



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Projet de Fin d'Etudes
Licence Sciences & Techniques
Sciences Biologiques Appliquées et Santé
(LST - SBAS)

**Etude rétrospective sur les effets indésirables des
antituberculeux chez les patients tuberculeux dans les
prisons locales de Bourkaiz et Ras Elma**

Présenté par : Chaimae Najjari

Encadré par : Pr. Sefrioui Samira (FST Fès)

Dr. Tebaa Amina (CAPM)

Dr. Smaili Iassine (CAPM)

Soutenu le : 11/06/2019

Devant le jury composé de :

- **Pr. Sefrioui Samira**
- **Pr. Guissi Sanae**

Stage effectué au Centre Antipoison et de Pharmacovigilance à Rabat

Année universitaire 2018-2019

Dédicaces

*A Mes parents, A Mon frère, A ma sœur
et tous ceux qui me sont chers,*

*Vous vous êtes dépensés pour moi sans
compter. En reconnaissance de tous les
sacrifices consentis par tous et Chacun pour
me permettre d'atteindre cette étape de ma
vie.*

Avec toute ma tendresse.

A mes amis fidèles

*Qu'ils trouvent dans ce travail toute ma
reconnaissance et mes sentiments les plus
sincères.*

Remerciements

Je remercie tout d'abord ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

Je tiens à exprimer également ma reconnaissance et présenter ma profonde gratitude à tous ceux qui m'ont aidé, soutenu, et encouragé pour la réalisation de ce modeste travail.

Mon encadrante, Madame Sefrioui Samira, professeur à la faculté des sciences et techniques de Fès, pour sa direction, ses orientations, et sa compréhension.

Mon encadrante, Madame Tebaa Amina, médecin pharmaco toxicologue au Centre Antipoison et de Pharmacovigilance, pour son aide, ses conseils ont été d'une grande valeur.

Mon Co-encadrant, Monsieur Smaili Iassine, épidémiologiste de santé publique au Centre Antipoison et de Pharmacovigilance, pour sa disponibilité et la bienveillante attention qu'il a accordé à mon stage.

Monsieur Abtal Taoufiq, chef de l'action sanitaire à la délégation générale à l'administration pénitentiaire et à la réinsertion, qui n'a épargné aucun effort pour contribuer à la réussite de mon travail.

Monsieur Kabbaj Karim, chef médecin à la prison locale de Bourkaiz, pour son aide précieuse et ses conseils judicieux.

Madame Guissi Sanae d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à leur adresser mes remerciements les plus profonds et les plus sincères pour leur patience et leur sens d'écoute et d'échange.

Liste des abréviations

O.M.S : Organisation mondiale de la santé

RMP : Rifampicine

INH : Isoniazide

PZA : Pyrazinamide

EMB : Ethambutol

BK : Bacille de koch

TEP : Tuberculose extra-pulmonaire

TB : Tuberculose

CDTMR : Centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

M.tuberculosis : *Mycobacterium tuberculosis*

LCR : Liquide céphalo-rachidien

TDM : Tomodensimétrie

IRM : Résonance magnétique

ERIP : Ethambutol / Rifampicine / Isoniazide / Pyrazinamide

Liste des figures

Figure 1: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2
Figure 2 : TRANSMISSION et mode d'action du BK	3
Figure 3 : Radiographie pulmonaire	6
Figure 4 : Mal de Pott.....	8
Figure 5 : Répartition de la TB par tranches d'âge	15
Figure 6: Répartition par type de Tuberculose	16
Figure 7 : REPARTITION de la tuberculose par antécédents médicaux.....	16
Figure 8 : Répartition de la tuberculose par types d'effets indésirables.....	17
Figure 9 : DELAI d'apparition des effets Indésirables.....	17
Figure 10 : Variation des effets indésirables chez les patients sans antécédents médicaux	18
Figure 11 : VARIATION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS avec ANTECEDENTS MEDICAUX	18
Figure 12 : Variation des effets indésirables chez les patients sous protocole thérapeutique ERIP K4 3cp/j	19
Figure 13 : Variation des effets indésirables chez les patients sous protocole thérapeutique ERIP K4 4cp/j	19

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification recommandée des antituberculeux selon l'OMS	10
Tableau 2 : Effets indésirables des antituberculeux de première ligne	13

Tables de Matières

Introduction.....	1
I. Partie bibliographique	2
A. Informations générales sur la tuberculose.....	2
1. Définition.....	2
2. L'agent pathogène	2
3. Aspects épidémiologiques	4
4. Tuberculose en milieu carcéral	4
5. Rappel clinique	6
a. La primo-infection tuberculeuse.....	7
b. La tuberculose pulmonaire	7
c. La tuberculose miliaire.....	7
d. Formes extra-pulmonaires de la tuberculose	7
d.1 La tuberculose ganglionnaire	7
d.2 La tuberculose osseuse	8
d.3 Les atteintes tuberculeuses des séreuses	8

d.4 Tuberculose neuroméningée	8
d.5 Tuberculose urogénitale	9
d.6 Tuberculose digestive	9
B. Les antituberculeux	9
1. Classification	9
2. Antituberculeux de première ligne	11
a. L'isoniazide	11
b. La Rifampicine	11
c. L'Ethambutol	12
d. Le Pyrazinamide	12
3. Effets indésirables médicamenteux	12
II. Partie pratique	14
1. Matériel et méthodes	14
a. Type d'étude et population	14
b. Collecte de données	14
2. Résultats	15
a. Analyse des données collectées	15
b. Répartition de la tuberculose par tranches d'âge	15
c. Répartition par type de tuberculose	16
d. Répartition de la tuberculose par antécédents médicaux	16
e. Répartition de la tuberculose par effets indésirables	17
f. Répartition des effets indésirables par délai d'apparition	17
g. Corrélation entre effets indésirables et antécédents médicaux	18
h. Corrélation entre effets indésirables et le protocole thérapeutique	19
3. Evolution des effets indésirables	20
4. Conclusion-Discussion	20

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse provoquée par le bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) qui touche le plus souvent les poumons. Elle peut être soignée et évitée [8].

C'est une urgence mondiale selon l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) ; en effet c'est la première cause de mortalité par maladie bactérienne dans le monde avec près de 8 millions de nouveaux cas chaque année et plus de 1 million de décès par an [9].

Bien que l'incidence de cette maladie soit en baisse, la mortalité est encore élevée à cause de l'émergence de souches résistantes ainsi que la coïnfection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH). Au Maroc, selon les estimations de l'OMS pour l'année 2018, le nombre de cas incidents de la tuberculose était d'environ 39000 [6].

La prise en charge thérapeutique de la tuberculose nécessite des traitements associant plusieurs médicaments pendant plusieurs mois, présentant des variabilités pharmacocinétiques et pouvant interagir entre eux ou avec d'autres médicaments [10].

