



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 320

EFFETS INDESIRABLES DES NOUVEAUX ANTITUBERCULEUX A PROPOS DE 87 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Ihssane BOURKADI

Née le 12 Août 1995 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Tuberculose multirésistante; Effets indésirables; Linézolide; Bédacuiline;
Délamanide

Membres du Jury :

Monsieur Jamal Eddine BOURKADI

Professeur de Pneumo-Phtisiologie

Madame Jouda BENAMOR

Professeur de Pneumo-Phtisiologie

Madame Mouna SOUALHI

Professeur de Pneumo-Phtisiologie

Madame Rachida ZAHRAOUI

Professeur de Pneumo-Phtisiologie

Madame Karima MARC

Professeur de Pneumo-Phtisiologie

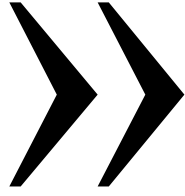
Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPE](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezhia *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp. des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



بسم الله الرحمان الرحيم الجاعل لكل داء دواء، الحمد لله العلي الكبير، أحمده حمد عبد معترف بالعجز والتقصير، وأشكره على ما أعان علي من قصد و يسر من عسير، و أشهد أن لا اله الا الله وحده لا شريك له و أشهد أن محمدا عبده و رسوله المبعوث بالهدى المنير، صلى الله عليه و على اله و أصحابه و من تبعهم بإحسان الى يوم الدين.

لك الحمد يا ربي على كل ما أنا عليه اليوم، لك على الفضل الأول و الأخير.

أنرت طريقي و وهبتني القوة على إكمال المسير،

فلك الحمد ولك الشكر.

{ وَمَا تَرْفِيعِي إِلَّا بِاللَّهِ ۖ عَلَيْهِ تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ } [هود من الآية: 88]

إلى شهداء وأسرى الحرية والمرابطين في أرض فلسطين الحبيبة وإلى كل أحرار العالم

إلى من علمونا أسمى قيم التضحية و الوفاء

أهدي عملي المتواضع

A ma douce maman, Pr. Zakïa BERNOUSSI

A la femme qui m'a donné la vie

Celle qui m'a aimée au premier regard

Et qui a toujours cru en moi

De tous les mots qui existent, aucun ne saurait te transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Tu es à mes yeux l'exemple de bonté, de patience, d'abnégation de soi et d'humilité.

Ta patience, tes encouragements, ton soutien et tes sacrifices inébranlables m'ont donné la force d'étudier et le courage d'atteindre mes objectifs.

Merci de m'avoir soutenue de manière inconditionnelle, de m'avoir tolérée durant toutes mes périodes de faiblesse, et d'avoir toujours tout mis en œuvre pour mon confort au cours de mes préparations. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. Sans toi rien de tout ça n'aurait vu le jour.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui, et je ne t'en remercierai jamais assez.

Puisse Dieu, le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime petite maman chérie, mon bonheur de tous les jours

A mon très cher père, Pr. Jamal Eddine BOURKADI

Mon modèle

Ma source d'inspiration

Mon repère

Tu as toujours eu les mots pour me motiver, me reconforter, et me remonter le moral.

Je garderai toujours de toi l'image de l'homme humble, ambitieux et soucieux d'exercer son métier avec rigueur et professionnalisme. J'espère être un jour digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculquée.

Je suis si fière d'être ta fille, et si déterminée de te rendre fier de moi, un jour.

Tu es ma force et mon bonheur.

Que Dieu te protège, et te procure santé, bonheur et longue vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin.

Je t'aime papa, tellement

A ma très chère sœur, Ichraḳ

La meilleure Tati au monde

Ma confidente et mon soutien

Tu m'as toujours soutenue, encouragée et rendue les moments les plus durs agréables par ta bonne humeur et ta douceur.

Saches que tu m'as été d'une très grande aide durant mes années d'étude.

A nos moments de rire et de complicité, à nos fous rires et à nos bêtises, s'ajoute dorénavant un beau trajet qu'on mènera ensemble.

Je te remercie pour tous les moments passés à tes côtés, et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites.

Je t'aime petite sœur

A mon très cher frère, Hamza

Je te dédie ce travail en mémoire de tous nos souvenirs et en reconnaissance de ton soutien, ton affection et ta générosité.

Je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi et je te souhaite une vie longue, heureuse, sereine et couronnée de succès.

Je t'aime et je suis fière de toi

A mon très cher frère, Youssef

A mon tout petit frère, devenu déjà grand et responsable

Je ne te remercierai jamais assez pour ta présence, ton soutien et ton réconfort.

Sache que tu comptes beaucoup pour moi.

Puisse Allah t'accorder une vie pleine de bonheur, de santé et de succès.

Je t'aime Youyou

A mon très cher mari, Taha

A ma plus belle rencontre,

Je remercie Dieu d'avoir fait croiser nos chemins. Merci de représenter tant de belles choses pour moi.

Tu m'as accompagnée depuis le début, à travers les hauts et les bas de ce véritable parcours de combattant, toujours aussi patient et réconfortant.

Saches que cet aboutissement est le nôtre, et que c'est grâce à ton soutien sans faille que ce travail voit le jour.

Tu as toujours cru en moi, et encouragée à donner le meilleur de moi-même, et aujourd'hui j'espère que tu seras fier de moi.

Je te dédie cette thèse avec toute ma reconnaissance pour les efforts que tu ne cesses de fournir à mon égard, mais aussi pour ton amour, ta tendresse, ta gentillesse et ta générosité qui me comblent au quotidien.

A toutes ces années de complicité et à celles qui restent à venir. A notre amour que je voudrais éternel. Je prie Dieu de préserver notre attachement mutuel.

Je t'aime.

A ma petite Nour,

A ma fille, mon bonheur, mon rayon de soleil

A ce tout petit être au grand cœur

Ton beau sourire, ta douce voix, tes petits mots, tes câlins chaleureux me comblent. Tu fais de moi la maman la plus heureuse au monde.

Le fait de savoir que tu es là me donne chaque jour le courage et la volonté de mener à bien mes travaux. Je te demande pardon pour ces longues journées d'absence, et j'aimerais que tu saches, que même quand je ne suis pas près de toi, je t'aime et je pense toujours à toi.

Tu grandis tellement vite, mais pour mes yeux tu seras toujours mon petit bébé adoré, et pour mon cœur tu seras toujours mon bonheur absolu.

Puisse Allah te protéger et te faire grandir dans sa sagesse, son obéissance et te procurer santé et bonheur.

Je t'aime petit cœur

A mon petit bébé, qui n'est pas encore née,

Chaque fois que je te sens bouger, je souris, car tu vis en moi.

Tu m'as accompagnée durant ces derniers mois dans mes stages, mes examens, et mes révisions. Je te promets que tu seras fière de ta maman.

Tu me donnes la force de continuer et de ne jamais baisser les bras.

Je ne t'ai pas encore vu, mais je t'aime déjà, et je m'impatiente à t'avoir dans mes bras, si Dieu le veut.

A mes chers beaux-parents, Dr. Ali BAIZ et Dr. Nabihah SMIRESS

Je vous dédie ce travail en expression de ma gratitude pour votre bienveillance et votre gentillesse qui m'ont comblée et aidée à aller de l'avant.

Puisse Allah, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A ma chère grand-mère, Hajja Daouia

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Qu'Allah te préserve et te procure santé et longue vie.

A la mémoire de ma grand-mère Hajja Zineb et mes grand-parents Hajj Ahmed et Hajj Mohamed

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Qu'Allah le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A ma famille,

Mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines, puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.

A toute la famille BOURKADI

A toute la famille BERNOUSSI

A toute la famille BAIZ

À mes amies Samia et Soukayna

Je n'oublierai jamais nos moments passés ensemble, les jours interminables de révision, nos peurs, nos joies et nos fous rires.

Merci d'avoir embelli ces années par votre présence et de votre bonne humeur.

Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de succès et de réussite.

À mes amies Linah, Ihsane, Imane, Oumayma, Fatima Zahra

Que ce travail soit le témoignage de tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

Que dieu le tout puissant vous garde.

À tous mes amis avec qui j'ai partagé les bancs de l'amphi, Je vous souhaite le meilleur tant sur le plan personnel que professionnel.

À tous les patients que j'ai eu la chance de rencontrer, d'écouter et de soigner durant ma formation. J'espère avoir été à la hauteur de ma mission. Vos peines étaient les miennes.

Merci pour toutes les leçons de vie.

Que Dieu accorde santé et longévité à ceux qui se sont rétablis et qu'il accueille dans son Paradis ceux qui nous ont quittés.

À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis mon plus jeune âge.

À tous ceux qui vont feuilleter un jour ce travail.

Et enfin, à la petite fille que j'étais, qui rêvait de devenir médecin, d'aider les gens, de soulager leurs maux et d'apaiser leurs peines,

À cette petite fille, je dédie le fruit des années d'étude de médecine.



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur Jamal Eddine BOURKADI

Professeur de pneumo-phthysiologie

Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de cette thèse.

*Nous avons toujours été marqués par vos qualités humaines et l'étendue de vos
connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde
reconnaissance.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame Jouda BENAMOR

Professeur de Pneumo-Phthysiologie

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier et de diriger ce travail riche d'intérêt avec
bienveillance et rigueur scientifique.*

*C'est l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.
Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.
Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et nous vous prions,
chère maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde
gratitude.*

A notre Maître et Juge de thèse,

Madame Mouna SOUALHI

Professeur de pneumo-physiologie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en vous intéressant à notre travail et en acceptant de le juger.

Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous.

Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse

Madame Rachida ZAHRAOUI

Professeur de pneumo-physiologie

*Vous avez accepté avec grande amabilité de juger ce travail et je vous remercie de l'honneur
que vous me faites.*

*Votre compétence, votre modestie ainsi que vos qualités humaines et professionnelles ont
toujours suscité notre admiration.*

*Veillez trouver ici, chère maître, l'expression de ma très grande estime et de mon profond
respect.*

A notre maître et juge de thèse

Madame Karima MARC

Professeur de pneumo-physiologie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer, chère maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.



Liste des abréviations



Abréviations

ATCD	: Antécédent
Bdq	: Bédaquiline
CI	: Contre-Indication
Dlm	: Délamanide
ECG	: Electrocardiogramme
EI	: Effets Indésirables
FDA	: Food and Drug Administration
IC	: Intervalle de Confiance
Lnz	: Linézolide
MT	: Mycobacterium Tuberculosis
NORB	: Névrite Optique Rétro Bulbaire
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odd Ratio
PAS	: L'acide 4-aminosalicylique
PVVIH	: Patients Vivants avec le VIH
TB-MR	: Tuberculose Multi-Résistante
TB-Pré-UR	: Tuberculose Pré-Ultrarésistante
TB-RR	: Tuberculose Résistance à la Rifampicine
TB-UR	: Tuberculose Ultra-Résistante
TEP	: Tuberculose Extra-Pulmonaire
TP	: Tuberculose Pulmonaire
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine



Liste des illustrations



Liste des graphiques

Graphique n° 1: Répartition selon l'âge dans notre série	9
Graphique n°2: Répartition selon le sexe dans notre série	10
Graphique N°3: Répartition de nos malades selon le motif d'hospitalisation	12
Graphique n°4: Localisation de la tuberculose	13
Graphique n°5: Localisation respiratoire de la tuberculose.....	13
Graphique n°6: Médicaments utilisés chez nos patients.....	14
Graphique n°7: Anomalies biologiques à l'admission	15
Graphique n°8: Nombre d'EI par patients	16

Liste des tableaux

Tableau n°1: Pourcentage des antécédents médicaux dans notre série	11
Tableau n°2: Type d'EI	17
Tableau n°3: Facteurs influençant la survenue d'effets indésirables des nouveaux antituberculeux.....	19
Tableau n°4: EI du Linézolide dans notre série	20
Tableau n°5: EI du Délamanide dans notre série	21
Tableau n°6: Répartition des EI du Linézolide selon les années	22
Tableau n°7: Répartition des EI du Linézolide selon le sexe.....	23
Tableau n°8: Répartition des EI du Linézolide selon l'âge.....	23
Tableau n°9: Répartition des EI du Linézolide selon le type	25
Tableau n°10: Répartition des EI du Linézolide selon la gravité.....	26
Tableau n°11: Répartition des EI du Délamanide selon les années	26
Tableau n°12: Répartition des EI du Délamanide selon le sexe.....	27
Tableau n°13: Répartition des EI du Délamanide selon l'âge.....	27
Tableau n°14: Répartition des EI du Délamanide selon le type.....	28
Tableau n°15: Gravité des EI	29
Tableau n°16: Répartition des EI de la Bédaquiline selon le sexe.....	29
Tableau n°17: Répartition des EI de la Bédaquiline selon l'âge.....	30
Tableau n°18: Répartition des EI de la Bédaquiline selon le type	30



Sommaire



Introduction	1
Matériel et méthodes	3
I. Type d'étude	4
II. Population cible	4
III. Critères d'inclusion	4
IV. Critères d'exclusion	4
V. Collecte des données	4
VI. Fiche d'exploitation	5
VII. Traitement des données.....	5
VIII. Etude statistique.....	5
IX. Limites de l'étude	6
Résultats	7
I. Résultats de notre série.....	8
A) Analyse descriptive des caractéristiques des patients de notre série.....	8
1. Age.....	8
2. Sexe	10
3. Poids	11
4. Intoxication tabagique	11
5. Autres intoxications	11
6. Antécédents pathologiques	11
7. Motif d'Hospitalisation.....	12
8. Localisation de la tuberculose	13
9. Médicaments délivrés	14

10. Anomalies biologiques à l'admission.....	15
11. Décès dans notre série	15
B) Analyse descriptive des effets indésirables de notre série.....	16
1. Nombre d'EI	16
2. Fréquence des EI par patient	16
3. Grades des EI.....	16
4. Types des EI	16
5. Médicaments incriminés.....	18
6. Prise en charge des EI des nouveaux antituberculeux.....	18
7. Facteurs de risque	18
C) Etude analytique des EI de chaque nouveau médicament.....	20
1- Linézolide	20
2- Délamanide	21
3- Bédaquiline	21
II) Résultats de la base de données du Centre National de Pharmacovigilance.....	22
1. Linézolide	22
a. Nombre	22
b. Caractéristiques démographiques	23
c. Effets indésirables	24
d. Gravité	26
2. Délamanide	26
a) Nombre	26
b) Caractéristiques démographiques	27
c) Effets indésirables	28

d) Gravité	29
3. Bédaquiline	29
a. Nombre	29
b. Caractéristiques démographiques	29
c. Effets indésirables	30
d. Gravité	30
Discussion	31
I. Epidémiologie de la tuberculose	32
II. Tuberculose résistante	32
III. Historique des médicaments de la tuberculose.....	34
IV. Effets indésirables des nouveaux médicaments antituberculeux	34
1. Classification des évènements indésirables	35
2. Diagnostic des effets indésirables.....	35
a. Imputabilité intrinsèque	35
b. Imputabilité extrinsèque	36
3. Epidémiologie des effets indésirables des antituberculeux	37
4. Facteurs de risque des effets indésirables	39
5. Etude analytique des effets indésirables de chaque médicament	41
a. Linézolide	41
a.1 Efficacité.....	41
a.2 Effets indésirables.....	41
a.3 Précautions	44
a.4 Surveillance	44
a.5 Contre-indications	45

b. Délamanide	45
b.1 Efficacité.....	45
b.2 Effets indésirables	46
b.3 Surveillance	51
b.4 Contre-indications	52
c. Bédaquiline	52
c.1 Efficacité.....	52
c.2 Effets indésirables.....	53
c.3 Précautions.....	57
d. Association des nouveaux antituberculeux	58
6. Prévention des effets indésirables des nouveaux antituberculeux.....	60
Conclusion	61
Résumés	64
Annexes	68
Références	72



Introduction



La tuberculose pose un problème de santé publique dans le monde. C'est l'une des 10 premières causes de mortalité. En 2019, 10 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,45 million en sont mortes (dont 0,25 millions de patients vivant avec le VIH (PVVIH)). Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. [1]

Au Maroc, en 2020, 29018 cas ont été notifiés ce qui donne une incidence de 86/100000 habitants. [2]

La tuberculose multirésistante représente une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 500 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine – le médicament de première intention le plus efficace – parmi eux, 87% ont une tuberculose multirésistante.

