

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1552

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Stella ROUSSET

le 29 juin 2020

EFFETS INDESIRABLES DU PYRAZINAMIDE
DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE
CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS

Directeur de thèse : Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL

JURY

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL	Président
Madame le Professeur Fatemeh NOURHASHEMI	Assesseur
Madame le Professeur Agnès SOMMET	Assesseur
Monsieur le Professeur Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL	Suppléant
Madame le Docteur Hélène GUET-REVILLET	Membre invité
Monsieur le Docteur Jean LE GRUSSE	Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019**

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gerard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAULT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire Associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henn
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIÉ Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HÖFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude

Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONRQZIES xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur	ADER Jean-Louis
Professeur	ALBAREDE Jean-Louis
Professeur	ARBUS Louis
Professeur	ARLET Philippe
Professeur	ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur	BOCCALON Henri
Professeur	BOUTAULT Franck
Professeur	BONEU Bernard
Professeur	CARATERO Claude
Professeur	CHAMONTIN Bernard
Professeur	CHAP Hugues
Professeur	CONTÉ Jean
Professeur	COSTAGLIOLA Michel
Professeur	DABERNAT Henn
Professeur	FRAYSSE Bernard
Professeur	DELISLE Marie-Bernadette
Professeur	GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur	JOFFRE Francis
Professeur	LAGARRIGUE Jacques
Professeur	LARENG Louis
Professeur	LAURENT Guy
Professeur	LAZORTHES Yves
Professeur	MAGNAVAL Jean-François
Professeur	MANELFE Claude
Professeur	MASSIP Patrice
Professeur	MAZIERES Bernard
Professeur	MOSCOVICI Jacques
Professeur	MURAT
Professeur	ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur	SALVAYRE Robert
Professeur	SARRAMON Jean-Pierre
Professeur	SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoinette	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadaptat Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLNIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOLX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Maloko

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adéline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAL Louis (C.E)	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Beatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGÉ Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

P.U. - P.H.

2ème classe

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOLL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. RIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emille	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERRÔT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOLUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CÂMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyni	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cecile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Lella

A mon jury de thèse

Professeur Pierre Delobel,

Je te remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Lorsque j'étais jeune étudiante en médecine, tu m'as donné envie de continuer sur le chemin de l'infectiologie. Je suis fière de pouvoir compter parmi tes disciples et de venir faire mon post-internat au SMIT de Toulouse.

Professeur Guillaume Martin-Blondel,

Je te remercie d'avoir encadré ce travail et de m'avoir accordé ta confiance. Merci pour ta rigueur et ton dynamisme. Je suis heureuse de poursuivre ma formation en infectiologie en post-internat à tes côtés.

Professeur Laurent Sailer,

Je vous remercie chaleureusement pour votre implication dans notre formation de médecine interne. La partie statistiques de ce travail n'aurait pu être réalisée sans les enseignements que vous m'aviez prodigués. Recevez ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Professeur Agnès Sommet,

Je vous remercie pour votre œil critique et votre aide précieuse concernant la révision de la méthodologie de ce travail. J'aimerais également vous remercier chaleureusement pour l'ensemble des enseignements de pharmacologie et de lecture critique que vous nous avez prodigués lors de l'externat. Recevez ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

Professeur Fatemeh Nourhashemi,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie de votre disponibilité et de l'attention que vous avez portée à ce travail de thèse. J'aimerais vous remercier également pour vos enseignements de gériatrie. Soyez assurée de mon estime et de ma considération.

Docteur Hélène Guet-Revillet,

Je te remercie pour ta présence dans ce jury ainsi que pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Merci de m'avoir fait découvrir les mycobactéries côté laboratoire pendant l'été 2018, et pour ta bienveillance.

Docteur Jean Le Grusse,

Expert au Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse de Haute-Garonne, votre présence dans ce jury de thèse est un honneur et un privilège. Je vous remercie pour vos conseils avisés et votre bienveillance. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Remerciements personnels

Merci à **ma famille** pour votre soutien inconditionnel. Mon papa, ma maman, mes grands-parents, ma tatie, mes cousins, ma belle-famille, et ma famille en Thaïlande : je vous aime très fort.

Merci à **l'ensemble des équipes médicales et paramédicales m'ayant accueillie et formée**. Merci notamment aux Docteurs Sophie Arista, Guillaume Moulis, Leonardo Astudillo, Laurent Balardy, Clément Gaudin, et Marie Piel-Julian pour votre compagnonnage. Merci au service de Maladies Infectieuses et Tropicales de Purpan pour votre accueil chaleureux, votre gentillesse, et tout ce que vous m'avez appris tout au long de mon internat. Merci au service de Réanimation Polyvalente du CH d'Albi pour votre accueil et votre camaraderie sur ces sept mois « hiver-printemps-confinement ».

Merci aux **patients** qu'il m'a été donné de rencontrer et de soigner pendant ces cinq années d'internat.

Merci à **l'équipe de recherche Neyrolles à l'IPBS** qui m'a accueillie pendant cette super année de Master 2 : Olivier Neyrolles, Geanncarlo Lugo-Villarino, Christel Vérollet, Maeva Dupont, tous les encadrants et étudiants de l'équipe.

Pour ce travail de thèse, je tiens à remercier le **Dr Hélène Derumeaux** pour votre aide au recueil des données du PMSI qui a permis de constituer la cohorte d'étude ; **Dr Margaux Lafaurie** pour la révision des imputabilités médicamenteuses, ton accueil chaleureux au CRPV et tes conseils avisés de méthodologie dans ce travail de thèse ; et **Pr Peggy Gandia** pour votre expertise en pharmacocinétique qui a enrichi la réflexion dans ce travail.

Merci à **mes co-internes**, de novembre 2014 à octobre 2020, pour les fous rires, le soutien et les soirées tapas. Vous m'avez beaucoup appris également.

Merci à **mes chers amis** : Marie, Laury, Soukaina, Géraldine, Marine, Béné et Thomas, Maya, Anne et Romain. Je vous souhaite plein de bonheur. Vivement les prochaines après et soirées jeux ensemble !!

Louis, merci me semble un si petit mot. J'ai hâte de partir au soleil avec toi et bien plus encore ! ☀

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Table des matières

Introduction	15
Particularités de la tuberculose chez le sujet âgé	15
Le pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose	22
Pyrazinamide et sujet âgé : les données de la littérature	28
Question de recherche	30
Patients et méthodes	31
Méthodologie de l'étude	31
Inclusion des patients	31
Recueil des données	32
Analyses statistiques	40
Résultats	42
<u>1. Description de la population d'étude</u>	42
a. Diagramme de flux	42
b. Données démographiques	42
c. Comorbidités	49
d. Données d'évaluation gériatrique	49
e. Données biologiques	49
f. Caractéristiques des tuberculoses-maladies	50
g. Caractéristiques des traitements anti-tuberculeux et traitements associés	55
<u>2. Effets indésirables des traitements anti-tuberculeux</u>	60
a. Fréquences des effets indésirables du traitement anti-tuberculeux	60
b. Imputabilités des effets indésirables	60
c. Description clinique des effets indésirables	62
d. Délais de survenue des effets indésirables	65
e. Gravités des effets indésirables et données de mortalité sous traitement	65
f. Conséquences des effets indésirables sur la poursuite du traitement anti-tuberculeux	68
<u>3. Facteurs de risque d'effets indésirables des traitements anti-tuberculeux</u>	69

Discussion	72
Conclusion	84
Références bibliographiques	85
Annexes	94
Titre et résumé en anglais	115

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1. Activité <i>in vivo</i> des médicaments anti-tuberculeux de première ligne en cas de tuberculose cavitaire	19
Tableau 2. Profils d'EI des médicaments anti-tuberculeux de première ligne	20
Tableau 3. Caractéristiques démographiques, gériatriques et biologiques de la population d'étude et des deux groupes	44
Tableau 4. Caractéristiques des tuberculoses-maladies dans la population d'étude et les groupes	52
Tableau 5. Traitements anti-tuberculeux utilisés et traitements associés dans la population d'étude et les groupes	57
Tableau 6. Fréquences des patients ayant présenté un ou des EI du traitement anti-tuberculeux dans chaque groupe	61
Tableau 7. Description clinique des EI du traitement anti-tuberculeux dans chaque groupe ..	64
Tableau 8. Gravités des EI du traitement anti-tuberculeux et données de mortalité pendant la période de traitement anti-tuberculeux dans chaque groupe	67
Tableau 9. Facteurs associés avec la survenue d'EI du traitement anti-tuberculeux en analyses univariée et multivariée	70
Tableau 10. Facteurs associés avec la survenue d'EI du PZA en analyses univariée et multivariée	71

Figures

Figure 1. Algorithme de surveillance et de prise en charge des EI hépatiques sous traitement anti-tuberculeux	26
Figure 2. Diagramme de flux de l'étude	43
Figure 3. Répartition des âges dans chaque groupe	47
Figure 4a. Répartition des patients selon le service d'origine	48
Figure 4b. Répartition des schémas de traitement selon le service d'origine	48
Figure 5. Répartition des schémas de traitements anti-tuberculeux selon l'année de début	59

Annexes

Annexe 1. Récapitulatif des études sur les EI du PZA chez la personne âgée disponibles dans la littérature.....	94
Annexe 2. Codes CIM-10 utilisés pour l'inclusion des patients atteints de tuberculose-maladie	101
Annexe 3. Orientations finales d'imputabilités des EI d'après l'analyse du CRPV	108
Annexe 4. Scores d'imputabilité médicamenteuse par médicament et par groupe	109
Annexe 5. Croisement entre les types d'EI et les imputabilités médicamenteuses	110
Annexe 6. Détails du modèle d'analyse multivarié utilisé pour la recherche de facteurs associés aux EI du traitement anti-tuberculeux	111
Annexe 7. Détails du modèle d'analyse multivarié utilisé pour la recherche de facteurs associés aux EI du PZA	113

Liste des abréviations

ADL : Activities of Daily Living
ANOVA : Analysis of Variance
ATS : American Thoracic Society
BAAR : bacille acido-alcool-résistant
BK : bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*)
CDC : Centers for Disease Control and Prevention
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^e édition
CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scales for Geriatrics
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology
CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés
CRP : protéine C-réactive
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
DFG : débit de filtration glomérulaire
DIM : Direction de l'Information Médicale
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EI : effet indésirable
EMB : éthambutol
FAS 1 : Fatty Acid Synthetase 1
GGT : gamma-glutamyl-transferase
HLGT : High-Level Group of Terms
HLT : High-Level Terms
HR : hazard ratio
IC 95% : intervalle de confiance à 95%
IDR : intra-dermo-réaction à la tuberculine
IDSA : Infectious Diseases Society of America
IGRA : Interferon Gamma Release Assays
IMC : index de masse corporelle
INH : isoniazide
IQR : intervalle inter-quartiles (Q1-Q3)
LCR : liquide céphalo-rachidien

LLT : Lowest Level Terms
MDRD : Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA : Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires
MMSE : Mini Mental State Evaluation
NIH : National Institutes of Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAL : phosphatases alcalines
PanD : aspartate décarboxylase
PCR : polymerase chain reaction
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PncA : pyrazinamidase / nicotinamidase
PT : Preferred Terms
PZA : pyrazinamide
RH : bithérapie associant rifampicine + isoniazide
RHE : trithérapie associant rifampicine + isoniazide + éthambutol
RHZE : quadrithérapie associant rifampicine + isoniazide + pyrazinamide + éthambutol
RMP : rifampicine
RpsA : protéine ribosomale 30S S1
SD : déviation standard
SOC : System Organ Class
TGO : aspartate amino-transférase
TGP : alanine amino-transférase
TP : taux de prothrombine
UMC : Uppsala Monitoring Centre
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse due à la mycobactérie *Mycobacterium tuberculosis*, également appelée bacille de Koch (BK), contagieuse par voie respiratoire. La tuberculose est la première cause de mortalité dans le monde par maladie infectieuse devant l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et constitue par conséquent un problème de santé publique. En 2017, environ 10 millions de personnes dans le monde ont contracté cette maladie et 1,6 million en sont décédées (1). La France est une zone de faible endémicité tuberculeuse avec une incidence moyenne de 7,6 cas pour 100 000 habitants en 2018 (soit 5092 cas de tuberculoses-maladies). Cette incidence présente une légère tendance à la hausse depuis 2016 et varie considérablement selon le territoire et la vulnérabilité de la population étudiée (2). Cette maladie est responsable d'environ 400 à 500 décès par an en France (3). Les cas de tuberculoses sont majoritairement multi-sensibles en France (88,4% en 2017) ; les résistances aux anti-tuberculeux sont néanmoins en progression constante depuis 20 ans, représentant un défi thérapeutique (4). La tuberculose constitue une pathologie infectieuse plus fréquemment rencontrée chez la personne âgée (5–7). Or, nous assistons au vieillissement de nos populations de par l'augmentation de l'espérance de vie et la diminution des taux de natalité. Ainsi, en France au 1^{er} janvier 2020, plus d'une personne sur cinq a 65 ans ou plus (8).

Dans un premier temps de l'introduction, nous rappellerons les particularités cliniques et thérapeutiques de cette pathologie chez le sujet âgé. Nous détaillerons ensuite la place du pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose et son utilisation chez le sujet âgé, avant de présenter la question de recherche abordée.

1. Particularités de la tuberculose chez le sujet âgé

A. Epidémiologie

En France en 2018, 19% des cas de tuberculose notifiés concernaient des personnes de plus de 65 ans, et 7,5% concernaient des sujets de plus de 80 ans. L'incidence des cas déclarés de tuberculose était de 8,0/100 000 habitants chez les personnes de 75 à 79 ans et de 9,5/100 000 habitants chez les plus de 80 ans, contre 7,6/100 000 dans la population générale (9). Ces taux plus élevés sont expliqués par le fait que les personnes âgées constituent un réservoir important d'infection tuberculeuse latente (puisque ces personnes âgées ont vécu leur enfance

en période de plus forte endémicité), et sont à risque plus élevé de réactivation en tuberculose-maladie (cf. paragraphe « physiopathologie ») (5–7).

Parmi les cas déclarés en France en 2018, 1,3% proviennent d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) (9). Les personnes âgées vivant en institution comptabilisent quatre fois plus de cas de tuberculoses que les sujets âgés vivant au domicile (11,12). Certains auteurs ont suggéré l'exposition représentée par les repas pris en collectivité (5,11). Dans ce contexte, la tuberculose peut alors être considérée comme une infection associée aux soins.

Le risque de tuberculose résistante est peu important chez les sujets âgés, puisque dans la majorité des cas il s'agit d'une réactivation d'une infection acquise à une époque où la probabilité de résistance aux anti-tuberculeux était infime (4,13,14).

B. Physiopathologie

La tuberculose-maladie survient dans 80 à 90% des cas chez le sujet âgé par réactivation endogène d'une infection tuberculeuse latente préalablement acquise. Les 10 à 20% restants surviennent par infection exogène (« primo-infection tuberculeuse »), c'est le cas notamment chez les sujets contacts en institution (6,11).

La réactivation d'infection tuberculeuse latente est favorisée par l'immunosénescence (causant une altération fonctionnelle des lymphocytes T et des macrophages), et l'immunodépression induite par des comorbidités (cancers, hémopathies) ou des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes ou autres) (7). Les autres facteurs contribuant au risque majoré de tuberculose chez le sujet âgé sont certaines comorbidités dont la prévalence augmente avec l'âge (le diabète, l'insuffisance rénale chronique), la dénutrition, ou encore le contexte socio-économique avec des difficultés d'accès aux soins (6,15–18).

C. Présentation clinique et radiologique

Toutes les formes et localisations de la tuberculose se voient chez les personnes âgées. La majorité des cas est de localisation pulmonaire (environ 75% des cas) ; cependant les sujets âgés présentent plus volontiers des formes disséminées (miliaires) et des formes extra-pulmonaires (notamment neuro-méningée, vertébrale et urologique) comparés aux sujets jeunes (6,13,19).

Les patients âgés atteints de tuberculose ont une présentation clinique et radiologique plus atypique, ce qui peut conduire à un retard diagnostique et thérapeutique (6,15,19–21), certains cas n'étant diagnostiqués qu'en post-mortem (21). La durée médiane de la phase diagnostique

de tuberculose (délai entre le recours aux soins du patient et le diagnostic de tuberculose), était de 15 jours chez les sujets de plus de 65 ans, versus 3 jours chez les plus jeunes ($p = 0,001$) dans l'étude d'Abbara et al. en 2019 (19). La symptomatologie est en effet souvent fruste et d'installation insidieuse. Près de 40% des sujets de plus de 70 ans atteints de tuberculose pulmonaire avaient une présentation atypique dans une étude japonaise (22). Les sujets âgés présentent moins fréquemment les symptômes classiques de tuberculose (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, toux, hémoptysie) et sont plus fréquemment dyspnéiques comparés aux sujets plus jeunes (19,23). D'autre part, la symptomatologie peut être dominée par des plaintes non spécifiques et des décompensations fonctionnelles, notamment chez les sujets institutionnalisés ou porteurs de troubles cognitifs. Ainsi, une altération de l'état général avec fièvre traînante, des symptômes persistants ou chroniques à l'origine d'une perte d'autonomie et/ou d'une altération cognitive, doivent chez le sujet âgé faire suspecter une tuberculose (6,24).

Au plan de l'imagerie, les sujets âgés présentent également plus souvent des signes atypiques en cas de tuberculose pulmonaire : plus de condensations parenchymateuses, moins de cavernes, de nodules et de micronodules ; plus de localisations aux lobes inférieurs ou moyen ; un épanchement pleural souvent associé (17,25). Ces lésions peuvent être diagnostiquées à tort comme des pneumonies ou des lésions néoplasiques (26). La radiographie de thorax peut également être d'apparence faussement normale, par exemple en cas de miliaire (11). Enfin, il faut noter que l'interprétation de la radiographie thoracique peut être rendue difficile chez le sujet âgé, par une mauvaise coopération du patient au moment du cliché, une déformation thoracique, ou encore la présence de comorbidités cardio-respiratoires. Une imagerie tomodensitométrique peut alors être utile (11).

D. Biologie

En cas de tuberculose pulmonaire, les prélèvements respiratoires à visée diagnostique sont moins rentables chez le sujet âgé. Hauer et al. ont rapporté des examens directs et des cultures BK moins fréquemment positifs chez les sujets de plus de 60 ans dans une étude épidémiologique menée en 2011 en Allemagne : 38,5% pour les examens directs (versus 44,7% chez les moins de 60 ans, $p = 0,001$) ; 76,2% pour les cultures (versus 79,1%, $p = 0,001$) (13). Ceci peut être expliqué par plusieurs raisons. D'une part, la réalisation de BK crachats ou de BK tubages peut s'avérer techniquement plus difficile (mauvaise compliance, surtout en cas de troubles cognitifs ou de déficience neurosensorielle ; et fréquence des toux sèches non productives). Dans ce cas, des expectorations peuvent être induites après un aérosol de sérum physiologique et avec l'aide d'un kinésithérapeute. En cas d'échec du recueil d'expectorations

et de tubages gastriques, une fibroscopie bronchique peut être nécessaire, à pondérer selon l'état de fragilité du sujet (24). D'autre part, l'excrétion bacillaire est souvent plus faible (19,13). La détection d'acides nucléiques par PCR (polymerase chain reaction) peut alors s'avérer intéressante pour permettre un diagnostic plus rapide (27,28). Enfin, l'exposition préalable à des fluoroquinolones (qui peuvent être prescrites pour le traitement d'une pneumopathie) altère la rentabilité des BK crachats et peut causer un délai diagnostique supplémentaire variant de 16,5 à 34 jours selon les études (29,30).