Les médicaments antituberculeux font partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS, et de la plupart des pays. On y trouve principalement : l'Ethambutol, la Rifampicine, l'Isoniazide et le Pyrazinamide. Ces médicaments sont responsables d'effets indésirables fréquents et potentiellement graves, ce qui nécessite des précautions lors de l'initiation et une surveillance lors de la poursuite du traitement [11].

Les principales toxicités des médicaments de première ligne sont hépatiques (rifampicine [RMP], isoniazide [INH] et Pyrazinamide [PZA]), oculaires (Ethambutol [EMB]) et neurologiques [INH] ; elles peuvent être majorées en cas d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale (IR), de coïnfection avec le VIH.

L'essentiel de ce travail de stage de fin d'étude a été consacré à l'étude du profil des patients détenus au niveau des prisons locales Bourkaiz et Ras Elma à Fès et qui sont atteints de tuberculose, dans le but de décrire et de recenser les effets indésirables des antituberculeux.

I. Partie bibliographique

A. Informations générales sur la tuberculose

1. Définition

Le bacille **de Koch** (ou *Mycobacterium tuberculosis*) bactérie responsable de la tuberculose et qui cohabite avec les humains depuis des millions d'années, a été isolée le 24 mars 1882 par le médecin allemand Robert Koch.

Autrefois, la tuberculose était souvent mortelle et on lui donnait le nom de « consommation ». De nos jours, le traitement par **antibiotiques** permet d'en guérir le patient [1].

La tuberculose est une infection bactérienne qui affecte le plus souvent les poumons, mais aussi d'autres organes dans près d'un tiers des cas. C'est une affection opportuniste fréquente chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [2].

2. L'agent pathogène

Le *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch qui provoque la tuberculose n'existe que dans l'espèce humaine mais peut se transmettre de l'homme aux animaux familiers comme le chien ou le chat.

C'est un fin bacille long de 2 à 5µm, légèrement incurvé (figure 1). Pour l'observer au microscope, il faut avoir recours à la méthode de Ziehl-Nielsen révélant son alcool-acido résistance [3].



FIGURE 1: *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* [2]

Le Bacille de Koch (BK) est un bacille à croissance lente (2 à 6 semaines) et exigeant des milieux de culture spéciaux. Le milieu le plus utilisé est celui de Löwenstein- Jensen [3].

Les colonies apparaissent après 2 à 6 semaines et grossissent progressivement pour atteindre 3-4 mm après 2-3 mois. Elles ont alors un aspect en chou-fleur [3].

L'aérobiose stricte est un critère essentiel à la croissance des mycobactéries expliquant ainsi leur concentration préférentielle au niveau des zones oxygénées [3].

Le BK est sensible à la chaleur, aux U.V, aux rayons X et à l'alcool à 70°, mais résiste au froid, à la dessiccation, et aux désinfectants. Ce bacille est virulent un mois dans les crachats desséchés et plusieurs mois sur les surfaces et dans la terre [3].

La transmission du *M.tuberculosis* est presque exclusivement interhumaine. Elle se fait par voie aérienne à partir d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire.

Les bacilles tuberculeux sont émis dans des microgouttelettes d'eau lors de la toux, mais aussi de l'éternuement ou de la conversation (figure 2) [4].

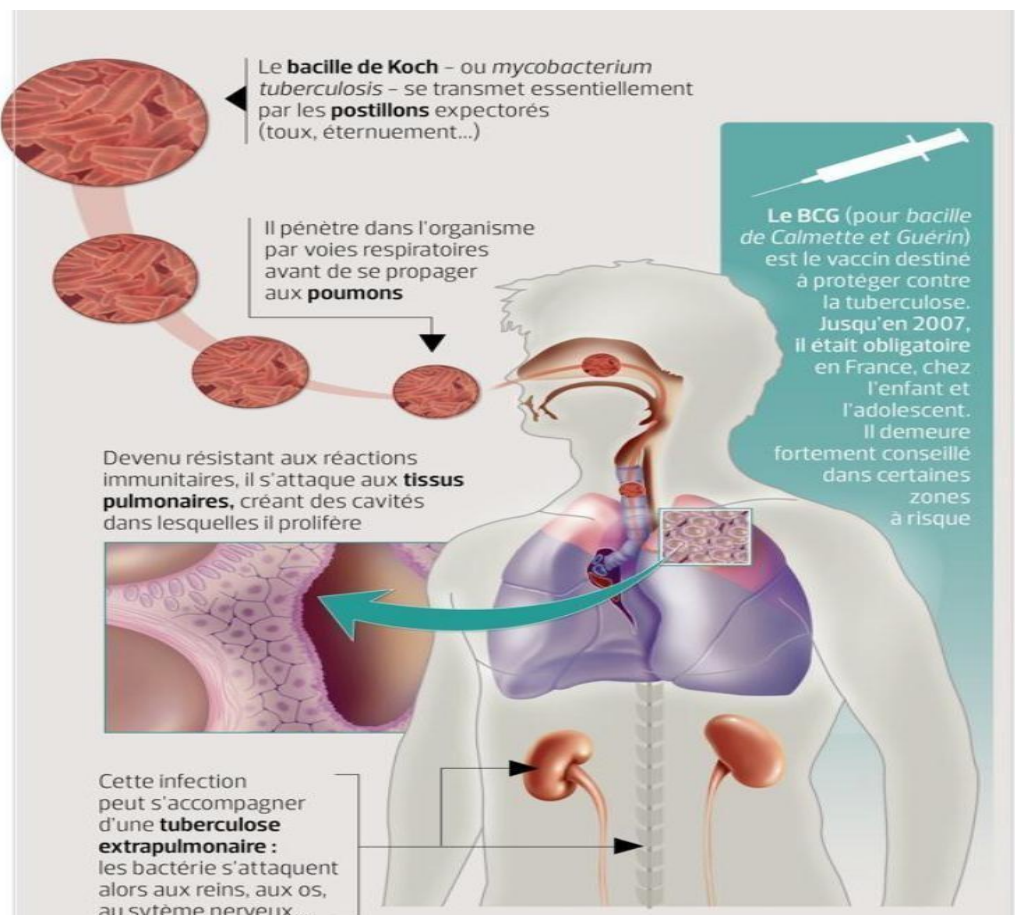


FIGURE 2 : TRANSMISSION ET MODE D'ACTION DU BK [4]

3. Aspects épidémiologiques

Selon les estimations de l'OMS pour l'année 2018, le nombre annuel de cas incidents de la tuberculose au Maroc était d'environ 30977, soit une incidence de 89 cas pour 100 000 habitants. Le nombre de décès par TB était de 2900 cas [5].

En 2018, 288 patients ont développé une TB- Multi résistante. Entre 2015 et 2018, l'incidence globale a régressé de 33%. La proportion de la forme extra-pulmonaire (TEP) était de 48% en 2018, contre 52% des cas de tuberculose pulmonaire [5].

