

Pharmacovigilance du traitement antituberculeux ERIP-K4

Youssef Moutaouakkil¹, Badreddine Moukafih², Yassmina Tadlaoui², Ahmed Bennana², Jamal Taoufik², Yahia Cherrah¹, Jamal Lamsaouri², Yassir Bousliman¹

¹ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc
<youssefmoutaouakkil@yahoo.com>

² Laboratoire de chimie thérapeutique, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc

Introduction. La surveillance du traitement antibacillaire de première ligne est une nécessité, au vu de ses effets indésirables sévères (hépatiques, immunoallergiques et oculaires). Au Maroc, les données sur ce sujet sont parcellaires et insuffisantes. L'objectif de notre étude était d'évaluer les différents types d'effets indésirables signalés par les patients tuberculeux au cours de la phase intensive du traitement par isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol (ERIP-K4), au sein de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. **Méthodes.** L'enquête est de type transversal, concerne les patients ayant une tuberculose active (TPM⁺) et est réalisée via un questionnaire. **Résultats.** L'étude concerne 360 patients tuberculeux, avec un sex-ratio M/F de 2,87 et un âge moyen de 42,2 ans (19-82). Cent trois patients ont déclaré un ou plusieurs effets indésirables (EI) ; 6,79 % étaient des EI majeurs de type hépatique et 93,21 % des EI mineurs : majoritairement gastro-intestinaux, neurologiques, immunoallergiques, cutanés, oculaires, etc. Aucun effet indésirable « inattendu » ou « grave » n'a été déclaré. L'imputabilité était « douteuse » dans quatre-vingt-douze cas, « plausible » dans neuf et « vraisemblable » pour deux cas. **Conclusion.** L'ERIP-K4 a provoqué des EI chez un tiers des sujets de notre étude, la plupart de nature gastro-intestinale, et aucun « grave ». Ces données confirment l'intérêt de ce traitement et montrent la nécessité de certaines précautions avant la prescription et d'une surveillance pendant toute la durée du traitement.

Mots clés : tuberculose, effets indésirables, pharmacovigilance, traitement

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse, curable, mais qui peut être mortelle en absence de traitement. Elle est due aux bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* qui comprend : *M. canettii*, *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. bovis* et *M. bovis BCG* [1].

Elle constitue un problème de santé publique majeur à l'échelle planétaire. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée par le bacille de la tuberculose. La plupart des cas se trouvent en Afrique subsaharienne et en Asie [2].

En 2013, 9 millions de nouveaux cas et 1,5 million de décès ont été répertoriés dans le monde. C'est dans les régions à revenu faible que le nombre de décès par la tuberculose est le plus élevé, avec une mortalité dépassant 95 % [3].

Les conséquences socio-économiques sont importantes, car la tuberculose touche essentiellement les personnes en activité [4]. La pandémie de VIH, apparue dans les années 1980, a occasionné un retour de la tuberculose, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement [5]. Elle constitue l'une des principales causes de décès chez les personnes séropositives [6].

Au niveau mondial, le nombre de cas de tuberculose est resté stable ou a diminué. Néanmoins, en raison de la croissance démographique, le nombre absolu de nouveaux cas continue d'augmenter [7]. Au Maroc, 34 000 nouveaux cas ont été recensés en 2013, soit 104 cas pour 100 000 habitants.

Des progrès importants ont été réalisés en matière de diagnostic de la tuberculose ; en revanche, en dehors des traitements disponibles, la thérapeutique constitue toujours un handicap en matière de lutte antituberculeuse.

La stratégie thérapeutique est bien standardisée ; elle fait appel à quatre antibiotiques majeurs : l'isoniazide (INH), la rifampicine (RMP), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (EMB). Elle peut néanmoins faire appel à d'autres médicaments plus anciens ou, au contraire, de nouvelle génération, en cas de tuberculoses multirésistantes (MDR) ou ultrarésistantes (XDR), ou d'intolérance aux médicaments usuels.