Les tests immunologiques diagnostiques d'infection tuberculeuse latente (intra-dermo-réaction à la tuberculine (IDR), tests de détection d'interféron gamma (IGRA)) peuvent constituer une aide au diagnostic, par exemple dans les formes extra-pulmonaires de tuberculose-maladie. Cependant, chez le sujet âgé il y a un risque majoré de faux négatifs de l'IDR et de résultats indéterminés des tests IGRA, en raison de l'anergie lymphocytaire liée à l'immunosénescence (6,7,31,32). Pour cette raison, certains auteurs recommandent la réalisation de deux IDR à 15 jours d'intervalle chez le sujet âgé afin d'obtenir un effet « booster » (6,33). La réalisation des IDR peut néanmoins être rendue compliquée par la fragilité cutanée chez le sujet âgé (24).

Enfin, il convient de noter que la sérologie VIH, recommandée en cas de diagnostic de tuberculose-maladie, est en pratique très rarement réalisée chez le sujet âgé (10% de réalisation dans l'étude de Touré et al.) (34).

E. Traitement

Le principe général de traitement de la tuberculose est l'utilisation d'une polychimiothérapie anti-infectieuse associant des antibiotiques d'action complémentaire sur les différentes populations de bacilles. Le but est d'obtenir une guérison sans rechute en 6 mois, et d'empêcher la sélection de mutants résistants à l'origine de rechutes à bacilles résistants. Le traitement standard consiste en une quadrithérapie rifampicine (RMP), isoniazide (INH), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB) (RHZE) pendant 2 mois (phase initiale), suivie d'une bithérapie RMP + INH (RH) pendant 4 mois (phase de continuation), soit une durée totale de 6 mois (cette durée est allongée à 12 mois en cas de tuberculose neuro-méningée) (33). Les données d'activité *in vivo* et les profils d'effets indésirables (EI) de ces médicaments anti-tuberculeux sont synthétisés respectivement dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1. Activité *in vivo* des médicaments anti-tuberculeux de première ligne en cas de tuberculose cavitaire. Adapté des recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France publiées en 2003 (33).

Légende : +, ++ ou +++ : activité bactéricide ; ± : activité bactériostatique ; 0 : pas d'activité.

	Rifampicine (RMP)	Isoniazide (INH)	Pyrazinamide (PZA)	Ethambutol (EMB)
Posologie usuelle	10 mg/kg/jour	4 – 5 mg/kg/jour	20 – 25 mg/kg/jour	15 – 20 mg/kg/jour
Mécanisme d'action	Inhibition de la transcription (ARN polymérase bactérienne)	Inhibition de la synthèse de la paroi (acides mycoliques)	Inhibition de la synthèse de la paroi, acidification du cytoplasme, perturbation du potentiel membranaire	Inhibition de la synthèse de la paroi (arabinogalactane)
Activité sur les bacilles :				
- Caverne ($\approx 10^8$ bacilles à multiplication active)	++	+++	0	±
- Macrophage ($\approx 10^5$ bacilles à multiplication lente ; milieu à pH acide)	+	+	++	±
- Caséum ($\approx 10^5$ bacilles à multiplication lente ; milieu à pH neutre)	+	0	0	0
Résistance primaire (proportion de mutants résistants au sein d'une population sensible)	10^{-7}	10^{-6}	$> 10^{-5}$	10^{-6}
Apport dans le traitement	Réduction de la durée de traitement de 18 à 9 mois	Antibiotique le plus rapidement bactéricide	Réduction de la durée de traitement de 9 à 6 mois	Empêche la sélection de mutants RMP-R si résistance primaire à l'INH

Tableau 2. Profils d'EI des médicaments anti-tuberculeux de première ligne. Adapté de Perriot et al. (35)

Rifampicine (RMP)	Isoniazide (INH)	Pyrazinamide (PZA)	Ethambutol (EMB)
<ul style="list-style-type: none"> • EI hépatiques <ul style="list-style-type: none"> - élévation des transaminases - cholestase hépatique • EI gastro-intestinaux <ul style="list-style-type: none"> - Nausées, vomissements, douleurs abdominales • EI immuno-allergiques <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité immédiate (urticaire, œdème, choc anaphylactique) - Phénomène d'Arthus avec insuffisance rénale aiguë - Hypersensibilité retardée (syndrome pseudo-grippal, arthralgies) • Interactions médicamenteuses <ul style="list-style-type: none"> - Puissant inducteur enzymatique 	<ul style="list-style-type: none"> • EI hépatiques <ul style="list-style-type: none"> - élévation des transaminases - Hépatite cytolytique ou mixte • EI cutanés <ul style="list-style-type: none"> - Acné, érythème, photosensibilisation, pellagre • EI neurologiques <ul style="list-style-type: none"> - Neuropathies périphériques et oculaires - Convulsions, agitation, insomnie, psychose réversible • Autres EI <ul style="list-style-type: none"> - Pancytopénie - Lupus induit - Algoneurodystrophie (syndrome épaule-main) - Nausées, gastralgies - Fièvre, gynécomastie, Cushing induit - Interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> • EI hépatiques <ul style="list-style-type: none"> - Hépatite cytolytique - Hépatite granulomateuse (rare) • EI cutanés <ul style="list-style-type: none"> - Rash, érythème, photosensibilisation, pellagre • EI articulaires <ul style="list-style-type: none"> - Hyperuricémie, arthralgies • EI digestifs <ul style="list-style-type: none"> - Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie • Autres EI <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre isolée - Bouffées vasomotrices 	<ul style="list-style-type: none"> • EI oculaires <ul style="list-style-type: none"> - Névrite optique rétro-bulbaire (peu réversible) - Rétinopathie • Autres EI <ul style="list-style-type: none"> - Réactions allergiques cutanées

Ces principes et schémas de traitement s'appliquent également au sujet âgé. Cependant, il existe des problématiques liées aux effets indésirables du traitement, à sa compliance, et à la présence de comorbidités. Il convient aussi de signaler que du fait des difficultés diagnostiques, les traitements anti-tuberculeux d'épreuve sont plus fréquents chez le sujet âgé (5,20,36).

Les médicaments anti-tuberculeux existent sous forme isolée ou associée (par exemple, le Rifinah® (RH) ou le Rifater® (RHZ)). Ils existent sous forme de comprimés, mais aussi en sirop (RMP) et en perfusions intraveineuses (RMP, INH, EMB) ; ces galéniques peuvent être proposées en cas d'impossibilité de prise de comprimés (troubles de la déglutition, cachexie...). Les spécialités associant 2 ou 3 molécules ont l'intérêt de réduire le nombre de comprimés, cependant elles ont comme inconvénient de ne pas permettre une adaptation précise des posologies. Ce point est important car la pharmacocinétique des anti-tuberculeux est modifiée chez le sujet âgé notamment en cas d'hypoalbuminémie (37), et en cas de polymédication du fait du d'interactions médicamenteuses (24), ce qui expose à des risques de surdosages ou sous-dosages potentiellement délétères. L'observance thérapeutique doit alors être mise en balance avec le risque iatrogène.

Certains traitements sont souvent associés à la polychimiothérapie anti-tuberculeuse. Une supplémentation en pyridoxine (vitamine B6) est recommandée chez le sujet âgé pour prévenir la survenue de neuropathie périphérique induite par l'INH (38). En dehors des situations où les corticoïdes (CTC) sont formellement recommandés (tuberculose neuro-méningée, péricardite tuberculeuse constrictive) (38), les CTC peuvent s'avérer utiles en début du traitement de manière empirique en gériatrie en cas d'altération profonde de l'état général. Cependant aucune étude n'a validé leur utilisation dans ce contexte (11).

L'observance du traitement anti-tuberculeux est problématique chez le sujet âgé car les effets indésirables sont plus fréquents, mais potentiellement aussi du fait de déficiences neurosensorielles, des troubles cognitifs et de l'altération de la mobilité (15,39,40). L'absence de coloration des urines en orange (du fait de la RMP) et/ou l'absence d'hyperuricémie (du fait du PZA) doivent faire évoquer un problème d'observance. Pour optimiser l'observance, la prise des médicaments supervisée par un professionnel de santé (« *Directly Observed Therapy* ») est une stratégie qui peut être utilisée à domicile et en institution (6,11,41). L'isolement respiratoire, nécessaire en cas de tuberculose bacillifère pendant au moins les 15 premiers jours de traitement, peut également poser problème chez des patients institutionnalisés, aux fonctions cognitives altérées, et porteurs de comorbidités (11).

F. Pronostic

Le pronostic de la tuberculose-maladie est plus défavorable chez le sujet âgé. En France, la fréquence des issues défavorables (échec clinique, microbiologique, ou décès sous traitement) de traitement de la tuberculose est estimée à 23,9% chez les plus de 75 ans, ce qui est significativement plus élevé comparé aux autres classes d'âge (14,6 à 21,2% selon la classe d'âge considérée ; $p < 0,0001$) (42). Près de 80% des décès associés à la tuberculose en France surviennent chez des personnes âgées de plus de 75 ans (3). Les études menées en Asie retrouvent des résultats similaires (15,39). La mortalité globale pendant le suivi est estimée supérieure à 30% chez les patients âgés de plus de 70 ans même lorsque la prise en charge est correcte (5,43). Les facteurs de risque de mortalité de tuberculose chez le sujet âgé comprennent un âge avancé, le sexe masculin, l'insuffisance rénale chronique, la présence d'une néoplasie sous-jacente, ou encore la confusion (13,43,44).

G. Recherche

En dépit d'une incidence et morbi-mortalité accrues dans cette population, la recherche sur la tuberculose du sujet âgé reste peu active à ce jour. Pour illustrer ce point, la recherche dans PubMed avec l'algorithme « tuberculosis[Title/Abstract] AND elderly[Title/Abstract] » retrouvait 1415 références seulement, contre plus de 200 000 références pour la recherche « tuberculosis[Title/Abstract] » en janvier 2020. Ceci est en partie expliqué par l'exclusion fréquente des sujets âgés des essais thérapeutiques. Les stratégies de prévention, de diagnostic et de traitement de la tuberculose chez les sujets âgés restent ainsi à optimiser (6,7).

2. Le pyrazinamide dans le traitement de la tuberculose

Ce travail s'intéresse plus particulièrement à l'un des quatre médicaments de première ligne du traitement de la tuberculose, le pyrazinamide (PZA). Le PZA est un dérivé du nicotinamide, découvert en Allemagne en 1936 et utilisé à partir de 1952 (45). Il est utilisé exclusivement en pathologie humaine pour le traitement de la tuberculose-maladie (les mycobactéries non tuberculeuses et *Mycobacterium bovis* étant naturellement résistants au PZA), pendant les deux premiers mois à la posologie de 20 à 25 mg/kg/jour. Le PZA a une activité bactéricide au sein du compartiment intracellulaire, sur les bacilles quiescents présents dans le compartiment phagolysosomal des macrophages infectés insuffisamment atteints par les autres molécules. Son principal intérêt est ainsi de diminuer le risque de rechute à distance de la fin du traitement. Le PZA a permis historiquement de diminuer la durée totale du traitement de la tuberculose de

9 à 6 mois en association avec la RMP, l'INH et l'EMB (46,47). Il contribue également à limiter l'apparition de mutant résistant, et à améliorer l'efficacité thérapeutique chez les patients très bacillifères ou présentant une atteinte sévère (38). Le PZA est disponible par voie orale sous forme unique (Pirilène®) ou combinée (Rifater®, comprimés associant RMP + INH + PZA) ; il n'existe pas de galénique intraveineuse.

A. Pharmacodynamie du pyrazinamide

Le PZA entre dans le cytoplasme de *Mycobacterium tuberculosis* par diffusion passive, où il est converti en son métabolite actif, l'acide pyrazinoïque, grâce à l'enzyme pyrazinamidase / nicotinamidase (PncA). L'acide pyrazinoïque protoné est d'autant plus réabsorbé au sein du BK que le pH de l'environnement est acide (5,0 – 6,0), ce qui explique le fait que le PZA soit plus efficace dans les phagolysosomes des macrophages infectés. L'acide pyrazinoïque aurait plusieurs mécanismes d'action (48). Un premier mécanisme proposé est le blocage de la synthèse des acides gras à chaînes courtes de la paroi de la mycobactérie, en ciblant le complexe enzymatique FAS 1 (Fatty Acid Synthetase 1) (49). L'accumulation d'acide pyrazinoïque protoné pourrait aussi perturber le potentiel membranaire et interférer avec la production d'énergie de *Mycobacterium tuberculosis* (50). Il a également été proposé que l'acide pyrazinoïque inhibe le processus de *trans*-traduction en se liant à la protéine ribosomale S1 (RpsA) (51). Enfin, un dernier mécanisme pourrait consister en l'inhibition de la synthèse de pantothénate et de co-enzyme A, cruciales pour les bactéries quiescentes (52).

B. Résistance au pyrazinamide

La résistance primaire au PZA est très rare, de l'ordre de 1 pour 10⁵ bactéries (53). Elle est principalement médiée par la présence d'une mutation sur le gène PncA, entraînant une perte d'activité de la pyrazinamidase (54,55). D'autres mutations peuvent aussi conférer une résistance au PZA (mutations de RpsA, PanD) (48). En ce qui concerne le risque de résistance secondaire, celui-ci est prévenu par l'utilisation conjointe avec d'autres anti-tuberculeux actifs. La référence actuelle pour caractériser la présence de souches résistantes au PZA est la réalisation d'un antibiogramme phénotypique *in vitro*. Cependant il est de réalisation difficile, en raison des difficultés de pousse de *Mycobacterium tuberculosis* en milieu acide (nécessaire pour démontrer l'activité du PZA), d'un risque d'effet inoculum (un fort inoculum *in vitro* pouvant entraîner une détection faussement positive de résistance), et parce que l'activité du PZA est dépendante de l'état métabolique du bacille (activité limitée sur les bacilles en phase de réplique). Des tests génotypiques pourraient s'avérer utiles en pratique clinique, cependant

leur développement est rendu complexe par le polymorphisme important du gène PncA et la distribution large des mutations sur le locus génique (48,56). Le réseau Azay-mycobactéries, chargé de la surveillance des résistances antibiotiques des mycobactéries en France, ne délivre pas de données épidémiologiques sur la fréquence de la résistance au PZA du fait de ces difficultés de caractérisation (4).

C. Pharmacocinétique du pyrazinamide

Le PZA est absorbé par voie orale de façon rapide et totale au niveau gastro-intestinal ; son pic sérique est obtenu vers la 2^{ème} heure. Sa liaison aux protéines est pratiquement nulle. Le PZA diffuse dans le poumon, le foie, le rein, et le liquide céphalo-rachidien en cas de méningite. Une diffusion dans le parenchyme cérébral a aussi été documentée chez la souris et le singe (57,58). Il n'y a pas de données dans la littérature concernant la diffusion dans le placenta et le lait. Le PZA est métabolisé dans le foie par une déamidase microsomale en acide pyrazinoïque, qui est lui-même dégradé en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque par la xanthine oxydase (59). L'acide pyrazinoïque entre donc en compétition avec l'acide urique pour son élimination, d'où l'hyperuricémie habituellement observée sous PZA. L'élimination du PZA est presque exclusivement rénale, principalement sous forme d'acide pyrazinoïque (environ 40 %) et d'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque (environ 30 %). La posologie doit ainsi être adaptée en cas d'insuffisance rénale (en cas de débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 mL/min, la dose est 20-25 mg/kg espacée à toutes les 48 heures) (60). Le PZA est éliminé par épuration extra-rénale, son administration doit donc avoir lieu en fin de séance d'hémodialyse chez les patients dialysés. La demi-vie du PZA est d'environ 9 heures (61). La pharmacocinétique du PZA est influencée par le poids et le sexe (le sexe féminin étant associé à un volume de distribution moindre), mais *a priori* pas par l'âge (37,62).

D. Effets indésirables du pyrazinamide

Le PZA est pourvoyeur de plusieurs types d'EI (35,61) :

- Effets indésirables hépatiques

Le PZA est considéré comme le plus hépatotoxique des médicaments anti-tuberculeux de 1^{ère} ligne (63–65). Il s'agit surtout d'hépatites cytolytiques, marquées au plan biologique principalement par une élévation des alanine aminotransférase (TGP) et aspartate aminotransférase (TGO), et qui peuvent s'associer à une insuffisance hépato-cellulaire dans les cas les plus graves (66,67). L'hépatotoxicité du PZA est surtout directe et dose-dépendante, très

rarement idiosyncrasique. Elle survient principalement au cours des 2 premiers mois de traitement. L'histologie retrouve des lésions typiques d'hépatite aiguë, avec une inflammation portale et lobulaire, une nécrose hépatocytaire et des degrés variables de cholestase (66,67). En cas d'EI hépatique sous traitement anti-tuberculeux, la seule imputabilité du PZA est difficile à affirmer compte-tenu de l'association habituelle à l'INH et à la RMP qui sont également pourvoyeurs d'EI hépatiques. Certaines études ne retrouvent que peu ou pas d'augmentation du risque d'EI hépatique avec les schémas incluant du PZA, tandis que d'autres indiquent qu'il contribue à l'augmentation de l'incidence ou de la gravité de l'hépatotoxicité (67). Les variations de posologies et de sélection des patients traités peuvent contribuer à ces résultats contrastés (67). Des hépatites fulminantes mortelles ont été rapportées sous PZA, ainsi que sous RMP + PZA en traitement d'infection tuberculeuse latente (association qui n'est désormais plus utilisée de ce fait) (68–72). L'acide 5-hydroxy-pyrazinoïque serait le principal métabolite hépatotoxique du PZA (73,74). Les mécanismes physiopathologiques de l'hépatotoxicité du PZA restent mal connus à ce jour ; ont été invoqués une majoration des stress oxydatif et du réticulum endoplasmique (75–77).

La sévérité de l'EI hépatique sous PZA ou sous un autre médicament anti-tuberculeux est variable : grade 1 (TGP < 2,5 fois la limite supérieure de la normale (50 UI/L), soit TGP entre 51 et 125 UI/L) ; grade 2 (TGP entre 2,5 et 5 fois la limite supérieure de la normale, soit TGP entre 126 et 250 UI/L) ; grade 3 (TGP entre 5 et 10 fois la limite supérieure de la normale, soit TGP entre 251 et 500 UI/L) ; ou grade 4 (TGP > à 10 fois la limite supérieure de la normale, soit TGP > 500 UI/L) selon la classification OMS (78). Malgré l'existence de cette gradation, les définitions des EI hépatiques sous traitement anti-tuberculeux sont hétérogènes selon les études, ce qui rend difficile leur comparaison.

Afin de dépister la survenue d'un EI hépatique sous traitement anti-tuberculeux, une surveillance du bilan hépatique est recommandée au minimum tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois de traitement. La survenue d'une cytolyse hépatique avec des transaminases ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale (en présence ou non de symptômes d'hépatite), ou ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale en présence de symptômes, doit faire arrêter immédiatement l'ensemble des médicaments potentiellement hépatotoxiques. Les autres causes d'hépatites (virales notamment) doivent être éliminées avant de pouvoir retenir le diagnostic d'hépatite médicamenteuse. Une fois les transaminases revenues < 2 fois la limite supérieure de la normale, une réintroduction séquentielle des médicaments anti-tuberculeux peut être réalisée, en commençant par les moins hépatotoxiques (dans l'ordre : EMB et RMP, puis INH), et en respectant un délai d'une semaine entre chaque molécule. La récurrence de la cytolyse

hépatique signe un test de réintroduction positif et impose l'arrêt de la dernière molécule réintroduite. Si la reprise de la RMP et de l'INH est bien tolérée, l'imputabilité du PZA peut raisonnablement être retenue et la molécule non reprise (67).

La figure 1 ci-dessous synthétise les modalités de surveillance et de prise en charge des EI hépatiques sous anti-tuberculeux.