La distribution géographique révèle que 6 régions ont totalisé, à elles seules, 86 % des cas de tuberculose notifiés. Ces régions étaient représentées par Casablanca-Settat, Tanger- Tétouan-Al-Hoceima, Rabat-Salé-Kenitra, Fès - Meknès, Souss-Massa et Marrakech-Safi. La maladie se concentre en milieu urbain et affecte plus particulièrement les quartiers défavorisés des grandes villes [5].

4. Tuberculose en milieu carcéral

La tuberculose n'est pas une conséquence inévitable de l'incarcération et peut être maîtrisée grâce à l'application de programmes inspirés de la stratégie de la lutte contre la tuberculose et à l'amélioration des conditions carcérales.

Chaque jour, on estime la population carcérale dans le monde de 8 à 10 millions. Toutefois, le nombre de détenus qui transitent par les établissements carcéraux en une année est 4 à 6 fois plus élevé en raison d'un taux de renouvellement élevé de cette population [5].

Les conditions carcérales peuvent favoriser la propagation de la maladie par le surpeuplement, une mauvaise ventilation, une mauvaise alimentation ou le manque d'accès aux soins médicaux, etc.

Les taux de tuberculose en prison seraient jusqu'à 100 fois supérieurs à ceux que l'on observe dans la population civile [5].

Les cas de tuberculose en prison représenteraient jusqu'à 25% de la charge de la tuberculose dans un pays [5].

Un diagnostic tardif, un traitement mal adapté, le surpeuplement, le manque d'aération et des transferts répétés entre établissements favorisent la transmission de la tuberculose.

Au Maroc en 2018, la tuberculose (TB) demeure un problème majeur de santé publique. Selon les agences des nations unies, la prévalence de la TB en milieu carcéral, serait 2 à 10 fois voire 50 fois plus importante que dans la population générale [5], ce qui justifie l'identification des détenus comme un groupe hautement vulnérable.

Ainsi, au niveau des établissements pénitentiaires, on a enregistré en 2018, **444 nouveaux cas** de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire, correspondant à une incidence de **393** cas/100.000 détenus, soit **4** fois l'incidence nationale (89 cas/100.000 habitants) ; **81** cas soit 18% des tuberculeux enregistrés ont déjà été diagnostiqués et mis sous traitement dans les CDTMR avant leur incarcération [5].

D'autre part, le nombre de cas de décès confirmés liés à la TB, parmi les 444 cas, a été de **16** décès correspondant à une létalité de **3,6%**. De plus, **90%** des cas étaient de localisation pulmonaire, **92%** des cas correspondaient à des jeunes, âgés de 15 à 45 ans avec un sex-ratio masculin/féminin de **108** hommes pour une femme [5].

Concernant la répartition géographique, **86%** des cas de TB ont été rapportés par **6** régions, correspondant à 80% de la population carcérale [5]. La tuberculose est intimement liée à la vulnérabilité spécifique des détenus (précarité socio-économique, sanitaire...) et aux conditions de détention (surpopulation, promiscuité, confinement...)

Les efforts déployés pour la lutte contre la tuberculose dans les prisons ont permis une baisse de 55% de l'incidence de la TB entre 2008 et 2017. Cette performance a été réalisée dans le cadre du Plan d'accélération de la réduction de l'incidence de la TB 2013-2016 qui a permis une réduction de l'incidence de 39% contre 27% avant ce plan [5].

Ainsi, plus de 5755 détenus tuberculeux ont été pris en charge depuis 2008, avec une baisse du taux de mortalité par TB de 44% entre 2008 et 2017. 66% des cas notifiés ont été déclarés guéris et 9,5% sont encore sous traitement. 21,5% ont été libérés avant l'achèvement de leur traitement (relais de soin pour la continuité de traitement assuré avec les CDTMR) [5].

Le taux de succès thérapeutique était de plus de 84%, avec un taux d'abandon de traitement en cours d'incarcération presque nul grâce à la supervision directe quotidienne du traitement [5].

Les actions phares qui ont été à l'origine de cette performance entre 2013 et 2018 sont [5] :

- L'adoption d'un nouveau système de notification de la TB dans les établissements pénitentiaires ;
- L'organisation de plus de **170** campagnes de sensibilisation et dépistage au profit de **45374** bénéficiaires avec prise en charge totale de tous les cas positifs;
- La création de **10** nouveaux laboratoires de bacilloscopie équipés en microscopes LED ce qui porte le nombre total de laboratoires à **16** (**13** opérationnels, **3** en cours de fonctionnement), **4** autres sont prévus pour l'année 2018 ;
- L'aménagement de cellules d'isolement médical pour les cas contagieux ;
- La formation de **26** infirmiers en bacilloscopie à l'Institut National d'Hygiène (INH) et de **10** pour la technicité en microscopie LED ;
- La formation de base et continue au profit de **98** médecins et de **333** infirmiers en matière de prise en charge de la TB ;
- L'introduction du dépistage VIH dans le cadre de la coïnfection TB- VIH.

5. Rappel clinique

La tuberculose peut se présenter sous diverses formes. La forme la plus fréquente est la tuberculose pulmonaire (figure 3). Les formes les plus rares sont les formes aiguës disséminées et les tuberculoses extra- pulmonaires [6].

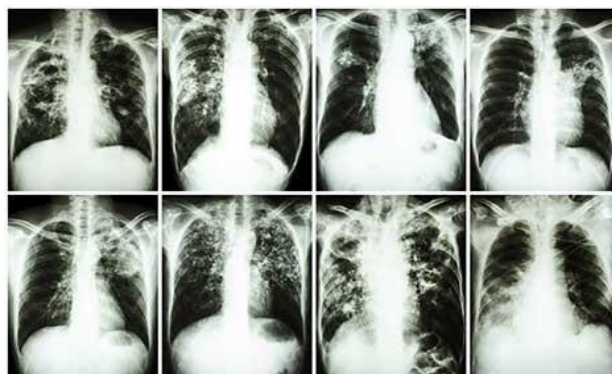


FIGURE 3 : RADIOGRAPHIE PULMONAIRE [9]

a. La primo-infection tuberculeuse

Elle est souvent asymptomatique ou entraîne une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. Dans 10% des cas chez l'adulte, elle évolue vers une tuberculose maladie. Ce risque étant plus fréquent durant les 2 années qui suivent la primo- infection tuberculeuse et qu'il existe des facteurs favorisants (âge, immunodépression, infection par VIH) [6].

b. La tuberculose pulmonaire

Les symptômes s'installent progressivement et persistent plusieurs semaines. Ils associent habituellement :

- Une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement et anorexie
- Une fièvre vespérale avec des sueurs nocturnes quasi constantes
- Des signes respiratoires (toux prolongée, expectoration muco- purulente, douleurs thoraciques).
- La radiographie du thorax est évocatrice par la localisation et l'aspect des lésions [6].