Au Maroc, la dernière enquête nationale de surveillance de la résistance réalisée en 2014 a révélé que la prévalence de la résistance à au moins un antibacillaire était de 5,2% chez les nouveaux cas et de 16,4% chez les cas antérieurement traités. La prévalence de la multi résistance était de 1% chez les nouveaux cas et de 8,7% chez les cas antérieurement traités. [2]

Au total, 215 cas de tuberculose résistante ont été notifiés en 2017, 289 en 2018 et 236 en 2019. [2]

L'histoire de la pharmacopée de la tuberculose a commencé par la streptomycine en 1944, et l'essentiel des médicaments de la tuberculose ont été découvert dans les vingt années qui ont suivies. La recherche s'est arrêtée pendant plusieurs décennies. Ces dernières quinze années, l'OMS a enfin approuvée 4 nouveaux médicaments qui sont : Linézolide, Bédaquilline, Délamanide et Petromanide. Les 3 premiers sont disponibles dans notre pays. Ils sont principalement utilisés dans la tuberculose résistante.

L'objectif de notre étude est d'étudier le profil de tolérance de ces 3 médicaments dans une population marocaine, pour tirer des conclusions quant à la sécurité de leur utilisation et les facteurs prédisposants à leurs effets indésirables. [3]



Matériel et méthodes



I. Type d'étude :

Notre étude est une étude rétrospective à visée descriptive.

II. Population cible :

La population cible est constituée de tous les patients atteints de tuberculose multirésistante colligés au service de pneumophtisiologie de l'Hôpital Moulay Youssef de Rabat durant une période de 4 ans entre le 1^{er} Mai 2017 et le 31 Décembre 2020.

III. Critères d'inclusion :

Tout malade atteint de tuberculose multirésistante ou ultrarésistante, ayant pris dans son régime thérapeutique au moins un des nouveaux médicaments de la tuberculose (Linézolide, Bédaquiline, Délamanide).

IV. Critères d'exclusion :

Tout malade atteint de tuberculose multirésistante ou ultrarésistante, ayant pris un régime thérapeutique ne comportant aucun des nouveaux médicaments de la tuberculose (Linézolide, Bédaquiline, Délamanide).

V. Collecte des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons consulté :

- Les registres d'hospitalisation du service de pneumophtisiologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat. Les dossiers médicaux du service de pneumophtisiologie de l'hôpital Moulay Youssef de Rabat en format papier et électronique (service informatique hospitalier : application green cube)
- La base de données du centre national de pharmacovigilance

VI. Fiche d'exploitation :

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de façon rétrospective. Cette fiche a permis de recueillir les données anamnestiques, cliniques et paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

Elle comporte 3 parties : informations relatives au patient, informations relatives aux traitements, informations relatives aux effets indésirables apparus, leurs évolutions et leurs prises en charge. (Voir annexe)

VII. Traitement des données

Les données ainsi recueillies ont été saisies sur Excel pour traitement.

VIII. Etude statistique

La méthodologie a été coordonnée avec le laboratoire de biostatistiques de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, qu'on remercie pour leur dévouement. Les données ont été codées puis exploitées par le logiciel statistique Spss ainsi que le logiciel Jamovi. Ceci nous a permis d'exploiter les corrélations possibles en analyses descriptives et multivariées.

Nous avons procédé au croisement de plusieurs variables qualitatives ou découpées : khi-deux (paramétrique) ou test exact de Fisher (recommandé en cas de petits effectifs)

Dans les résultats, ce qu'il faut regarder avant tout, c'est la P-value. C'est la probabilité que les variables considérées ne soient pas liées significativement, ou que les moyennes ne diffèrent pas significativement. Donc plus la P-value est petite, plus il est incontestable que les variables sont liées (elles sont corrélées ; mais cela n'implique pas forcément une causalité) ou que les moyennes diffèrent. Par convention, on se fixe souvent le seuil de 5 %. Or 5 %, c'est la même chose que 0,05.

IX. Limites de l'étude

- L'aspect rétrospectif de l'étude n'a très probablement pas permis une collecte exhaustive des effets indésirables (EI) (les effets mineurs ne sont pas parfois répertoriés).

- L'aspect hospitalier de notre série entraîne un biais en ce qui concerne la gravité des effets indésirables. Les EI mineurs et modérés peuvent être pris en charge à domicile. Par contre, les EI graves indiquent généralement l'hospitalisation.

- L'aspect hospitalier ne permet pas de déceler des EI survenus au décours de l'hospitalisation, surtout s'ils ne sont pas graves.



Résultats



Nos résultats émanent de deux sources :

1. Des dossiers des malades hospitalisés dans le service de tuberculose multirésistante de l'hôpital Moulay Youssef de la période allant de juillet 2017 au 31 décembre 2020.
2. De la base de données du centre national de pharmacovigilance.

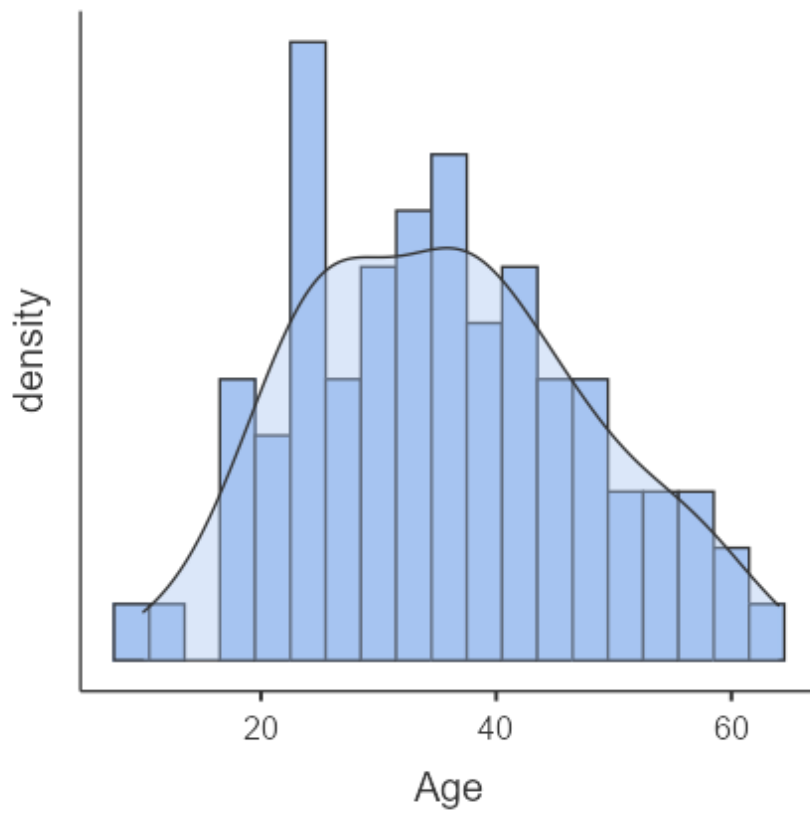
I. Résultats de notre série :

Un total de 87 dossiers de patients hospitalisés au service de pneumophtisiologie de l'hôpital Moulay Youssef atteints de TB-MR/RR/UR ont été analysés.

A) Analyse descriptive des caractéristiques des patients de notre série

1. Age

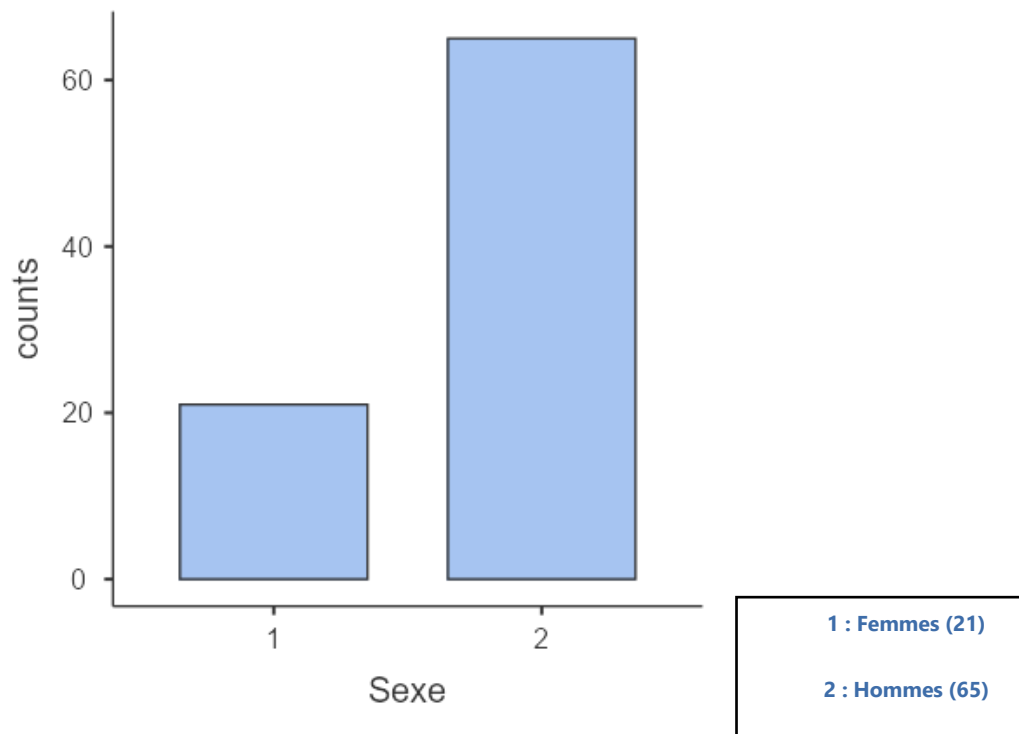
La moyenne d'âge de nos patients est de 35.7 ans, avec des extrêmes allant de 10 et 64 ans. La tranche d'âge prédominante est celle entre 20 et 40 ans (55.8%), celle de plus de 40 ans (33.7%), et celle de Moins de 20 ans (10.5%).



Graphique n° 1: Répartition selon l'âge dans notre série

2. Sexe :

Il existe une nette prédominance masculine (75.5%)



Graphique n°2: Répartition selon le sexe dans notre série

3. Poids

En l'absence de la mesure de la taille sur les dossiers des patients, nous notons :

- 9 patients ont un poids inférieur à 40kg
- 2 patients ont un poids supérieur à 80kg
- Le reste des patients entre 40kg et 80kg

4. Intoxication tabagique

46.5% de nos patients sont tabagiques : parmi lesquels 44% sont des hommes et 2.5% sont des femmes.

5. Autres intoxications :

L'alcoolisme et le cannabisme ont été notés chez 11.6% de nos malades. Les autres drogues chez 3.5%.

6. Antécédents pathologiques

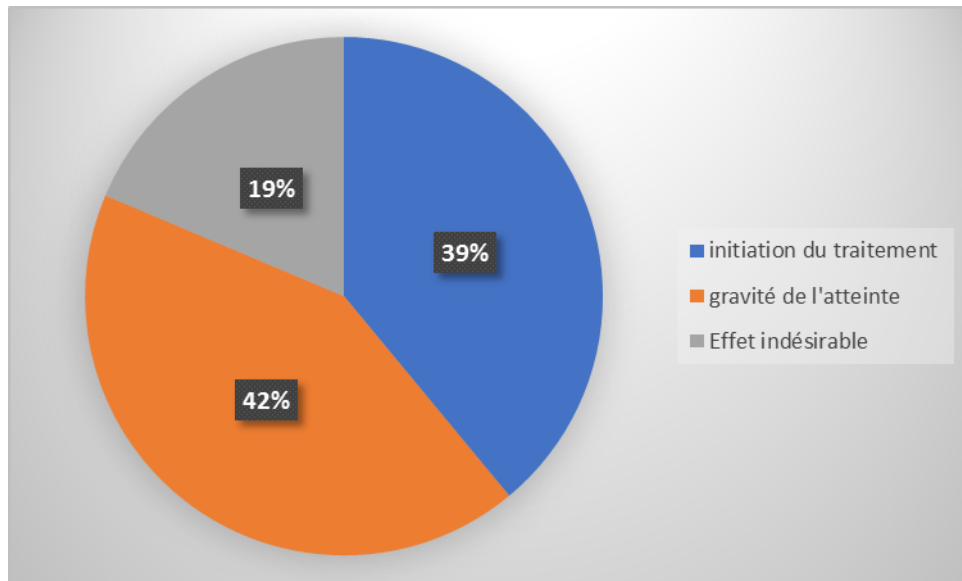
L'antécédent pathologique le plus fréquent chez nos patients est le diabète : 14% (voir tableau n°1)

Antécédent	Pourcentage de presence
Diabète	14 %
HTA	1.2%
Allergie	1.2%
Troubles psychiatriques	5.8%
VIH	5.8%
Hépatite Virale	5.8
Grossesse et allaitement	0%

Tableau n°1: pourcentage des antécédents médicaux dans notre série

7. Motif d'Hospitalisation

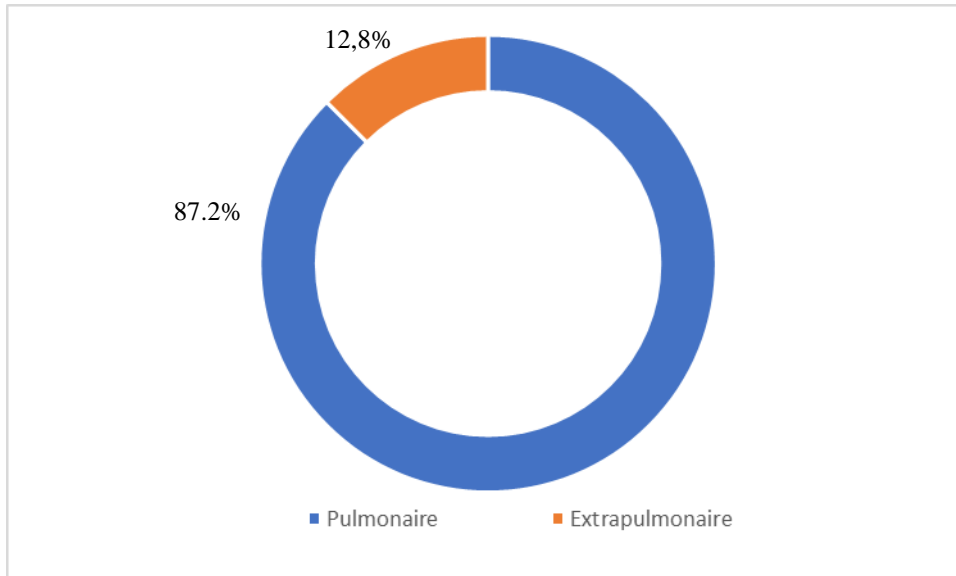
42% de nos malades sont hospitalisés principalement pour la gravité de l'atteinte, et 19% pour les EI. (Graphique N°3)



