016.

➤ **Expérience professionnelle**

**Chargée des Affaires Réglementaires et de Pharmacovigilance** (Promopharm). 01-02-2017-30-11-2017.

**Chargée des Affaires Réglementaires** (SPIMACO MAROC).19-11-2019- Aujourd'hui.

➤ **Activités para-doctorales**

1. Membre de l'équipe de recherche en Pharmaco-épidémiologie & Pharmaco-économie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie- Rabat.

2. Vis-président de l'association des doctorants de la Faculté de Médecine-Rabat (AMaDoc).

3. Membre du comité d'organisation des 4<sup>èmes</sup> et 5<sup>èmes</sup> journées scientifiques du CEDoc-SVS.

4. Membre du comité d'organisation du 1<sup>er</sup> t du 2<sup>ème</sup> colloque national de Pharmaco-économie et Pharmaco-épidémiologie.

5. Encadrement des travaux pratiques de Toxicologie et de Pharmacologie (2<sup>ème</sup> année Pharmacie), Octobre-Décembre 2016.

# Résumé

## RÉSUMÉ

**Titre: Stratégies thérapeutiques du traitement de la tuberculose pulmonaire et la tuberculose résistante : efficacité et tolérance chez la population marocaine (région de Rabat-Salé-Kénitra)**

**Auteur :** Mariam Elhamdouni

Le traitement de la tuberculose provoque des réactions indésirables qui sont extrêmement variables et certaines sont potentiellement graves. Le but de ce travail était d'évaluer l'incidence des effets indésirables causés par les antituberculeux de première ligne et d'étudier l'évolution du traitement de la tuberculose pharmaco sensible et la tuberculose résistante. Pour atteindre ces objectifs, nous avons effectué une étude de cohorte prospective et multicentrique menée sur une période de vingt-quatre mois. Cette étude a été menée dans tous les centres traitant la tuberculose et situés dans la région de Rabat-Salé-Kénitra. Les patients inclus ont été nouvellement diagnostiqués pour la tuberculose pharmaco sensible et la tuberculose résistante. Le traitement antituberculeux faisait appel à plusieurs antituberculeux de première et de deuxième ligne connus pour leur toxicité élevée. Sur un nombre total de 2532 patients traités pour la tuberculose pharmaco sensible, on a recensé 445 événements indésirables au total chez 254 patients (10.0%). Trente et un patients (12.2%) ont interrompu le traitement de la tuberculose à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables observés au cours de la période du traitement antituberculeux ont été de types : gastro-intestinaux (n = 187), cutanés (n = 93), hépatiques (n = 50), articulaires (n = 29) immunoallergiques (n = 27), neuropsychiatriques (n = 17) et oculaires (n = 2). Les résultats du traitement des patients atteints de la tuberculose pulmonaire étaient 2004 patients (79.1%) avec un traitement réussi et 362 (14.3%) de perdus de vue. Parmi 101 cas diagnostiqués pour la tuberculose résistante, on notait un taux de succès thérapeutique de 53.5 % et 35 cas de perdus de vue (34.6%). Nous pouvons conclure que l'incidence des effets indésirables liés aux antituberculeux de première ligne administrés pour le traitement de la tuberculose pharmaco sensible était élevé ; la survenue des effets indésirables était associée à une morbidité importante. Un nombre important de patients ont abandonné leur traitement, ce qui constitue un problème majeur de santé publique.

**Mots clés :** Tuberculose, antituberculeux, effet indésirable, tuberculose résistante, résultat du traitement, pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, Maroc.

**Structure de recherche:** Equipe de Pharmaco-économie et Pharmaco-épidémiologie.

# **Abstract**

## **Abstract**

**Title:** Therapeutic strategies for the treatment of pulmonary tuberculosis and resistant tuberculosis: efficacy and tolerance in the Moroccan population (region of Rabat-Salé-Kénitra)

**Author:** Mariam El hamdouni

The treatment of tuberculosis causes adverse reactions that are extremely variable and some are potentially serious.