Les médicaments antituberculeux sont responsables d'effets indésirables (EI) fréquents et potentiellement graves, ce qui nécessite des précautions lors de l'initiation et une surveillance lors de la poursuite du traitement. La plupart de ces EI se produisent à la phase intensive du traitement. L'ERIP-K4, composé d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthambutol, est le médicament prescrit dans cette phase.

L'objectif de notre travail est d'évaluer, à travers un questionnaire, les différents types d'EI signalés par les patients tuberculeux au cours de la phase intensive du traitement par ERIP-K4, lors de la dispensation gratuite du traitement dans le service pendant l'hospitalisation, puis en ambulatoire, une fois par mois au niveau du pôle pharmacie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V.

Méthodes

Une enquête sur les EI du traitement antituberculeux au cours de la phase intensive a été réalisée en adressant un questionnaire (*annexe 1*) aux patients ayant une tuberculose active (forme pulmonaire à microscopie positive : TPM⁺) et qui ont reçu un régime thérapeutique de première ligne, lors de la dispensation gratuite du traitement dans le service pendant l'hospitalisation, ou au niveau du pôle pharmacie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V. Les données cliniques, radiologiques et mycobactériologies ont été collectées à partir des dossiers médicaux. L'enquête s'est déroulée du 2 janvier au 31 août de l'année 2017.

Ce questionnaire aborde trois grandes thématiques :

- informations d'ordre général : données démographiques, cliniques, radiologiques et mycobactériologies,
- nature des EI signalés, délais d'apparition et degrés de gravité,

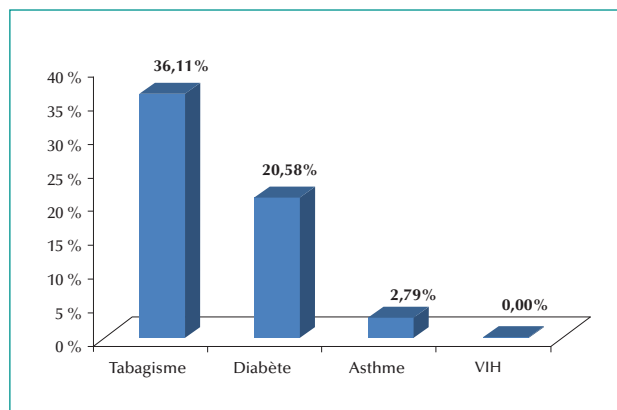


Figure 1. Répartition des patients selon les antécédents.

- prise en charge thérapeutique réalisée.

Les résultats issus de cette étude ont été exploités grâce au logiciel SPSS.10 au laboratoire de biostatistique et de recherche clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

L'imputabilité entre les EI et la prise de médicament a été examinée selon la méthode française [8].

Résultats

Données démographiques

Notre étude a porté sur 360 patients tuberculeux. Le sexe masculin était prédominant avec 267 patients (74,16 %), pour quatre-vingt-treize patientes (25,83 %), avec un sexe ratio M/F de 2,87. L'âge des patients varie entre 19 ans et 82 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge active, de 19 à 39 ans, qui représentait 50 % des sujets. L'âge moyen de nos patients était de 42,22 ans ; 25 % des patients étaient célibataires et 75 % étaient mariés. La plupart de nos patients étaient dans une situation sociale précaire. Dix patients (2,22 %) étaient sans emploi. Les patients résidant en milieu urbain représentaient 80,27 % ; 13,89 % étaient en milieu périurbain et 5,84 % en milieu rural. Concernant les antécédents, 36,11 % des sujets sont des tabagiques chroniques, 20,58 % des diabétiques, 2,79 % avaient de l'asthme ; aucun n'était séropositif pour le VIH (*figure 1*). L'histoire des épisodes antérieurs de tuberculose montre que 83,33 % des patients étaient des nouveaux cas, 12,5 % des rechutes et 4,17 % des reprises après abandon.