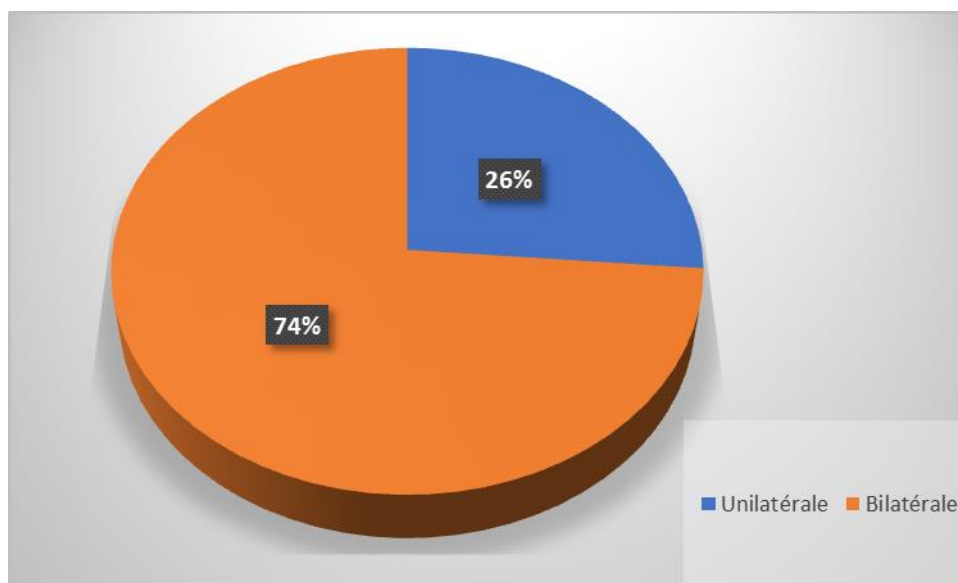
Graphique N°3: Répartition de nos malades selon le motif d'hospitalisation

8. Localisation de la tuberculose

Dans notre série, 87.2% des patients ont une localisation pulmonaire, (Graphique n°4) le plus souvent bilatérale (74%) (Graphique n°5)



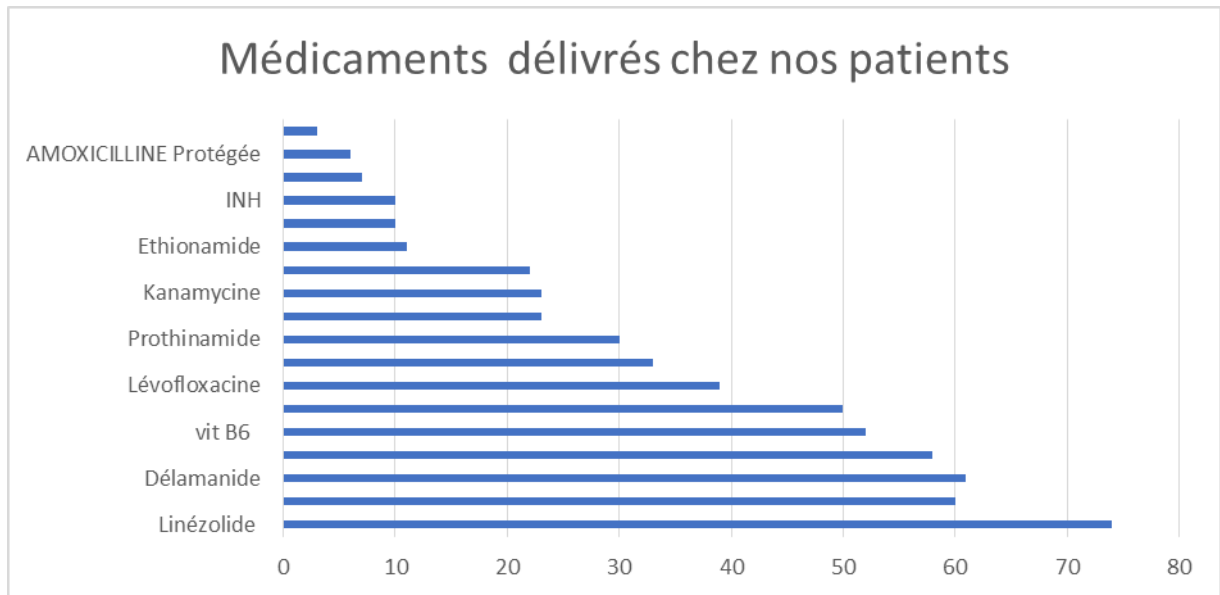
Graphique n°4: localisation de la tuberculose



Graphique n°5: localisation respiratoire de la tuberculose

9. Médicaments délivrés :

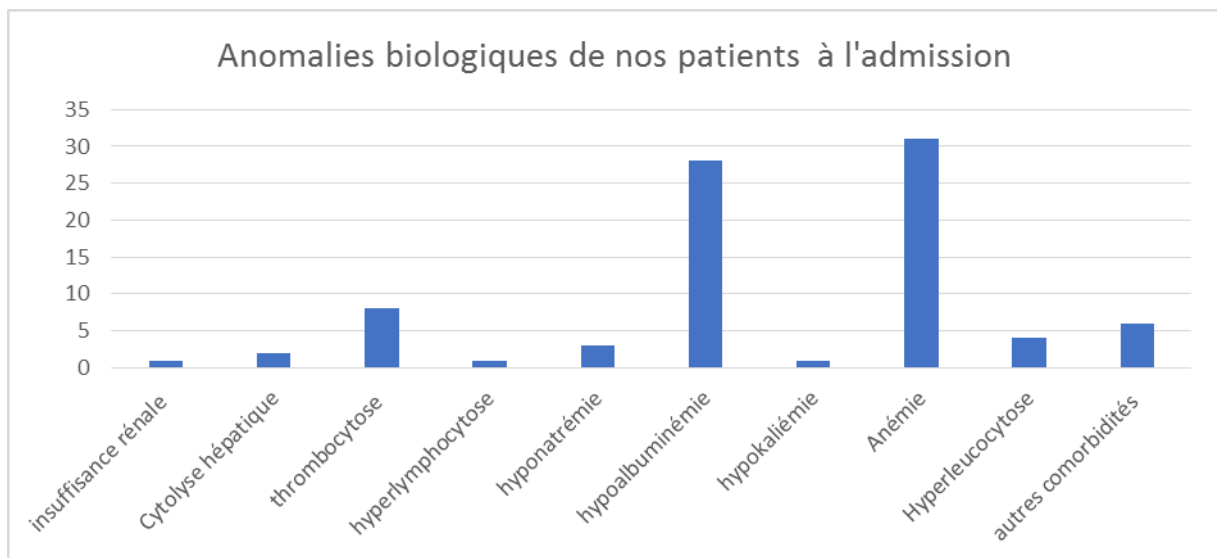
Les médicaments les plus utilisés chez nos patients sont le Linézolide, le Délamanide et la Lévofloxacine. (Graphique n°6)



Graphique n°6: Médicaments utilisés chez nos patients

10. Anomalies biologiques à l'admission

L'anémie est la manifestation la plus fréquente chez nos patients, retrouvée aux bilans biologiques à l'admission (47%), suivie de l'hypoalbuminémie (27%). (Graphique n°7)



Graphique n°7: Anomalies biologiques à l'admission

11. Décès dans notre série

2 décès sont survenus dans notre série, mais ils ne sont pas liés aux EI des médicaments. L'un est secondaire à une hémoptysie foudroyante, et l'autre à une détresse respiratoire.

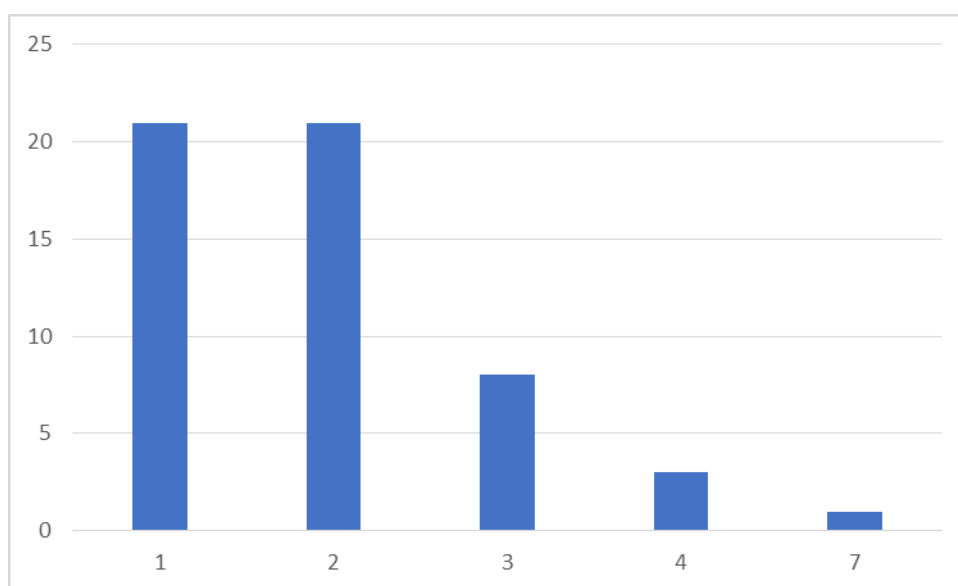
B) Analyse descriptive des effets indésirables de notre série

1. Nombre d'EI

Dans notre étude, 116 EI ont été notés survenant chez 54 patients (62.7%)

2. Fréquence des EI par patient

64.7% des patients ont présenté au moins 2 effets indésirables.
(Graphique n°8)



Graphique n°8: Nombre d'EI par patients

3. Grades des EI

74% de nos patients ont présenté un EI léger à modéré, et 26% ont présenté un EI sévère.

4. Types des EI

Les EI les plus retrouvés sont les anomalies biochimiques (16%) en particulier l'hypoalbuminémie (8%), digestifs (15%) en particulier les nausées et les vomissements (10%), et hématologiques (13%) surtout l'anémie (20%).
(Tableau n°2)

Types d'EI	Nombre d'EI
Anémie	23
Nausées, vomissements, douleurs abdominales	11
Hypoalbuminémie	9
Neuropathie périphérique	7
NORB	7
Insuffisance rénale	7
Prurit	4
Cytolyse	4
Surdité	3
Cholestase	3
Douleur abdominale isolée	3
Pancréatite	2
Pancytopénie	2
Hypokaliémie	2
Hypoglycémie	2
Thrombocytose	2
Dépression	2
Hyperuricémie	2
Hyperleucocytose	2
Thrombocytose	1
Allongement du QT	1
Hyperkaliémie	1
Hyperéosinophilie	1
Crise convulsive	1
Anxiété	1
Rush maculo-papuleux	1
Thrombopénie	1
Hyponatrémie	1
Lymphopénie	1
Vertige	1
Phosphènes	1
Bourdonnements des oreilles	1
Douleurs oculaires, larmoiement	1
Hallucination	1
Hyperkaliémie	1

Tableau n°2: Type d'EI

5. Médicaments incriminés

Le diagnostic du médicament causal s'est basé principalement sur l'imputabilité externe. Ainsi :

- 41.5% des EI sont dûs aux anciens antituberculeux
- 35.5% au Linézolide
- 10.5% au Délamanide
- 0.8% à la Bédaquiline
- 11.7% : imputabilité non établie (EI mineurs, ou pouvant être en rapport avec plusieurs médicaments ; exemple : rash résolutif...)

6. Prise en charge des EI des nouveaux antituberculeux

- 33% n'ont nécessité aucune intervention.
- 15% ont bénéficié d'un traitement symptomatique.
- 31% ont nécessité le retrait du médicament incriminé.
- 4% ont eu un changement du régime thérapeutique.

7. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque ont été analysés en analyse multivariée.

1 seul facteur a été associé à une augmentation des EI (anémie), et une tendance significative a été notée avec une hypoalbuminémie et une hyperleucocytose. (Tableau n° 3)

Variable	% des cellules avec un effectif théorique inférieur à 5	Test khi-deux de Pearson	Test Exact de Fisher	P value	Pas de relation statistiquement significative	Relation statistiquement significative
Age > 50ans	0	X		0.272	x	
Sexe masculin	0	X		0.143	x	
Poids>=40	25		X	0.328	x	
Intoxication	0	X		0.516	x	
Diabète	0	X		0.840	x	
HTA	50		X	0.295	x	
VIH	25		X	0.892	x	
ATCD psychiatriques	50		X	0.185	x	
Hépatite	25		X	1.0	x	
Hyponatrémie	50		X	1.0	x	
Hypoalbuminémie	50		X	0.097	x	
Hypokaliémie	50		X	0.541	x	
Anémie	0	X		0.007		x
Hyperleucocytose	50		X	0.097	x	
Hyperlymphocytose	50		X	1.0	x	
Thrombocytose	25		X	0.216	x	
Cytolyse hépatique	50		X	0.541	x	
Insuffisance rénale	50		X	1.0	x	

Tableau n° 3: facteurs influençant la survenue d'effets indésirables des nouveaux antituberculeux

C) Etude analytique des EI de chaque nouveau médicament

1- Linézolide :

Parmi les 74 patients qui ont reçu le Linézolide, 41 EI sont survenus chez 33 patients (44.5%). 8 patients ont présenté plus d'un EI dûs au Linézolide. Le délai d'apparition de ces EI est en moyenne de 3,4 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 17mois.

12 des 41 EI sont sévères (29.3%) et ont nécessité le retrait du médicament. 3 des malades ont gardé des séquelles, sous forme de paresthésie (2 malades), et de baisse de l'acuité visuelle et 1 patient a gardé une bicytopenie durant toute son hospitalisation.

La liste exhaustive de tous ces EI, des EI graves et de leurs évolutions est représentée dans le tableau n°4.

Types	Nombre	EI sévères	Séquelles
Anémie	22	4	1
Névrite optique	5	3	1
Neuropathie périréphique	5	2	2
Hypoglycémie	2	0	0
Pancytopenie	2	0	0
Insuffisance rénale	2	0	0
Lymphopénie	1	0	0
Thrombopénie	1	1	1
Douleur abdominale isolée	1	0	0

Tableau n°4: EI du Linézolide dans notre série

2- Délamanide :

Parmi 58 patients qui ont reçu le Délamanide, 11 EI sont survenus chez 10 patients (37%). Le délai d'apparition est en moyenne de 1,3 mois avec des extrêmes allant de 7jours à 3mois.

4 des 11 EI sont sévères (36.3%) et ont nécessité le retrait. 1 malade a gardé une hypoalbuminémie persistante.

La liste exhaustive de tous ces EI, des EI graves et de leurs évolutions est représentée dans le tableau n°5.

Type	Nombre	Sévère	Séquelles
Hyperéosinophilie	1	0	0
Douleur abdominale	1	0	0
Cholestase	1	0	0
Hypoalbuminémie	6	2	2
Nausées et vomissements	2	0	0

Tableau n°5: EI du Délamanide dans notre série

3- Bédaquiline :

Parmi les 27 patients qui ont reçu la Bédaquiline, 1 EI est survenu. Il s'agit d'une hypoalbuminémie déclarée le 1^{er} mois de traitement et spontanément résolutive.