c. La tuberculose miliaire

La forme miliaire de la maladie correspond à une infection généralisée. L'examen direct des crachats en microscopie est négatif dans deux tiers des cas. Des ponctions ou biopsies des organes atteints doivent alors être réalisées [7].

d. Formes extra-pulmonaires de la tuberculose

Elles représentent environ 25 % des cas déclarés. Elles peuvent être associées ou non aux formes pulmonaires. Le diagnostic repose sur l'isolement de *M. tuberculosis* dans les prélèvements, ou sur l'anatomie pathologique [7].

d.1 La tuberculose ganglionnaire

Cette forme est la plus fréquente des tuberculoses extra-pulmonaire. La lésion est en général cervicale, unilatérale et unique [7].

d.2 La tuberculose osseuse

La plus fréquente est la spondylodiscite tuberculeuse, ou mal de Pott (figure 4). Elle se manifeste par une atteinte vertébrale et discale pouvant entraîner des déformations rachidiennes, des tassements, ainsi que des compressions médullaires [7].



Figure 4 : Mal de Pott [1]

d.3 Les atteintes tuberculeuses des séreuses

L'atteinte pleurale se fait par contiguïté, *M.tuberculosis* est isolée dans 30 % des analyses pleurales. Une biopsie peut mettre en évidence des granulomes, elle permet alors l'isolement de l'agent infectieux [7].

d.4 Tuberculose neuroméningée

La méningite tuberculeuse se présente sous la forme d'une méningite isolée.

L'installation est en général progressive, avec anorexie, fièvre, amaigrissement, vomissements et céphalées. À un stade plus tardif apparaissent les troubles neurologiques, tels que des convulsions, des troubles de conscience, ou encore des paralysies oculomotrices.

L'orientation diagnostique est principalement donnée par l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR). Une imagerie cérébrale par tomodensitométrie (TDM) ou résonnance magnétique (IRM) doit être systématique [7].

d.5 Tuberculose urogénitale

Une tuberculose rénale peut survenir dans n'importe quel type de tuberculose. Elle est souvent retrouvée dans une localisation pulmonaire associée.

Chez l'homme, une atteinte génitale est fréquemment associée à l'atteinte rénale.

Chez la femme, l'atteinte génitale concerne d'abord les trompes. Elle peut s'étendre aux autres organes génitaux et occasionner une stérilité [7].

d.6 Tuberculose digestive

La contamination du tube digestif se fait par déglutition de sécrétions contaminées. L'ensemble du tube digestif peut être atteint.

L'efficacité du traitement antibiotique est excellente. Un temps d'action suffisant doit être laissé aux antituberculeux avant d'envisager le recours à la chirurgie [7].

B. Les antituberculeux

Les médicaments antituberculeux sont actifs sur les mycobactéries, dont le *Mycobacterium tuberculosis*, ceux-ci font partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS et de la plupart des pays [12].

La tuberculose étant une maladie infectieuse, elle est devenue actuellement curable sous réserve d'un traitement bien conduit et prolongé, associant plusieurs antituberculeux à savoir : l'Ethambutol, La Rifampicine, le Pyrazinamide et l'Isoniazide (ERIP) [13].

1. Classification

Les antituberculeux (tableau 1) peuvent être classés en :

- Antituberculeux de première ligne, qui sont administrés lors des formes sensibles de la tuberculose.
- Antituberculeux de deuxième ligne, qui sont réservés aux formes résistantes de la tuberculose [14].

TABLEAU 1 :CLASSIFICATION RECOMMANDEE DES ANTITUBERCULEUX SELON L'OMS

Nom du groupe	Agent anti-TB
Groupe 1 : Agents de première ligne par voie orale	Isoniazide Rifampicine Ethambutol Pyrazinamide
Groupe 2 : antituberculeux de deuxième ligne actifs par voie orale	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Streptomycine

2. Antituberculeux de première ligne

a. L'isoniazide

Il a été découvert en 1912, ses propriétés antituberculeuses n'ont été décrites qu'en 1952.

Au niveau pharmacologique, le spectre d'activité de L'INH est très étroit, il est très actif sur le bacille de koch. Son rôle majeur est d'inhiber les acides mycoliques qui représentent les constituants importants et originaux de la paroi des mycobactéries [14].

C'est un traitement curatif antituberculeux bactéricide exclusivement réservé à la prophylaxie et aux traitements de la tuberculose sous toutes ses formes.

Ses effets secondaires sont l'hépatotoxicité, les neuropathies périphériques, les troubles neuropsychiques, l'anémie hémolytique et le lupus induit [14].

b. La Rifampicine

Elle a été introduite dans le marché en 1967 et a radicalement changé le traitement de la tuberculose.

Elle a un spectre d'activité très large qui agit sur un grand nombre de bactéries tels que : *Haemophilus*, *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycobacterium leprae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus sp.* *Streptococcus sp.* Elle est active sur *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium bovis* ainsi que sur certaines mycobactéries atypiques. Elle a pour rôle de bloquer la synthèse d'ARN par fixation sur l'ARN polymérase ADN dépendante [14].

Ses effets indésirables sont digestifs (nausées et vomissements), hépatotoxicités et réactions immunoallergiques.

c. L'Ethambutol

Il est inscrit à la 7^e édition de la Pharmacopée européenne.

C'est un antituberculeux bactériostatique limité aux mycobactéries, il interfère avec la synthèse des protéines bactériennes en inhibant la synthèse d'ARN. Le rôle de l'EMB, pour certains auteurs, est de protéger la rifampicine contre les mutants anti-RMP, pour d'autres, son utilité réside dans la quadruple association RMP-INH-PZA-EMB [14].

Il peut entraîner des troubles de vision pouvant aller jusqu'à une névrite optique.

d. Le Pyrazinamide

Il est connu depuis 1952, mais a été abandonné à cause de sa toxicité hépatique.

Le PZA n'est actif que sur *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium africanum*, son association à la trithérapie classique (INH, RMP, EMB) a permis de réduire la durée du traitement à 6 mois [14].

Il peut engendrer des troubles digestifs, cutanés et hépatiques.

3. Effets indésirables médicamenteux

C'est une réaction nocive et non voulue (tableau 2), se produisant aux posologies normalement utilisées pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique [17].