Examen clinique

Les signes fonctionnels rapportés par nos patients étaient une fièvre non chiffrée accompagnée de sueurs nocturnes dans 86,11 % des cas, un amaigrissement dans 80,55 % et une toux chronique avec des expectorations

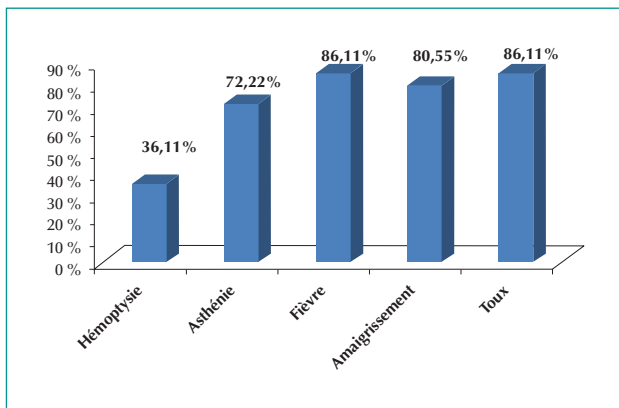


Figure 2. Répartition des patients selon les signes cliniques.

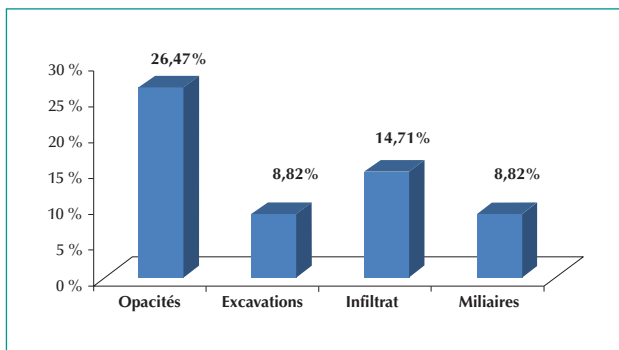


Figure 3. Répartition selon les types des lésions radiologiques.

dans 86,11 % des cas. Des épisodes d'hémoptysie et une asthénie ont été rapportés par respectivement 36,11 % et 72,22 % des patients. L'examen physique des patients rapportait des râles ronflants dans 55,56 % de cas et un syndrome d'épanchement dans 8,33 % (figure 2).

Données radiologiques

La radiographie thoracique avait montré des opacités associées à des excavations dans 32,35 % des cas, des opacités dans 26,47 %, des excavations dans 8,82 %. Des infiltrats apparaissaient en outre dans 14,71 % des cas, et des miliaires dans 8,82 % (figure 3). Les lésions radiologiques étaient unilatérales dans 82,35 % des cas et bilatérales dans 17,65 % des cas.

Données mycobactériologiques

Les bacilloscopies étaient positives chez 72,22 % des cas (figure 4).

Les effets indésirables

L'existence d'EI a été déclarée par 28,61 % (n = 103) des enquêtés, alors que 71,38 % (n = 257) ont déclaré n'avoir ressenti aucun EI depuis le début du traitement

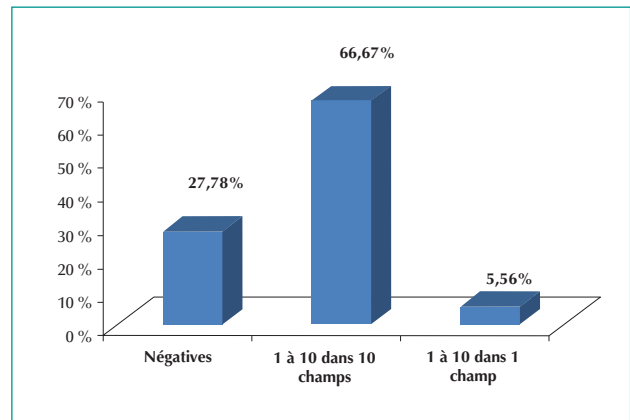


Figure 4. Densité du BK au diagnostic.

ERIP-K4. Les EI déclarés étaient, dans 6,79 % des cas, des EI majeurs de type hépatique, et pour les 93,21 % restants, des EI mineurs : gastro-intestinaux dans 43,67 % des cas, neurologiques dans 16,49 %, immunoallergiques dans 9,7 %, cutanés dans 7,76 %, oculaires dans 2,91 % et autres dans 12,61 % (tableau 1).