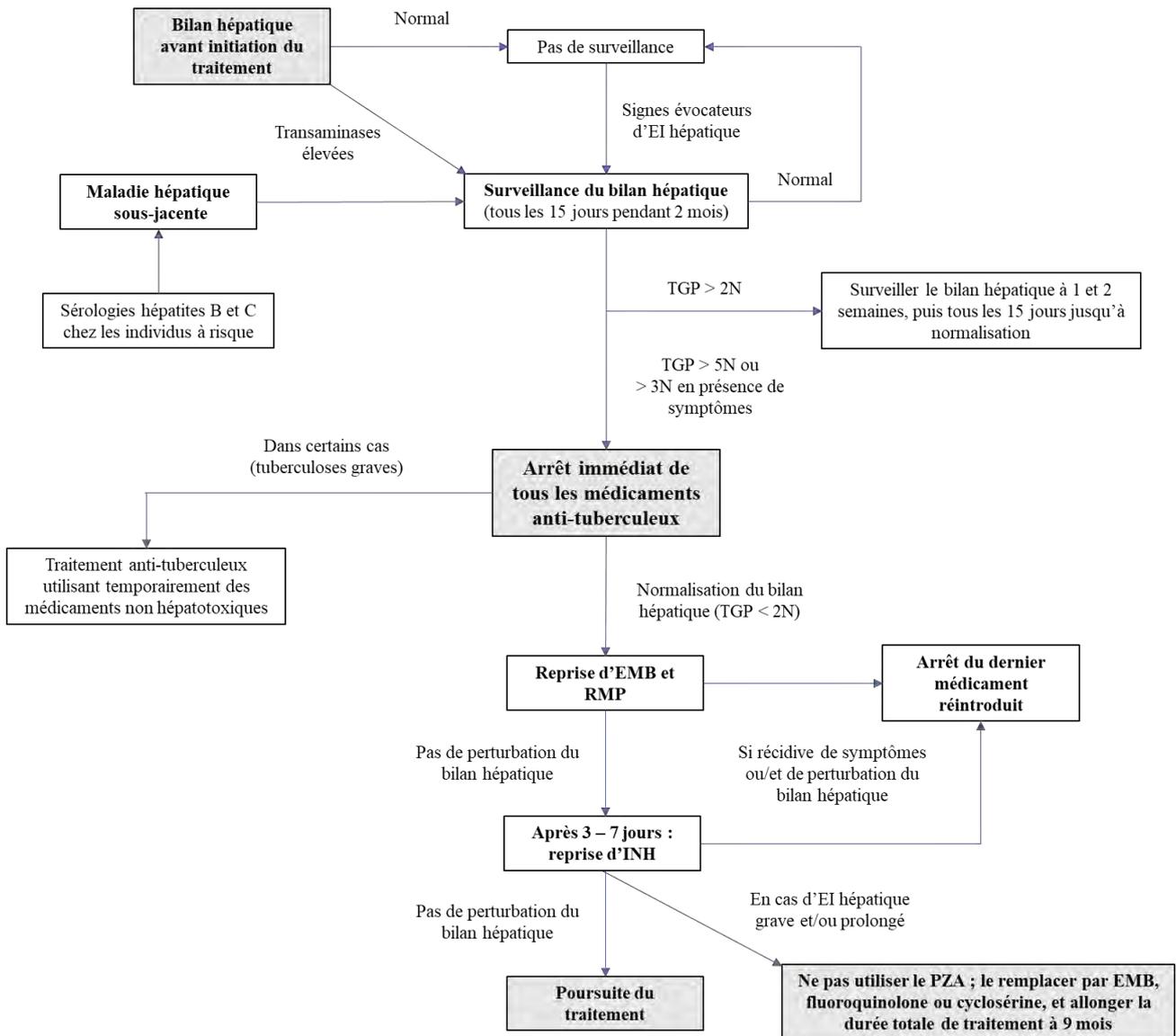


Figure 1. Algorithme de surveillance et de prise en charge des EI hépatiques sous traitement anti-tuberculeux, adapté des recommandations de l'American Thoracic Society en 2006 (67) et de la revue de Tostmann et al. (79).

- Effets indésirables articulaires

Des arthralgies sont observées dans 1 à 7 % des cas pour des doses de PZA inférieures à 2 grammes par jour. Ces arthralgies pourraient être en rapport avec l'hyperuricémie induite par le PZA (35). Les crises de goutte symptomatiques restent exceptionnelles, elles concernent environ 3% des patients présentant une hyperuricémie sous PZA. Des arthralgies modérées et non-goutteuses répondent habituellement à un traitement symptomatique ; la persistance des arthralgies ou leur caractère goutteux doit faire arrêter le PZA (61). Les inhibiteurs de la xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat) sont contre-indiqués sous PZA, car ils interfèrent avec l'élimination des métabolites du PZA et risquent ainsi de majorer sa toxicité hépatique (61,80,81).

- Effets indésirables allergiques

Des exanthèmes, urticaires, parfois un choc anaphylactique peuvent apparaître dans l'heure suivant la prise de PZA, par un mécanisme d'hypersensibilité immédiate. Le PZA est également pourvoyeur de photosensibilisation.

- Effets indésirables digestifs

Des troubles digestifs non spécifiques à type de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie, apparaissent dans moins de 10% des cas (35). Ils peuvent entraver la prise du traitement et conduire à un défaut d'observance.

- Autres effets indésirables

Des fièvres isolées, probablement immuno-allergiques, et des thrombopénies sévères (82) ont également été décrites sous PZA. Ces manifestations imposent l'arrêt du PZA.

Utilisé à fortes doses (40-70 mg/kg/jour), le PZA était très pourvoyeur d'EI graves notamment hépatiques, et il avait été ainsi abandonné dans les années 1950. Il s'avère beaucoup mieux toléré à une posologie inférieure à 30 mg/kg/jour, et a été réintroduit dans les années 1980 (46,83). Cependant, même à posologie historiquement diminuée, il reste le médicament anti-tuberculeux le plus pourvoyeur d'EI (63,64). En 1996, Schaberg et al. retrouvaient une fréquence de 15% d'EI graves sous PZA chez des patients de tous âges hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire, contre 7% pour l'INH et 1,5% pour la RMP (63). En 2003, Yee et al. retrouvaient une incidence d'EI majeurs (définis comme conduisant à l'arrêt d'un ou plusieurs

traitements et/ou une hospitalisation) de 1,48 pour 100 personnes-années exposées au PZA, contre 0,49 pour l'INH, 0,43 pour la RMP et 0,07 pour l'EMB (64).

Par conséquent, il est légitime de questionner la balance bénéfice-risques de son utilisation chez le sujet âgé, dont l'espérance de vie limitée est associée à un moindre risque de rechute de tuberculose à distance de l'arrêt du traitement, et dans des zones de faible prévalence de la résistance aux anti-tuberculeux comme en France.

3. Pyrazinamide et sujet âgé : les données de la littérature

Le profil de sécurité du PZA chez le sujet âgé est débattu. Plusieurs études rétrospectives montrent un risque majoré d'EI graves chez les sujets âgés traités avec du PZA comparé à des sujets plus jeunes (15,39,63,64,84). Inversement, des études récentes menées en Asie, principalement au Japon, soutiennent la possibilité d'utiliser le PZA chez le sujet âgé avec un profil de sécurité favorable (17,85–90). Par exemple, Takaku et al. ont rapporté en 2017 des fréquences d'EI hépatiques et d'interruptions de traitements similaires entre des patients âgés de plus de 80 ans traités avec ou sans PZA (89). Plus récemment, en 2019, Hagiwara et al. ont retrouvé, dans un essai prospectif monocentrique randomisé incluant 89 patients de plus de 80 ans avec une tuberculose pulmonaire confirmée, des taux similaires d'EI hépatiques et d'EI hépatiques nécessitant un arrêt de traitement entre les patients randomisés dans le bras quadrithérapie standard RHZE et ceux randomisés dans le bras RHE (90).

Un récapitulatif de l'ensemble des études disponibles dans la littérature sur la sécurité d'emploi du PZA chez le sujet âgé est présenté en annexe 1. Ces études sont hétérogènes concernant la définition d'un « sujet âgé », la zone géographique considérée (et donc d'éventuelles caractéristiques pharmacogénétiques différentes), le type d'EI étudié, et les pratiques cliniques des équipes. Les recommandations des sociétés savantes diffèrent aussi. Les recommandations américaines ATS/CDC/IDSA de 2016 mentionnent sur avis d'expert que la balance bénéfice/risque du PZA doit être considérée avec attention chez les sujets âgés de plus de 75 ans. Les bénéfices d'inclure du PZA dans le traitement initial anti-tuberculeux chez des patients présentant une tuberculose de gravité modérée et un faible risque de résistance doivent être mis en perspective avec le risque majoré d'EI graves associés à ce médicament dans cette population. Si le PZA n'est pas utilisé, il est recommandé d'allonger la durée de traitement initial à 3 mois et la durée totale à 9 mois (38). Au Japon, les recommandations ont longtemps été d'éviter le PZA dans le traitement initial de la tuberculose chez le sujet âgé de plus de 80 ans. Cependant, au vu des études récentes japonaises citées ci-dessus, la Société Japonaise sur

la Tuberculose a supprimé cette recommandation en janvier 2018 (90). Les sociétés savantes françaises et anglaises ne se prononcent pas sur la question du PZA dans le traitement initial de la tuberculose chez le sujet âgé (33,91).

Les recommandations américaines et japonaises se basent sur des habitudes empiriques de pratique clinique et un nombre limité d'études rétrospectives. Il n'y a pas à ce jour d'étude comparative portant sur la sécurité d'emploi des traitements anti-tuberculeux avec ou sans PZA chez le sujet âgé européen, notamment pas d'étude prospective randomisée en double aveugle RHZE versus RHE.

4. Question de recherche

Devant ces données divergentes, nous avons voulu évaluer la sécurité d'emploi du PZA chez les sujets âgés dans notre pratique sur la population prise en charge au CHU de Toulouse. **L'objectif principal de cette étude est donc de comparer la fréquence des effets indésirables du traitement anti-tuberculeux chez les sujets âgés de plus de 75 ans traités pour une tuberculose-maladie avec ou sans PZA entre 2008 et 2018.** Nous avons choisi le seuil d'âge de 75 ans pour ce travail car il s'agit du seuil à partir duquel la balance bénéfiques/risques du PZA se discute d'après les recommandations américaines ATS/CDC/IDSA de 2016.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de :

- Décrire la fréquence d'utilisation du PZA chez les sujets âgés de plus de 75 ans traités pour une tuberculose-maladie au CHU de Toulouse entre 2008 et 2018 ;
- Décrire et comparer les caractéristiques des patients âgés de plus de 75 ans traités avec ou sans PZA ;
- Décrire et comparer l'imputabilité et la gravité des EI du traitement anti-tuberculeux chez les sujets âgés de plus de 75 ans traités avec ou sans PZA ;
- Identifier des facteurs de risque associés à la survenue d'EI du traitement anti-tuberculeux et d'EI associés au PZA chez les sujets âgés de plus de 75 ans traités pour une tuberculose.

Patients et méthodes

- **Méthodologie de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse en France, portant sur la période du 01/01/2008 au 31/12/2018. Un passage devant un Comité d'Ethique n'était pas requis car ce type d'étude n'entre pas dans le cadre de la loi Jardé. Cette étude entre dans le cadre de la méthodologie de référence MR-004 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) à laquelle le CHU de Toulouse a signé un engagement de conformité (numéro CNIL : 2206723 v 0). Elle a été enregistrée dans le registre interne du CHU de Toulouse sous la référence RnIPH 2020-51.

- **Inclusion des patients**

Tous les patients âgés de plus de 75 ans et traités pour une tuberculose-maladie au CHU de Toulouse entre le 01/01/2008 et le 31/12/2018 ont été inclus. Ces patients pouvaient avoir une tuberculose confirmée microbiologiquement ou non (ils recevaient alors un traitement d'épreuve anti-tuberculeux). Tous les cas prévalents ont été inclus après interrogation et croisement de deux bases de données :

- Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), interrogé par le Dr Hélène Derumeaux de la Direction de l'Information Médicale (DIM) du CHU de Toulouse. Le PMSI est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière. Tous les patients ayant un codage de la CIM-10 (Classification internationale des maladies, 10^e édition) relatif à la tuberculose, en diagnostic principal ou en diagnostic associé significatif, tous séjours confondus entre le 01/01/2008 et le 31/12/2018, et âgés de plus de 75 ans au moment du diagnostic, ont été inclus. Les codages CIM-10 inclus sont détaillés en annexe 2.

- Le système d'informations de laboratoire MOLIS, interrogé par le Dr Hélène Guet-Revillet du laboratoire des mycobactéries du CHU de Toulouse. Tous les patients ayant eu un échantillon positif confirmé en culture liquide ou solide pour *Mycobacterium tuberculosis*, ou/et en biologie moléculaire par PCR pour le complexe tuberculeux (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium africanum*) entre le 01/01/2008 et le 31/12/2018, et âgés de plus de 75 ans au moment du diagnostic, ont été inclus.

Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués :

- Doublons entre les deux bases de données ;
- Patients n'ayant pas une tuberculose maladie après consultation du dossier médical :
 - patients ayant un antécédent de tuberculose guérie ;
 - patients ayant une infection tuberculeuse latente, qu'elle soit traitée ou non ;
 - patients pour qui aucune notion de tuberculose maladie n'a été retrouvée après consultation du dossier ;
 - patients ayant une BCGite (infection à *Mycobacterium bovis*, intrinsèquement résistant au PZA), ou une infection à mycobactérie non tuberculeuse.
- Patients ayant une tuberculose-maladie, mais non traitée (patients décédés avant que le diagnostic de tuberculose ne soit porté) ;
- Patients pour qui le dossier médical n'était pas consultable.

Au final, deux groupes ont été constitués et comparés : patients traités pour une tuberculose-maladie avec PZA (sont inclus dans ce groupe tous les patients qui ont été exposés à au moins une dose de PZA) ; et patients traités sans PZA.

- **Recueil des données**

Les données suivantes ont été recueillies par consultation des comptes-rendus d'hospitalisation et des dossiers médicaux papiers. Pour l'ensemble des paramètres recueillis, le nombre de données manquantes est mentionné dans les tableaux s'il excède plus de 10% de la population totale d'étude, excepté pour les EI où le nombre de données manquantes est systématiquement mentionné.

1. Caractéristiques de la population d'étude

a. Données démographiques

Les caractéristiques démographiques à l'initiation du traitement anti-tuberculeux ont été recueillies pour chaque patient : âge, sexe, origine géographique, service d'origine du patient, présence d'un tabagisme actif et/ou d'une consommation éthylique chronique. Le poids et la taille relevés ont permis de calculer l'index de masse corporelle (IMC) (poids divisé par la taille au carré, exprimé en kg/m²).

b. Données de comorbidités

Les comorbidités suivantes ont été relevées : présence ou non d'une immunodépression, d'un diabète, d'une maladie hépatique (due à une hépatopathie chronique ou à une atteinte tuberculeuse), d'une comorbidité ophtalmologique contre-indiquant l'utilisation d'EMB, d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), par les virus de l'hépatite B ou C. Chez les patients diabétiques, la présence d'un traitement anti-diabétique (oral ou insulinothérapie), ainsi que le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) la plus proche de la date d'initiation du traitement anti-tuberculeux, ont été relevées.

Le score de comorbidités de Charlson et le Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) ont été calculés pour chaque patient de manière rétrospective sur la base des comptes-rendus d'hospitalisation. Nous avons choisi de calculer ces deux scores car ils apportent des informations différentes et complémentaires concernant les comorbidités chez le sujet âgé :

- Le score de Charlson est un score de comorbidité généraliste dont la valeur a été corrélée à un taux de survie à 10 ans : un score à 0 est associé à une probabilité de survie à 10 ans de 99% ; un score à 1 à une probabilité de 96% ; un score à 2 à une probabilité de 90% ; un score à 3 à une probabilité de 77% ; un score à 4 à une probabilité de 53% ; un score à 5 à une probabilité de 21% ; un score à 6 à une probabilité de 2% ; un score ≥ 7 à une probabilité de 0% (92). L'utilisation de ce score a été validée en population gériatrique ; il constitue un facteur prédictif indépendant de mortalité à court et moyen terme chez les patients hospitalisés âgés de plus de 65 ans (93). Pour ce travail, le calculateur en ligne de la Société de Réanimation de Langue Française a été utilisé pour calculer le score de Charlson de chaque patient (94).

- Le CIRS-G est un score de comorbidités adapté au sujet âgé, qui prend en compte le nombre de comorbidités mais également leur sévérité (95). Pour chaque système d'organes (14 au total), il cote la sévérité des comorbidités sur une échelle de 0 à 4. Le score total du CIRS-G (sur 56) est un reflet de la charge en comorbidités du patient âgé. D'autres paramètres dérivés du CIRS-G permettent d'apprécier la sévérité des comorbidités : l'index de sévérité (égal au CIRS-G total divisé par le nombre de systèmes d'organes concernés), et le nombre de critères cotés à 3 et/ou 4. Le CIRS-G a été validé en tant qu'indicateur d'état de santé en population gériatrique hospitalisée et institutionnalisée ; il est également corrélé à la mortalité à 18 mois et au taux de ré-hospitalisation (96–98). Ce score est utilisé dans les évaluations onco-gériatriques (99). Pour ce travail, un calculateur en ligne a été utilisé pour calculer le CIRS-G de chaque patient (100).