II) Résultats de la base de données du Centre National de Pharmacovigilance

Les données des EI ont été collectées depuis le début de l'utilisation des nouveaux antituberculeux en 2016 (le Linézolide étant le premier mis au marché), et jusqu'au 31 décembre 2020.

1. Linézolide :

a. Nombre

Le Nombre total des cas déclarés est de 60.

Il est réparti comme suit selon les années de déclarations, on remarque que le nombre des EI augmente d'année en année, en dehors de 2019, où il y avait une diminution des cas déclarés. (Tableau N°6)

Année	Nombre	Percentage
2020	31	51.7
2019	11	18.3
2018	16	26.7
2017	1	1.7
2016	1	1.7

Tableau n°6: répartition des EI du Linézolide selon les années

b. Caractéristiques démographiques :

Il existe une prédominance masculine. (Tableau N°7)

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	18	30.0
Homme	40	66.7
Inconnu	2	3.3

Tableau n°7: répartition des EI du Linézolide selon le sexe

Plus que la moitié des patients sont jeunes. (Tableau N°8)

Age des patients	Nombre	Pourcentage
18 - 44 ans	33	55.0
45 - 64 ans	19	31.7
65 - 74 ans	4	6.7
≥ 75 ans	1	1.7
Inconnu	3	5.0

Tableau n°8: répartition des EI du Linézolide selon l'âge

c. Effets indésirables :

Les EI sont essentiellement neurologiques (50% des cas) et hématologiques (26,7% des cas). (Tableau N°9)

	Nombre	Pourcentage
Paresthésie	9	15.0
Anémie	7	11.7
Baisse de l'acuité visuelle	7	11.7
Neuropathie périphérique	6	10.0
Thrombopénie	4	6.7
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	3	5.0
Pancytopénie	3	5.0
Rash	3	5.0
Arthralgie	2	3.3
Neuropathie axonale	2	3.3
Mort	2	3.3
Fourmillements	2	3.3
Hyperuricémie	2	3.3
Leucopénie	2	3.3
Extrémités douloureuses	2	3.3
Hyperpigmentation cutanée	2	3.3
Vomissement	2	3.3
Transaminases augmentées	2	3.3
Douleur abdominale	1	1.7

Bilirubine sanguine augmentée	1	1.7
Dyspepsie	1	1.7
Epidermolyse bulleuse	1	1.7
Erythème	1	1.7
Hallucination	1	1.7
Hypoesthésie	1	1.7
Œdème	1	1.7
Névrite optique	1	1.7
Œdème papillaire	1	1.7
Modification de la salive	1	1.7
Tentative de suicide	1	1.7
Tachycardie	1	1.7
Acouphène	1	1.7
Syndrome de choc toxique	1	1.7
Vertige	1	1.7
Vision trouble	1	1.7
Gêne dans un membre	1	1.7
Dysérection	1	1.7

Tableau n°9: répartition des EI du Linézolide selon le type

d. Gravité :

Les EI sont sévères dans 8,3% des cas. (Tableau N°10)

Sévère	Nombre	Percentage
Oui	5	8.3
Non	55	91.7

Tableau n°10: répartition des EI du Linézolide selon la gravité

2. Délamanide:

a) Nombre :

Le nombre total de cas déclarés est de 21, réparti comme suit (Tableau n°11)

On remarque un pic de déclaration des EI dûs au Délamanide en 2018.

Année	Nombre	Nombre Percentage
2020	4	19.0
2019	4	19.0
2018	12	57.1
2017	1	4.8

Tableau n°11: répartition des EI du Délamanide selon les années

b) Caractéristiques démographiques :

Une nette prédominance masculine a été notée. (Tableau N°12)

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	3	14.3%
Homme	18	85.7%

Tableau n°12: répartition des EI du Délamanide selon le sexe

Les EI se voient de façon similaire chez les jeunes et les plus âgés. (Tableau N°13)

Age des patients	Nombre	Pourcentage
18 – 44 ans	11	52.4%
45 – 64 ans	10	47.6%

Tableau n°13: répartition des EI du Délamanide selon l'âge

c) Effets indésirables :

Les différents EI sont représentés dans le tableau N°14.

Un seul cas d'allongement de l'espace QT a été noté.

Réaction (MedDRA)	Nombre	Pourcentage
Rash	3	14.3
Arthralgie	2	9.5
Fourmillements	2	9.5
Gynécomastie	2	9.5
Hyperuricémie	2	9.5
Paresthésie	2	9.5
Hyperpigmentation cutanée	2	9.5
Vomissement	2	9.5
Douleur abdominale	1	4.8
Dyspepsie	1	4.8
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	1	4.8
Hypoesthésie	1	4.8
Neuropathie périphérique	1	4.8
Acouphène	1	4.8
Vertige	1	4.8
Vision trouble	1	4.8
Baisse de l'acuité visuelle	1	4.8
Gêne dans un membre	1	4.8
Dysérection	1	4.8

Tableau n°14: répartition des EI du Délamanide selon le type

d) Gravité :

La grande majorité des EI du Délamanide sont légers à modérés, un seul cas grave a été noté. (Tableau N°15)

Sévère	Nombre	Percentage
Oui	1	4.8
Non	20	95.2

Tableau n°15: Gravité des EI

3. Bédaquiline :

a. Nombre :

Le nombre total de cas déclarés est de 5, tous déclarés en 2020 (100%).

b. Caractéristiques démographiques :

(Tableau N° 16 et N°17)

Sexe	Count	Percentage
Femme	2	40%
Homme	3	60%

Tableau n°16: répartition des EI de la Bédaquiline selon le sexe

Age	Count	Percentage
18 - 44 ans	3	60%
45 - 64 ans	1	20%
65 - 74 ans	1	20%

Tableau n°17: répartition des EI de la Bédaquiline selon l'âge

c. Effets indésirables :

L'allongement de l'espace QT a été noté chez 2 malades. (Tableau N°18)

Allongement de l'espace QT	2	40.0
Anémie	1	20.0
Bilirubine sanguine augmentée	1	20.0
Œdème papillaire	1	20.0
Tachycardie	1	20.0
Vision trouble	1	20.0
Baisse de l'acuité visuelle	1	20.0
Transaminases augmentées	1	20.0

Tableau n°18: répartition des EI de la Bédaquiline selon le type

d. Gravité :

100% des EI du Délamanide sont non graves.



Discussion



I. Epidémiologie de la tuberculose

La tuberculose reste un problème de santé publique au Maroc. L'incidence est restée relativement stable durant cette dernière décennie entre 86 et 91/100 000 habitants. En 2020, 29018 cas de tuberculose toutes formes confondues ont été notifiés, soit une incidence de 86/100 000 habitants. [2]

La tuberculose pulmonaire (TP) représente 52% de la tuberculose toutes formes confondues, tandis que la tuberculose extra-pulmonaire (TEP) en représente 48%, ce qui confirme l'augmentation du nombre de la TEP constatée depuis des années. La TEP est représentée essentiellement par la tuberculose pleurale et ganglionnaire. Les 2/3 des cas surviennent chez les jeunes entre 20 et 40 ans avec une légère prédominance masculine (60%).

II. Tuberculose résistante

La tuberculose résistante constitue un défi pour les programmes de lutte antituberculeuse, par l'augmentation de sa prévalence et par son évolution le plus souvent défavorable (échec, décès, EI des médicaments).

Il existe plusieurs types de résistance :

Monorésistance : résistance à un seul antituberculeux de première intention.

Polyrésistance : résistance à plus d'un antituberculeux de première intention *autre que la résistance à l'association* isoniazide et rifampicine.

Multirésistance (MR) : résistance au moins à l'isoniazide et à la rifampicine.

Pré-ultrarésistance (pré-UR) : en plus de la MR, il y'a résistance à au moins un des trois médicaments (fluoroquinolone, Linézolide ou Bédaquiline)

Ultrarésistance (UR) : en plus de la MR, il y'a résistance à une fluoroquinolone et à au moins un des deux médicaments (Linézolide ou Bédaquiline)

Résistance à la rifampicine (RR) : c'est une résistance à la rifampicine, détectée au moyen de méthodes phénotypiques ou génotypiques, avec ou sans résistance aux autres antituberculeux.

Ces catégories ne sont pas toutes entièrement distinctes. Par exemple, la TBRR peut être polyrésistante ou TBMR ou encore TBUR.

La tuberculose pharmaco-résistante représente un défi majeur pour les programmes de la lutte antituberculeuse au niveau national et international. Environ un demi-million de personnes sont atteintes chaque année par la TBMR/RR/UR dans le monde [5]. En 2019, le taux de succès thérapeutique rapporté est de 56% pour la TBMR/RR et de 39% pour la TBUR [1].

Au Maroc, le nombre de TBMR/RR/UR est estimé à environ 500/an. Une étude prospective multicentrique menée dans la région de Rabat Salé Kénitra a rapporté un taux de succès thérapeutique de 55,5% (guéri et traitement achevé).

La TB pharmacorésistante a bénéficié de plusieurs progrès diagnostiques (méthodes génotypiques pour le diagnostic rapide de la maladie et de sa résistance) et thérapeutiques (nouveaux médicaments, nouvelle classification des médicaments).

III. Historique des médicaments de la tuberculose

Selman Waksman a découvert en 1944 la streptomycine, le premier antituberculeux. Au cours de la même année, il y a eu le développement de l'acide 4-aminosalicylique (PAS). La découverte de l'isoniazide a eu lieu en 1952, celle de l'éthambutol en 1962, et de la rifampicine en 1966. [3]

Les fluoroquinolones ont été utilisés dans l'arsenal thérapeutique de la tuberculose depuis les années 80 du siècle dernier : l'ofloxacine et la ciprofloxacine en premier lieu, ensuite les nouveaux fluoroquinolones (Levofloxacine, moxifloxacine, gatifloxacine).

Ensuite, il fallait attendre plusieurs années pour avoir d'autres médicaments. Au total, 4 antituberculeux ont eu l'autorisation de mise sur le marché aux états-unis et en Europe, et ont été approuvés par l'OMS : le Linézolide en 2006, le Délamanide en 2012, la Bédaquiline en 2014 et le Petromanide en 2019. [5,6]

Au Maroc, le Linézolide est introduit par le programme national de lutte antituberculeuse en 2016, le Délamanide en 2017 et la Bédaquiline en 2019. Cependant, le Petromanide n'est pas encore disponible.

IV. Effets indésirables des nouveaux médicaments antituberculeux

Les effets indésirables médicamenteux constituent un problème de santé publique, par leur fréquence et leur sévérité potentielle.

Selon l'OMS, un effet indésirable médicamenteux est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou encore la modification d'une fonction physiologique. [7]

Les EI des médicaments antituberculeux de première ligne s'observent dans 0,7 à 14% des cas, tout en sachant que ce taux, augmente en cas de traitement de deuxième ligne. [8,9,69]

1. Classification des événements indésirables

Les EI sont classés selon le degré de gravité. Les recommandations Américaines distinguent 5 grades :

Grade 0 : absence

Grade 1 : léger (aucune intervention)

Grade 2 : modéré (modification de la dose ou de la fréquence de prise ou prise de traitement symptomatique)

Grade 3 : sévère (arrêt du médicament incriminé)

Grade 4 : Pronostic vital mis en jeu

Grade 5 : Décès du patient

Les grades 3, 4 et 5 sont considérés comme des réactions sérieuses ou graves [10]

2. Diagnostic des effets indésirables :

Il se base sur l'imputabilité intrinsèque et/ou sur l'imputabilité extrinsèque.

a. Imputabilité intrinsèque :

A partir des données de l'observation du patient :

- Établit la relation de cause à effet entre chaque médicament pris par un malade donné et la survenue d'un événement clinique ou para clinique déterminé
- Repose sur sept critères répartis en deux groupes :

Critères chronologiques : (3)

1. Délai de survenue de l'évènement indésirable par rapport à la prise du médicament
2. Evolution de l'évènement indésirable après l'arrêt du médicament
3. Réadministration du médicament

Critères sémiologiques :(4)

1. Existence ou non d'une explication pharmacologique (mécanisme d'action)
2. Autres explications possibles (diagnostics différentiels)
3. Existence d'examen de laboratoire ou d'explorations spécifiques prouvant la cause médicamenteuse
4. Facteurs favorisants

b. Imputabilité extrinsèque

B3 : Effet notoire : Dictionnaire des médicaments, Vidal, Martindale, Meyler's Side Effect

B2 : Effet non notoire dans les documents usuels, publié 1 ou 2 fois avec une séméiologie relativement différente ou rapportée avec un médicament voisin

B1 : Effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages nommément pour qualifier B3

B0 : Effet paraissant tout à fait nouveau après une recherche exhaustive [11,12,13]

3. Epidémiologie des effets indésirables des antituberculeux

Le traitement de la tuberculose résistante est long (jusqu'à 24 mois ou plus), et comporte plusieurs médicaments (parfois plus que 7). Ceci peut entraîner plusieurs EI pouvant parfois mettre en jeu le pronostic fonctionnel et même vital du malade.

Dans notre travail, **116 EI ont été notés survenant chez 54 patients (62.7%)**. Le plus souvent ces EI sont légers à modérés (74%) et plus rarement sévères (26%).

En effet, dans une étude de 181 patients atteints de TB-MR colligés du 1er janvier 2012 au 28 février 2013, 131 patients (72,4 %) ont eu au moins 1 EI. Les troubles gastro-intestinaux étaient l'événement indésirable le plus fréquemment observé (42 %), suivis des troubles psychiatriques (29,3 %), de l'arthralgie (24,3%) et de l'ototoxicité (21 %). Les EI potentiellement mortels, tels que la néphrotoxicité (2,7 %) et l'hypokaliémie (2,8 %) étaient relativement moins fréquents. En raison des EI, le schéma thérapeutique a été modifié chez 20 patients (11%). [14-15]

Dans notre étude, les EI les plus retrouvés sont les anomalies biochimiques (16%) en particulier l'hypoalbuminémie (8%), digestifs (15%) en particulier les nausées et les vomissements (10%), puis hématologiques (13%) surtout l'anémie (20%).

Dans une autre étude des EI chez les patients atteints de TB-MR [16], les données de la bibliothèque Cochrane, MEDLINE et EMBASE ont été analysées depuis leur création jusqu'au 1er octobre 2012, avec une recherche manuelle supplémentaire dans l'International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.

Sur les 5346 patients inclus, 2602 (57,3%) ont présenté au moins 1 type d'EI. Les 3 EI les plus fréquents étaient les troubles gastro-intestinaux (32,1 %), l'ototoxicité (14,6 %) et les troubles psychiatriques (13,2 %). De plus, parmi les 1519 patients qui ont développé des EI avec des données disponibles sur l'impact sur le traitement de la TB-MR, 70,4% ont nécessité un changement de traitement de la TB-MR.

Enfin, Une autre méta-analyse [17] faite au niveau de 45 centres de 26 pays/régions sur tous les continents ayant colligé 658 patients. 577 (87,7%) ont été traités par la Bédaquiline (dont 40 avec du Délamanide co-administré, en association ou séquentiellement) et 121 (18,4 %) avec Délamanide : 161 (24,5%) avaient une TB-MR ou TB-RR et 224 (34 %) avaient une TB pré-UR, 245 (38,6 %) avaient une TB-UR, tandis que 19 (2,9 %) présentaient différentes autres résistances expliquant la prescription de nouveaux médicaments (dont 3 patients atteints de tuberculose pan-sensible : 2 avec des EI graves aux médicaments de première ligne et 1 par décision clinique).