TABEAU 2 : EFFETS INDESIRABLES DES ANTITUBERCULEUX DE PREMIERE LIGNE [15]

DCI	EFFETS INDESIRABLES	MANIFESTATIONS
ISONIAZIDE	-Effets indésirables hépatiques -Effets indésirables cutanés -Effets indésirables neurologiques -Autres effets indésirables	-Élévation des transaminases. -Hépatite cytolytique ou mixte. -Acné. -Neuropathies périphériques et oculaires, convulsions. - Agitation, insomnie. -Nausées, gastralgies, Fièvre.
RIFAMPICINE (RMP)	- Effets indésirables hépatiques - Effets indésirables gastro-intestinaux - Effets indésirables immunoallergiques	-Élévation des transaminases. -Cholestase hépatique. -Nausées, vomissements, douleurs abdominales. -Hypersensibilité immédiate (urticaire, œdème, choc anaphylactique) -Phénomène d'Arthus avec insuffisance rénale aiguë -Hypersensibilité retardée (syndrome pseudo-grippal, arthralgies)
ÉTHAMBUTOL	-Effets indésirables oculaires -Autres effets indésirables	-Névrite optique rétrobulbaire (peu réversible), Rétinopathie. -Réactions allergiques cutanées.
PYRAZINAMIDE	-Effets indésirables hépatiques -Effets indésirables cutanés -Effets indésirables articulaires -Effets indésirables digestifs -Autres effets indésirables	-Hépatite cytolytique. -Hépatite granulomateuse (rare). -Rash. -Arthralgies. -Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie -Fièvre isolée.

II. Partie pratique

1. Matériel et méthodes

a. Type d'étude et population

Il s'agit d'un suivi rétrospectif et descriptif de patients atteints de différentes formes de tuberculose admis au niveau de la prison locale de Bourkaiz et Ras Elma à Fès, sur une période qui s'étale du 22/09/2014 au 17/12/2018. Cette étude a inclus tous les patients, au nombre de 70, qui ont été hospitalisés au sein des deux établissements et dont le suivi a été assuré par rencontre directe lors des séances de consultations mensuelles programmées jusqu'à l'arrêt du traitement.

b. Collecte de données

Pour collecter les informations des patients, nous avons opté pour une fiche de suivi des patients (Annexe 1), établie conjointement avec le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Cette fiche, intitulée « notification des événements indésirables aux médicaments et autres produits de santé », permet de se renseigner sur différents types d'informations relatives à chaque patient :

- Identité du patient (nom, prénom, âge, poids en kg, localité ou ville, âge gestationnel en cas de grossesse, téléphone, antécédents et terrain)
- Evènement(s) indésirable(s) (description clinique et para clinique de l'évènement indésirable, date d'apparition sinon délai d'apparition après la prise, diagnostics différentiels éliminés, conduite adoptée, évolution de l'évènement)
- Médicaments et autres produits de santé pris par le patient par ordre de suspicion décroissant (nom de spécialité et présentation, posologie et voie d'administration, numéro de lot, date de début, date d'arrêt, indication et modalités de dispensation et de prise).

2. Résultats

a. Analyse des données collectées

Les données collectées ont été saisies sur Excel, ce qui nous a permis d'estimer les différents paramètres relatifs à la population étudiée.

Durant la période d'étude, 70 dossiers ont été consultés parmi lesquels 20 patients présentaient des effets indésirables, soit un pourcentage de 40.81%.

b. Répartition de la tuberculose par tranches d'âge

La répartition de la tuberculose au sein de la population carcérale en fonction des tranches d'âge est illustrée dans la figure 5.

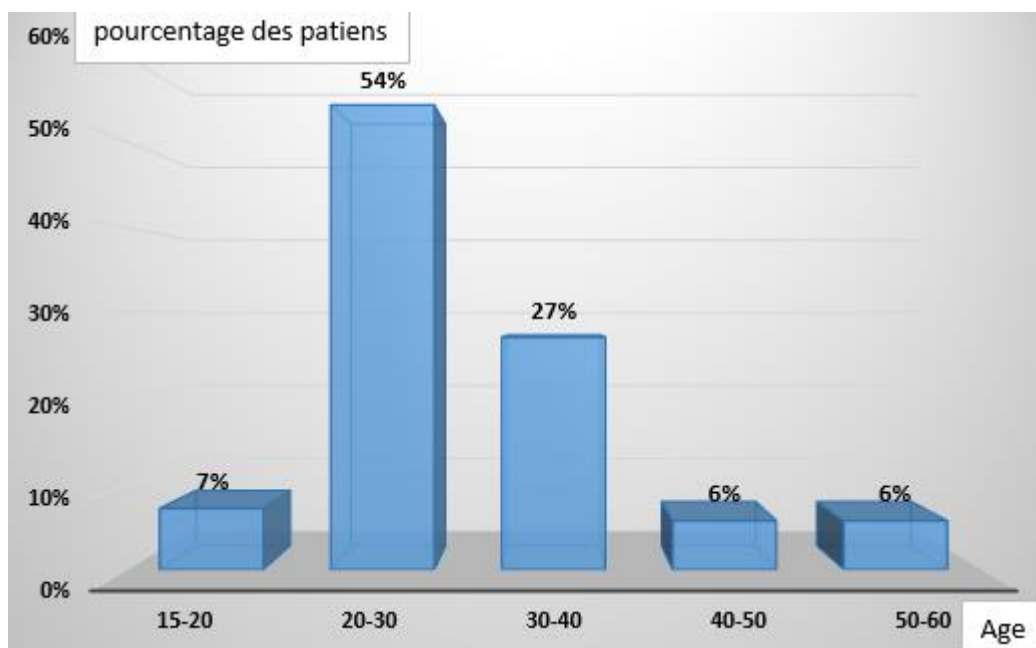


FIGURE 5 : REPARTITION DE LA TB PAR TRANCHES D'AGE

Une grande majorité des patients (81%) figure dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans. Ce qui suggère une vulnérabilité non liée à l'âge mais plutôt aux conditions de promiscuité spécifiques à cette population particulière [5].

c. Répartition par type de tuberculose

La figure 6 révèle que la forme pulmonaire est, comme dans la population générale, la plus répandue dans notre population étudiée (79%), suivie de la forme pleurale (17%).

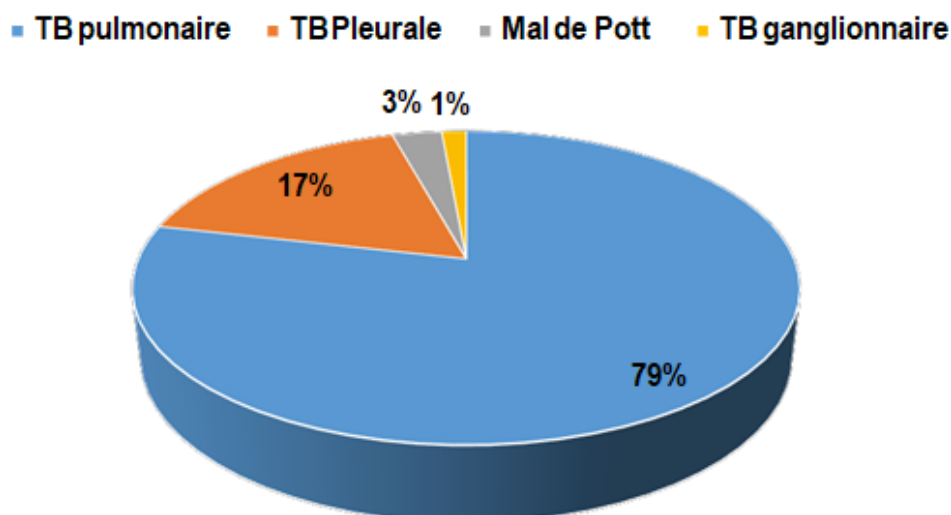


FIGURE 6: REPARTITION PAR TYPE DE TUBERCULOSE

d. Répartition de la tuberculose par antécédents médicaux

La figure 7 montre que la plupart des patients étudiés (87%) ne présentaient pas d'antécédents médicaux particuliers, 6% étaient sous traitement pour troubles psychiques et 3% avaient une coïnfection avec le VIH.