Les index de sévérité et le nombre de critères du CIRS-G côtés à 3 et/ou 4 ont également été relevés.

c. Données d'évaluation gériatrique

Les paramètres suivants ont été relevés :

- La présence ou non d'une évaluation récente par un gériatre, réalisée au cours d'une hospitalisation en gériatrie, ou par une équipe mobile de gériatrie ou d'oncogériatrie.
- La présence ou non de syndromes gériatriques parmi : troubles neuro-cognitifs, confusion, chutes répétées, escarre, incontinence urinaire ou fécale, perte d'autonomie fonctionnelle. Un syndrome gériatrique est défini comme un ensemble de symptômes, observés uniquement chez les sujets âgés ou dont la fréquence augmente avec l'âge, d'origines multiples incluant les effets du vieillissement, qui surviennent du fait d'une accumulation de dysfonctions dans plusieurs organes ou systèmes, et qui rendent une personne âgée vulnérable dans des situations nécessitant une adaptation (101). Les syndromes gériatriques sont associés à une morbidité substantielle, une altération de la qualité de vie, et un mauvais pronostic (102).
- Le niveau d'autonomie pour les actes de la vie quotidienne, évalué par le score ADL (Activities of Daily Living) de Katz. Le score ADL de Katz évalue le niveau d'autonomie du patient sur 6 points : la capacité à réaliser les transferts, la marche, la continence, la toilette, l'habillage, et la capacité à prendre les repas. Chaque point est côté entre 0 et 1 (0 en cas de nécessité d'aide complète, 0,5 en cas de nécessité d'aide partielle, 1 en cas d'autonomie complète). Le score ADL de Katz est ainsi côté entre 0 et 6 au total (103,104). L'ADL était relevé dans le compte-rendu d'hospitalisation ou l'évaluation gérontologique standardisée s'il avait été calculé au cours de l'hospitalisation du patient ; sinon il était calculé rétrospectivement sur la base des données présentes dans le dossier médical.
- La liste et le nombre total de médicaments pris (autres que les médicaments anti-tuberculeux, la corticothérapie si elle était prescrite pour le traitement de la tuberculose, et la supplémentation en pyridoxine) étaient relevés pour chaque patient, sur la base de l'ordonnance de primo-prescription du traitement anti-tuberculeux. Le nombre total de médicaments pris permet d'évaluer l'existence ou non d'une polymédication. La définition la plus communément admise de la polymédication est la prise d'au moins 5 médicaments par jour (105).
- Une institutionnalisation en EHPAD ou non.

d. Données biologiques

Les caractéristiques biologiques à l'initiation du traitement étaient recueillies :

- Bilan hépatique : transaminases (TGO, TGP), phosphatases alcalines (PAL), gamma-glutamyl-transférases (GGT), bilirubine totale, taux de prothrombine (TP). Les valeurs normales de ces paramètres au laboratoire du CHU de Toulouse sont les suivantes : TGO : 0-50 UI/L ; TGP : 0-40 UI/L ; PAL : 40-129 UI/L ; GGT : 0-60 UI/L ; bilirubine totale : 0-21 $\mu\text{mol/L}$. La proportion de patients ayant un bilan hépatique anormal à l'initiation du traitement (TGO \geq 50 UI/L, et/ou TGP \geq 40 UI/L, et/ou PAL \geq 130 UI/L, et/ou GGT \geq 60 UI/L, et/ou bilirubine totale \geq 21 $\mu\text{mol/L}$) a été calculée dans chaque groupe.
- Fonction rénale : taux d'urée et de créatinine sanguines ; clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft et Gault ; débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) (pour les bilans réalisés avant janvier 2013 au CHU de Toulouse) ou CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) (pour les bilans à partir de janvier 2013 au CHU de Toulouse, un changement dans l'utilisation de la formule pour le calcul du DFG s'étant opéré au laboratoire de biochimie à cette date-là).
- Syndrome inflammatoire biologique : taux de protéine C-réactive (CRP) sanguine ; nombre de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes sur la numération formule sanguine.
- Paramètres métaboliques : albuminémie et uricémie avant initiation du traitement anti-tuberculeux.

e. Caractéristiques des tuberculoses-maladies

Les caractéristiques suivantes relatives à la tuberculose ont été recueillies pour chaque patient :

- Sur le plan microbiologique, il était relevé si la tuberculose était confirmée au plan microbiologique ou non. Le cas échéant, la sensibilité de *Mycobacterium tuberculosis* aux anti-tuberculeux (étudiée par antibiogramme phénotypique et/ou génotypique) était précisée. Pour les tuberculose pulmonaires confirmées, était également relevé le nombre de croix de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) vus sur l'examen direct du prélèvement après coloration de Ziehl-Neelsen. Ce nombre de croix reflète le nombre de BAAR vus par champ au microscope optique au grossissement x1000, selon les règles suivantes édictées par l'OMS (106) :

Nombre de BAAR par champ	Réponse en nombre de croix
0	Négatif
1-9 / 100 champs	« Scanty »
1-9 / 10 champs	1 +
1-9 / champ	2 +
> 9 / champ	3 +

- Sur le plan clinique, étaient relevés :

* la présence ou non d'une fièvre au diagnostic ;

* l'état général du patient au diagnostic, évalué par le score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) - OMS (107).

* La gravité de la maladie a été évaluée par l'Index de Gravité Simplifié 2 (IGS2 ; en anglais : SAPSII, Simplified Acute Physiology Score II) maximal atteint lors de l'hospitalisation du patient pour la tuberculose. L'IGS2 est un score de gravité général calculé sur 17 variables (12 variables biologiques recueillies dans les 24 premières heures d'admission, l'âge, le type d'admission (médecine, chirurgie programmée, chirurgie urgente) et la présence de comorbidités (cancer métastatique, hémopathie, syndrome d'immunodéficience acquise)), allant de 0 à 163. Il a été validé en secteurs de soins intensifs et de réanimation, et est corrélé à la mortalité hospitalière (108). Pour ce travail, l'IGS2 était recueilli directement dans le dossier médical s'il avait été calculé (pour les patients admis en secteur de soins intensifs ou en réanimation au cours de leur prise en charge) ; sinon, il était calculé rétrospectivement sur la base des paramètres relevés dans le dossier médical en utilisant le calculateur en ligne de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (109).

- Les localisation(s) de la tuberculose-maladie ont été relevées, ainsi que leur nombre par patient. Si la tuberculose-maladie était pulmonaire, étaient précisés la présence ou non d'une caverne, le caractère uni-lobaire ou multi-lobaire de l'atteinte, l'existence ou non d'une miliaire.

f. Médicaments anti-tuberculeux utilisés et médicaments associés

Les caractéristiques suivantes relatives au traitement anti-tuberculeux ont été relevées pour chaque patient :

- schémas de traitement ;

- utilisation de RMP, INH, PZA, EMB, autres anti-tuberculeux ;
- posologies rapportées au poids du patient (doses-poids) ;
- durées de traitement.

Pour les patients traités avec PZA, il était recueilli si l'introduction du PZA était immédiate ou différée.

Pour les patients traités sans PZA, la raison de la non-prescription de PZA était relevée si elle était écrite dans le dossier médical.

Les médicaments associés au traitement anti-tuberculeux ont été relevés : présence ou non de CTC, la durée et la dose-poids équivalent-prednisone utilisées le cas échéant ; supplémentation ou non en pyridoxine (vitamine B6) en prévention des neuropathies périphériques secondaires à l'INH. L'exposition à des médicaments pourvoyeurs d'EI hépatiques autres que les anti-tuberculeux, a également été relevée. Pour cela, la liste des médicaments concomitants lors de la primo-prescription du traitement anti-tuberculeux a été recueillie pour chaque patient. La base de données LiverTox du National Institutes of Health (110) a été utilisée pour identifier les médicaments connus pour être pourvoyeurs d'EI hépatiques. Ont été retenus les médicaments classés dans les catégories A et B de probabilités d'hépatotoxicité de cette base de données (catégorie A : le médicament est bien connu, bien décrit et bien connu pour causer des lésions hépatiques directes ou idiosyncrasiques, et a une signature caractéristique ; plus de 50 cas, y compris des séries de cas, ont été décrits ; catégorie B : le médicament est rapporté et connu ou très susceptible de provoquer des lésions hépatiques idiosyncrasiques et a une signature caractéristique ; entre 12 et 50 cas, y compris de petites séries de cas, ont été décrits) (110).

2 Effets indésirables des traitements anti-tuberculeux

La survenue d'EI du traitement anti-tuberculeux a été relevée pour chaque patient, ce qui a permis de calculer la fréquence des EI liés au traitement anti-tuberculeux et par médicament dans chaque groupe. Les données suivantes ont été décrites et comparées entre les deux groupes :

a. La description clinique des effets indésirables.

Pour cela, chaque EI a été codé de façon standardisée en utilisant la classification MedDRA (Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires) (111). Le MedDRA est une

terminologie médicale standardisée développée par le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain. Son utilisation est obligatoire en Europe pour les déclarations de pharmacovigilance. Les EI sont décrits de manière hiérarchique en disciplines médicales (SOC, System Organ Class), groupes de termes de haut niveau (HLGT, High-Level Group Terms), termes de haut niveau (HLT, High-Level Terms), termes préférentiels (PT, Preferred Terms), et en termes de plus bas niveau (LLT, Lowest Level Terms). Dans ce travail, les EI sont codés en LLT.

b. L'imputabilité des effets indésirables.

Pour chaque EI relevé, l'imputabilité de chaque médicament anti-tuberculeux a été évaluée par le Dr Margaux Lafaurie, pharmacologue au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse, selon la méthode française d'imputabilité (cf. infra). Les analyses d'imputabilité sont des procédures de routine en pharmacovigilance. Elles permettent de classer la probabilité de la relation entre le médicament et l'EI, d'améliorer l'évaluation scientifique et de réduire le niveau de désaccord entre évaluateurs. Aucune méthode d'imputabilité ne permet cependant de donner une évaluation quantitative, précise et fiable de la probabilité de la relation entre le médicament et l'EI. Plusieurs méthodes d'imputabilité existent. En France, les Centres Régionaux de Pharmacovigilance utilisent la méthode d'imputabilité française de Bégaud, publiée pour la première fois en 1978 et réactualisée en 1985 (112–114). Il s'agit d'une méthode algorithmique qui repose sur l'évaluation de scores chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. Les scores chronologiques et sémiologiques permettent de définir l'imputabilité intrinsèque du médicament. Le score chronologique (noté C) comporte 3 niveaux (C1 « douteux », C2 « plausible », C3 « vraisemblable »), définis selon le délai d'apparition de l'EI, l'évolution à l'arrêt du médicament, et la réapparition en cas de réadministration. Le score sémiologique (noté S) comporte trois niveaux (S1 « douteux », S2 « plausible », S3 « vraisemblable »), définis en fonction de l'existence ou non d'un tableau clinico-biologique caractéristique de l'EI du médicament suspecté, de l'existence d'un facteur favorisant la survenue de cet EI, de la présence d'une autre cause non médicamenteuse, et de résultats éventuels de tests spécifiques fiables en faveur de la responsabilité du médicament. La combinaison des scores chronologique et sémiologique aboutit au score d'imputabilité intrinsèque (noté I), possédant 4 niveaux : I1 « imputabilité douteuse », I2 « imputabilité plausible », I3 « imputabilité vraisemblable », I4 « imputabilité très vraisemblable ». Le dernier critère, le score d'imputabilité extrinsèque (noté

B) est évalué en fonction de la notoriété de l'EI avec le médicament selon les données bibliographiques disponibles, et est coté en 4 niveaux : B1 « EI non décrit conformément aux définitions de B2 et B3 », B2 « EI non notoire de ce médicament », B3 « EI notoire de ce médicament dans la bibliographie », B4 « EI figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit » (114). Pour chaque EI, le score d'imputabilité intrinsèque a été caractérisé pour tous les médicaments anti-tuberculeux en cours au moment de l'EI ; et à l'issue de l'analyse, le CRPV a rendu un avis concernant l'orientation de l'imputabilité médicamenteuse (les EI survenant sous association de médicaments anti-tuberculeux la plupart du temps).

Les EI relevés dans ce travail ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance au CRPV de Toulouse, dans l'optique d'être recensés au sein de la Base Nationale de Pharmacovigilance qui collige l'ensemble des EI déclarés depuis 1985.

c. Le délai de survenue des effets indésirables.

Les délais de survenue d'EI du traitement anti-tuberculeux, d'EI liés au PZA, et d'EI hépatiques ont été relevés pour chaque patient. En cas de survenue de plusieurs EI, seule la date du 1^{er} EI était considérée.

d. La gravité des effets indésirables.

Selon l'article R. 5121-152 du Code de Santé Publique, un EI grave est défini comme un EI mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale (115). La dernière partie de cette définition n'était pas prise en compte du fait du recrutement de l'étude (patients âgés de plus de 75 ans). La description clinique de l'EI grave et les médicaments imputables étaient relevés.

Les décès survenus pendant la période de traitement de la tuberculose ont été relevés, ainsi que leur date et leur cause (décès lié à la tuberculose ; décès lié à un EI du traitement anti-tuberculeux ; décès lié à une comorbidité préexistante ; décès lié à une autre cause).

e. Les conséquences des effets indésirables sur la poursuite du traitement.

Les conséquences des EI sur la poursuite du traitement anti-tuberculeux ont été relevées : traitement poursuivi à l'identique malgré l'EI ; arrêt temporaire de traitement et reprise après

adaptation ; arrêt définitif du traitement anti-tuberculeux dans sa totalité. Le pourcentage d'arrêt définitif du PZA parmi les patients exposés au PZA et ayant présenté un EI, a été calculé.

- **Analyses statistiques**

Les caractéristiques des deux groupes ont été décrites et comparées respectivement avec les paramètres et tests statistiques adéquats selon la nature de la variable : moyenne et écart-type (SD), et *t* test de Student pour les variables continues de distribution normale (par exemple, l'âge) ; médiane et intervalle inter-quartiles (IQR), et *U* test de Mann-Whitney pour les variables continues de distribution non normale (par exemple, les scores de comorbidités) ; pourcentages (%), et le test du Khi2 ou le test exact de Fisher si les effectifs étaient insuffisants ($n < 5$ dans un ou plusieurs sous-groupes), pour les variables qualitatives (par exemple, la présence ou non d'une immunodépression). La répartition des âges a été comparée par le test ANOVA (Analysis Of Variance). Le seuil pris pour le risque α était de 5%.

La fréquence, l'imputabilité et la gravité des EI du traitement anti-tuberculeux ont été comparées entre les deux groupes en utilisant le test du Khi2 ou le test exact de Fisher si les effectifs étaient insuffisants ($n < 5$ dans un ou plusieurs sous-groupes). Les délais de survenue médians d'un premier EI du traitement anti-tuberculeux, d'un premier EI lié au PZA, et d'un premier EI hépatique, ont été rapportés avec leurs IQR, et comparés entre groupes avec un test du log-rank bilatéral. Du fait de l'imprécision des dates liée au recueil rétrospectif des données, nous avons choisi de ne pas réaliser de modélisation sous forme de courbes de survie.

Pour identifier des facteurs de risque d'EI lié au traitement anti-tuberculeux ou au PZA, des analyses en régression logistique ont été réalisées. La recherche des facteurs de risque d'un EI lié au traitement anti-tuberculeux a été réalisée dans la population totale d'étude ; la recherche des facteurs de risque d'EI lié au PZA a été réalisée parmi les patients exposés au PZA. Dans l'écriture des modèles de régression logistique, les variables qualitatives (par exemple : utilisation du PZA) ont été codées en variables qualitatives ; les variables quantitatives continues (par exemple : créatininémie) ont été codées en variables continues, excepté pour la variable « âge » qui a été catégorisée en classes (le seuil de 80 ans a été choisi au vu des effectifs, et la classe « âge supérieur à 80 ans » a été comparée à la classe de référence « âge 75 à 79 ans ») ; la variable « score ECOG-OMS » a été dichotomisée en deux classes (ECOG-OMS 0-1 versus ECOG-OMS 2-4, la classe 0-1 ayant été choisie comme classe de référence). Une analyse univariée a d'abord été réalisée ; les variables qui ressortaient de cette analyse

univariée avec $p < 0,25$ et qui étaient non-colinéaires entre elles ont ensuite été incluses en analyse multivariée. Les odds ratios et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés. Le seuil pris pour le risque α était de 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS® University Edition (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les graphiques ont été réalisés avec les logiciels Microsoft® Excel® pour Office 365 et SAS® University Edition.

Résultats

1. Description de la population d'étude

a. Diagramme de flux

L'interrogatoire de la base de données du PMSI a relevé 1238 patients, dont 194 avaient plus de 75 ans au moment du diagnostic de tuberculose. Parallèlement, l'interrogation de la base de données MOLIS du laboratoire des mycobactéries a relevé 362 patients, dont 46 avaient plus de 75 ans au moment du diagnostic de tuberculose. Cent-trente patients ont été exclus (principalement des patients sans tuberculose-maladie actuelle et les doublons entre les deux bases de données). Au total, 110 patients ont été inclus. Deux groupes ont été formés : les patients traités avec des schémas incluant du PZA (n = 54 ; 49,1%) ; et les patients traités avec des schémas sans PZA (n = 56 ; 50,9%) (figure 2).

b. Données démographiques

Les données démographiques, gériatriques et biologiques de la population d'étude et des 2 groupes sont décrites dans le tableau 3. L'âge moyen de la population étudiée était de $82,7 \pm 5,5$ ans. Le groupe sans PZA comprenait significativement plus de patients plus âgés (test de répartition ANOVA : $p = 0,025$) (figure 3). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de sexe ratio, d'origine géographique, de consommation d'alcool et de tabac, et d'indice de masse corporelle (tableau 3). Les patients de cette étude ont été principalement traités dans le service de Maladies Infectieuses (55,5%), les services de Gériatrie (18,2%), de Médecine Interne (8,2%) et de Pneumologie (8,2%) (figure 4a). Les principaux services prescripteurs de schémas sans PZA étaient les services de Gériatrie (n = 15/20, 75% de leurs patients) et de Maladies Infectieuses (n = 31/61, 50,8% de leurs patients) (figure 4b).

Figure 2. Diagramme de flux de l'étude.

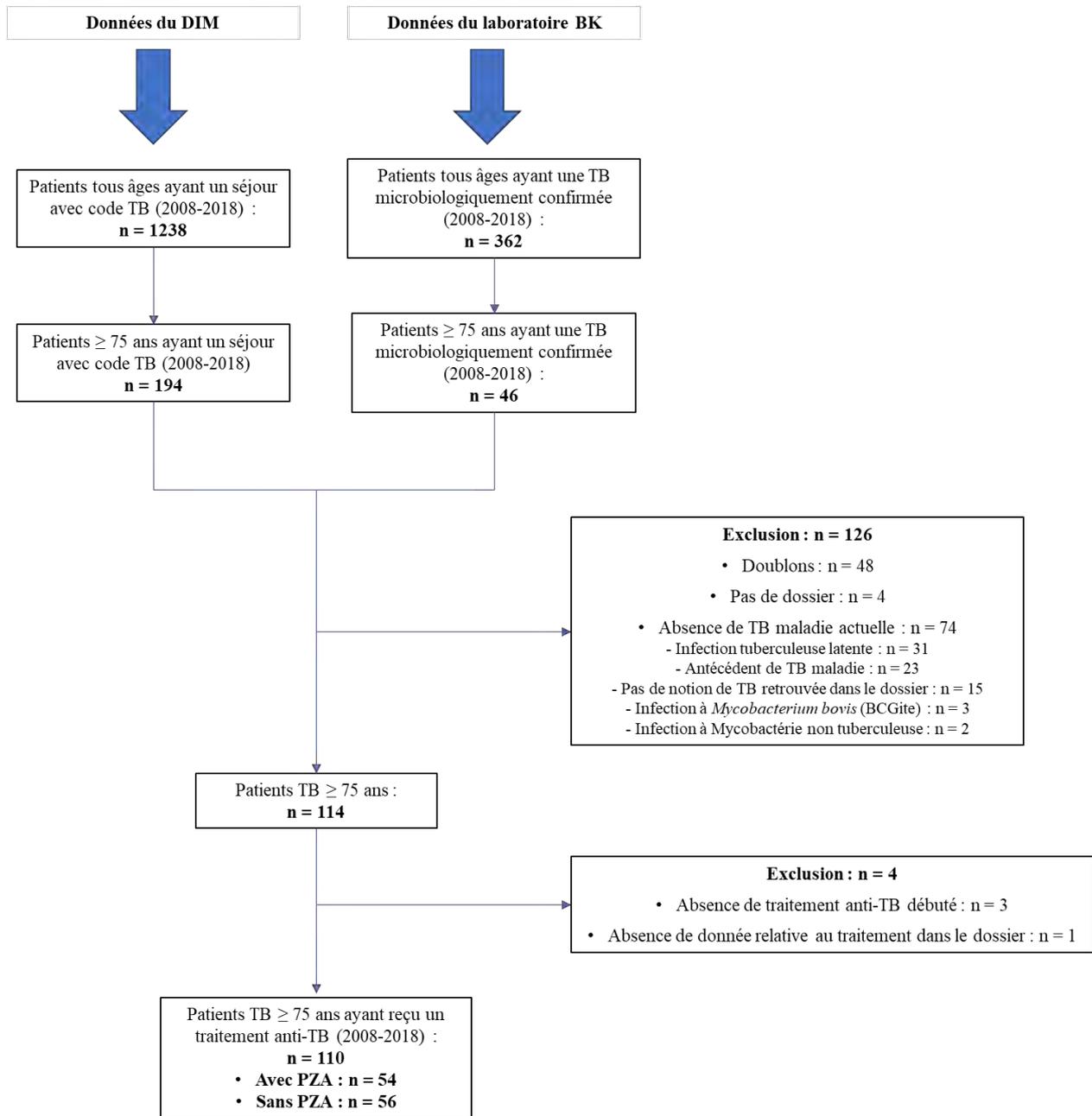


Tableau 3. Caractéristiques démographiques, gériatriques et biologiques de la population d'étude et des deux groupes.