La prise en charge était fonction du type d'EI et de sa gravité. Dans 91,26 % des cas, la prise en charge consistait en un traitement symptomatique seul, sans arrêt ni changement du protocole thérapeutique. Dans 8,73 % des cas, en plus de la prise en charge symptomatique, une interruption du traitement s'imposait jusqu'à disparition de l'EI ; la durée médiane de cet arrêt était de quinze jours.

L'imputabilité des EI a été établie pour tous les patients qui en avaient déclaré (103 cas). Elle a été cotée « douteuse » (I1) pour quatre-vingt-douze d'entre eux (89,32 %), « plausible » (I2) pour neuf (8,74 %) et « vraisemblable » (I3) dans deux cas (1,94 %).

Discussion

Données démographiques

Dans notre étude, la tuberculose atteint surtout l'adulte jeune, de 19 à 49 ans (63,88 % des cas), qui correspond à la tranche d'âge la plus productive de la population. Ce sont les adultes jeunes qui, au niveau national, sont le plus touchés par la tuberculose : 65 % des cas s'inscrivent dans la tranche d'âge comprise entre 15 et 45 ans, et 80 % ont un âge inférieur à 45 ans. C'est également le cas des pays du Maghreb, d'Afrique et d'Asie [2]. Ces résultats, concordaient avec ceux d'autres études telles que celles de Mtiraoui à Sousse (37,7 % des cas) [9], et de Kolappan, en Inde (68 % des cas) [10].

Notre étude, montre une prédominance des patients de sexe masculin (74,16 % de cas chez les hommes) avec un sex-ratio de 2,87. Cela rejoint les résultats d'autres

Tableau 1. Effets indésirables de l'ERIP-K4 rapportés par les sujets enquêtés.

Type d'EI	Nature des EI	% par rapport à l'ensemble des EI	
Majeurs 6,79 %	Hépatiques 6,79 %	Élévation des transaminases	4,85
		Hépatite cytolitique	1,94
	Cutanés 7,76 %	Acné	3,88
		Érythèmes	2,91
		Démangeaisons	0,97
		Neuropathies périphériques et oculaires	0,97
	Neurologiques 16,49 %	Convulsions	5,82
		Agitation	2,91
		Insomnie	4,85
		Psychose réversible	1,94
Mineurs 93,21 %	Gastro-intestinaux 43,67 %	Nausées	9,70
		Gastralgies	5,82
		Vomissements	14,56
		Douleurs abdominales	11,65
		Colite pseudomembraneuse	1,94
	Immunoallergiques 9,7 %	Urticaire	1,94
		Œdème	0,97
		Syndrome pseudo-grippal	5,82
		Arthralgies	0,97
	Oculaires 2,91 %	Névrite optique rétrobulbaire	0,97
		Rétinopathie	1,94
	Autres 12,61 %	Pancytopénie	1,94
		Lupus induit	0,97
		Algoneurodystrophie	1,94
		Fièvre	7,76

études, telle que celle d'Antoine, effectuée en France, en 2005, qui rapportait 60 % de patients masculins [11]. Ce même pourcentage est retrouvé dans l'étude de Te Beek à Netherlands [12]. Ce résultat obtenu, rejoint la tendance mondiale, où l'incidence de la tuberculose est toujours plus élevée chez les hommes [13].

Dans notre étude, 80,55 % des patients proviennent du milieu urbain, ce qui rejoint les données nationales, dans lesquelles 65 % des malades sont d'origine urbaine [14]. La croissance démographique est plus prononcée en milieu urbain qu'en milieu rural.

Dans notre travail, le délai diagnostique total de la tuberculose (le délai patient + le délai institution) était de