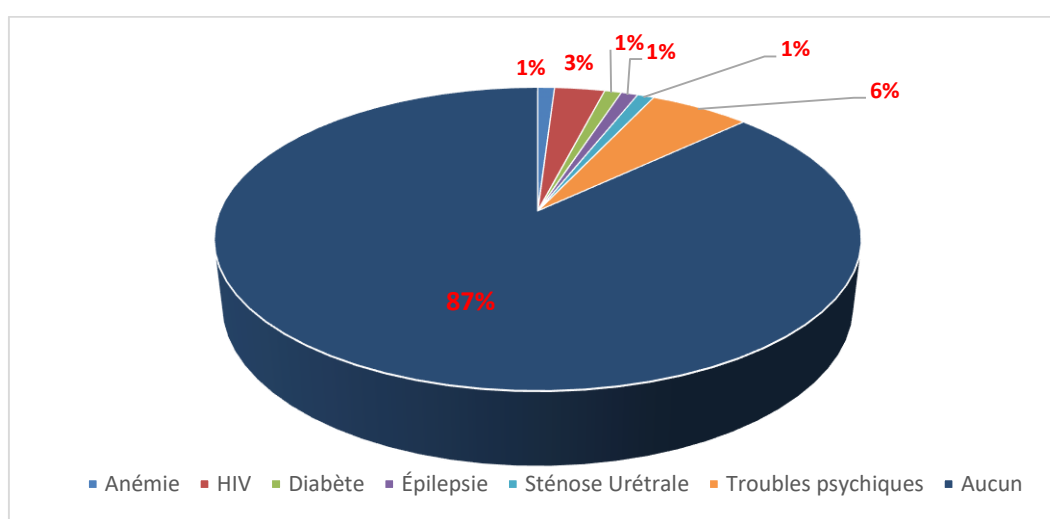


FIGURE 7 : REPARTITION DE LA TUBERCULOSE PAR ANTECEDENTS MEDICAUX

e. Répartition de la tuberculose par effets indésirables

La figure 8 montre que 26 % de la population présente des nausées et vomissements, 17 % une gastralgie et 3% développent un prurit alors que 54% des patients n'ont pas développé d'effets indésirables.

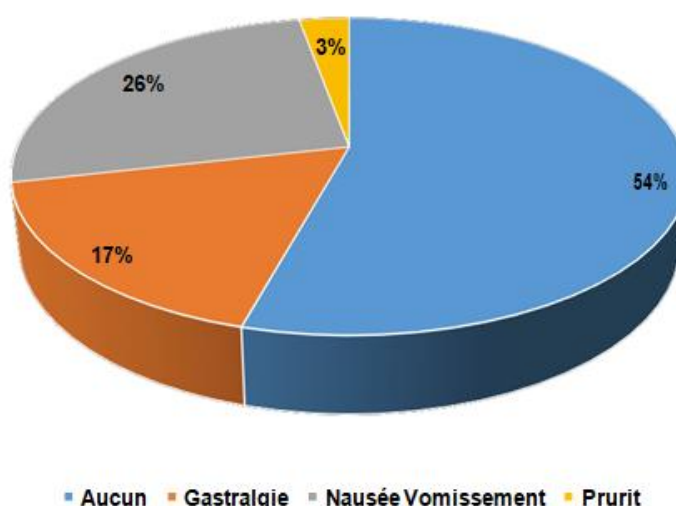


FIGURE 8 : REPARTITION DE LA TUBERCULOSE PAR TYPES D'EFFETS INDESIRABLES

f. Répartition des effets indésirables par délai d'apparition

En se basant sur la date du début de prise d'antituberculeux et la date d'apparition de l'effet indésirable, nous avons pu calculer le délai d'apparition de ce dernier (figure 9). En analysant ces données, on peut conclure qu'il s'agit d'effets indésirables précoces car la plupart d'entre eux sont survenus entre 4 à 10 jours après le début du traitement.

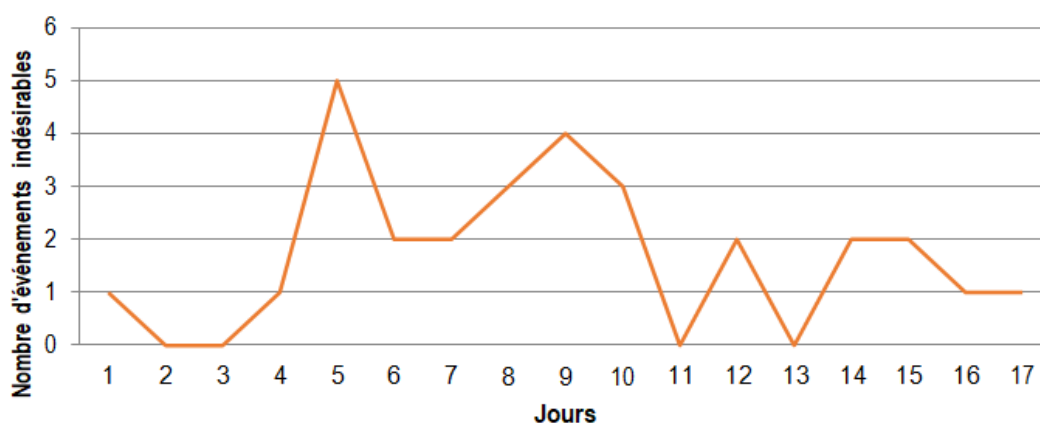


FIGURE 9 : DELAI D'APPARITION DES EFFETS INDESIRABLES

g. Corrélation entre effets indésirables et antécédents médicaux

On remarque en comparant les deux catégories de patients avec ou sans antécédents médicaux que la proportion des effets indésirables chez les sujets ayant des antécédents est supérieure que celle enregistrée chez les sujets sans antécédents (figure 10 et 11).