Les tests statistiques utilisés pour la comparaison entre les deux groupes sont : le test du Khi2, ou le test exact de Fisher si l'effectif est trop faible, pour les fréquences ; le *t* test de Student pour les moyennes des variables continues de distribution normale ; le test ANOVA pour la distribution des âges (variable de distribution normale) ; et le *U* test de Mann-Whitney pour les médianes des variables continues de distribution non normale. Les moyennes sont suivies des déviations standards. Les médianes sont suivies des intervalles inter-quartiles.

	Population totale d'étude n = 110	Groupe avec PZA n = 54	Groupe sans PZA n = 56	p-value
Données démographiques				
Âge moyen (années)	82,7 ± 5,5	81,5 ± 5,7	83,9 ± 5,2	0,025
Distribution des âges :				0,025
- 75 à 79 ans	38/110 (34,5%)	26/54 (48,2%)	12/56 (21,4%)	
- 80 à 84 ans	33/110 (30%)	15/54 (27,8%)	18/56 (32,1%)	
- 85 à 89 ans	26/110 (23,6%)	7/54 (12,9%)	19/56 (34%)	
- ≥ 90 ans	13/110 (11,8%)	6/54 (11,1%)	7/56 (12,5%)	
Sexe ratio (H/F)	1,24 (61/49)	1,08 (28/26)	1,43 (33/23)	0,46
Origine géographique :				0,49
- Europe de l'Ouest	86/110 (78,2%)	39/54 (72,2%)	47/56 (83,9%)	
- Afrique du Nord	19/110 (17,3%)	11/54 (20,4%)	8/56 (14,3%)	
- Asie	3/110 (2,7%)	2/54 (3,7%)	1/56 (1,8%)	
- Madagascar	1/110 (0,9%)	1/54 (1,85%)	0	
- Europe de l'Est	1/110 (0,9%)	1/54 (1,85%)	0	
Tabagisme actif	7/110 (6,4%)	4/54 (7,4%)	3/56 (5,4%)	0,86
Consommation éthylique chronique	0	0	0	-
IMC moyen (kg.m ⁻²)	22,9 ± 4,5	22,5 ± 4,1	23,2 ± 4,9	0,5
- Données manquantes	13/110 (11,8%)	3/54 (5,6%)	10/56 (17,9%)	

Service de prescription :				
- SMIT	61/110 (55,5%)	30/54 (55,6%)	31/56 (55,4%)	
- Gériatrie	20/110 (18,2%)	5/54 (9,3%)	15/56 (26,8%)	
- Médecine interne	9/110 (8,2%)	5/54 (9,3%)	4/56 (7,1%)	-
- Pneumologie	9/110 (8,2%)	5/54 (9,3%)	4/56 (7,1%)	
- Autres services de médecine	6/110 (5,5%)	4/54 (7,4%)	2/56 (3,6%)	
- Services de chirurgie	4/110 (3,6%)	4/54 (7,4%)	0/56 (0%)	
- Réanimation	1/110 (0,9%)	1/54 (1,9%)	0/56 (0%)	
Immunodépression	20/110 (18,2%)	11/54 (20,4%)	9/56 (16,1%)	0,59
Co-infections virales :				
- VIH	0	0	0	-
<i>Données manquantes</i>	32/110 (29,1%)	17/54 (31,5%)	15/56 (26,8%)	
- Hépatite B chronique	0	0	0	-
<i>Données manquantes</i>	42/110 (38,2%)	21/54 (38,9%)	21/56 (37,5%)	
- Hépatite C chronique	0	0	0	-
<i>Données manquantes</i>	41/110 (37,3%)	21/54 (38,9%)	20/56 (35,7%)	
Diabète	32/110 (29,1%)	17/54 (31,5%)	15/56 (26,8%)	0,59
- Traité	28/32 (87,5%)	15/17 (88,2%)	13/15 (86,7%)	0,89
- HbA _{1c} médiane (%)	6,9 (6,6-8,1)	6,7 (6,5-8,1)	7,6 (6,9-8,1)	0,12
<i>Données manquantes</i>	11/110 (10%)	6/54 (11,1%)	5/56 (8,9%)	
Maladie hépatique	12/110 (10,9%)	4/54 (7,4%)	8/56 (14,3%)	0,25
Comorbidité ophtalmologique	14/110 (12,7%)	10/54 (18,5%)	4/56 (7,1%)	0,09
Score de Charlson médian	6,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,0-8,0)	0,32
CIRS-G médian	9,0 (6,0-13,0)	9,0 (5,0-13,0)	9,5 (6,0-13,0)	0,56
- Index de sévérité moyen	2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,6	2,4 ± 0,6	0,38
Données gériatriques				
Evaluation par un gériatre	44/110 (40%)	16/54 (29,6%)	28/56 (50%)	0,029
Syndrome gériatrique	49/104 (47,1%)	20/50 (40%)	29/54 (53,7%)	0,16
- Troubles neuro-cognitifs	22/100 (22%)	9/50 (18%)	13/50 (26%)	0,33
- Confusion	19/102 (18,6%)	9/49 (18,4%)	10/53 (18,9%)	0,95
- Chutes répétées	15/101 (14,9%)	5/49 (10,2%)	10/52 (19,2%)	0,20
- Escarre(s)	5/101 (5,0%)	3/49 (6,1%)	2/52 (3,9%)	0,60

- Incontinence urinaire ou fécale	21/104 (20,2%)	7/50 (14%)	14/54 (25,9%)	0,13
- Perte d'autonomie fonctionnelle	39/104 (37,5%)	17/50 (34%)	22/54 (40,7%)	0,48
Score ADL de Katz médian	5,5 (4,0-6,0)	6,0 (4,5-6,0)	5,0 (3,125-6,0)	0,0498
Nombre moyen de médicaments par jour (autres que les anti-tuberculeux)	6,7 ± 3,1	7 ± 3,5	6,5 ± 2,8	0,40
Institutionnalisation en EHPAD	10/110 (9,1%)	3/54 (5,6%)	7/56 (12,5%)	0,21
Données biologiques				
TGO médianes (UI.L ⁻¹)	26 (20-39)	23 (19-35)	29 (21-43,5)	0,028
TGP médianes (UI.L ⁻¹)	19 (14-30)	17 (12-27)	21 (15-31,5)	0,044
PAL médianes (UI.L ⁻¹)	173 (111-250)	159,5 (85-230)	192,5 (121-256)	0,11
GGT médianes (UI.L ⁻¹)	55 (25-103)	55 (24-94)	55 (28-117)	0,61
Bilirubine totale médiane (µmol.L ⁻¹)	9,1 (5,8-12,0)	6,8 (5,2-11,3)	9,95 (7,2-12,3)	0,021
Taux de prothrombine moyen (%)	80,8 ± 14,5	83,3 ± 12,3	78,3 ± 16,2	0,11
- <i>Données manquantes</i>	25/110 (22,7%)	12/54 (22,2%)	13/56 (23,3%)	
Bilan hépatique basal anormal	82/110 (74,5%)	37/54 (68,5%)	45/56 (80,4%)	0,15
Urémie médiane (mmol.L ⁻¹)	7,7 (5,3-10,6)	8,05 (5,5-11,7)	7,05 (4,95-10,0)	0,29
Créatininémie médiane (µmol.L ⁻¹)	79 (62-113)	84 (65-116)	67 (60-107)	0,097
Clairance de la créatinine moyenne estimée par la formule de Cockcroft et Gault (mL.min ⁻¹)	50,0 ± 22,1	47,1 ± 21,9	52,7 ± 22,1	0,20
DFG moyen estimé par la formule MDRD ou CKD-EPI (mL.min ⁻¹ .1,73m ⁻²)	62,7 ± 27,2	58,2 ± 26,4	66,6 ± 27,5	0,19
- <i>Données manquantes</i>	38/110 (34,5%)	21/54 (38,9%)	17/56 (30,4%)	
CRP moyenne (mg.L ⁻¹)	74,5 ± 74,5	78,7 ± 72,0	70,8 ± 77,0	0,59
Nombre moyen de PNN sanguins (mm ⁻³)	6392 ± 4987	6299 ± 3677	6476 ± 5969	0,85
Nombre moyen de lymphocytes sanguins (mm ⁻³)	1189 ± 751	1250 ± 829	1135 ± 678	0,43
Albuminémie moyenne (g.L ⁻¹)	30,7 ± 9,1	29,5 ± 6,88	31,8 ± 10,72	0,21
- <i>Données manquantes</i>	12/110 (10,9%)	8/54 (14,8%)	4/56 (7,1%)	
Uricémie moyenne (µmol.L ⁻¹)	311,9 ± 114,8	333,4 ± 114,4	293,4 ± 114,4	0,16
- <i>Données manquantes</i>	43/110 (39,1%)	23/54 (42,6%)	20/56 (35,7%)	

Figure 3. Répartition des âges dans chaque groupe.

Elle est représentée sous la forme d'une boîte à moustaches. Les extrémités inférieure et supérieure d'une moustache représentent respectivement le minimum et le maximum. Les extrémités inférieure et supérieure d'une boîte représentent respectivement le 1^{er} quartile et le 3^{ème} quartile. La moyenne est représentée par le losange ; la médiane est représentée par le trait horizontal dans la boîte. Le test statistique utilisé est le test ANOVA.

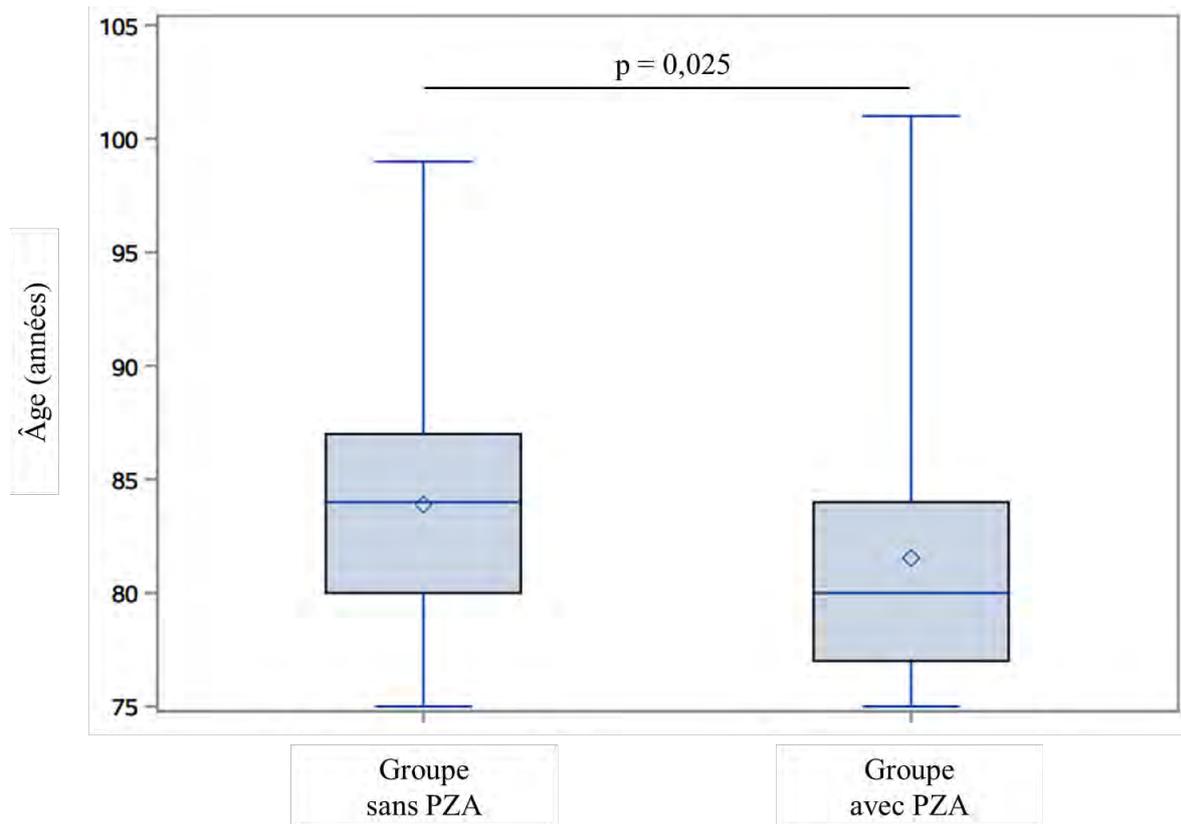


Figure 4a. Répartition des patients selon le service d'origine.

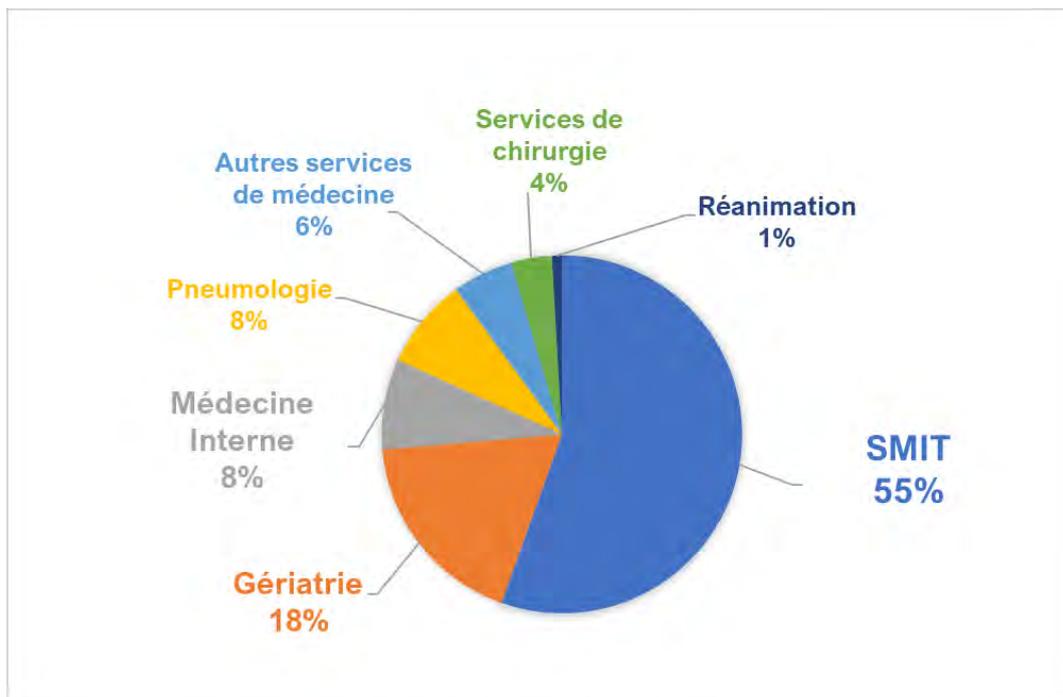
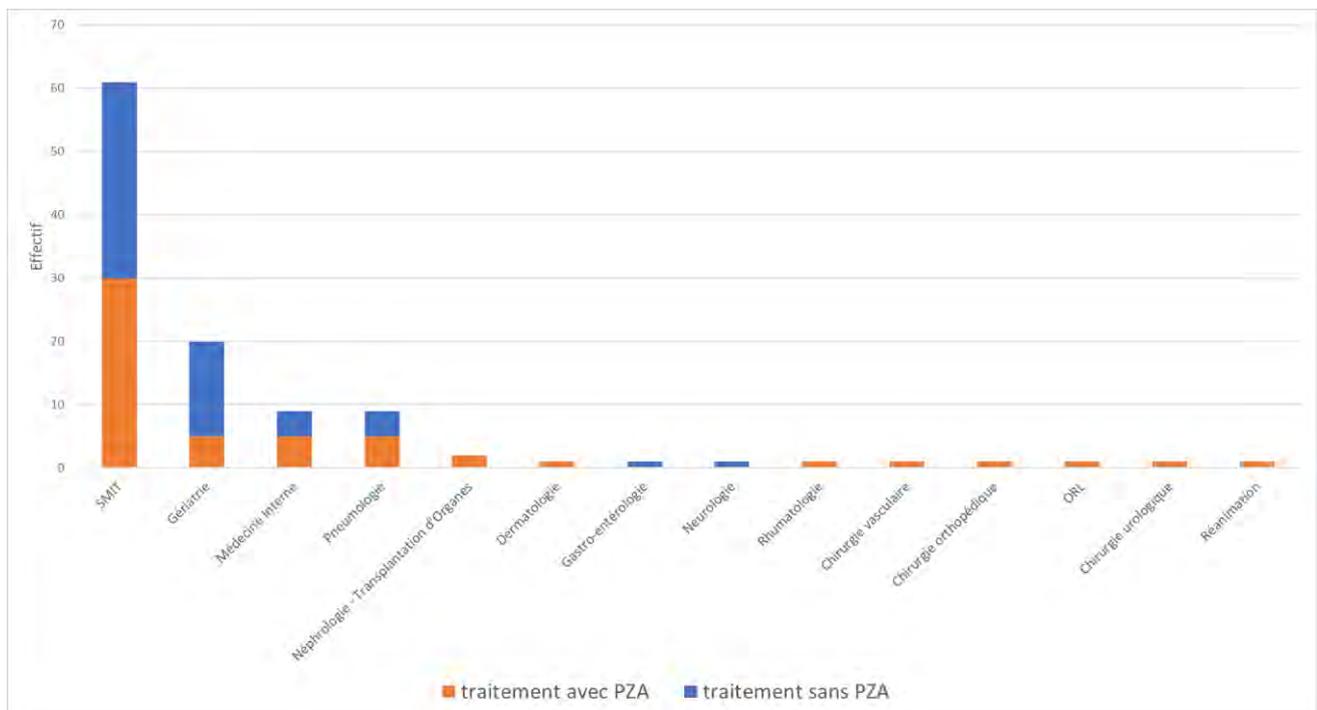


Figure 4b. Répartition des schémas de traitement selon le service d'origine.



c. Comorbidités

La population étudiée comprenait 18% de patients immunodéprimés et 30% de patients atteints de diabète ; ces proportions ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Aucun patient n'était infecté par le VIH ou les virus de l'hépatite B ou C. La proportion de patients présentant des comorbidités hépatiques était numériquement plus élevée dans le groupe sans PZA (14,3% contre 7,4%), mais cette différence n'était statistiquement pas significative. Les comorbidités ophtalmologiques contre-indiquant l'utilisation d'EMB (cataracte gênant l'examen du champ visuel (n = 8), atrophie du nerf optique ou de la macula (n = 6)) étaient numériquement plus fréquentes dans le groupe avec PZA, mais la différence n'était pas significative (10 patients dans le groupe avec PZA (18,5%), 4 patients dans le groupe sans PZA (7,1%) ; test exact de Fisher : p = 0,09). Les scores de comorbidités de Charlson et CIRS-G ne différaient pas significativement entre les deux groupes (tableau 3).

d. Données d'évaluation gériatrique

Les patients du groupe sans PZA étaient plus souvent évalués par un gériatre (50% contre 29,6% dans le groupe avec PZA ; p = 0,029). Les syndromes gériatriques ont ainsi été plus souvent rapportés dans les dossiers médicaux des patients de ce groupe : des fréquences plus élevées de troubles neuro-cognitifs, chutes répétées, d'incontinence et de perte d'autonomie fonctionnelle ont été notées dans le groupe sans PZA, bien que les différences ne soient statistiquement pas significatives comparé au groupe avec PZA. Le score ADL de Katz médian était significativement plus faible dans le groupe sans PZA (5,0 contre 6,0 ; U test de Mann-Whitney : p = 0,0498). Le Mini Mental State Examination (MMSE) n'a pu être comparé entre les deux groupes du fait d'un nombre élevé de données manquantes (81,8%). La polymédication était fréquente dans la population étudiée : le nombre moyen de médicaments (à l'exclusion de ceux prescrits pour la tuberculose) était de $6,7 \pm 3,1$, sans différence significative entre les deux groupes. Le taux de patients institutionnalisés était numériquement plus élevé dans le groupe sans PZA, mais sans différence significative (12,5% contre 5,6% ; test du Khi2 : p = 0,21) (tableau 3).

e. Données biologiques

Au début du traitement anti-tuberculeux, les patients du groupe sans PZA présentaient des transaminases et une bilirubine totale basales numériquement plus élevées, avec une

différence statistiquement significative comparé au groupe avec PZA. Cependant les valeurs restaient dans les normes du laboratoire, et la proportion de patients avec un bilan hépatique basal anormal n'était statistiquement pas différente entre les deux groupes (80,4 % contre 68,5% ; test du Khi2 : $p = 0,15$). Il n'y avait pas de différence significative dans les paramètres rénaux et inflammatoires entre les deux groupes. L'albuminémie moyenne était basse (valeurs normales : 35 – 52 g/L) et avait tendance à être numériquement plus élevée dans le groupe sans PZA ($31,8 \pm 10,72$ g/L contre $29,5 \pm 6,88$ g/L ; t test de Student : $p = 0,21$). L'uricémie basale ne différait pas entre les groupes (tableau 3).

f. Caractéristiques des tuberculoses-maladies

Les caractéristiques des tuberculoses-maladies dans la population totale d'étude et dans chaque groupe sont détaillées dans le tableau 4. Les patients atteints de tuberculose microbiologiquement confirmée étaient plus fréquemment traités avec des schémas incluant du PZA, et ce de manière significative (57,4% de tuberculoses confirmées dans le groupe avec PZA, contre 33,9% dans le groupe sans PZA ; test du Khi2 : $p = 0,013$). A l'inverse, la proportion de traitements anti-tuberculeux d'épreuve était significativement plus élevée dans le groupe sans PZA (66,1% contre 42,6% ; test du Khi2 : $p = 0,013$).