64,48 jours, une valeur proche de celles données dans la littérature, et notamment comparable à celui observés dans des pays comme le Vietnam, l'Afrique du sud et le Nigéria [15]. Ce délai est cependant plus long que celui noté dans certaines études menées dans des pays à haut revenu tel que le Japon et la Chine (Hong Kong) [16, 17], et, à l'inverse, plus court qu'aux États-Unis ou en Angleterre [16, 17]. Notre étude a été réalisée dans une structure hospitalo-universitaire qui draine une zone géographique limitée et relativement bien médicalisée ; nos résultats ne reflètent donc pas les problèmes rencontrés par les patients, dans d'autres circonstances, en termes de délai. Quant au délai institution, il résulte du niveau

de nos connaissances médicales à propos de la tuberculose, de l'efficacité du programme national de lutte contre cette affection et des démarches administratives, au niveau des structures sanitaires. La moyenne du délai institution dans notre série était de 3,71 jours. Il est considéré comme un délai très acceptable et comparable aux délais rapportés dans d'autres études menées dans des pays à moyen revenu, tels que l'Inde, la Chine, la Turquie et la Syrie [18], et dans des pays à haut revenu tels que les États-Unis [19].

En ce qui concerne les habitudes toxiques chez nos patients, on note surtout le tabagisme. Les risques infectieux liés au tabagisme ont été trop négligés, par rapport aux autres conséquences morbides de la consommation de tabac, en regard de la fréquence des maladies infectieuses, dont la tuberculose, et de leurs conséquences sanitaires et économiques. Ce facteur de risque est très important dans les pays en développement. Une étude conduite dans une région d'Afrique subsaharienne à forte incidence d'infection par le VIH, a révélé la réalité du rôle du tabagisme en tant que facteur de risque de tuberculose, indépendamment de l'infection par le VIH [20]. Un autre travail, s'appuyant sur une modélisation mathématique, a démontré que, dans une population de fumeurs, le nombre de cas de tuberculose augmentait avec celui des fumeurs [21]. Aussi paraît-il justifié de rappeler les recommandations des experts [22] : l'arrêt du tabagisme est un moyen de contrôle essentiel de la tuberculose [23, 24] dans les pays émergents. Dans notre série, 36,11 % des patients souffrant de la tuberculose sont des fumeurs.

Données cliniques

L'examen clinique constitue un élément essentiel de l'évaluation de tout patient. Il permet de confirmer ou d'exclure la tuberculose et de fournir les informations précieuses sur l'état de santé général du patient et d'autres indications qui pourraient influencer sur sa prise en charge. Dans la série de Nguyen, au Viet Nam [25], la fièvre et les sueurs nocturnes étaient rapportées dans 58 % des cas, alors que, chez nos patients, la fièvre accompagnée de sueurs nocturnes était présente chez 86,11 % des patients. L'amaigrissement a été observé chez 80,55 % des cas, rejoignant les résultats rapportés par la littérature [25, 26]. Dans l'étude de Nacef en Algérie (Blida) [27], l'hémoptysie représentait le symptôme le plus fréquent, alors que dans notre série, elle n'était présente que chez 36,11 % des patients.

Données radiologiques

Les excavations des lésions radiologiques représenteraient un facteur de risque de la tuberculose MDR, du fait de la diminution de l'efficacité thérapeutique chez ces patients [27]. Sung [28] et Park [29] ont rapporté respectivement 87,8 et 92,6 % de lésions cavitaires associées à la multirésistance. Dans les séries de Horo [30] et d'Ahui

[31], les excavations représentaient respectivement 34,7 et 75 %, alors que dans notre série ces dernières ne représentaient que 8,82 % des cas. Selon Ahui [31], les infiltrats représentaient 25 % des cas alors que les clichés pulmonaires de nos patients ne montrent des infiltrats que dans 14,71 % des cas. Horo [30] et Ahui [31], relèvent, à travers leurs études, que les lésions pulmonaires étaient bilatérales dans respectivement 61 et 87,5 % des cas. Dans notre étude, les lésions radiographiques étaient bilatérales dans 17,65 % des cas.

Données mycobactériologiques

L'examen direct des prélèvements en microscopie après coloration de Ziehl-Neelsen, permet la découverte de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans la moitié des cas environ. Cet examen est une urgence ; peu coûteux et rapide, il permet une évaluation approximative du nombre de germes excrétés. Il est le moyen le plus accessible pour le diagnostic de la tuberculose dans les pays en développement. Au Maroc, la recherche de bacille de Koch à l'examen direct était positive chez 70 % des sujets [6], rejoignant les résultats de l'étude de Sangaré, au Burkina Faso, qui a rapporté un taux de 89,1 % des cas [32]. Dans notre série, cette recherche était réalisée chez tous les patients, avec un résultat positif chez 72,22 % des cas.