La plupart des patients étaient de sexe masculin (n = 452, 68,7 %) et l'âge médian était de 42 (33–53) ans. Une co-infection par le VIH a été signalée chez 29 (4,4%) des 653 patients (3 statuts inconnus) avec un taux moyen de CD4 de 94 (30-212) cellules/mm³.

Au total, 504 épisodes d'EI ont été rapportés dont 447 (88,7 %) ont été classés comme mineurs (grade 1- 2) et 57 (11,3%) ont été classés comme graves (grade 3-5). Les 57 EI graves ont été signalés chez 55 patients, tous résolus sauf 6 (10,5 %) comme suit : 2 gastro/intestinal, 7 système nerveux, 4 cutanés, 11 auditifs, 5 psychiatriques, 9 sanguins, 9 cardiaques, 3 hépatiques et 7 rénaux. La proportion globale de patients ayant signalé des EI graves liés au Linézolide, à la

Clofazimine, à la Bédaquiline et au Délémanide chez les patients traités par ces médicaments était de 2,8 % (15/536), 1,4 % (3/213), 1,0% (6/577) et 0,8 % (1/121), respectivement.

4. Facteurs de risque des effets indésirables :

Plusieurs facteurs ont été rapporté dans la littérature parmi lesquels :

- Age : secondaire à un métabolisme des médicaments retardé et favorisé par les interactions médicamenteuses et les comorbidités
- Malnutrition : stéatose hépatique ; hypo albuminémie
- Grossesse
- Atteinte hépatique
- Atteinte rénale
- Tuberculose étendue, disséminée
- Toxicité antérieure aux antibacillaires
- Atopie: prédisposition familiale
- VIH en fonction du degré d'immuno- dépression

Dans notre étude, seule une anémie à l'admission était associée de façon significative aux EI.

Dans une méta-analyse, le fait d'avoir au moins un événement indésirable conduisant à l'arrêt définitif du traitement était significativement associé au sexe féminin (RR=1,3), à l'âge (>10 ans, RR= 1,1), et au traitement dans les pays à revenu élevé (RR=4,0). Après ajustement de ces trois facteurs, l'infection par le VIH, un traitement antérieur contre la tuberculose, un bacille acido- alcool-

résistant à frottis positif, une maladie cavitaires, le diabète, le tabagisme ou la consommation d'alcool n'étaient pas indépendamment associés au risque d'événements indésirables conduisant à l'arrêt définitif du traitement.

De plus, après ajustement pour les trois mêmes facteurs plus le statut VIH et un traitement antituberculeux antérieur, la survenue d'événements indésirables conduisant à l'arrêt définitif du traitement était significativement plus faible chez les personnes ayant abandonné (RR= 0,56). Après exclusion des patients perdus de vue de l'analyse, les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement n'étaient pas associés à l'échec du traitement, au décès ou au succès du traitement.

Dans une revue systématique des études publiées sur la période 1965-2012 et indexées dans les bases de données MEDLINE et LILACS [18], un total de 1389 articles ont été initialement sélectionnés et 16 ont été inclus dans la revue.

Les facteurs de risque de réactions indésirables aux médicaments antituberculeux comprenaient l'âge > 60 ans, les schémas thérapeutiques, l'alcoolisme, l'anémie (comme c'est le cas dans notre série) et la co-infection par le VIH, ainsi que les carences en sodium, en fer et en albumine. Les facteurs de protection contre les effets indésirables hépatiques des médicaments antituberculeux incluaient le fait d'être de sexe masculin (OR= 0,38 ; IC à 95 % : 0,20 à 0,72) et présentant un phénotype rapide/intermédiaire d'acétylation de la N-acétyltransférase (OR= 0,41 ; IC à 95 % : 0,18 0,90).

Dans une autre méta-analyse [19], et en analyse multivariée, le seul facteur de risque d'effets indésirables était un poids corporel initial ≥ 40 kg (OR = 2,321, valeur P = 0,013). Les effets indésirables n'ont pas conduit à l'arrêt définitif du traitement et n'ont pas affecté les résultats du traitement.

5. Etude analytique des effets indésirables de chaque médicament

a. Linézolide

Le Linézolide est une Oxazolidinone, une classe relativement récente des antituberculeux. Il a une forte activité bactéricide précoce. Il a démontré son efficacité contre le MT résistant aux médicaments dans un certain nombre d'études in vitro. [20]

Depuis 2006, l'OMS recommande l'utilisation du Linézolide dans le traitement de la TB-MR et dans la TB-UR, le médicament étant désormais inclus dans de nombreux programmes de lutte contre la TB à travers le monde. La posologie usuelle est de 600mg/j à prendre avec ou sans aliments. [21,22]

a.1 Efficacité

Dans une méta-analyse de 23 études menées dans 14 pays et colligeant 507 patients, la proportion regroupée du succès du traitement était de 77,36 % (IC à 95 % = 71,38–82,83 %) avec un taux de conversion des cultures à 88,45 % (IC à 95 % = 83,82–92,38 %). [23]

a.2 Effets indésirables

Plusieurs EI ont été décrits avec le Linézolide :

EI Habituels

- Gastrointestinal : Diarrhée, nausées, vomissements.
- Céphalées.
- Infections : Candidose, particulièrement orale et vaginale.
- Hépatique : augmentation transitoire des enzymes hépatiques, cytolysé
- Pancréatite

EI Sérieux :

- Métabolique : acidose lactique, acidose métabolique.
- Dermatologique : Urticaire, rash ; (rare) ; syndrome Stevens-Johnson et Lyell.
- Hématologique : Myélosuppression (Anémie, thrombopénie, pancytopenie réversible à l'arrêt)
- Neurologique : neuropathie périphérique, convulsions, syndrome sérotoninergique (peu réversibles à l'arrêt)
- Ophthalmique : neuropathie optique.
- Rhabdomyolyse

Dans notre étude, le Linézolide était le plus toxique des nouveaux médicaments de la TB. Parmi 74 patients qui ont reçu ce médicament, 41 EI sont survenus chez 33 patients (44.5%). 8 patients ont présenté 2 EI dûs au Linézolide. Le délai d'apparition de ces EI est en moyenne de 3,4 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 17mois.

12 des 41 EI sont sévères (29.3%) et ont nécessité le retrait du médicament. 3 ont gardé des séquelles : sous forme de paresthésie (2 malades), et de baisse de l'acuité visuelle. Dans la base de données du centre de pharmacovigilance, le Linézolide a été responsable de 60 EI dont 8,3% d'EI graves.

- Dans une méta analyse de 35 études, avec 9178 patients [16], une incidence relativement élevée d'événements indésirables conduisant à un arrêt définitif a été observée avec trois médicaments, Le Linézolide était le plus incriminé (14,1 %)

Dans une revue de la littérature [24], les principaux événements indésirables identifiés étaient la neuropathie et la myélosuppression. Autres effets indésirables mineurs principalement gastro-intestinaux, notamment des nausées et des vomissements, ont été signalés avec une proportion globale minimale de 33,60 % (95 %, IC = 20,41–48,23 %).

Dans l'étude de Condos et al [25], la myélosuppression est survenue dans une proportion plus élevée que la neuropathie, les deux événements indésirables ayant une association significative avec le Linézolide, avec des proportions combinées de 32,93 et 29,92 % respectivement ($p < 0,0001$). Dans la plupart des études, les effets de la myélosuppression et de la neuropathie ont nécessité l'arrêt temporaire ou définitif (15,01 %, $p < 0,0001$) du traitement par le Linézolide. Cependant, chez certains patients, l'incidence de l'anémie sévère a été corrigée par la transfusion sanguine.

Dans une autre méta-analyse, l'incidence de la myélosuppression était significativement liée à la dose ($p < 0,0001$) : les doses plus faibles sont associées à une incidence plus faible. L'incidence de la neuropathie a été rapportée dans toutes les études sauf une. [26,27]

Roongruangpitayakul et al. ont observé des neuropathies optiques réversibles et des neuropathies périphériques irréversibles après l'arrêt du traitement et l'administration d'un supplément de vitamine B. [28]

Une neuropathie irréversible persistante a également été rapportée par deux autres études. D'après les résultats obtenus, la neuropathie n'était pas fortement associée à des doses plus élevées de Linézolide et, à ce titre, une surveillance étroite des patients est nécessaire quelle que soit la dose. Par conséquent, afin d'améliorer la tolérance du régime associant le Linézolide dans la TB MR/UR, une dose élevée combinée (1200 mg par jour) visant une durée plus courte et

une dose plus faible (300-600 mg) ciblée sur une phase continue plus longue peut être utilisée, avec une surveillance étroite des patients pour réaliser les ajustements de dose si nécessaire. [29,30]

a.3 Précautions :

– Administrer avec prudence en cas de troubles hématologiques ou d’hypertension.

– Eviter ou surveiller l’association avec les médicaments sérotoninergiques: antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptyline), inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (par exemple fluoxétine, paroxétine, lithium) (risque de syndrome sérotoninergique).

– Associer de la pyridoxine (vitamine B6) pour prévenir les effets neurotoxiques (enfant : 5 à 10 mg/jour ; adulte : 50 mg/jour).

– Grossesse : à éviter (innocuité non établie), sauf en cas d’indication formelle.

– Allaitement : à éviter (innocuité non établie), sauf en cas d’indication formelle

a.4 Surveillance

- Surveillance clinique, acuité visuelle et vision des couleurs avant et pendant le traitement

- Surveillance étroite hématologique : NFS 1fois par semaine pendant les premiers mois puis 1fois par mois si stable.

- Surveillance étroite neurologique

- Mesure de l’acuité visuelle et de la vision des couleurs

- En cas de cytopénie, de neuropathie, ou de rhabdomyolyse, il faut réduire la posologie.

- Si névrite optique, arrêter le LNZ

a.5 Contre-indications

- Hypersensibilité au Linézolide.
- Inhibiteurs de la Mono-amine oxidase: (phenelzine, isocarboxazid, selegiline, moclobemide) ou dans les 2 semaines qui suivent la prise de ces médicaments.
- Eviter en cas d'hypertension incontrôlée, de phéochromocytome, de tumeur carcinoïde, de thyrotoxicose, de dépression bipolaire, de schizophrénie ou d'états confusionnels aigus
- Eviter les aliments riches en tyramine

b. Délamanide

Il est utilisé à une posologie de 200mg par jour en 2 prises

Les résultats publiés de 39 tests de sensibilité provenant de 744 isolats cliniques provenant de patients naïfs de Délamanide indiquent que le taux de résistance naturelle au Délamanide est très faible (1,3 %). Il est largement métabolisé par l'albumine sérique et, dans une moindre mesure, par les enzymes du cytochrome P450. De plus, il n'inhibe ni n'induit les enzymes P450. [31,32]

b.1 Efficacité

Le Délamanide a démontré une activité dans un essai d'activité bactéricide précoce chez des patients atteints de TB pulmonaire sensible aux médicaments, et a augmenté les taux de conversion des cultures d'expectorations à 2 mois lorsqu'il a été ajouté à un régime de base optimisé chez les patients atteints de

TB-MR, dans une étude clinique mondiale de phase IIB [33]. De plus, des résultats récents en dehors des études cliniques montrent des réponses favorables chez les patients TB hautement résistants, y compris une TB-UR lorsqu'ils sont traités avec des schémas thérapeutiques contenant du Délamanide. [34]

Dans une étude de 28 cas de tuberculose multirésistante (TB-MR) et trois cas de tuberculose ultrarésistante (TB-UR) traités par Délamanide de juillet 2014 à juin 2018 [35]. En moyenne 4,4 antituberculeux sensibles pour les cas de TB-MR et 4,7 pour les cas de TB-UR ont été associés au Délamanide. Dans tous les cas, les cultures d'expectorations étaient négatives.

b.2 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rapportés avec le Délamanide sont :

EI mineurs :

Cutanés : Dermatite, urticaire.

Gastro-intestinaux: nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale

Neurologiques: insomnie, paresthésie, tremblements, vertiges, céphalées

Respiratoires: Hémoptysie

EI Sérieux:

Cardiovasculaires: allongement de l'espace QTc (plus fréquent en cas d'hypoalbuminémie (<2.8 g/dl), prolongation congénitale du QTc, et toute condition ou médicament concomitant qui peut prolonger l'intervalle QTc comme la lévofloxacine, le clofazimine, les macrolides, ritonavir...).

Hématologiques: Anémie, éosinophilie, thrombocytopénie, leucopénie.

Hépatiques: augmentation des enzymes hépatiques.

Métaboliques: Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie

Psychiatriques: Psychose, agitation, anxiété, dépression, asthénie.

Dans notre travail, parmi 27 patients qui ont reçu le Délamanide, 11 EI sont survenus chez 10 patients (37%). Le délai d'apparition est en moyenne de 1,3 mois avec des extrêmes de 7 jours à 3 mois

4 des 11 EI sont sévères (36.3%) qui ont nécessité le retrait. Un patient a gardé une hypoalbuminémie. De même, dans la base de données du centre de pharmacovigilance, le Délamanide a été responsable de 21 EI dont 4,8% sont graves

Un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé avec placebo a été réalisé sur 17 sites dans sept pays (Estonie, Lettonie, Lituanie, Moldavie, Pérou, Philippines et Afrique du Sud) [36]. Il a recruté des adultes atteints de TBMR pour recevoir, soit le Délamanide oral (100 mg deux fois par jour) pendant 2 mois suivi de 200 mg une fois tous les jours pendant 4 mois ou un placebo. 714 patients ont été colligés, dont 511 ont été randomisés (341 [groupe Délamanide] et 170 [groupe placebo]). Elle a montré un bon profil de tolérance dans le groupe Délamanide.

Dans une étude comparative [37], 501 (98,0 %) des 511 patients traités ont présenté au moins un événement indésirable lié au traitement. 136 (26,6 %) des 511 patients ont présenté au moins un événement indésirable grave lié au traitement ; l'incidence était similaire entre les groupes de traitement (89 [26,1%] des 341 patients pour le Délamanide et 47 [27,6 %] des 170 pour le placebo). Les décès dûs aux événements indésirables liés au traitement étaient similaires entre les 2 groupes (15 [4,4 %] sur 341 pour le Délamanide et six [3,5%] sur 170 pour le placebo). Aucun décès n'a été considéré comme lié au Délamanide.

Le traitement par le Délamanide oral était généralement bien toléré chez les patients atteints de TB-MR participant à l'essai 204 [38]. Bien que la majorité (89%) des patients aient présenté au moins un événement indésirable lié au traitement dans l'essai 204, peu de patients (3 %) ont interrompu le traitement en raison de ces événements indésirables.

Enfin, l'incidence des EI graves dans l'essai 204 était de 9,9 % dans le groupe Délamanide 100mg deux fois par jour et de 8,8 % dans le groupe placebo. Dans l'essai 208, des EI graves sont survenus chez 11,7 % des patients traités par le Délamanide. [38]

Dans une étude de 28 cas de TB-MR et 3 cas de TB-UR traités par Délamanide [39], l'électrocardiographie a montré un allongement de l'intervalle QTc de plus de 450 ms dans deux cas (6,4 %), mais ils étaient asymptomatiques, le traitement par Délamanide a donc pu être poursuivi.