Parmi les tuberculoses microbiologiquement confirmées, 90% étaient dues à des souches sans résistance aux médicaments anti-tuberculeux. Cinq cas présentaient une résistance génotypique et/ou phénotypique : quatre dans le groupe avec PZA (une tuberculose MDR avec résistance phénotypique à RMP, INH, EMB et Kanamycine ; deux résistances *in vitro* au PZA à $100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ et une avec résistance de haut niveau à l'INH) et un dans le groupe sans PZA (une résistance de bas niveau à l'INH). Parmi les tuberculoses pulmonaires confirmées, 68% avaient un examen direct à la coloration de Ziehl-Neelsen négatif.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes quant à la proportion de patients fébriles, le *performans status* et la gravité clinique de la maladie évaluée par le score IGS2. Concernant les localisations des tuberculoses, 57% des patients avaient une localisation unique (principalement des tuberculoses pulmonaires, puis venaient les tuberculoses ganglionnaires et les méningites tuberculeuses), 23,6% avaient deux localisations (principalement des patients atteints de tuberculose pulmonaire plus une deuxième localisation), et 17,2% avaient une tuberculose disséminée (au moins trois localisations documentées). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant au nombre de localisations tuberculeuses par patient, leur type, et leur caractère intra/extra-thoracique.

La majorité des patients avaient une tuberculose pulmonaire (62/110, soit 56,4% de la population d'étude). Parmi ces patients, 34% avaient une atteinte uni-lobaire, 37% avaient une atteinte multi-lobaire et 27% avaient une miliaire. Sept patients avaient une caveme. Cinq patients présentaient une méningite tuberculeuse ; quatre ont été traités avec des schémas sans PZA, et un avec un schéma incluant du PZA. Les atteintes hépatiques de la tuberculose concernaient trois patients dans le groupe avec PZA (deux patients pour qui cela a été prouvé sur une ponction-biopsie hépatique, et un patient pour qui cela a été fortement suspecté mais non prouvé par prélèvement hépatique) et un patient dans le groupe sans PZA (atteinte prouvée sur ponction-biopsie hépatique).

Des données sur la survenue éventuelle d'une rechute de la tuberculose à distance de l'arrêt du traitement étaient disponibles pour 67 patients (60,9%). Une patiente a présenté une rechute de la tuberculose à distance de l'arrêt du traitement. Il s'agissait d'une patiente du groupe avec PZA, âgée de 76 ans, immunodéprimée (polyarthrite rhumatoïde sous Méthotrexate), présentant une tuberculose pulmonaire confirmée diagnostiquée en janvier 2014. Elle avait été traitée initialement par RHZE. Cependant le PZA avait été arrêté au bout de quelques jours devant la survenue d'un exanthème allergique, et elle a été traitée au final par 3RHE puis 9RH. Le traitement s'est achevé en février 2015. Elle a présenté une rechute sous la forme d'une adénite tuberculeuse en janvier 2016, soit à 11 mois de l'arrêt du traitement anti-tuberculeux initial, traitée par RH + moxifloxacine pendant 9 mois supplémentaires.

Tableau 4. Caractéristiques des tuberculoses-maladies dans la population d'étude et les groupes.

Les tests statistiques utilisés pour la comparaison entre les deux groupes sont : le test du Khi2 ou le test exact de Fisher pour les fréquences ; le *U* test de Mann-Whitney pour les médianes des variables continues de distribution non normale. Les médianes sont suivies des intervalles inter-quartiles.

	Population totale d'étude n = 110	Groupe avec PZA n = 54	Groupe sans PZA n = 56	p-value
- Tuberculoses confirmées	50/110 (45,5%)	31/54 (57,4%)	19/56 (33,9%)	0,013
- Traitements d'épreuve	60/110 (54,4%)	23/54 (42,6%)	37/56 (66,1%)	
Absence de résistance aux anti-tuberculeux	45/50 (90%)	27/31 (87,1%)	18/19 (94,7%)	0,64
Nombre de croix de BAAR sur l'examen direct à la coloration de Ziehl-Neelsen :				0,75
- 0	34/50 (68%)	21/31 (67,7%)	13/19 (68,4%)	
- 1	6/50 (12%)	4/31 (12,9%)	2/19 (10,5%)	
- 2	4/50 (8%)	2/31 (6,5%)	2/19 (10,5%)	
- 3	3/50 (6%)	1/31 (3,2%)	2/19 (10,5%)	
- <i>Données manquantes</i>	3/50 (6%)	3/31 (9,7%)	0/19 (0%)	
Fièvre	76/110 (69,1%)	39/54 (72,2%)	37/56 (66,1%)	0,49
Score ECOG-OMS médian	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,11
Score IGS2 médian	26 (24-34)	24 (22-32)	29 (24-34)	0,085
Nombre médian de localisations tuberculeuses par patient	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,93

Nombres de localisations tuberculeuses par patient :				
- 1 localisation	62/110 (56,4%)	30/54 (57,7%)	32/56 (57,1%)	0,88
- 2 localisations	26/110 (23,6%)	14/54 (26,9%)	12/56 (21,4%)	
- ≥ 3 localisations	19/110 (17,3%)	9/54(16,7%)	10/56 (17,9%)	
- <i>Données manquantes</i>	3/110 (2,7%)	1/54 (1,9%)	2/56 (3,6%)	
Localisation intra ou extra-thoracique :				
- Localisation uniquement intra-thoracique	47/110 (42,7%)	19/54 (35,2%)	28/56 (50%)	0,18
- Localisation uniquement extra-thoracique	28/110 (25,5%)	15/54 (27,8%)	13/56 (23,2%)	
- Localisations à la fois intra et extra-thoracique	31/110 (28,2%)	19/54 (35,2%)	12/56 (21,4%)	
- <i>Données manquantes</i>	4/110 (3,6%)	1/54 (1,9%)	3/56 (5,4%)	
Patients avec 1 seule localisation :	62	30	32	-
- Poumon	30	15	15	
- Ganglion	10	4	6	
- Méningite	5	1	4	
- Vertèbre	2	1	1	
- Plèvre	3	1	2	
- Vasculaire	3	2	1	
- Urinaire	3	2	1	
- Péricarde	2	2	0	
- Cutanée	1	1	0	
- Gastro-intestinale	1	1	0	
- Ophtalmologique	1	0	1	
- Péritoine	1	0	1	
- Os	1	1	0	
Patients avec 2 localisations :	26	14	12	-
- Pleuro-pulmonaire	5	0	5	
- Pleuro-péricardique	3	1	2	

- Poumon + une autre localisation	11	8	3	
- Vertèbre + une autre localisation	6	5	1	
- Méningite + une autre localisation	1	0	1	
Tuberculose disséminée (≥ 3 localisations)	19	9	10	-
Tuberculoses pulmonaires :	62	30	32	-
- Caverne	7	3	4	
- Atteinte uni-lobaire	21	8	13	
- Atteinte multi-lobaire	23	10	13	
- Miliaire	17	11	6	
- <i>Données manquantes</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>	

g. Caractéristiques des traitements anti-tuberculeux et traitements associés

Les traitements anti-tuberculeux utilisés et les traitements associés sont détaillés dans le tableau 5. Une quadrithérapie standard (2RHZE) a été utilisée comme traitement anti-tuberculeux initial chez 35/54 patients (65%) du groupe avec PZA. Une trithérapie standard (2RHE ou 3RHE) a été utilisée comme traitement initial chez 44/56 patients (78,6%) dans le groupe sans PZA. Dans le groupe avec PZA, les schémas alternatifs de traitement initial comprenaient 2RHZ (n = 9), 2RHE (n = 2 : une patiente ayant reçu du PZA lors du traitement de relais, et une patiente ayant eu un remplacement par HZE + moxifloxacine par la suite en raison de la survenue d'un EI de la RMP), 2RHZE + amikacine (n = 4), 2 rifabutine + HZE (n = 1), 2 RZE + moxifloxacine (n = 1), 2 RHZ + moxifloxacine (n = 1), et PZA + moxifloxacine + linézolide + bédaquiline + clofazimine pour le traitement d'une tuberculose MDR (n = 1). Dans le groupe sans PZA, les schémas alternatifs de traitement initial comprenaient 1RHE (n = 2), 4RHE (n = 1), 2RHE + moxifloxacine (n = 2), 2RHE + amikacine (n = 2), 2RH (n = 2), 6RH (n = 2), HE + amikacine + moxifloxacine (n = 1).

Les proportions de patients exposés à la RMP et à l'INH étaient similaires entre les deux groupes. La proportion de patients exposés à l'EMB était moindre dans le groupe avec PZA (79,6% contre 92,9% ; test du Khi2 : p = 0,05). Les durées de traitement anti-tuberculeux et de chaque médicament utilisé étaient conformes aux durées recommandées et ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Il en était de même pour les posologies utilisées (tableau 5).

Trente-quatre patients (30,9%) ont arrêté prématurément le traitement anti-tuberculeux (durée totale de traitement < 180 jours) : dix-huit (52,9%) pour cause de décès pendant la période de traitement, dix (29,4%) pour cause de survenue d'EI dans le cadre d'un traitement anti-tuberculeux d'épreuve, et six (17,6%) pour cause d'inefficacité d'un traitement anti-tuberculeux d'épreuve.

Dans le groupe avec PZA, l'introduction de PZA a été différée par rapport aux autres médicaments chez 7/54 patients (12,5%) d'un délai médian de 10 jours (IQR : 2 – 47 jours). Parmi ces sept patients, l'introduction de PZA a été différée de 1 à 2 jours chez deux patients, et de 10 jours chez deux patients ; trois patients ont eu des introductions plus tardives de PZA en remplacement d'autres médicaments anti-tuberculeux pour cause d'EI (une patiente à J34 en remplacement de la RMP, une patiente à J47 en remplacement de l'EMB, et une patiente à J137 en remplacement de l'INH).

Dans le groupe sans PZA, l'absence de prescription de PZA n'était pas clairement justifiée par écrit dans le dossier médical dans la majorité des cas (59%). La crainte de la survenue d'EI du PZA en raison de l'âge ou de la fragilité du patient a été invoquée pour 23% d'entre eux ; la présence d'une maladie hépatique et/ou d'un bilan hépatique basal anormal pour 10% ; l'absence de confirmation microbiologique pour 5% ; l'absence de caractère bacillifère pour 3% d'entre eux.

Il n'y avait pas de lien chronologique clair entre le schéma anti-tuberculeux et l'année de prescription. Un pic de prescription de schémas avec PZA a été atteint en 2014 ; un pic de prescription de schémas sans PZA a été atteint en 2012, et plus récemment en 2018 (figure 5).

Environ 45% des patients étaient sous CTC, avec une dose moyenne de 0,8 à 1 mg/kg/jour équivalent-prednisone lors de l'initiation du traitement anti-tuberculeux (tableau 5). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de prescription et de posologie des CTC, bien qu'il y ait une tendance à une posologie initiale un peu plus élevée et à une durée de CTC plus courte dans le groupe sans PZA. Une supplémentation en pyridoxine a été prescrite à 74,5% de la population d'étude, sa fréquence ne différait pas entre les deux groupes. Une exposition concomitante à des médicaments hépatotoxiques autres que les anti-tuberculeux a été relevée chez 70,4% des patients traités par PZA et 60% des patients du groupe sans PZA (test du Khi2 : $p = 0,25$). Ces médicaments étaient principalement le paracétamol (28/110, 25,5% ; pris quotidiennement ou en si besoin), l'amiodarone (15/110, 13,6%) et les hypolipémiants (statines et fibrates : 14/110, 12,7 %). Deux patients du groupe avec PZA (3,7%) et six du groupe sans PZA (10,7%) étaient sous allopurinol.

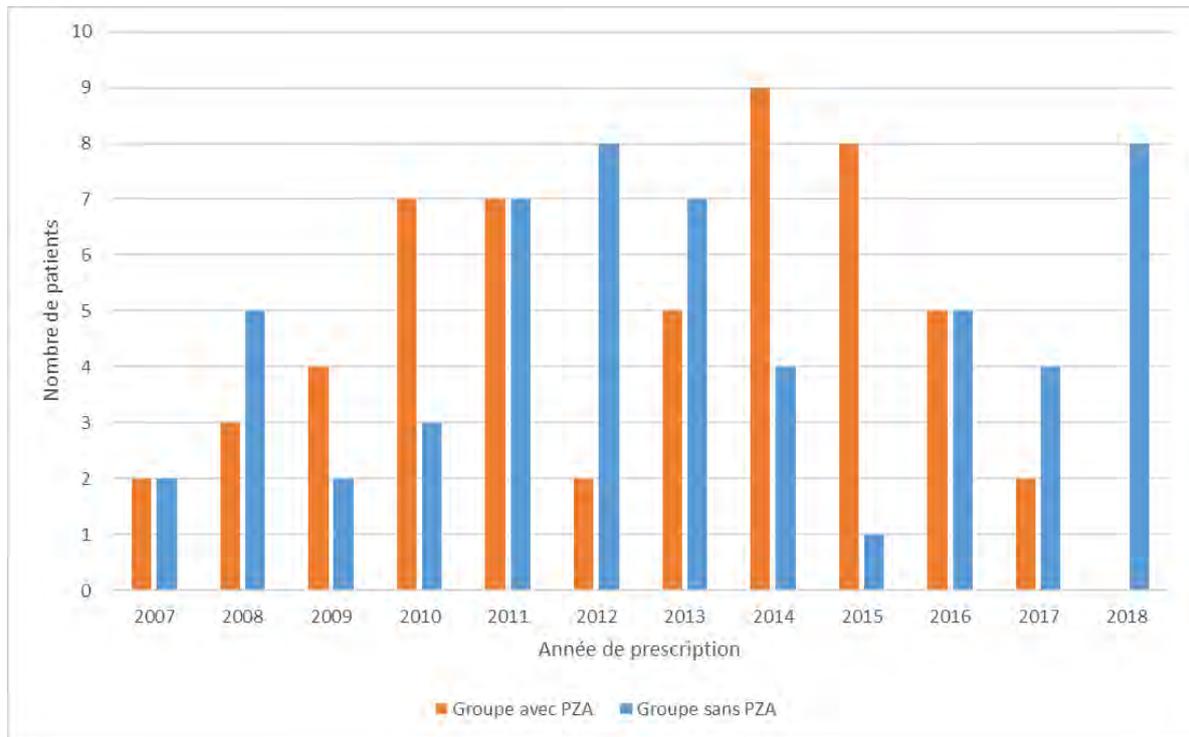
Tableau 5. Traitements anti-tuberculeux utilisés et traitements associés dans la population d'étude et les groupes.

Les tests statistiques utilisés pour la comparaison entre les deux groupes sont : le test du Khi2 pour les fréquences ; le *t* test de Student pour les moyennes des variables continues de distribution normale ; le *U* test de Mann-Whitney pour les médianes des variables continues de distribution non normale. Les moyennes sont suivies des déviations standards. Les médianes sont suivies des intervalles inter-quartiles.

	Population totale d'étude n = 110	Groupe avec PZA n = 54	Groupe sans PZA n = 56	p-value
<u>1. Médicaments anti-tuberculeux utilisés</u>				
- PZA	-	54/54 (100%)	-	-
- EMB	95/110 (86,3%)	43/54 (79,6%)	52/56 (92,9%)	0,05
- RMP	107/110 (97,3%)	52/54 (96,3%)	55/56 (98,2%)	0,61
- INH	108/110 (98,1%)	52/54 (96,3%)	56/56 (100%)	0,24
- Autres anti-tuberculeux	17/110 (15,5%)	12/54 (22,2%)	5/56 (8,9%)	0,07
✓ Amikacine	7/110 (6,4%)	4/54 (7,4%)	3/56 (5,4%)	-
✓ Moxifloxacine	11/110 (10%)	8/54 (14,8%)	3/56 (5,4%)	-
✓ Rifabutine	2/110 (1,8%)	2/54 (3,7%)	0/56 (0%)	-
✓ Traitement de tuberculose MDR	1/110 (0,9%)	1/54 (1,9%)	0/56 (0%)	-
<u>2. Durées</u>				
- Durée médiane du traitement total (jours)	184 (92 - 273)	199,5 (159,5 – 335)	184 (59 - 272)	0,10
- Durée médiane du traitement initial (jours)	61 (56 - 76)	61 (59 - 72)	61 (35 - 83)	0,57
- Durée médiane du traitement de relais (jours)	122 (4 - 212)	126,5 (77,5 - 274)	119 (0 - 184)	0,05
- Durée médiane de PZA (jours)	-	61 (45 – 72)	-	-
- Durée médiane d'EMB (jours)	61 (45 - 72)	61 (56 - 69)	61 (31,5 – 79,5)	0,80
- Durée médiane de RMP (jours)	184 (80,5 - 273)	184 (84 - 273)	184 (59 - 272)	0,49
- Durée médiane d'INH (jours)	184 (83,5 - 273)	195 (137 - 287)	183,5 (37 - 262)	0,11

- <i>Données manquantes</i>	9/110 (8,2%)	6/54 (11,1%)	3/56 (5,4%)	0,31
<u>3. Posologies</u>				
- Posologie moyenne de PZA (mg/kg/jour)	-	24,6 ± 4,4	-	-
- Posologie moyenne d'EMB (mg/kg/jour)	17,1 ± 4,5	17,6 ± 4,5	16,7 ± 4,5	0,3
- Posologie moyenne de RMP (mg/kg/jour)	9,9 ± 1,7	10,0 ± 1,5	9,7 ± 2,0	0,34
- Posologie moyenne d'INH (mg/kg/jour)	4,6 ± 0,9	4,5 ± 0,8	4,7 ± 1,0	0,18
<u>4. Médicaments associés</u>				
• CTC				
- Utilisation	50/110 (45,5%)	25/54 (46,3%)	25/56 (44,6%)	0,86
- Durée médiane (jours)	41 (10 - 112)	75 (36 - 117)	30 (10 - 58,5)	0,05
- Posologie moyenne (mg/kg/jour équivalent-prednisone)	0,9 ± 0,8	0,7 ± 0,3	1,13 ± 1,1	0,079
- <i>Données manquantes</i>	17/110 (15,5%)	11/54 (20,4%)	6/56 (10,7%)	0,19
• Supplémentation en pyridoxine	82/110 (74,5%)	39/54 (72,2%)	43/56 (76,8%)	0,82
• Exposition concomitante à d'autres médicaments hépatotoxiques	71/109 (65,1%)	38/54 (70,4%)	33/55 (60%)	0,25

Figure 5. Répartition des schémas de traitements anti-tuberculeux selon l'année de début.