La culture revêt une importance particulière dans la prise en charge des tuberculoses, contribuant au diagnostic positif de l'infection et à la surveillance de l'évolution des malades sous traitement. Dans l'étude d'Ahui [33], toutes les cultures réalisées ont permis d'isoler *M. tuberculosis*. Au Burkina Faso, dans la série de Sangaré [32], la culture était positive dans 85 % des cas. Ce taux est plus important que ceux rapportés par Horo [30], qui ne dépassent pas 58 %. Dans notre série, les cultures étaient positives chez tous les patients.

Les effets indésirables

La survenue des EI dus à la prise du traitement anti-tuberculeux aux doses recommandées est très discutée. Plusieurs études ont été réalisées dans ce sens [34, 35].

Les EI les plus couramment rapportés relèvent de la toxicité hépatique (isoniazide, pyrazinamide) [36, 37]. D'autres effets sont décrits, à savoir des réactions immunoallergiques sévères (rifampicine) [38] et des toxicités oculaires sévères (éthambutol) [38]. Ces EI sont aggravés lors de l'utilisation de fortes doses ou des formes pharmaceutiques combinées [35].

Durant notre enquête, 360 patients ont été inclus. Plus du quart des enquêtés ont déclaré un ou plusieurs EI, dont plus de la moitié étaient d'ordre gastro-intestinal (vomissement, nausée, anorexie, diarrhée, douleur abdominale, épigastralgie, etc.).

Le résumé des caractéristiques du produit ERIP-K4 signale la possibilité de troubles digestifs à type de nausées

et de vomissements, notamment en début de traitement. Ces effets sont généralement modérés et ont tendance à disparaître spontanément. Cette fiche précise que les EI sont extrêmement rares alors que le bulletin d'information sur les médicaments de l'OMS indique qu'un sujet sur cinq se plaint des troubles dose-dépendants tels que nausées, vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales – symptômes certes habituellement bénins et spontanément résolutoires, mais parfois « graves » [34].

La fréquence des EI dans notre étude est comparable aux données de la littérature [34, 37, 39]. Les plus fréquents sont la diarrhée et les douleurs épigastriques ; ce sont les principales manifestations de l'intolérance digestive de ces médicaments. Ces EI apparaissent dès la première semaine et durent plus de deux mois, et même parfois durant toute la période de traitement, et doivent toujours inciter à la réalisation d'un bilan hépatique à la recherche de signes d'hépatotoxicité associée. Si l'atteinte digestive est isolée, il est préconisé de changer l'horaire de prise du traitement ou de l'administrer au cours de repas en commençant par la rifampicine. Si la symptomatologie persiste, tout le traitement antituberculeux doit être pris au cours de repas [40].

Des EI neuropsychiatriques existent, pour le traitement antituberculeux, qui vont de troubles non « graves » et transitoires (convulsion, insomnie, polyneuropathie, polynévrite ou troubles psychiques) [38, 41-43] aux EI « graves » moins fréquents : dépression en cas de pellagre [43].

Les autres EI signalés sont cutanés, immunoallergiques et articulaires. Tous ces effets sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit.

Les EI cutanés ont été rapportés par huit enquêtés. Ils sont à type d'acné, d'érythèmes et de démangeaisons. D'autres EI ont été rapportés dans la littérature, comme la pellagre, les rashes urticariens diffus et parfois un choc anaphylactique sous traitement antituberculeux [37, 44, 45].

Les EI oculaires ont été signalés par 2,91 % (n = 3) de nos enquêtés, surtout à type de névrite optique rétrobulbaire et de rétinopathie. Ces EI ont été déjà publiés [35, 38].

Les EI hépatiques ont été décrits par 6,79 % (n = 7) des enquêtés. Il s'agit de l'élévation des transaminases et l'hépatite cytolitique. Aucun cas d'hépatite mixte n'a été observé. Tous ces EI hépatiques ont été décrits dans la littérature [36,46–48].