La même conclusion sur l'innocuité cardiaque du Délamanide a été rapporté dans d'autres études. [35]

Gler et al. [34] rapportent que l'allongement de l'intervalle QT n'était pas associé à des manifestations cliniques telles que syncope ou arythmie. Il est noté chez 13,1 % des patients traités par 200mg de Délamanide deux fois par jour contre 9,9 % dans le groupe 100mg deux fois par jour et 3,8 % dans le groupe placebo. Une condition concomitante qui pourrait aggraver l'allongement de l'intervalle QT est l'hypokaliémie, qui est souvent associée à l'utilisation de médicaments antituberculeux injectables.

Les preuves suggèrent que l'allongement de l'intervalle QT est étroitement corrélé aux taux du principal métabolite du Délamanide (DM-6705), dont la formation et le métabolisme sont régulés par l'albumine plasmatique et le CYP3A, respectivement. Ce fait attire l'attention sur les patients qui sont, pour différentes raisons, hypoalbuminémiques. [40]

Dans une autre étude [41], 10 % des participants recevant du Délamanide dans l'essai 204 ont présenté un allongement de l'intervalle QT, mais un seul individu a développé un allongement de l'intervalle QT de plus de 500 ms. Il y avait une tendance à plus de palpitations dans le groupe Délamanide, mais des événements cardiaques plus graves n'ont pas été observés. Il est à noter que les cas d'allongement de l'intervalle QT de plus de 60 ms ont été associés à un traitement concomitant à la fluoroquinolone (soit la lévofloxacine, soit l'ofloxacine, car l'utilisation de la moxifloxacine n'était pas autorisée dans l'essai 204). Une analyse plus poussée a montré que le risque d'allongement de l'intervalle QT chez les personnes recevant du Délamanide était fortement associé à l'hypoalbuminémie ; l'albumine inférieure à 2,8 g/dL est donc répertoriée comme une contre-indication au traitement par le Délamanide. [42]

Un autre événement cardiaque indésirable rapporté dans l'essai de Gler était la palpitation. Dans l'essai 204, les seuls événements indésirables cardiaques survenus avec une incidence de plus de 2 % dans les groupes Délamanide 100mg, Délamanide 200mg et placebo étaient des palpitations (8,1, 12,5 et 6,3%, respectivement), ceci peut être favorisé chez les diabétiques. [43]

Dans l'essai 208, 13,1 et 0 % des patients des groupes Délamanide 100 et 200mg ont présenté des palpitations, aucun autre événement indésirable cardiaque n'ayant été signalé chez plus de 2 % des patients. [44]

La majorité de ces événements étaient de gravité légère. Dans l'essai 204, la plupart des événements indésirables cardiaques ont commencé entre le 7^e et le 63^e jour et ont duré de 1 à 62 jours. Il n'y avait pas de modèle cohérent dans le délai d'apparition ou la durée des palpitations. La plupart des patients souffrant de palpitations avaient des comorbidités préexistantes et/ou recevaient des médicaments concomitants qui avaient un rôle causal possible. [45-46-47]

Gler et al. ont également rapporté d'autres effets indésirables du Délamanide, mais tous étaient des événements légers ou modérés avec une résolution spontanée tels que nausées, vomissements, insomnie et douleurs abdominales hautes. L'aspect pertinent est qu'aucun nouvel événement indésirable cliniquement significatif n'a été observé lorsque le traitement par le Délamanide a été prolongé. [48-49]

Dans une autre étude, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées (38 %), les vomissements (33 %) et les étourdissements (30 %). D'autres effets indésirables notables comprenaient l'insomnie, les douleurs abdominales hautes, les tremblements, les paresthésies et l'anxiété.¹³

D'autres événements indésirables graves ont été notés : l'hémoptysie, l'anémie et les troubles psychotiques. [50-51-52-53]

74 patients des essais 204 et 208 ont présenté des événements indésirables graves, dont la majorité sont survenus 4 mois après le début du Délamanide. La nature et la fréquence des anomalies biochimiques étaient généralement similaires dans le groupe Délamanide et le groupe placebo dans l'essai 204. Le seul événement de ce type qui a été considéré comme cliniquement significatif et qui s'est produit avec une incidence numériquement plus élevée dans le groupe Délamanide que dans le groupe placebo était l'hyperuricémie (26,1

contre 22,9 %). Des taux sériques élevés de cortisol (26 Ig/dL) ont été observés chez 36,0 % des patients recevant 100 mg de Délamanide deux fois par jour et 29,4 % des patients recevant le placebo. L'anomalie chimique potentiellement liée au médicament la plus fréquemment rapportée était l'hypokaliémie, qui s'est produite chez 2,5 % des patients recevant le Délamanide et 1,9 % des patients recevant le placebo. [38]

b.3 Surveillance

ECG: Avant le début et mensuellement durant tout le traitement.

- Arrêter le Délamanide si QT prolongé (QTc > 500 ms (confirmé par ECG répétés) ou arythmie ventriculaire cliniquement significative

- Si QTc >450ms chez l'homme, ou >470 chez la femme: Surveiller ECG plus fréquemment pour confirmer le retour du QTc à la normale (2 fois par semaine).

- En cas de syncope obtenir un ECG pour détecter une prolongation du QT.

- **Urée, calcium, magnésium:** Initial et si QT prolongé.

- **Albumine:** initial et 1 fois par mois durant tout le traitement.

Si albumine < 28g/L (2.8 g/dL) : ne pas commencer le traitement ou le continuer si déjà initié.

Si albumine entre 28 à 34 g/L (2.8 à 3.4 g/dL): augmenter la fréquence du monitoring par l'ECG.

b.4 Contre-indications

CI absolues:

- Hypersensibilité à la substance active ou aux excipients
- Albumine sérique < 2.8 g/dL
- Risque élevé de complications cardiaques : QT >500 ms ; ATC de torsade de pointes ou d'arythmies ventriculaires ou de coronaropathie sévère
- **Inducteurs du CYP3A** (carbamazépine,).

CI relatives:

- Age < 18 ans
- Grossesse; allaitement

c. Bédaquiline

La Bédaquiline est une daiaryl- quinoleine qui a une activité bactéricide et stérilisante contre le MT. Elle a une demi-vie très longue (environ 5 mois).

La posologie préconisée est de 400mg par jour pendant les deux premières semaines puis 200 mg 3jours/7 pendant 22 semaines

c.1 Efficacité

La Bédaquiline réduit le délai médian de conversion des cultures, par rapport au placebo, de 125 jours à 83 jours (OR dans le groupe Bédaquiline, 2,44 ; IC à 95 %, 1,57 à 3,80) et a augmenté le taux de conversion des cultures à 24 semaines (79 % contre 58 %, P = 0,008) et à 120 semaines (62 % contre 44 %, P = 0,04). [54]

Dans une étude comparative, 486 événements indésirables ont été rapportés par 143/204 (70,1%) patients du groupe non-Bdq. 78/204 (38,2 %) patients ont eu au moins un médicament arrêté en raison d'événements indésirables (grade ≥ 3) pendant le traitement. Seuls 10/78 (12,8%) patients dont les médicaments ont été retirés ont obtenu une évolution favorable. 226 événements indésirables ont été rapportés par 65/68 (95,6 %) patients du groupe Bdq. Plus de patients dans ce groupe, 40/68 (58,8%), ont eu au moins un médicament retiré ($p=0,005$), et 23/40 (57,5 %) d'entre eux ont obtenu une évolution favorable. Aucun des patients n'a eu de Bdq retiré du régime de traitement, bien que 7/68 (10,3 %) aient eu un intervalle QT prolongé dans les 450-470 ms. 5 (71,4%) de ces 7 patients ont obtenu une évolution favorable, 1 (14,3%) a été perdu de vue et 1 (14,3%) est décédé. Le patient décédé a obtenu une conversion de culture après 41 jours de traitement au Bdq mais est revenu 61 jours plus tard et n'a jamais atteint une autre conversion jusqu'à sa mort ; ce patient a pris Bdq pendant 170 jours. [26]

c.2 Effets indésirables

Les plus fréquents sont représentés par les atteintes du système nerveux, et les atteintes gastro-intestinales.

- Céphalées, vertiges
- Sécheresse de la bouche
- Diarrhée, Nausées, vomissements
- Fatigue,
- Hyperuricémie
- Erythème, acné

- Hypoacousie
- Douleur des extrémités, douleur thoracique, arthralgies
- Hémoptysie
- Allongement de l'espace QT
- Hépatotoxicité

Des études *in vitro* ont prouvé que l'induction de la phospholipidose cellulaire est responsable du développement d'effets indésirables tels que l'allongement de l'intervalle QT, l'hépatotoxicité et la myopathie. Cependant, les concentrations de Bédaciline obtenues dans les études *in vivo* n'ont pas produit de tels effets indésirables, même au niveau de clairance maximal. [55]

Dans notre travail, la Bédaciline a démontré un bon profil de tolérance avec seulement un EI chez 27 patients qui ont reçu ce médicament, il s'agit d'une hypoalbuminémie déclarée le 1^{er} mois de traitement spontanément résolutive. La même tendance est observée dans la base de données de la pharmacovigilance avec seulement 5 EI notifiés sans aucun EI grave.

En effet, dans la méta analyse de 35 études, avec 9178 patients [16], les médicaments à faible risque de survenue d'événements indésirables entraînant un arrêt définitif comprenaient la lévofloxacine (1,3 % [95 % IC 0,3–5,0]), la moxifloxacine (2,9 % [1,6 –5,0]), la Bédaciline (1,7% [0,7–4,2]) et la clofazimine (1,6% [0,5–5,3]).

Dans un échantillon regroupé de sujets traités par la Bédaciline seule [56], des EI ont été rapportés chez 60,3 % des sujets et le plus souvent liés à des troubles du système nerveux (24,3 %) et des troubles gastro-intestinaux (16,9%). Au sein de ces classes, l'EI le plus fréquent était la céphalée (18,0 %). Nausées, arthralgies, hémoptysie, douleurs thoraciques, anorexie et une éruption cutanée

sont d'autres EI courants (par ordre décroissant de fréquence) rapportés au cours du traitement par la Bédaquiline. Ce médicament peut également entraîner l'élévation des transaminases hépatiques.

Diacon et al. ont rapporté des événements indésirables, tels que nausées, arthralgies, vomissements, maux de tête, hyperuricémie et hémoptysie, qui étaient de gravité légère à modérée.

Dans leurs rapports de cas, Tiberi et al. [57] ont rapporté une anorexie et une dépression chez un patient et une anxiété généralisée, une surdité et une diarrhée chez l'autre patient, symptômes qui n'ont pas empêché la poursuite du traitement.

Dans l'étude de J. Jones [58], 35 effets indésirables suspectés ont été rapportés chez 32 patients, dont 13 décès. Il y a eu 30 effets indésirables confirmés, dont 23 ont été classés comme « possibles » et sept comme « probables ». La Bédaquiline a été impliquée dans 22 effets indésirables confirmés chez 22 patients. L'effet indésirable confirmé le plus fréquent chez les patients recevant de la Bédaquiline était l'allongement de l'intervalle QT (8 cas, dont 7 graves). Une arythmie fatale a été suspectée dans 4 morts subites. Ces 4 patients prenaient tous la Bédaquiline avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT. Il y a eu 8 effets indésirables non associés à la Bédaquiline, dont 7 ont contribué à des décès ;

De ce fait, l'EI le plus important qui doit être particulièrement pris en compte est l'allongement de l'intervalle QT, [59] qui était complètement réversible dans les 60 semaines suivant la fin du traitement. [60]

Il est important de noter que l'essai 208 a signalé 10 décès dans les groupes Bédaquiline, contre 2 décès dans le groupe témoin. Bien que ces événements n'aient pas été directement liés aux nouveaux médicaments, cette information ne doit pas être ignorée. [61]

Durant tout le programme de développement clinique de la Bédaquiline, 30 décès ont été enregistrés dans les groupes traités contre 6 dans les groupes placebo. Pour cette raison, la FDA américaine a placé un avertissement de type boîte noire sur la Bédaquiline, mettant en garde contre son utilisation en raison des taux considérablement accrus de décès inexplicables. [62-63]

Dans une étude des EI cardiaques des antituberculeux [64], 17 patients sur 658 (2,6 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTcF (correction de Fridericia) ≥ 500 msec. Parmi eux, 16 ont reçu de la Bédaquiline (6 avec des EI graves et 10 avec des EI mineurs, dont 2 avec du Délamanide co-administré). Dans un seul cas, traité par Délamanide seul, un EI grave a été rapporté et attribué à la moxifloxacine. Un allongement de l'intervalle QTcF provoquant des EI cardiologiques graves a été rapporté par 8 patients seulement ; le médicament responsable était la Bédaquiline chez 4 patients, la clofazimine chez 2 patients, la moxifloxacine et le PAS chez un patient, tandis que chez un autre patient, il était dû à un médicament non antituberculeux (amitriptyline, données non présentées). Aucun décès n'a été enregistré.

Parmi ceux qui ont reçu de la Bédaquiline, le médicament n'a été arrêté que chez 2 patients rapportant des EI graves (2/577, 0,35%), tandis que chez 2 patients, le QT s'est normalisé après l'interruption de l'administration concomitante de clofazimine. Tous les EI graves liés à l'intervalle QT ont été résolus/ se résolvent. Un seul patient a présenté un EI mineur lié à un

allongement de l'intervalle QTcF nécessitant l'arrêt du médicament (moxifloxacine remplacée par la lévofloxacine).

Dans l'ensemble, 32 patients ont présenté des EI mineurs liés à un allongement de l'intervalle QT, la majorité dus à la Bédaquiline (28, 87,5%) et aux fluoroquinolones (3, 9,3%). Un seul patient a arrêté le Délémanide après avoir présenté un EI grave (arythmie ventriculaire bigéminée apparaissant 4 jours après le début du traitement).

Dans un essai contrôlé randomisé de phase 2 [65], les participants atteints de TB-MR randomisés dans les bras Bédaquiline ont présenté un taux plus élevé d'élévation de l'ALAT à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale et un allongement modéré de l'intervalle QTcF (augmentation moyenne d'environ 12ms de plus que dans le bras placebo). L'arrêt de la Bédaquiline en raison d'un allongement sévère de l'intervalle QT est rare. La Bédaquiline a peut-être été impliquée dans quelques décès. Dans deux études observationnelles, l'ajout de Bédaquiline aux schémas thérapeutiques a été associé à une mortalité significativement réduite, contrairement à la mortalité plus élevée observée dans le bras Bédaquiline dans l'essai randomisé de phase 2. [31-66-67]

c.3 Précautions

- Tenir compte des interactions médicamenteuses
- Surveillance cardiaque et hépatique régulière (1fois/mois) : ECG, bilan hépatique
- Surveillance hépatique : bilan hépatique
- Bilan initial puis tous les mois : calcémie, kaliémie, magnésémie
- Arrêter le traitement si arythmies ventriculaires sévères ou $QT > 500ms$

d. Association des nouveaux antituberculeux

L'association Bédaquiline et Délamanide a été longtemps déconseillée notamment en raison des effets cardiaques. Cette contre-indication a été dernièrement levée par l'OMS. [68]

En effet, une cohorte a été réalisée concernant 28 patients [69] d'Arménie, d'Inde et d'Afrique du Sud qui ont initié des régimes contenant la combinaison de Bédaquiline et de Délamanide de janvier à août 2016, pour le traitement de la TBMR. La durée médiane du traitement combiné était de 12 mois. 17 (61%) des 28 patients ont reçu l'association pendant plus de 6 mois. Au total, il y a eu 26 événements indésirables graves rencontrés par dix (36 %) patients et une incidence globale de 6,22 EI graves pour 100 mois de traitement. Un cas d'allongement de QT corrigé supérieur à 500 ms au mois 7 a été signalé. Ces données soutiennent la sécurité de l'utilisation de la Bédaquiline et du Délamanide en association, avec un profil de cardiotoxicité rassurant et relativement peu d'EI graves directement attribués à l'association. [70-71]

L'association Bédaquiline- Linézolide a été utilisé dans l'étude NIX-TB [72], un total de 62 patients (57 %) ont présenté des événements indésirables de grade 3 ou plus qui se sont produits ou se sont aggravés pendant le traitement ; le pourcentage de patients présentant un tel événement ne différait pas substantiellement selon le statut VIH.