The aim of this study was to determine the incidence of adverse reactions caused by first line antituberculosis drugs and to evaluate pulmonary tuberculosis and resistant tuberculosis treatment. To achieve these objectives, we conducted a prospective multicentric cohort study for a period of 24 months. The study was carried out in all centers located in the Rabat-Salé- Kénitra region of Morocco where tuberculosis is treated. Included patients were newly diagnosed for pulmonary tuberculosis and resistant tuberculosis. Antituberculosis treatment used several first and second line antituberculosis drugs known for their high toxicity. Among a total number of 2532 patients treated for pulmonary tuberculosis, there were a total of 445 adverse reactions in 254 patients (10.0%). Thirty one patients (12.2%) discontinued tuberculosis treatment due to adverse reactions. Adverse reactions observed during the period of Tuberculosis treatment were of types: gastrointestinal (n = 187), cutaneous (n = 93), hepatic (n = 50), articular (n = 29) immunoallergic (n = 27), neuropsychiatric (n = 17) and ocular (n = 2). The treatment outcomes of TB patients were 2004 patients (79.1%) with successful treatment and 362 (14.3%) lost to follow-up. Among 101 cases diagnosed for resistant tuberculosis, there was a success rate of 53.5% and 35 patients were lost to follow up (34.6%).

We can conclude that the incidence of adverse reactions caused by first line antituberculosis drugs administered for the treatment of pulmonary tuberculosis was high; the occurrence of adverse reactions was associated with significant morbidity. A significant number of patients abandoned their treatment. These dropouts are a serious public health hazard that needs to be addressed urgently.

**Keywords:** Tuberculosis, antituberculosis drugs, adverse reaction, resistant tuberculosis, treatment outcomes, pharmacoepidemiology, pharmacovigilance, Morocco.

**Research structure:** Pharmaco-economy and Pharmaco- epidemiology team.



## ملخص

## ملخص

العنوان: الإستراتيجيات العلاجية لعلاج السل الرئوي و السل المقاوم: الفعالية و الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسل بجهة الرباط سلا القنيطرة

الكاتب: مريم الحمدوني

يسبب علاج مرض السل أعراضا جانبية متعددة ومتغيرة الخطورة. يكون الهدف من هذه الدراسة هو تقييم حدوث الأعراض الجانبية الناجمة عن استعمال أدوية الخط الأول المضادة للسل ودراسة تطور علاج مرض السل و السل المقاوم. لتحقيق هذه الأهداف، أجرينا دراسة كورط مستقبلية متعددة المراكز على مدار 24 شهر في جميع المراكز التي تعالج مرض السل وتقع في جهة الرباط سلا القنيطرة. تم إدراج المرضى حديثي التشخيص لمرض السل و السل المقاوم في هاته الدراسة. تستخدم عدة أدوية في علاج مرض السل وهي أدوية الخط الأول والثاني، المعروفة بسميتها العالية. من بين مجموعة تتكون من 2532 مريض عولجوا من مرض السل الرئوي، كان هناك 445 من الأعراض الجانبية عند 254 مريض (10.0%) مع توقيف 31 مريض (12.2%) عن علاج السل بسبب الأعراض الجانبية. كان نوع الأعراض الجانبية التي لوحظت خلال فترة علاج السل كالتالي: الجهاز الهضمي (187 حالة)، جلدية (93 حالة)، كبدية (50 حالة)، مفصلية (29 حالة)، مناعية حساسية (27 حالة)، عصبية نفسية (17 حالة) و بصرية (حالتان). كانت نتائج علاج مرضى السل الرئوي علاجا ناجحا بالنسبة ل 2004 مريض (79.1%) وفقد المتابعة بالنسبة ل 362 مريض (14.3%). من بين 101 حالة تم تشخيصها بمرض السل المقاوم، بلغت نسبة نجاح العلاج 53.5% و 35 حالة أهملت متابعة العلاج (34.6%). يمكن أن نستنتج أن نسبة حدوث الأعراض الجانبية لأدوية الخط الأول المضادة للسل مرتفعة، ارتبط حدوث الأعراض الجانبية للأدوية المضادة للسل باعتلال كبير. لقد تخلى عدد كبير من المرضى عن علاجهم، مما يشكل مشكلة صحية كبرى و التي يجب حلها في القريب العاجل.

**كلمات البحث:** السل، الأدوية المضادة للسل، الأعراض الجانبية، السل المقاوم، نتائج العلاج، الوبائيات الدوائية، اليقظة الدوائية، المغرب.