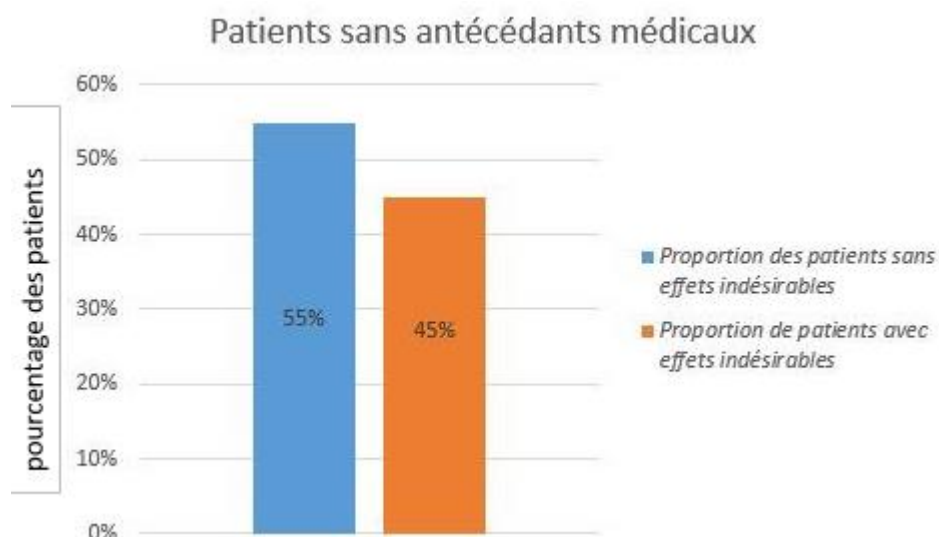


FIGURE 10 : VARIATION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS SANS ANTECEDENTS MEDICAUX

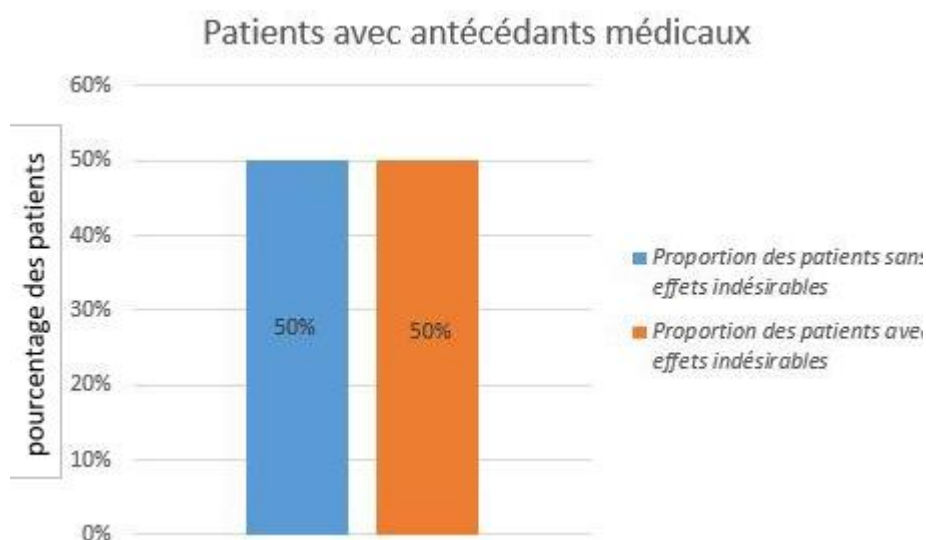


FIGURE 11 : VARIATION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS AVEC ANTECEDENTS MEDICAUX

h. Corrélation entre effets indésirables et le protocole thérapeutique

La dose de médicament utilisée (protocole thérapeutique) semble jouer un rôle important dans l'apparition d'effets indésirables. Chez les sujets ayant reçu 4 comprimés par jour d'ERIP K4, 47% d'entre eux ont développé des effets indésirables, alors que chez les patients n'ayant reçu que 3 comprimés par jour, seulement 33% d'entre eux ont présenté des effets indésirables (figure 13 et 14).

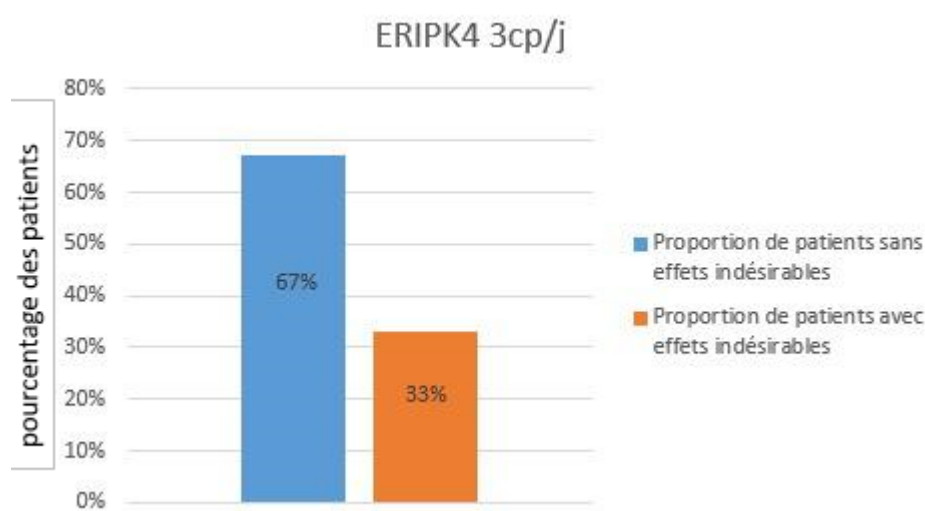


FIGURE 12 : VARIATION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS SOUS PROTOCOLE THERAPEUTIQUE ERIP K4 3cp/J

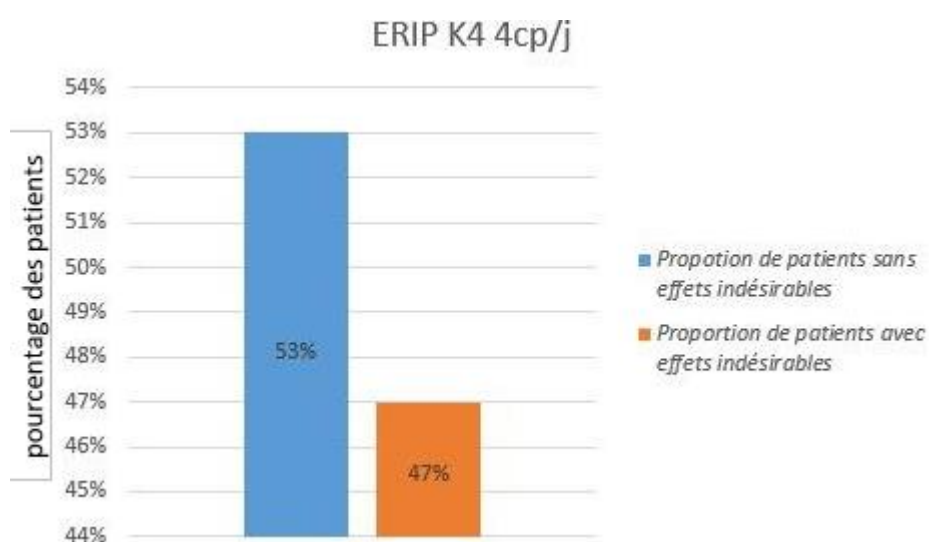


FIGURE 13 : VARIATION DES EFFETS INDESIRABLES CHEZ LES PATIENTS SOUS PROTOCOLE THERAPEUTIQUE ERIP K4 4cp/J

3. Evolution des effets indésirables

Dans notre groupe de 70 patients, tous les épisodes d'effets indésirables ont bien été pris en charge.