Aucun effet indésirable « inattendu » n'a été déclaré lors de notre enquête.

Il importe de signaler que 2,22 % des sujets enquêtés ont déclaré avoir été contraints d'arrêter la prise de traitement antituberculeux ERIP-K4 à cause des EI. Ces patients représentent plus de 7 % de ceux ayant décrit des EI. Ce sont en premier lieu les troubles neuropsychiques qui sont cause de l'arrêt, et, à un moindre degré, les troubles digestifs. Les EI disparaissaient après l'arrêt du traitement.

Conclusion

Les EI des médicaments antituberculeux ne sont pas rares, parfois imprévisibles et potentiellement graves. Le traitement est standardisé, mais la décision thérapeutique impose de penser aux EI induits par le traitement. Se pose alors le problème de l'identification du produit responsable – d'où l'intérêt de certaines précautions avant la prescription et la surveillance pendant toute la durée du traitement.

Remerciements.

Nos remerciements s'adressent au pôle pharmacie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Warren RM, Gey van Pittius NC, Barnard M, et al. Differentiation of mycobacterium tuberculosis complex by PCR amplification of genomic regions of difference. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 ; 10(7) : 818-22.
2. Mjid M, Cherif J, Ben SN, et al. Epidemiology of tuberculosis. *Rev Pneumol Clin* 2015 ; 71(2-3) : 67-72, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/> <http://www.who.int/campaigns/tb-day/2013/event/fr/>.
3. Styblo K. L'impact de l'infection par le VIH sur l'épidémiologie de la tuberculose dans le monde. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991 ; 66(1) : 27-33.
4. OMS. *Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde*. OMS, 2017 http://www.who.int/tb/publications/global_report/grtb13_executive_summary_fr.pdf.
5. OMS. *Consensus scientifique sur la tuberculose source*. OMS, 2008. <http://www.greenfacts.org/fr/tuberculose/tuberculose-greenfacts-level2.pdf>.
6. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40(2) : 111-8.
7. Mtiraoui A, Soltani MS, Ghannem H, et al. Epidémiologie de la tuberculose dans le Sahel tunisien. *Med Mal Infect* 1998 ; 28(2) : 199-202.
8. Kolappan C, Subramani R, Karunakaran K, Narayanan PR. Mortality of tuberculosis patients in Chennai, India. *Bull World Health Org* 2006 ; 84(7) : 555-60.
9. Antoine D, Che D. Epidemiology of tuberculosis in France in 2005. *Med Mal Infect* 2007 ; 37(5) : 245-52.
10. Te Beek LA, Van Der Werf MJ, Richter C, Borgdorff MW. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993-2001. *Emerg Infect Dis* 2006 ; 12(9) : 1375.
11. Observatoire national du développement humain. *50 ans de développement humain, perspectives 2025*. Observatoire national du développement humain, 2006 (115 p.).