2. Effets indésirables des traitements anti-tuberculeux

a. Fréquences des effets indésirables du traitement anti-tuberculeux

Quarante-six patients sur les 110 de la population d'étude (41,8%) ont présenté un ou plusieurs EI du traitement anti-tuberculeux. Les patients exposés au PZA ont présenté des EI significativement plus fréquemment (57,4% du groupe avec PZA (31/54) contre 26,8% du groupe sans PZA (15/56) ; test du Khi2 : $p = 0,003$) (tableau 6).

Soixante-trois EI ont été relevés au total : 43 dans le groupe avec PZA et 20 dans le groupe sans PZA. La majorité des patients ayant eu un EI n'a présenté qu'un seul EI (67,7% (21/31) dans le groupe avec PZA, 66,7% (10/15) dans le groupe sans PZA) ; il n'y avait pas de différence en termes de nombre d'EI par patient entre les deux groupes (test du Khi2 : $p = 0,94$).

Les informations relatives aux EI manquaient plus fréquemment dans le groupe sans PZA, mais la différence n'était statistiquement pas significative (10,7% contre 3,7% ; test exact de Fisher : $p = 0,27$).

b. Imputabilités des effets indésirables

Les EI pouvaient être imputables à un seul médicament anti-tuberculeux ou à une association (tableau 6 et annexe 3). Vingt-deux patients sur 54 exposés au PZA (40,7%) ont présenté un EI imputable au PZA seul ou en association avec les autres anti-tuberculeux. Les patients du groupe avec PZA ont présenté plus fréquemment des EI imputables à l'EMB et à la RMP, et ce façon significative (EMB : 32,6% versus 5,8%, $p = 0,001$; RMP : 42,3% versus 21,8%, $p = 0,04$). Il n'y avait pas de différence significative en termes de fréquences d'EI liés à l'INH, à la corticothérapie et aux autres traitements anti-tuberculeux entre les deux groupes, sous réserve d'effectifs faibles (tableau 6). Selon l'analyse d'imputabilité finale du CRPV, la majorité des EI survenus dans le groupe avec PZA étaient imputables aux associations d'anti-tuberculeux contenant du PZA (RHZE et RHZ : 41,8%), tandis que dans le groupe sans PZA la majorité des EI était imputable à la prise de RH (40%) (annexe 3). La majorité des scores d'imputabilité intrinsèque étaient I1 « douteux » (62,4%, 68/109) ; 34,9% (38/109) étaient I2 « plausibles », 2,8% (3/109) étaient I3 « vraisemblables », et aucun n'était I4 « très vraisemblable » (annexe 4).

Tableau 6. Fréquences des patients ayant présenté un ou des EI du traitement anti-tuberculeux dans chaque groupe.

Le chiffre « Survenue d'un EI (tous médicaments anti-tuberculeux) » n'est pas égal à la somme des sous-catégories suivantes car un même patient a pu présenter des EI imputables à plusieurs médicaments anti-tuberculeux. Le test statistique utilisé est le test du Khi2, sauf lorsque les effectifs sont insuffisants ($n < 5$ dans un ou plusieurs sous-groupes) auquel cas c'est le test exact de Fisher qui a été utilisé.

	Avec PZA n = 54 patients	Sans PZA n = 56 patients	p-value
- Survenue d'un EI (tous médicaments anti-tuberculeux)	31/54 (57,4%)	15/56 (26,8%)	0,003
- Absence d'EI	21/54 (38,9%)	35/56 (62,5%)	
- <i>Données manquantes</i>	2/54 (3,7%)	6/56 (10,7%)	
<u>Patients exposés au PZA</u>	54/54 (100%)	0/56 (0%)	
- Patients ayant eu un EI imputable au PZA (seul ou en association)	22/54 (40,7%)	-	-
- Absence d'EI	29/54 (53,7%)	-	
- <i>Données manquantes</i>	3/54 (5,6%)		
<u>Patients exposés à l'EMB</u>	43/54 (79,6%)	52/56 (92,9%)	
- Patients ayant eu un EI imputable à l'EMB (seul ou en association)	14/43 (32,6%)	3/52 (5,8%)	0,001
- Absence d'EI	27/43 (62,8%)	44/52 (84,6%)	
- <i>Données manquantes</i>	2/43 (4,7%)	5/52 (9,6%)	
<u>Patients exposés à la RMP</u>	52/54 (96,3%)	55/56 (98,2%)	
- Patients ayant eu un EI imputable à la RMP (seul ou en association)	22/52 (42,3%)	12/55 (21,8%)	0,04
- Absence d'EI	28/52 (53,8%)	37/55 (67,2%)	
- <i>Données manquantes</i>	2/52 (3,8%)	6/55 (10,9%)	
<u>Patients exposés à l'INH</u>	52/54 (96,3%)	56/56 (100%)	
- Patients ayant eu un EI imputable à l'INH (seul ou en association)	18/52 (34,6%)	13/56 (23,2%)	0,28
- Absence d'EI	32/52 (61,5%)	37/56 (66,1%)	
- <i>Données manquantes</i>	2/52 (3,8%)	6/56 (10,7%)	
<u>Patients exposés à la CTC</u>	25/54 (46,3%)	25/56 (44,6%)	

- Patients ayant eu un EI imputable à la CTC	0/25 (0%)	2/25 (8%)	0,49
- Absence d'EI	19/25 (76%)	18/25 (72%)	
- <i>Données manquantes</i>	6/25 (24%)	6/25 (24%)	
<u>Patients exposés à un autre médicament anti-tuberculeux</u>	12/54 (22,2%)	5/56 (8,9%)	
- Patients ayant eu un EI imputable à un autre médicament anti-tuberculeux	6/12 (50%) (moxifloxacine : n = 4 ; amikacine : n = 2)	1/5 (20%) (moxifloxacine : n = 1)	0,62
- Absence d'EI	6/12 (50%)	4/5 (80%)	
- <i>Données manquantes</i>	0 (0%)	0 (0%)	

c. Description clinique des effets indésirables

Dix-sept patients sur les 110 de la population d'étude (soit 15,5%) ont présenté un EI hépatique, parmi lesquels 10 dans le groupe avec PZA (18,5%) et 7 dans le groupe sans PZA (12,5%) (test du Khi2 : $p = 0,38$) (tableau 7). Parmi ces EI hépatiques, 9 (53%) étaient des hépatites cytolytiques $\geq 3N$. Deux cas d'hépatites graves (une hépatite fulminante ayant conduit à une défaillance multiviscérale, et une hépatite aiguë associée à une insuffisance rénale aiguë puis une défaillance multiviscérale) sont survenus, les deux concernant des patients du groupe avec PZA (cf. infra, partie 2e). L'imputabilité d'un principe actif en particulier ne pouvait être précisée dans la majorité des cas (15/17) du fait de la survenue sous une association médicamenteuse fixe (annexe 5).

Des troubles digestifs (nausées, vomissements et/ou douleurs abdominales) sont survenus chez 17 patients sur les 110 de la population d'étude (15,5%). Ils étaient numériquement plus fréquents chez les patients traités avec PZA, bien que la différence n'atteigne pas la significativité statistique (22,2% versus 8,9% ; $p = 0,054$) (tableau 7). Ils sont survenus principalement chez les patients sous RHZE ou RHE (annexe 5). Il était relevé dans le dossier médical que l'observance du traitement anti-tuberculeux était sub-optimale à cause d'une mauvaise tolérance digestive chez 4 patients du groupe avec PZA.

Des réactions allergiques sont survenues chez 11 patients sur les 110 de la population d'étude (10%), et tendaient à être plus fréquentes chez les patients traités avec PZA (14,8% versus 3,6% ; $p = 0,12$). La majorité des réactions allergiques étaient cutanées (exanthème, urticaire, prurit). Deux cas d'allergies graves ont été relevés chez deux patients du groupe avec

PZA : un œdème de Quincke et bronchospasme, et un choc anaphylactique, tous deux imputés à la RMP (tableau 7). La RMP et le PZA étaient les principaux pourvoyeurs d'allergie (annexe 5).

Cinq EI rénaux à type d'insuffisance rénale aiguë ont été recensés (4,5% de la population d'étude), tous dans le groupe avec PZA. Aucun EI rénal n'a été recensé dans le groupe sans PZA. La différence entre groupes était statistiquement significative (test exact de Fisher : $p = 0,026$), cependant sous réserve d'effectifs très faibles (tableau 7). Trois cas étaient compatibles avec une néphrite tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique à la RMP (un cas a été documenté par ponction-biopsie rénale) (annexe 5). Un cas a nécessité le recours à une épuration extra-rénale transitoire. Deux patients ont gardé une insuffisance rénale chronique séquellaire, et deux patients sont décédés (cf. partie 2e).

Un EI ophtalmologique (baisse d'acuité visuelle et/ou neuropathie optique rétro-bulbaire) a été recensé chez cinq patients (4,5% de la population d'étude) : quatre dans le groupe avec PZA (7,4%), et un dans le groupe sans PZA (1,9%) (test exact de Fisher : $p = 0,20$) (tableau 7). Cet EI était lié dans la majorité des cas à l'EMB. Un cas était imputé à l'utilisation conjointe d'EMB et d'INH ; un cas était imputé à l'utilisation conjointe d'EMB et de moxifloxacine (annexe 5).

Des manifestations de neuropathie périphérique sont survenues chez trois patients (2,7% de la population d'étude) : un patient du groupe avec PZA (1,9%) et deux patients du groupe sans PZA (3,6%) (tableau 7 et annexe 5). Dans les trois cas, la neuropathie périphérique était de manifestation sensitive seule (dysesthésies, paresthésies, allodynie), sans atteinte motrice, et a récupéré par la suite après arrêt de l'INH et/ou supplémentation en pyridoxine. Dans un cas, une imputabilité conjointe de l'EMB a été retenue.

Des EI imputables à d'autres médicaments anti-tuberculeux ont été relevés : hypoacousie secondaire à l'utilisation d'aminoside (amikacine) ; tendinopathie et allongement du QT sans trouble du rythme ventriculaire secondaires à l'utilisation de fluoroquinolone (moxifloxacine) ; diabète et tassements vertébraux secondaires à l'utilisation de CTC (tableau 7 et annexe 5). Nous n'avons relevé aucun EI articulaire de type arthralgies ou crise de goutte dans cette étude. Les données relatives aux EI étaient manquantes pour deux patients sur 54 (3,7%) dans le groupe avec PZA, et six patients sur 56 (10,7%) dans le groupe sans PZA, ce qui représentait une différence statistiquement non significative (test exact de Fisher : $p = 0,27$).

Tableau 7. Description clinique des EI du traitement anti-tuberculeux dans chaque groupe.

Les nombres totaux désignent le nombre de patients concernés ; un patient peut avoir présenté plusieurs types d’EI, ce qui explique que la somme des sous-catégories d’EI n’est pas forcément égale au nombre total de la catégorie. Le test statistique utilisé est le test du Khi2, sauf lorsque les effectifs sont insuffisants ($n < 5$ dans un ou plusieurs sous-groupes) auquel cas c’est le test exact de Fisher qui a été utilisé.

	Avec PZA n = 54	Sans PZA n = 56	p-value
EI hépatiques	10/54 (18,5%)	7/56 (12,5%)	0,38
- Hépatite cytolytique < 3N	2	2	
- Hépatite cytolytique ≥ 3N	5	4	
- Cholestase anictérique isolée	1	0	
- Hépatite cholestatique ictérique	0	1	
- Inconnu	2	0	
EI digestifs	12/54 (22,2%)	5/56 (8,9%)	0,054
- Nausées et/ou vomissements	6	4	
- Douleurs abdominales	2	0	
- Trouble digestif sans précision	6	1	
EI allergiques	8/54 (14,8%)	3/56 (3,6%)	0,12
- Choc anaphylactique	1	0	
- Œdème de Quincke + bronchospasme	1	0	
- Exanthème cutané	6	2	
- Urticaire	2	0	
- Prurit isolé	1	1	
- Hyperéosinophilie	2	1	
- Purpura vasculaire	0	1	
EI rénaux	5/54 (9,3%)	0 (0%)	0,026
- Insuffisance rénale aiguë sur néphrite tubulo-interstitielle aiguë	3 (dont 1 dialysée)	0	
- Insuffisance rénale aiguë sans précision	2	0	
EI ophtalmologiques	4/54 (7,4%)	1/56 (1,9%)	0,20
- Neuropathie optique rétro-bulbaire	1	0	
- Baisse d’acuité visuelle	3	1	
EI neurologique	1/54 (1,9%)	2/56 (3,6%)	1,00
- Neuropathie périphérique	0	2	
- Dysesthésies	1	0	
Autres	3/54 (5,6%)	3/56 (5,4%)	1,00
- Hypoacousie	2	0	
- Tendinopathie	0	1	
- Allongement du QT	1	0	
- Diabète	0	1	
- Tassements vertébraux	0	1	

d. Délais de survenue des effets indésirables

Le délai médian d'apparition d'un premier EI du traitement anti-tuberculeux était de 17,5 jours (délai minimum 0 jour, maximum 272 jours ; IQR : 7,5 – 62 jours) dans le groupe avec PZA et de 17 jours (délai minimum 3 jours, maximum 166 jours ; IQR : 7 – 82 jours) dans le groupe sans PZA (test du log-rank bilatéral : $p = 0,70$).

Le délai médian d'apparition d'un premier EI hépatique était de 20 jours (délai minimum 5 jours, maximum 77 jours ; IQR : 7 – 63 jours) dans le groupe avec PZA et de 17 jours (délai minimum 7 jours, maximum 84 jours ; IQR : 12 – 50 jours) dans le groupe sans PZA (test du log-rank bilatéral : $p = 0,72$).

Dans le groupe de patients traités par PZA, le délai médian d'apparition d'un premier EI imputable au PZA était de 10 jours (délai minimum 0 jours, maximum 77 jours ; IQR : 5 – 37 jours).

e. Gravités des effets indésirables et données de mortalité sous traitement

Les EI graves étaient significativement plus fréquents parmi les patients traités par PZA (24,1% contre 8,9% ; $p = 0,03$) (tableau 8). La proportion d'EI graves parmi les patients ayant présenté un EI était de 41,9% (13/31) dans le groupe avec PZA et de 33,3% (5/15) dans le groupe sans PZA (test du Khi2 : $p = 0,75$). Parmi les différents types d'EI graves, les EI mortels ou susceptibles de mettre la vie en danger étaient significativement plus fréquents dans le groupe avec PZA (16,7% contre 1,8% ; $p = 0,008$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes quant aux EI conduisant à une entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable et aux EI provoquant ou prolongeant une hospitalisation, même s'ils étaient numériquement plus fréquents dans le groupe avec PZA. Les EI entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable étaient principalement neuro-sensoriels (EI ophtalmologiques imputables à l'EMB, et perte auditive imputable à l'amikacine).

Vingt des 110 patients de la population étudiée (18,2%) sont décédés pendant la période de traitement de la tuberculose. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de mortalité pendant le traitement de la tuberculose. Les patients sont principalement décédés des suites de la tuberculose et/ou de comorbidités associées (tableau 8). Trois décès liés à un EI du traitement anti-tuberculeux ont été relevés dans le groupe avec PZA, contre aucun dans le groupe sans PZA. Parmi ces 3 décès :

- Un est survenu en 2016 chez une femme âgée de 89 ans, traitée pour une miliaire tuberculeuse confirmée par RHZE avec introduction différée de PZA à H24. Elle a présenté sept jours après l'initiation du traitement anti-tuberculeux un tableau de choc avec défaillance multi-viscérale ayant conduit à son transfert en réanimation. La biologie objectivait une hépatite aiguë fulminante (TGO 5200 UI/L, TGP 1000 UI/L, TP et facteur V à 5%), et une insuffisance rénale aiguë (créatininémie maximale 125 $\mu\text{mol/L}$, versus 48 $\mu\text{mol/L}$ à l'admission). Malgré la mise en place de mesures de réanimation, la patiente est décédée 48h plus tard. Une hépatotoxicité grave du traitement anti-tuberculeux a été retenue pour cette patiente, avec une suspicion d'une implication plus particulièrement du PZA. Les imputabilités intrinsèques des médicaments anti-tuberculeux ont été cotées I1.

- Un est survenu en 2015 chez une femme de 86 ans, diabétique insulino-requérante, traitée par RHZ pour une tuberculose pulmonaire confirmée. Une hépatite médicamenteuse était survenue 3 semaines après le début du traitement, ce qui avait conduit à l'arrêt de la trithérapie RHZ. Un traitement par RMP seul avait été repris un mois après. Sept jours après la reprise de la RMP, il survient un purpura vasculaire et une insuffisance rénale aiguë. L'insuffisance rénale aiguë était potentiellement expliquée par une probable néphrite tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique à la RMP (insuffisance rénale aiguë avec protéinurie tubulaire et hématurie ; aucune ponction-biopsie rénale n'a cependant été réalisée), et un syndrome cardio-rénal sur une fibrillation auriculaire rapide. La possibilité d'une méningococcémie avait également été soulevée, cependant les hémocultures et la biopsie de purpura furent négatives. La patiente est rapidement devenue anurique et est décédée quelques jours plus tard. L'imputabilité intrinsèque de la RMP a été cotée I1.

- Un est survenu en 2010 chez un homme de 88 ans, qui présentait une miliaire tuberculeuse probable (non prouvée microbiologiquement) compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique. Il présentait une hépatite grave et une insuffisance rénale (créatininémie à l'initiation du traitement 270 $\mu\text{mol/L}$), qui se sont toutes deux aggravées après le début d'une quadrithérapie RHZE (créatininémie maximale 470 $\mu\text{mol/L}$), avec apparition d'une encéphalopathie. La réalisation d'une épuration extra-rénale a été considérée comme déraisonnable en raison de l'âge avancé du patient et de sa fragilité. Malgré l'arrêt du traitement anti-tuberculeux à J20 de son initiation, ce patient est décédé à J25. Les imputabilités intrinsèques des médicaments anti-tuberculeux ont été cotées I1.

Tableau 8. Gravités des EI du traitement anti-tuberculeux et données de mortalité pendant la période de traitement anti-tuberculeux dans chaque groupe.

Le test statistique utilisé est le test du Khi2, sauf lorsque les effectifs sont insuffisants ($n < 5$ dans un ou plusieurs sous-groupes) auquel cas c'est le test exact de Fisher qui a été utilisé.

	Avec PZA n = 54	Sans PZA n = 56	p-value
EI grave	13/54 (24,1%)	5/56 (8,9%)	0,03
- EI mortel ou susceptible de mettre la vie en danger	9/54 (16,7%)	1/56 (1,8%)	0,008
- EI entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable	5/54 (9,3%)	1/56 (1,8%)	0,10
- EI provoquant ou prolongeant une hospitalisation	7/54 (13,0%)	4/56 (7,1%)	0,36
Décès pendant le traitement de la tuberculose	9/54 (16,7%)	11/56 (19,6%)	0,69
- Décès lié à la tuberculose	8/54 (14,8%)	8/56 (14,3%)	0,94
- Décès lié à un EI du traitement anti-tuberculeux	3/54 (5,6%)	0/56 (0%)	0,11
- Décès lié à une comorbidité	6/54 (11,1%)	6/56 (10,8%)	0,95
- Décès d'autre cause	1/54 (1,9%)	3/56 (5,4%)	0,62

f. Conséquences des effets indésirables sur la poursuite du traitement anti-tuberculeux

Sur l'ensemble de la population d'étude, 31 patients (28,2%) ont vu leur traitement interrompu ou modifié en raison de la survenue d'un EI. Parmi les 46 patients ayant présenté un EI du traitement anti-tuberculeux, 31 (67,4%) ont vu leur traitement interrompu ou modifié en raison de l'EI. Les patients du groupe avec PZA ont eu significativement plus d'arrêts ou de modifications de traitement pour cause d'EI (40,8% (22/54) du groupe avec PZA, contre 16,1% (9/56) du groupe sans PZA ; test du Khi2 : $p = 0,004$).