Les patients tuberculeux ayant développé des nausées et vomissements ont été traités par des antiémétiques, ceux qui ont développé des gastralgies ont reçu de l'Omeprazole (Antiacide). Les patients ayant présenté un prurit cutané ont été traités par un antihistaminique.

L'évolution de ces événements indésirables était favorable chez tous les patients (100%) sans perturbation de la prise du traitement antituberculeux.

4. Conclusion-Discussion

La majorité des patients étudiés présentaient une tuberculose pulmonaire (79%), 81% sont des sujets jeunes entre 20 et 40 ans et 87% des patients n'avaient aucun antécédent.

Concernant les effets indésirables, 54% des patients n'en ont développé aucun. Chez les 46% restants, les effets indésirables constatés étaient précoces, survenus en moyenne entre 4 et 10 jours après le début du traitement.

L'apparition des effets indésirables est liée à la prise de la spécialité ERIPK4 avec laquelle tous les patients ont été traités, sans qu'on puisse établir laquelle des molécules qui le composent en est la responsable.

Il s'agissait principalement d'effets secondaires gastro-intestinaux et cutanés, dont certains sont dose-dépendants, des troubles mineurs en comparaison avec les risques d'hépatotoxicité des antituberculeux qu'on retrouve dans la littérature [5].

Il serait donc intéressant de faire une étude plus approfondie avec une surveillance biologique surtout hépatique pour expliquer l'absence de ces signes dans notre étude.

Références bibliographiques et webographiques :

- [1]. https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=tuberculose_pm
- [2]. <http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/tuberculose/quest-ce-que-tuberculose-0>
- [3]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.html>
- [4]. <http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/tuberculose/quelle-transmission>
- [5]. **Abtal T.** Situation épidémiologique de la tuberculose à la délégation générale à l'administration pénitentiaire et à la réinsertion.
- [6]. **Issa, AG et ABOUBACRINE M.** Prévalence de la Tuberculose à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed v de RABAT. Thèse 2009.
- [7]. **BILLY C et PERRONNE C.** Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. Encycl. Méd. Chir, Mal Inf. Mai 2004 ; 1(2) : 81-98
- [8]. <https://www.who.int/features/qa/08/fr/>
- [9]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S076184171400073X>
- [10]. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13570.pdf>
- [11]. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/288630>
- [12]. <http://sante.lefigaro.fr/sante/traitement/antibiotiques-antituberculeux/definition>
- [13]. Bouchentouf R., Yasser Z., Benjelloune A., Aitbenasser M. Service de Pneumologie de l'Hôpital Militaire Avicenne. Marrakech. Maroc
- Hypersensitivity reactions to antituberculosis therapy: epidemiology, mechanism and patient management.**
- [14]. <https://www.larousse.fr/encyclopedia/medical/antituberculeux/11282>
- [15]. **Perriot J., Chambonn et É., Eschalié A.** : Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Série « Tuberculose et mycobactérioses » coordonnée par François Xavier Blanc, Jean-Paul Janssens et Michel Underner. Revue des Maladies Respiratoires (2011) 28, 542-555
- [16]. Antituberculeux. **HINDLET .P** Pharmacie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris. **LE MAITRE F.** Laboratoire de pharmacologie biologique et pharmacogénétique, CHU de Rennes. Lundi, 19. août 2013 3:30 15 pages 943-967
- [17]. OMS, 1972, "adverse Drug réaction"

Annexes



Royaume du Maroc
Ministère de la Santé

Centre Anti Poison et
de Pharmacovigilance
du Maroc



DÉCLARATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES AUX MÉDICAMENTS, VACCINS ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ

Date : Fiche N° 034901 /16

Patient :

Nom et prénom :	Antécédents et terrain :
Age : Sexe : M ☐ F ☐	
Poids en Kg : Si grossesse : âge gestationnel :	
Localité ou ville : Tél :	

Événement(s) indésirable(s) :

Description clinique et para clinique de l'événement indésirable :
Date d'apparition : / / si non Délai d'apparition après la prise : Heures / / Jours / / Mois / /
Diagnostiques différentiels éliminés :
Conduite adoptée : Arrêt du médicament ☐ Réduction de la dose administrée ☐ Traitement correcteur : précisez Hospitalisation ☐ Prolongation d'hospitalisation ☐
Evolution de l'événement : Favorable ☐ Séquelles ☐ Sujet non encore rétabli ☐ Décès ☐ Inconnue ☐

Médicaments et autres produits de santé pris par le patient (par ordre de suspicion décroissant)

Nom de spécialité et présentation	Posologie et voie d'administration	Numéro de lot	Date de début	Date d'arrêt	Indication	Modalités de Dispensation et de prise ¹

¹ Précisez si : Prescription médicale : 1 Auto médication : 2 Emeur médicamenteuse : 3 Produit défectueux : 4

Si Vaccin : Nombre de prise : Lieu de vaccination : Secteur Public ☐ Privé ☐ Campagne de vaccination ☐

Si Plante médicinale : Quantité : Partie utilisée : Prise en : Infusion ☐ Décoction ☐ Macération ☐

Autres :

- Médicament ou produit de santé ré administré : Oui ☐ Non ☐ lequel :

- Réapparition de l'événement indésirable : Oui ☐ Non ☐ décrivez :

Observation relevée par :

Nom et Prénom : Tél : Email :

Médecin ☐ Spécialité Dentiste ☐ Pharmacien ☐ Infirmier ☐ Autre :

Lieu d'exercice : CHU ☐ Public ☐ Privé ☐ Délégation ☐

Région : Ville :

Signature :

Transmettre par Courrier : Rue Lamfedel Cherkaoui BP 6671 - Rabat Institut- Madinat AL Irfane -Rabat -Maroc
Tél : 05 37 77 71 74 /67/69 **0801 000 180** Fax : 05 37 77 71 79 - Email : CNPV.El@gmail.com - Site : www.capm.ma

CNPV Version 2015