12. Bakhat G. *Bilan épidémiologique de la tuberculose à Larache entre 2005 et 2008*. Faculté de médecine et de pharmacie de RABAT, 2010 (123 p.).
13. Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008; 8(1): 15.
14. Pronyk P, Makhubele M, Hargreaves J, Tollman S, Hausler H. Assessing health seeking behaviour among tuberculosis patients in rural South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(7): 619-27.
15. Odusanya OO, Babafemi JO. Patterns of delays amongst pulmonary tuberculosis patients in Lagos, Nigeria. *BMC Public Health* 2004; 4(1): 18.
16. Sasaki Y, Yamagishi F, Yagi T, Yamatani H, Kuroda F, Shoda H. A study of patient's and doctor's delay in patients with pulmonary tuberculosis discovered by visiting doctors with symptoms in particular on doctor's delay. *Kekkaku (Tuberculosis)* 2000; 75(9): 527-32.
17. Güneylioglu D, Yilmaz A, Bilgin S, Bayram U, Akkaya E. Factors affecting delays in diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital in Istanbul, Turkey. *Med Sci Monit* 2004; 10(2): CR62-7.
18. Bassili A, Seita A, Baghdadi S, et al. Diagnostic and treatment delay in tuberculosis in 7 countries of the Eastern Mediterranean Region. *Infect Dis Clin Pract* 2008; 16(1): 23-35.
19. Golub JE, Bur S, Cronin WA, et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(1): 24-30.
20. Ramin B, Kam D, Feleke B, Jacob B, Jha P, Smoking P. HIV and non-fatal tuberculosis in an urban African population. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(6): 695-7.
21. Bhunu CP, Mushayabasa S, Tchienche JM. A theoretical assessment of the effects of smoking on the transmission dynamics of tuberculosis. *Bull Math Biol* 2011; 73(6): 1333-57.
22. Schneider NK, Novotny TE. Addressing smoking cessation in tuberculosis control. *Bull World Health Org* 2007; 85(10): 820-1.
23. Nguyen Thu H, Tran Van S, Dinh Ngoc S. Caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints d'une récurrence tuberculeuse avec un phénotype résistant. *J Franco-Vietnamien Pneumol* 2011; 2(3): 1-78.
24. Greffe S, Gros I, Cruaud P, et al. Prise en charge de la tuberculose multirésistante dans trois hôpitaux français. *Med Mal Infect* 2011; 41(1): 20-4.
25. Nacef L., Abbad I., Lehachi A., et al. Tuberculose multirésistante : à propos de 26 cas. *Rev Mal Resp* 2013 : A175-A176.
26. Rakotomizao JR, Randriamanana D, Rakotoson J, Tiaray M, Andrianarisoa A. Aspects épidémiocliniques de la tuberculose multirésistante au CHU d'Antananarivo. *Rev Mal Respir* 2014; 31 : A170.
27. Sung SW, Kang CH, Kim YT, Han SK, Shim YS, Kim JH. Surgery increased the chance of cure in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(2): 187-93.
28. Ahui BM, Horo K, Bakayoko AS, et al. Évaluation du traitement de la tuberculose multi-résistante en Côte d'Ivoire de 2008 à 2010. *Rev Pneumol Clin* 2013; 69(6): 315-9.
29. Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(11): 877-84.
30. Sangaré L, Diandé S, Badoum G, Dingtounda B, Traoré AS. Résistance aux antituberculeux chez les cas de tuberculose pulmonaire nouveaux ou traités antérieurement au Burkina Faso. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14(11): 1424-9.
31. Ahui BJ, Horo K, Brou-Gode VC, et al. Apport du traitement chirurgical de la tuberculose à bacilles résistants au cours du suivi médical (expérience du service de pneumologie du CHU de Cocody : à propos de cinq observations). *Rev Pneumol Clin* 2011; 67(3): 170-3.
32. Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005; 293(22): 2776-84.
33. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167(11): 1472-7.
34. Shakya R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2004; 38(6): 1074-9.
35. Ribi C, Hauser C. Adverse reactions to pyrazinamide. *Allergy* 2002; 57(10): 964-5.
36. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, et al. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. *Med Mal Infect* 2007; 37(5): 253-61.
37. El Hamdouni M, Ahid S. Prise en charge des effets indésirables induits par les antibacillaires chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire : étude multicentrique. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015; 63 : S77.
38. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America : treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 603-62.
39. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. *Intensive Care Med* 1995; 21 : 641-4.
40. Mc Lay RN, Drake A, Rayner T. Persisting dementia after isoniazid overdose. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2005; 17(2): 256-7.
41. Tatsuyuki M, Hiromi W, Shigenobu H. Isoniazid induced pellagra and the n acetyltransferase gene genotype. *Am J Psychiatr* 1999; 56 : 660.
42. Kim JH, Park JH. A case of rifampicin associated pseudomembranous colitis. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43 : 376-9.
43. Lafourcade MP, Martin M, Revolte X, et al. Réaction allergique aux antituberculeux majeurs. *Rev Fr Allergol* 2009; 49 : 496-9.
44. Gonzales J, Dautzenberg B. Incidents et accidents du traitement antituberculeux. *Rev Prat Med Gen* 1996; 10 : 11-5.
45. Mallat A. Hépatites médicamenteuses : diagnostic et prise en charge. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23 : 906.
46. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 1999; 281 : 1014-8.