**هيكل البحث:** فريق الوبائيات الدوائية الاقتصادية الدوائية

**RÉSUMÉ:** Le traitement de la tuberculose provoque des réactions indésirables qui sont extrêmement variables et certaines sont potentiellement graves. Le but de ce travail était d'évaluer l'incidence des effets indésirables causés par les antituberculeux de première ligne et d'étudier l'évolution du traitement de la tuberculose pharmaco sensible et la tuberculose résistante. Pour atteindre ces objectifs, nous avons effectué une étude de cohorte prospective et multicentrique menée sur une période de vingt-quatre mois. Cette étude a été menée dans tous les centres traitant la tuberculose et situés dans la région de Rabat-Salé-Kénitra. Les patients inclus ont été nouvellement diagnostiqués pour la tuberculose pharmaco sensible et la tuberculose résistante. Le traitement antituberculeux faisait appel à plusieurs antituberculeux de première et de deuxième ligne connus pour leur toxicité élevée. Sur un nombre total de 2532 patients traités pour la tuberculose pharmaco sensible, on a recensé 445 événements indésirables au total chez 254 patients (10.0%). Trente et un patients (12.2%) ont interrompu le traitement de la tuberculose à cause d'effets indésirables. Les effets indésirables observés au cours de la période du traitement antituberculeux ont été de types : gastro-intestinaux (n = 187), cutanés (n = 93), hépatiques (n = 50), articulaires (n = 29) immunoallergiques (n = 27), neuropsychiatriques (n = 17) et oculaires (n = 2). Les résultats du traitement des patients atteints de la tuberculose pulmonaire étaient 2004 patients (79.1%) avec un traitement réussi et 362 (14.3%) de perdus de vue. Parmi 101 cas diagnostiqués pour la tuberculose résistante, on notait un taux de succès thérapeutique de 53.5 % et 35 cas de perdus de vue (34.6%). Nous pouvons conclure que l'incidence des effets indésirables liés aux antituberculeux de première ligne administrés pour le traitement de la tuberculose pharmaco sensible était élevé ; la survenue des effets indésirables était associée à une morbidité importante. Un nombre important de patients ont abandonné leur traitement, ce qui constitue un problème majeur de santé publique.

**Mots clés :** Tuberculose, antituberculeux, effet indésirable, tuberculose résistante, résultat du traitement, pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, Maroc.

**Structure de recherche:** Equipe de Pharmaco-économie et Pharmaco-épidémiologie.

**ABSTRACT:** The treatment of tuberculosis causes adverse reactions that are extremely variable and some are potentially serious. The aim of this study was to determine the incidence of adverse reactions caused by first line antituberculosis drugs and to evaluate pulmonary tuberculosis and resistant tuberculosis treatment. To achieve these objectives, we conducted a prospective multicentric cohort study for a period of 24 months. The study was carried out in all centers located in the Rabat-Salé- Kénitra region of Morocco where tuberculosis is treated. Included patients were newly diagnosed for pulmonary tuberculosis and resistant tuberculosis. Antituberculosis treatment used several first and second line antituberculosis drugs known for their high toxicity. Among a total number of 2532 patients treated for pulmonary tuberculosis, there were a total of 445 adverse reactions in 254 patients (10.0%). Thirty one patients (12.2%) discontinued tuberculosis treatment due to adverse reactions. Adverse reactions observed during the period of Tuberculosis treatment were of types: gastrointestinal (n = 187), cutaneous (n = 93), hepatic (n = 50), articular (n = 29) immunoallergic (n = 27), neuropsychiatric (n = 17) and ocular (n = 2). The treatment outcomes of TB patients were 2004 patients (79.1%) with successful treatment and 362 (14.3%) lost to follow-up. Among 101 cases diagnosed for resistant tuberculosis, there was a success rate of 53.5% and 35 patients were lost to follow up (34.6%). We can conclude that the incidence of adverse reactions caused by first line antituberculosis drugs administered for the treatment of pulmonary tuberculosis was high; the occurrence of adverse reactions was associated with significant morbidity. A significant number of patients abandoned their treatment. These dropouts are a serious public health hazard that needs to be addressed urgently.

**Keywords:** Tuberculosis, antituberculosis drugs, adverse reaction, resistant tuberculosis, treatment outcomes, pharmacoepidemiology, pharmacovigilance, Morocco.

**Research structure:** Pharmaco-economy and Pharmaco-epidemiology team.