Pendant le traitement, 88 patients (81 %) ont présenté une neuropathie périphérique ; dans la majorité des cas, les symptômes étaient légers à modérés. Parmi les patients dont le score moyen sur l'échelle de dépistage de la neuropathie périphérique brève indiquait une neuropathie modérée à sévère, le délai médian avant un retour à un score indiquant une neuropathie nulle ou

légère était de 3 mois. Les résultats étaient similaires, et pour les patients qui ont initialement reçu du Linézolide à 600 mg deux fois par jour et ceux qui ont reçu du Linézolide à 1200 mg par jour. Une névrite optique s'est développée chez 2 patients, qui s'est résolue à l'arrêt du Linézolide.

Les troubles hématologiques et du système lymphatique étaient les deuxièmes événements indésirables les plus fréquents survenus ou aggravés au cours du traitement : une myélosuppression est survenue chez 52 patients (48%); 40 de ces patients (37 % de la population étudiée) souffraient d'anémie, dont 7 avaient une baisse de l'hémoglobine à moins de 8,0 g par décilitre. Chez la majorité des patients présentant cet événement, il s'est produit au cours des 2 premiers mois de traitement, avec des résultats similaires observés chez les patients co-infectés et non infectés par le VIH et chez les patients ayant reçu différentes doses initiales de Linézolide.

Des augmentations des aminotransférases se sont produites chez 17 patients; 12 avaient une élévation de l'alanine aminotransférase (ALT) et 11 une élévation de l'aspartate aminotransférase (AST) à un niveau supérieur à 3 fois la limite supérieure de la plage normale. Deux de ces patients présentaient des élévations de l'ALAT et de l'ASAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la plage normale, ainsi que des élévations de la bilirubine directes et totales à plus de 2 fois la limite supérieure de la plage normale. Dans les deux cas, le régime de l'étude a été interrompu. Huit patients ont eu une interruption du régime pour des événements indésirables hépatiques, mais tous ont repris et terminé les 26 semaines complètes de traitement. L'augmentation moyenne maximale de l'intervalle QT, évaluée avec la formule de Fridericia, était de 10 ms à la semaine 16 ; aucun patient n'a eu une augmentation de plus de 480 ms. Tous les patients survivants ont terminé 26 semaines de traitement (y compris deux qui ont prolongé jusqu'à 39 semaines). [67]

Un seul de ces patients a eu une interruption de traitement plus longue que les 35 jours consécutifs autorisés, et aucun n'a vu le traitement définitivement arrêté. La plupart des patients ont eu une réduction de la dose ou une interruption du Linézolide pendant le traitement. Au total, 37 patients (34 %) ont terminé 26 semaines de traitement par Linézolide sans aucune interruption, bien qu'ils aient pu avoir une réduction de dose, et 16 (15 %) ont terminé 26 semaines à une dose quotidienne totale de 1200 mg de Linézolide sans interruption ou des réductions de dose.

6. Prévention des effets indésirables des nouveaux antituberculeux

Certains EI sont prévisibles et donc évitables en adoptant certaines mesures :

- Eduquer et informer le malade sur les signes évocateurs de ces EI
- Bilan pré-thérapeutique (biologie, ECG..)
- Examens de suivi standardisés
- Recherche active des EI
- Supervision de la prise des médicaments
- Certains facteurs de risque doivent être systématiquement recherchés et éventuellement traités pour minimiser ou éviter au maximum la survenue d'EI :
 - o Comorbidités
 - o Immunodépression
 - o Grossesse, allaitement
 - o Habitudes toxiques
 - o Durée de traitement, dose cumulative
 - o Interactions médicamenteuses



Conclusion



L'arsenal thérapeutique de la tuberculose s'est enrichi ces 15 dernières années par la découverte et la mise sur le marché de 4 nouveaux antituberculeux qui sont le Linézolide, la Bédaquiline, le Délamanide et le Petromanide. Les trois premiers sont disponibles au Maroc

Les effets indésirables posent un problème par leur fréquence -en particulier dans la tuberculose résistante, dont la durée de traitement est généralement longue- et parfois, par leur gravité qui met en jeu le pronostic vital et même fonctionnel. Ils peuvent favoriser les abandons et la prise irrégulière du traitement, avec risque d'échecs, de rechutes et de résistances.

Notre étude a mis en évidence que le Linézolide est le plus toxique (44.5% des patients ont fait au moins un EI). 12 des 41 EI sont sévères (29.3%) et ont nécessité le retrait du médicament. 4 ont gardé des séquelles sous forme de paresthésie (2 malades), de névrite optique et de bicytopénie.

Par contre, le Délamanide et encore plus la Bédaquiline, présentent un bon profil de tolérance. La Bédaquiline n'a entraîné aucune interruption de traitement, quant au Délamanide, il a été retiré 4 fois.

L'analyse multivariée et univariée n'a permis de déceler qu'un seul facteur de risque associé à ces effets indésirables, en l'occurrence l'anémie.

De ce fait, une pharmacovigilance active est indispensable dans tout traitement antituberculeux afin de :

- Diminuer les conséquences et le coût des effets indésirables des médicaments.
- Réduire les échecs et les résistances aux traitements.

- Améliorer la pratique clinique.
- Promouvoir l'usage rationnel des médicaments.
- Assurer une meilleure confiance du public dans les programmes de santé.

Enfin, une étude prospective, plus large et multicentrique est souhaitable pour tirer plus de conclusions concernant la fréquence de ces effets indésirables et leurs facteurs de risque.



Résumés



Résumé

Titre: Effets indésirables des nouveaux antituberculeux. A propos de 87 cas

Auteur: Ihssane Bourkadi

Mots clés: Tuberculose multirésistante- Effets indésirables- Linézolide- Bédaquiline- Délamanide

La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde.

Les nouveaux médicaments antituberculeux sont surtout utilisés dans la tuberculose pharmacorésistante.

L'objectif de notre étude est d'étudier 3 nouveaux médicaments disponibles au Maroc, pour tirer des conclusions quant à leur sécurité d'emploi et les facteurs prédisposants aux EI.

C'est une étude rétrospective à visée descriptive. La population cible est constituée de tous les patients atteints de tuberculose résistante colligés au service de pneumophtisiologie de l'Hôpital Moulay Youssef de Rabat entre le 1^{er} Mai 2017 et le 31 Décembre 2020, ainsi que la base de données du centre national de pharmacovigilance.

Les données recueillies ont été analysées sur le logiciel statistique «Spss».

87 patients inclus dont 54 ont présenté au moins 1 EI.

116 EI au total, dont 52 pour Linézolide, Bédaquiline et Délamanide, et 16 sévères.

Les 3 EI les plus fréquents sont l'anémie, les nausées et vomissements et l'hypoalbuminémie.

Le Linézolide est responsable de 41 EI, 12 retraits du médicament et 4 séquelles.

Le Délamanide est responsable de 11 EI, et 4 retraits du médicament.

La Bédaquiline est responsable d'un EI non sévère.

Plusieurs facteurs de risque des EI ont été étudiés; seule l'anémie a été statistiquement significative.

On conclue que le Linézolide est le nouveau antituberculeux le plus toxique en terme de fréquence et de gravité, avec un bon profil de tolérance de la délamanide et la bédaquiline, d'où la nécessité d'une surveillance rapprochée, en particulier des patients sous linézolide. D'autres études plus larges sont nécessaires pour confirmer ces résultats, et éventuellement identifier les facteurs de risque.

Abstract

Title: Side effects of new anti-tuberculosis drugs. About 87 cases

Author : Ihssane Bourkadi

Keywords : Multidrug-resistant tuberculosis - Side effects - Linezolid - Bedaquiline - Delamanid

Tuberculosis is one of the top 10 causes of death in the world.

The new drugs are mainly used in drug-resistant tuberculosis.

The objective of our investigation is to study 3 new drugs available in Morocco, to draw conclusions about the safety of their use and the predisposing factors to side effects.

It's a retrospective descriptive study. The target population consists of all the patients with drug-resistant tuberculosis collected in the pneumophthisiology department of the Moulay Youssef Hospital in Rabat between May 1, 2017 and December 31, 2020, as well as the database of the national pharmacovigilance center.

The data collected were analyzed on the "Spss" statistical software.

87 patients included, 54 of whom presented at least 1 side effect (SE).

116 SE in total, including 52 for Linezolid, Bedaquiline and Delamanid, and 16 severe SE.

The 3 most common SE are anemia, nausea and vomiting and hypoalbuminemia.

Linezolid is responsible for 41 SE, 12 drug withdrawals and 4 sequelae.

Delamanid is responsible for 11 SE, and 4 drug withdrawals.

Bedaquiline is responsible for a mild SE.

Several risk factors for SE have been studied; Only anemia was statistically significant.

It is concluded that linezolid is the most toxic new anti-tuberculosis drug in terms of frequency and severity, with a good tolerance profile of delamanid and bedaquiline, hence the need for close monitoring, in particular of patients on linezolid. Further, larger studies are needed to confirm the results, and possibly identify risk factors.

ملخص

العنوان: الأعراض الجانبية للأدوية الجديدة المضادة للسل. بخصوص 87 حالة

الكاتب : احسان البورقادي

الكلمات الأساسية : السل المقاوم للأدوية المتعددة – الأعراض الجانبية - لينزوليد - بيداكيلين - ديلامانيد

يعد السل من أحد أهم 10 أسباب للوفاة في العالم.

وافقت منظمة الصحة العالمية على 4 عقاقير جديدة خلال العقد الماضي، وهي تستخدم بشكل رئيسي في مرض السل المقاوم للأدوية.

الهدف من دراستنا هو دراسة 3 عقاقير جديدة متوفرة في المغرب، لاستخلاص استنتاجات حول سلامة استخدامها والعوامل المؤهبة للأعراض الجانبية.

انها دراسة وصفية بأثر رجعي. تتكون المجموعة المستهدفة من جميع مرضى السل المقاوم للأدوية الذين تم تتبعهم في قسم أمراض الرئة في مستشفى مولاي يوسف بالرباط بين 1 مايو 2017 و 31 ديسمبر 2020، بالإضافة إلى قاعدة بيانات المركز الوطني لليقظة الدوائية.

تم تحليل البيانات التي تم جمعها على البرنامج الإحصائي "sspS".

وشملت الدراسة 87 مريضا، 54 منهم عرضت على الأقل لمرض جانبي واحد.

العدد الإجمالي للأعراض الجانبية هو 116، بما في ذلك 52 للينزوليد، بيداكيلين وديلامانيد ، و 16 عرضا خطيرا.

الثلاثة الأكثر شيوعا هي فقر الدم، والغثيان و التقيء، ونقص الألبومين في الدم.

و يعد اللينزوليد مسؤولا عن 41 عرضا و 12 توقيفا للدواء و 4 مخلفات.

أما الديلامانيد فهو مسؤول عن 11 عرضا، وعن توقيف الدواء 4مرات.

و البيداكيلين مسؤول عن عرض جانبي غير خطير.

تمت دراسة العديد من عوامل الخطورة للإصابة بالأعراض الجانبية ؛ فقر الدم وحده ذو دلالة إحصائية.

نستنتج أن اللينزوليد هو أكثر الأدوية الجديدة سمية من حيث التردد والخطورة، مع خصائص تحمل جيدة للديلامانيد والبيداكيلين ، ومن ثم الحاجة إلى المراقبة الدقيقة ، لا سيما المرضى المتداون باللينزوليد، و الحاجة لدراسات أوسع لتأكيد النتائج، و ربما تحديد عوامل الخطر.



Annexes



FICHE D'EXPLOITATION

1- Informations relatives au patient :

Age :	Sexe :	N° dossier :
Poids :	Origine :	
Tabac :	OUI NON	Paquet Année :
Alcool :	OUI NON	
Autres intoxications :	OUI NON	laquelle :
<u>Antécédents :</u>		
Diabète :	OUI NON	depuis : type 1 type2
HTA :	OUI NON	depuis :
HIV:	OUI NON	depuis :
Allergie médicamenteuse :	OUI NON	Lequel :
Autres:	OUI NON	lequel : Depuis :
Grossesse et allaitement :		

2- Motif d'hospitalisation :

- **Initiation de traitement :**
- **Gravité de l'atteinte :**
- **Effet indésirable :**

3- Tuberculose actuelle :

- | | | | |
|-----------------------------|----------------|--------------|----------------|
| - Nouveau cas | Rechute | Echec | Abandon |
| - Localisation : | Pulmonaire | unilatérale | bilatérale |
| - Extra-pulmonaire : | OUI NON | laquelle | |

4- Informations relatives au traitement :

- **Médicaments utilisés avec le dosage de chacun :**
- **Traitement adjuvent :**
- **Début de traitement :**
- **Date d'apparition de l'effet indésirable :**
- **Type de l'effet indésirable :**
- **Bilan biologique :**
- **Anomalies de la NFS :**
- **Transaminases : Urée : Créatinine : Clearance de la créatinine :**

5- Effets indésirables :

Catégorie	Type	Caractéristiques	Médicament suspecté	CAT	Imputabilité I ou E
Digestifs	Nausée				
	Vomissements				
	Douleurs abdominales				
	Diarrhée				
	Pancréatite				
Hépatotoxicité					
Dermatologiques	Rash maculo-papuleux				
	Prurit				
	Photosensibilité				
	Urticaire				
	Réactions systémiques				
Neurologiques	Neuropathies périphériques				
	Névrite optique rétrobulbaire				
	Convulsions				
	Céphalées				
Troubles psychiatriques					
Néphrotoxicité					
Hématologiques	Thrombocytose				
	Anémie				
	Thrombocytopénie				
Cardiaques	Prolongement de l'espace QTc				
Métaboliques	Hypoglycémie et hyperglycémie				
	Acidose lactique				
Autres	Goût métallique				
	Gynécomastie				
	Alopécie				
	Mycose superf des OGE				

6- **Informations relatives à l'évolution de l'effet indésirable :**

- **Durée de récupération après l'arrêt**
- **Qualité de récupération**
- **CAT : Reprise du même régime**
- **Retrait du médicament incriminé**
- **Changement du médicament incriminé : OUI NON par quoi :**
- **Changement du régime thérapeutique**

7- **Evolution :**

- **Amélioration**
- **Persistance de séquelles : OUI NON lequel**
- **Décès : OUI NON Cause :**



Références



- [1] OMS, Organisation Mondiale de la Santé. Tuberculose [en ligne]. 2018 [cité le 9 octobre 2019]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr> © World Health Organization 2020 Some rights reserved.
- [2] Ministère de la santé, Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies 2020
- [3] Pezzella, A. T. (2019). History of Pulmonary Tuberculosis. *Thoracic Surgery Clinics*, 29(1), 1–17. doi:10.1016/j.thorsurg.2018.09.002
- [4] Ministère de la santé. Centre National de Pharmacovigilance. 2020
- [5] World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1061087/retrieve>.
- [6] HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-previously-pretomanid-fgk>
- [7] Organisation mondiale de la santé , Patient Safety Curriculum Guide – Multi-professionnal, 2011 Edition © disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44641>
- [8] Rajendra Prasad, Abhijeet Singh, Nikhil Gupta. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian Journal of Tuberculosis* Volume 66, Issue 4, October 2019, Pages 520-532

- [9] Ministère de la solidarité et de la santé . La pharmacovigilance publié le 13.06.16 mise à jour 27.09.16. disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
- [10] DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017 U.S. disponible sur https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
- [11] Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) Nord Pas de Calais. Méthode française d'imputabilité médicamenteuse, dite méthode Bégaud Dernière modification : 2017-05-11 disponible sur : <https://pharmacovigilance-npdc.fr/enseignement-formation-pharmacologie/imputabilite-medicamenteuse-begaud/>
- [12] Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Therapie*. 1978 Jun;33(3):373–81. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Therapie*. 1985 Apr;40(2):111–8.
- [13] Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc Dr. Benjelloun Rajae MÉTHODE D'IMPUTABILITÉ FRANÇAISE Cours Francophone Inter pays de Pharmacovigilance Disponible sur https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/2imputabilitefr.pdf

- [14] Arshad Javaid , Mazhar Ali Khan , Faheem Jan , Mifra Rauf , Mir Azam Khan , Anila Basit , Sumaira Mehreen . Occurrence of adverse events in patient receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Pakistan. *Tuberk Toraks*,2018 Mar;66(1):16-25. doi: 10.5578/tt.64054.
- [15] Ahmad, N., Javaid, A., Syed Sulaiman, S. A., Afridi, A. K., Zainab, & Khan, A. H. (2016). Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients. *American Journal of Therapeutics*, 1. doi:10.1097/mjt.0000000000000421 Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938643/>
- [16] Wu, S., Zhang, Y., Sun, F., Chen, M., Zhou, L., Wang, N., & Zhan, S. (2016). Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *American Journal of Therapeutics*, 23(2), e521–e530. doi:10.1097/01.mjt.0000433951.09030.5a
- [17] Sergey E. Borisov, Edvardas Danila, Andrey O Maryandyshev, Margareth Dalcolmo. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: First global report. October 2019 *European Respiratory Journal* 54(6):1901522 DOI:10.1183/13993003.01522-2019
- [18] Resende, L. S. O., & Santos-Neto, E. T. dos. (2015). Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41(1), 77–89. doi:10.1590/s1806-37132015000100010

- [19] Ahmad, N., Javaid, A., Syed Sulaiman, S. A., Afridi, A. K., Zainab, & Khan, A. H. (2016). Occurrence, Management, and Risk Factors for Adverse Drug Reactions in Multidrug Resistant Tuberculosis Patients. *American Journal of Therapeutics*, 1. doi:10.1097/mjt.0000000000000421
- [20] Caie Yang, Hong Lei, Di Wang, Xianghong Meng, Jufang He, Aihua Tong, Lei Zhu, Ying Jiang, Mei Dong. In vitro activity of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, including multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains from Beijing, China. *Jpn J Infect Dis* . 2012;65(3):240-2. doi: 10.7883/yoken.65.240.PMID: 22627306
- [21] Global tuberculosis report 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08) Geneva, World Health Organization. 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [22] Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. (WHO/HTM/TB/2014.11). Geneva, World Health Organization. 2014.
- [23] Akosua Adom Agyeman and Richard Ofori-Asenso. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis Agyeman and Ofori-Asenso *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2016) 15:41 DOI 10.1186/s12941-016-0156-y

- [24] Zhiyi Lan, Nafees Ahmad, Parvaneh Baghaei, Linda Barkane, Andrea Benedetti, Sarah K Brode, James C M Brust, Jonathon R Campbell, Vicky Wai Lai Chang, Dennis Falzon, Lorenzo Guglielmetti, Petros Isaakidis, Russell R Kempker, Maia Kipiani, Liga Kuksa, Christoph Lange, Rafael Laniado-Laborín, Payam Nahid, Denise Rodrigues, Rupak Singla, Zarir F Udwadia, Dick Menzies, and The Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2020 Published Online March 16, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30047-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30047-3) See Online/Comment [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30038-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30038-2)
- [25] Condos R, Hadgiangelis N, Leibert E, Jacquette G, Harkin T, Rom WN. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drugresistant tuberculosis. *Chest*. 2008;134(1):187–92.
- [26] Olayanju, O., Limberis, J., Esmail, A., Oelofse, S., Gina, P., Pietersen, E., ... Dheda, K. (2018). Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *European Respiratory Journal*, 51(5), 1800544. doi:10.1183/13993003.00544-2018
- [27] Agyeman, A. A., & Ofori-Asenso, R. (2016). Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1). doi:10.1186/s12941-016-0156-y

- [28] Roongruangpitayakul C, Chuchottaworn C. Outcomes of MDR/XDR-TB patients treated with linezolid: experience in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(10):1273–82.
- [29] Von Der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. *J Infect.* 2006;52(2):92–6.
- [30] Udwardia ZF, Sen T, Moharil G. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective. *Eur Respir J.* 2010;35:936–8.
- [31] Lynch, J., & Szumowski, J. (2015). Profile of delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Drug Design, Development and Therapy*, 677. doi:10.2147/dddt.s60923
- [32] Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, Ohguro K, Yoshitake M, Gupta R, Geiter L, Hafkin J, Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), *Tuberculosis* (2018), doi: 10.1016/j.tube.2018.04.008
- [33] Chang, K.-C., Leung, E. C.-C., Law, W.-S., Leung, W.-M., Tai, L.-B., Lee, S.-N., ... Leung, C.-C. (2018). Early experience with delamanid-containing regimens in the treatment of complicated multidrug-resistant tuberculosis in Hong Kong. *European Respiratory Journal*, 51(6), 1800159. doi:10.1183/13993003.00159-2018

- [34] Guglielmetti, L., Jaspard, M., Le Dû, D., Lachâtre, M., Marigot-Outtandy, D., Bernard, C., ... Fréchet-Jachym, M. (2016). Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 49(3), 1601799. doi:10.1183/13993003.01799-2016
- [35] Okumura, M., Yoshiyama, T., Ogata, H., Kurashima, A., Yoshimori, K., Ohta, K., & Kudoh, S. (2019). Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with delamanid based on Japanese guideline recommendations. *Respiratory Investigation*. doi:10.1016/j.resinv.2019.10.007
- [36] Von Groote-Bidlingmaier, F., Patientia, R., Sanchez, E., Balanag, V., Ticona, E., Segura, P., ... Gupta, R. (2019). Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. doi:10.1016/s2213-2600(18)30426-0
- [37] L. KUKSA ET AL. Final treatment outcomes of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. <https://doi.org/10.1183/13993003.01105-2017> *Eur Respir J* 2017; 50: 1701105

- [38] European Medicines Agency. Delamanid (Delyba): summary of product characteristics. 2014. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428126881/anx_126881_en.pdf. Accessed 7 Nov 2014.
- [39] Von Groote-Bidlingmaier, F., Patientia, R., Sanchez, E., Balanag, V., Ticona, E., Segura, P., ... Gupta, R. (2019). Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. doi:10.1016/s2213-2600(18)30426-0
- [40] Shin S, Furin J, Alcántara F, et al. Hypokalemia among patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Chest* 2004;125:974-80. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society
- [41] Delamanid Coadministered with Antiretroviral Drugs or Antituberculosis Drugs Shows No Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Healthy Subjects Suresh Mallikaarjun, Charles Wells,* Carolyn Petersen,* Anne Paccaly,* Susan E. Shoaf, Shiva Patil,* Lawrence Geiter Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc., Princeton, New Jersey, USA
- [42] European Medicines Agency. Delamanid (Delyba): summary of product characteristics. 2014. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140428126881/anx_126881_en.pdf. Accessed 7 Nov 2014.

- [43] Hu, M., Zheng, C., & Gao, F. (2016). Use of bedaquiline and delamanid in diabetes patients: clinical and pharmacological considerations. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 10, 3983–3994. doi:10.2147/dddt.s121630
- [44] European Medicines Agency. Delamanid assessment report. 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human_med_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed 7 Nov 2014.
- [45] Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1393–400.
- [46] Blair, H. A., & Scott, L. J. (2014). Delamanid: A Review of Its Use in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Drugs*, 75(1), 91–100. doi:10.1007/s40265-014-0331-4
- [47] Kempker, R. R., Mikiashvili, L., Zhao, Y., Benkeser, D., Barbakadze, K., Bablishvili, N., ... Kipiani, M. (2019). Clinical Outcomes among Patients with Drug-resistant Tuberculosis receiving Bedaquiline or Delamanid Containing Regimens. *Clinical Infectious Diseases*. doi:10.1093/cid/ciz1107
- [48] Gler, M. T., Skripconoka, V., Sanchez-Garavito, E., Xiao, H., Cabrera-Rivero, J. L., Vargas-Vasquez, D. E., ... Wells, C. D. (2012). Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 366(23), 2151–2160. doi:10.1056/nejmoa1112433

- [49] S. Esposito et al. 6 Avis d'experts. *Pharmacother.* (2015) 16(15)
Téléchargé par [Emory University] à 03:06 26 août 2015
- [50] Migliori, G., Pontali, E., Sotgiu, G., Centis, R., D'Ambrosio, L., Tiberi, S., ... Esposito, S. (2017). Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 341. doi:10.3390/ijms18020341
- [51] Seung, K. J., Keshavjee, S., & Rich, M. L. (2015). Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(9), a017863. doi:10.1101/cshperspect.a017863
- [52] Gler M T, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2151–60.
- [53] European Medicines Agency. Delamanid assessment report. 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human_med_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed 7 Nov 2014.
- [54] Diacon, A. H., Pym, A., Grobusch, M. P., de los Rios, J. M., Gotuzzo, E., Vasilyeva, I., ... Dannemann, B. (2014). Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *New England Journal of Medicine*, 371(8), 723–732. doi:10.1056/nejmoa1313865

- [55] Dooley KE, Park JG, Swindells S, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic interactions of the antituberculous agent TMC207 (bedaquiline) with efavirenz in healthy volunteers: AIDS Clinical Trials Group Study A5267. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:455-62
- [56] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. TMC207-C208 Study group. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014;371:723-32 . A study showing that the addition of bedaquiline to a preferred background regimen for 24 weeks resulted in faster culture conversion and significantly more culture conversions at 120 weeks, as compared with placebo. There were more deaths in the bedaquiline group than in the placebo group
- [57] Tiberi S, De Lorenzo S, Centis R, et al. Bedaquiline in MDR/XDR-TB cases: first experience on compassionate use. *Eur Respir J* 2014;43:289-92 . An interesting experience with the compassionate use of bedaquiline
- [58] Jones, J., Mudaly, V., Voget, J., Naledi, T., Maartens, G., & Cohen, K. (2019). Adverse drug reactions in South African patients receiving bedaquiline-containing tuberculosis treatment: an evaluation of spontaneously reported cases. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). doi:10.1186/s12879-019-4197-7
- [59] Bédaquiline et delamanide Avis d'expert. *Pharmacother.* (2015) 16(15)
3 Téléchargé par [Emory University] à 03:06 le 26 août 2015

- [60] Deoghare S. Bedaquiline: a new drug approved for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Pharmacol* 2013;45:536-7
- [61] Treatment of patients with MDR-TB. Anti-infective drugs advisory committee meeting briefing document TMC207 (bedaquiline). Available from: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf [Last accessed 10 May 2015]
- [62] Wong EB, Cohen KA, Bishai WR. Rising to the challenge: new therapies for tuberculosis. *Trends Microbiol* 2013;21:493-501
- [63] Esposito, S., Bianchini, S., & Blasi, F. (2015). Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(15), 2319–2330. doi:10.1517/14656566.2015.1080240
- [64] Borisov S, Danila E, Maryandyshev A, et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report. *Eur Respir J* 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01522-2019>).
- [65] Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014 Aug 21;371(8):723–732. PubMed PMID: 25140958; eng. • C208-Phase 2b randomised controlled trial: 160 patients with MDR-TB were randomised to bedaquiline or placebo for 24 weeks together with standard MDR-TB treatment. Bedaquiline shortened time to culture conversion (83 versus 124 days), and improved cure rates at 120 weeks (58% versus 32% cured). There were excess deaths in the bedaquiline arm (10/79 versus 2/81).

- [66] Pym AS, Diacon AH, Tang SJ, et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):564–574. . PubMed PMID: 26647431; eng. • C209-Phase 2b cohort study: 233 participants with MDR-TB or pre-XDR-TB or XDR-TB treated with bedaquiline for 24 weeks together with standard treatment regimens for MDR-TB and XDR -TB. Culture conversion was 72% at 120 weeks; 16 participants died (none of these deaths were considered bedaquiline-related) and 20 (8.6%) discontinued treatment.
- [67] Cohen, K., & Maartens, G. (2019). A safety evaluation of bedaquiline for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Expert Opinion on Drug Safety*. doi:10.1080/14740338.2019.1648429
- [68] WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment. June 2020. Téléchargeable sur le site: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- [69] Erika Mohr, Gabriella Ferlazzo, Cathy Hewison, Virginia De Azevedo, *Petros Isaakidis Bedaquiline and delamanid in combination for treatment of drugresistant tuberculosis www.thelancet.com/infection 2019 Vol 19 May p 470
- [70] Mohr, E., Ferlazzo, G., Hewison, C., De Azevedo, V., & Isaakidis, P. (2019). Bedaquiline and delamanid in combination for treatment of drug-resistant tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(5), 470. doi:10.1016/s1473-3099(19)30168-9

- [71] Ferlazzo, G., Mohr, E., Laxmeshwar, C., Hewison, C., Hughes, J., Jonckheere, S., ... Isaakidis, P. (2018). Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(5), 536–544. doi:10.1016/s1473-3099(18)30100-2
- [72] Francesca Conradie, M.B., B.Ch., Andreas H. Diacon, M.D., Nosipho Ngubane, M.B., B.Ch., Pauline Howell, M.B., B.Ch., Daniel Everitt, M.D., Angela M. Crook, Ph.D., Carl M. Mendel, M.D., Erica Egizi, M.P.H., Joanna Moreira, B.Sc., Juliano Timm, Ph.D., Timothy D. McHugh, Ph.D., Genevieve H. Wills, M.Sc., Anna Bateson, Ph.D., Robert Hunt, B.Sc., Christo Van Niekerk, M.D., Mengchun Li, M.D., Morounfolu Olugbosi, M.D., and Melvin Spigelman, M.D., for the Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *The new england journal of medicine*. n engl j med 382;10 nejm.org March 5, 2020.p895

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.



أطروحة

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021
رقم: 320

الأعراض الجانبية للأدوية الجديدة المضادة للسل بصدد 87 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيدة إحسان البورقادي
المزودة في 12 غشت 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : السل المقاوم للأدوية المتعددة؛ الأعراض الجانبية؛ لينزوليد؛ بيداكيلين؛
ديلامانيد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد جمال الدين البورقادي أستاذ في أمراض الصدر والسل
مشرف	السيدة جودة بنعمور أستاذة في أمراض الصدر والسل
عضو	السيدة منى صوالحي أستاذة في أمراض الصدر والسل
عضو	السيدة رشيدة زهراوي أستاذة في أمراض الصدر والسل
عضو	السيدة كريمة مارك أستاذة في أمراض الصدر والسل