Parmi les patients ayant présenté un EI, il y a eu significativement plus d'interruptions temporaires suivies de la reprise d'un traitement adapté (en termes de schéma ou de posologie) dans le groupe avec PZA (48,4% (15/31) contre 13,3% (2/15) dans le groupe sans PZA ; test exact de Fisher : $p = 0,02$). Un arrêt définitif du traitement anti-tuberculeux suite à l'EI était numériquement plus fréquent dans le groupe sans PZA, mais la différence n'était pas significative (46,7% (7/15) contre 22,6% (7/31) dans le groupe avec PZA ; test exact de Fisher : $p = 0,18$).

Dans le groupe avec PZA, le PZA a été définitivement arrêté chez 63,6% (14/22) des patients ayant présenté un EI lié au PZA. Les huit patients restants avaient présenté des EI non graves (cinq ont eu des troubles digestifs modérés et trois ont eu un EI hépatique non grave), et ont continué le traitement anti-tuberculeux incluant le PZA à l'identique.

3. Facteurs de risque d'effets indésirables des traitements anti-tuberculeux

Les facteurs associés aux EI du traitement anti-tuberculeux ont été investigués dans la population totale de l'étude par analyses univariées et multivariées en régression logistique (tableau 9). Les variables incluses en analyse multivariée étaient celles qui étaient associées avec $p < 0,25$ en analyse univariée et qui étaient non colinéaires entre elles, c'est-à-dire : l'utilisation de PZA, le diabète, le sexe, l'ADL, la CRP, l'IGS2 et le CIRS-G. Le modèle utilisé pour l'analyse multivariée est détaillé dans l'annexe 6. En analyse multivariée, l'utilisation du PZA était un facteur de risque indépendant d'EI du traitement anti-tuberculeux (odds ratio 3,75, IC 95% : 1,5 – 9,6 ; $p = 0,0056$), ainsi que la présence d'un diabète, cependant à la limite de la significativité (odds ratio 2,86, IC 95% : 0,96 – 8,54 ; $p = 0,059$) (tableau 9).

Les facteurs associés aux EI du PZA ont été étudiés dans le groupe de patients traités par PZA par des analyses univariées et multivariées en régression logistique (tableau 10). Les variables incluses en analyse multivariée étaient celles qui étaient associées avec $p < 0,25$ en analyse univariée et qui étaient non colinéaires entre elles, c'est-à-dire : la présence d'une maladie hépatique, l'introduction différée de PZA, le sexe, la CRP. Le modèle utilisé pour l'analyse multivariée est détaillé dans l'annexe 7. Cette analyse multivariée n'a pas permis d'identifier de facteurs associés aux EI du PZA (tableau 10).

Tableau 9. Facteurs associés avec la survenue d’EI du traitement anti-tuberculeux en analyses univariée et multivariée.

Variables explicatives	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Odds ratio (IC 95%)	P-value	Odds ratio (IC 95%)	P-value
Utilisation de PZA	3,44 (1,52 – 7,82)	0,003	3,75 (1,5 – 9,6)	0,0056
Diabète	2,36 (0,99 – 5,63)	0,054	2,86 (0,96 – 8,54)	0,059
Sexe féminin	2,14 (0,97 – 4,76)	0,06	2,00 (0,78 – 5,1)	0,15
Score ADL de Katz	1,20 (0,93 – 1,54)	0,16	1,14 (0,84 – 1,55)	0,34
Exposition concomitante à d’autres médicaments hépatotoxiques	1,07 (0,47 – 2,43)	0,87	-	-
Maladie hépatique	1,02 (0,29 – 3,57)	0,98	-	-
CRP	0,99 (0,99 – 1,001)	0,086	0,995 (0,99 – 1,003)	0,21
Albuminémie	0,99 (0,96 – 1,04)	0,91	-	-
Créatininémie	0,99 (0,99 – 1,003)	0,67	-	-
Score IGS2	0,96 (0,92 – 0,999)	0,047	0,96 (0,91 – 1,004)	0,074
CIRS-G	0,95 (0,87 – 1,03)	0,20	0,93 (0,83 – 1,04)	0,21
Score de Charlson	0,95 (0,79 – 1,14)	0,56	-	-
Utilisation de CTC	0,95 (0,44 – 2,09)	0,91	-	-
Bilan hépatique basal anormal	0,94 (0,39 – 2,31)	0,90	-	-
Tuberculose confirmée microbiologiquement	0,89 (0,41 – 1,95)	0,77	-	-
Evaluation par un gériatre	0,80 (0,36 – 1,76)	0,58	-	-
Score ECOG-OMS : - 0 ou 1 - 2, 3 ou 4	Classe de référence 0,78 (0,30 – 2,00)	0,60	-	-
Âge : - 75 à 79 ans - ≥ 80 ans	Classe de référence 0,62 (0,27 – 1,4)	- 0,251	-	-

Tableau 10. Facteurs associés avec la survenue d'EI du PZA en analyses univariée et multivariée.

Variables explicatives	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Odds ratio (IC 95%)	P-value	Odds ratio (IC 95%)	P-value
Maladie hépatique	4,4 (0,43 – 45,8)	0,21	2,32 (0,19 – 28,1)	0,51
Introduction différée de PZA	3,18 (0,52 – 19,3)	0,21	2,14 (0,29 – 15,9)	0,46
Sexe féminin	2,05 (0,66 – 6,3)	0,21	1,2 (0,33 – 4,3)	0,78
Exposition concomitante à d'autres médicaments hépatotoxiques	1,8 (0,5 – 6,3)	0,36	-	-
Âge : - 75 à 79 ans - ≥ 80 ans	Classe de référence 1,55 (0,5 – 4,7)	- 0,44	-	-
Diabète	1,5 (0,46 – 4,93)	0,50	-	-
Bilan hépatique basal anormal	1,4 (0,42 – 4,7)	0,58	-	-
Syndrome gériatrique	1,1 (0,34 – 3,5)	0,88	-	-
Utilisation de CTC	1,03 (0,34 – 3,1)	0,96	-	-
Albuminémie	1,007 (0,92 – 1,1)	0,88	-	-
CRP	0,99 (0,98 – 0,99)	0,037	0,99 (0,98 – 1,00)	0,059
Créatininémie	0,99 (0,99 – 1,00)	0,27	-	-
Score IGS2	0,99 (0,96 – 1,04)	0,84	-	-
CIRS-G	0,98 (0,87 – 1,1)	0,69	-	-
Score de Charlson	0,96 (0,74 – 1,2)	0,73	-	-
Posologie de PZA	0,94 (0,82 – 1,08)	0,38	-	-
Score ECOG-OMS : - 0 ou 1 - 2, 3 ou 4	Classe de référence 0,85 (0,24 – 3,01)	0,80	-	-

Discussion

- Synthèse des résultats

Dans cette étude, les EI du traitement anti-tuberculeux étaient significativement plus fréquents chez les sujets âgés de plus de 75 ans traités avec un schéma comprenant du PZA. Ces patients ont présenté respectivement 1,5, 2,5 et 4 fois plus d'EI hépatiques, digestifs et allergiques, et significativement plus d'EI rénaux, comparés à ceux traités sans PZA. La fréquence des EI imputables au PZA était de 40,7%, à l'origine de l'arrêt de la molécule dans près de deux tiers des cas. Les EI graves et les interruptions de traitement pour cause d'EI étaient significativement plus fréquents chez les patients traités par PZA. En analyse multivariée, l'utilisation de PZA était un facteur de risque indépendant d'EI du traitement anti-tuberculeux. L'analyse multivariée n'a pas identifié de facteurs de risque d'EI du PZA. Le groupe traité avec du PZA comptait une moindre proportion de sujets très âgés et une plus grande proportion de tuberculoses confirmées, mais il ne présentait pas de différences en termes de comorbidités, d'état nutritionnel et de présentation clinique comparé au groupe sans PZA. Les résultats de cette étude plaident donc contre l'utilisation du PZA dans le traitement d'une tuberculose-maladie chez les sujets ≥ 75 ans au CHU de Toulouse en raison d'un risque accru d'EI.

- Confrontation aux données de la littérature

- ✓ Fréquences des EI

Nous avons retrouvé une fréquence d'EI du traitement anti-tuberculeux de 41,8% sur la population totale d'étude, comparable aux fréquences rapportées dans la littérature. En effet, la fréquence des EI du traitement anti-tuberculeux était de 24% dans l'étude de Kwon et al. (sujets coréens de plus de 65 ans), 27% dans l'étude de Lin et al. (sujets taïwanais âgés de plus de 80 ans), et 48,8% dans l'étude de Leung et al. (sujets de plus de 65 ans à Hong Kong) (15,17,39). Il s'agit d'une fréquence plus élevée que celles observées chez des sujets plus jeunes (21% dans l'étude de Kwon et al., 21,2% dans l'étude de Lin et al., 33,9% dans l'étude de Leung et al.) (15,17,39).

Les EI du traitement anti-tuberculeux étaient environ deux fois plus fréquents chez les patients traités avec du PZA (57,4% versus 26,8%). Nos données s'opposent avec celles de

Hagiwara et al., qui avaient noté des fréquences similaires d'EI du traitement anti-tuberculeux chez des sujets japonais âgés de plus de 80 ans traités par RHE ou par RHZE (respectivement 51,1% et 54,5%, $p = 0,746$) (90). Il n'y a pas de comparaison directe possible avec les autres données de la littérature, le reste des études asiatiques sur le sujet s'étant intéressées aux EI hépatiques exclusivement, et non à la totalité des EI contrairement à notre étude (cf. annexe 1).

La fréquence des EI du PZA était de 40,7% dans notre étude, ce qui est relativement élevé. En effet, dans l'étude de Schaberg et al., la fréquence des EI graves liés au PZA était de 15% (patients caucasiens de tous âges) (63). Nous ne pouvons pas comparer notre résultat au reste des études, car celles-ci n'étaient pas comparatives 'avec PZA' versus 'sans PZA' dans leurs méthodologies (cf. annexe 1). La fréquence plus élevée des EI liés au PZA dans notre étude comparée à celle de Schaberg et al. s'explique par non seulement par le fait que notre population d'étude soit plus âgée, mais aussi par les modalités de recueil dans notre travail (à l'origine d'un biais d'information), et par le fait que nous ayons également pris en compte les EI non graves (alors que dans la plupart des études seuls les EI les plus graves sont signalés).

✓ Types d'EI

Sur la population totale d'étude, nous avons retrouvé des fréquences de 15,5% d'EI hépatiques, 15,5% de troubles digestifs, et 10% d'allergies. Il s'agit de chiffres similaires avec ceux des études de Leung et al. et Lin et al. (15,39).

Les EI hépatiques étaient numériquement plus nombreux parmi les patients traités avec du PZA (18,5% contre 12,5%), mais la différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative, alors que nous nous attendions à significativement plus d'EI hépatiques chez les patients traités par PZA. Un manque de puissance statistique dû à des effectifs faibles peut expliquer l'absence de significativité statistique. Par ailleurs, les EI hépatiques sont aussi imputable à l'INH et à un moindre degré à la RMP (67) ; or ces deux médicaments étaient prescrits avec des posologies et durées similaires dans les deux groupes, ce qui peut avoir amoindri la différence entre les groupes. L'absence de différence significative entre groupes pourrait également être en partie liée à un biais d'indication ; on peut en effet penser que les cliniciens ont volontairement choisi de traiter sans PZA, les patients plus âgés, avec des tuberculoses documentées moins fréquentes, qui sont potentiellement aussi les patients les plus à risque d'EI hépatique. Il n'y a probablement pas d'argument pour une explication d'ordre

pharmacocinétique. On aurait pu penser en effet qu'une surexposition à la RMP chez le sujet âgé (de par des capacités de clairance altérées), conduit, *via* une induction enzymatique, à une exposition au PZA suffisamment faible pour ne pas induire d'EI ; mais cette hypothèse est réfutée puisque les voies métaboliques de la RMP et du PZA sont complètement différentes. La RMP induit les voies métaboliques médiées par le CYP3A4, CYP2C ainsi que l'efflux par la P-gp (116) ; tandis que le PZA est métabolisé par une déamidase microsomale hépatique en acide pyrazinoïque qui est ensuite oxydé par la xanthine oxydase en acide 5-hydroxypyrazinoïque (59), ces voies n'étant pas affectées par l'effet inducteur enzymatique de la RMP.

Les EI digestifs étaient numériquement plus nombreux parmi les patients traités avec PZA (22,2% contre 8,9%), la différence était à la limite de la significativité statistique. Le PZA est connu pourvoyeur de troubles gastro-intestinaux (cf. tableau 2). Lin et al. et Kwon et al. rapportent des fréquences d'EI gastro-intestinaux de l'ordre de 5 à 10% chez les sujets âgés sous anti-tuberculeux, contre 2 à 4% chez des sujets plus jeunes, ce qui représente une différence significative (17,39). L'absence de significativité statistique dans notre travail provient probablement d'un manque de puissance lié aux plus faibles effectifs de l'étude.

Les EI allergiques étaient également numériquement plus nombreux parmi les patients traités avec PZA (14,8% contre 3,6%), mais la différence n'était pas statistiquement significative. La responsabilité principale de la RMP dans les EI allergiques explique probablement ce résultat (cf. partie « EI par médicament »). A noter que les études dans la littérature n'avaient pas relevé de surrisque d'EI allergiques chez les sujets âgés traités par anti-tuberculeux comparés aux sujets plus jeunes (15,17,39).

Nous avons trouvé une fréquence significativement plus élevée d'EI rénaux chez les patients traités avec du PZA (9,3% contre 0%). Ce résultat est à considérer avec précaution au vu du très faible nombre de patients concernés. Les études dans la littérature ne rapportent pas d'excès d'EI rénaux chez les sujets âgés sous traitement anti-tuberculeux incluant du PZA. Ces EI étaient plutôt imputables à la RMP qu'au PZA en lui-même. Nous y reviendrons plus tard dans la discussion (cf. partie « EI par médicament »).

Enfin, il faut noter qu'aucun EI articulaire de type arthralgie ou crise de goutte n'a été relevé dans notre étude, ce alors que l'âge et la prise de PZA constituent des facteurs de risque reconnus de goutte (117). Ceci pourrait être expliqué par l'effectif limité de l'étude et son caractère rétrospectif (risque de biais de mémorisation).

✓ EI par médicament

Cette étude a mis en évidence des taux significativement plus élevés d'EI de l'EMB et de la RMP chez les patients exposés au PZA.

Quatorze patients dans le groupe avec PZA ont présenté des EI imputables à l'EMB seul ou en association (quatre EI ophtalmologiques, sept troubles digestifs, deux hépatites graves sous RHZE et une allergie), contre trois dans le groupe sans PZA (un EI ophtalmologique et deux troubles digestifs). Les patients exposés au PZA présentaient ainsi un surcroît d'EI ophtalmologiques et d'EI non spécifiques de l'EMB. Ce résultat est probablement expliqué par la présence d'un artefact lié à la prise d'associations fixes, influant sur l'analyse d'imputabilité des EI. Une autre hypothèse est que comme les comorbidités ophtalmologiques sont plus fréquentes dans le groupe PZA, elles auraient pu conférer une plus grande vulnérabilité à la survenue d'EI de l'EMB, ou représenter un facteur de confusion. Il est connu qu'en cas d'hypoalbuminémie, les taux sériques d'EMB sont majorés, à l'origine d'un risque plus élevé d'EI (37) ; cependant, les albuminémies moyennes étaient basses mais similaires entre les deux groupes, elles n'expliquent donc pas la différence observée. Enfin, il ne semble pas exister d'interaction d'ordre pharmacocinétique entre l'EMB et le PZA qui pourrait expliquer ce résultat. En effet, l'EMB est majoritairement excrété sous forme inchangée, le reste étant successivement métabolisé par une alcool déshydrogénase et une aldéhyde déshydrogénase (118) ; le PZA n'interagit pas avec cette voie de métabolisation. On pourrait supposer que l'acide pyrazinoïque entre en compétition avec l'EMB ou ses métabolites au niveau des transporteurs rénaux ; cependant, il n'existe pas de données publiées à ce sujet.

Concernant les EI imputables à la RMP, nous avons observé plus de réactions allergiques graves et d'EI rénaux chez les patients du groupe avec PZA. La RMP et le PZA sont les deux anti-tuberculeux les plus pourvoyeurs de réactions allergiques (35). En ce qui concerne les EI rénaux, les patients âgés sont plus vulnérables aux lésions rénales d'origine iatrogène (119,120). La RMP est le premier médicament anti-tuberculeux pourvoyeur d'EI rénal, via un mécanisme immuno-allergique (121). Cependant, deux cas ont été aussi rapportés dans la littérature d'insuffisance rénale aiguë au PZA, avec une atteinte de type tubulo-interstitielle, et une évolution favorable à l'arrêt du PZA (122,123). Il n'y a pas d'interaction rénale connue entre RMP et PZA.

Ces fréquences plus élevées d'EI de l'EMB et de la RMP observées chez les patients âgés traités avec des schémas incluant du PZA, doivent être confirmées par des études supplémentaires en raison des limites associées à la méthodologie rétrospective de notre travail.

✓ Gravité des EI

Significativement plus d'EI graves ont été notés chez les patients âgés traités par PZA, en particulier les EI mortels ou mettant la vie en danger. Les études de cohortes rétrospectives de Schaberg et al. et Yee et al. retrouvaient également un risque significativement accru d'EI graves associé à l'utilisation du PZA (63,64).

Le traitement a été interrompu ou modifié en raison d'un EI chez 28,2% des patients de l'étude, ce qui est similaire aux taux de 30 à 40% rapportés dans la littérature (15,90). Les patients traités par PZA étaient plus souvent affectés par un arrêt ou une modification du traitement en raison d'EI. Nous n'avons pas recueilli si cela avait influé ou non sur les durées d'hospitalisations des patients.

✓ Délais de survenue des EI

Le délai de survenue d'un premier EI se situait en médiane environ à 20 jours. Certains EI sont survenus de manière différée, d'où l'importance d'une surveillance étroite. La collecte rétrospective des données affecte cependant la fiabilité des dates des EI, ainsi ces données doivent être considérées comme exploratoires.

✓ Analyses en régression logistique

Les analyses en régression logistique ont révélé un risque significativement accru d'EI du traitement anti-tuberculeux chez les patients traités par PZA (odds ratio 3,75, IC 95% : 1,5 – 9,6 ; p = 0,0056). La présence d'un diabète était également un facteur de risque avec un odds ratio à 2,86, cependant à la limite de la significativité statistique (IC 95% : 0,96 – 8,54 ; p = 0,059). Environ 30% de la population étudiée présentait un diabète de type 2. Le diabète est reconnu comme un facteur de risque de survenue de tuberculose, et associé à un pronostic

défavorable (18). En 2016, Siddiqui et al. ont constaté que le diabète était un facteur de risque indépendant d'EI du traitement anti-tuberculeux avec un odds ratio de 3,5 (IC 95% : 1,1 – 11,5), proche de notre résultat (124). Le risque accru d'EI chez les patients diabétiques peut s'expliquer par les interactions avec les antidiabétiques oraux (conduisant à un risque accru de troubles digestifs), et les complications du diabète (les EI d'INH et d'EMB peuvent s'ajouter à la neuropathie ou à la rétinopathie diabétique ; les EI digestifs pouvant être aggravés en cas de gastroparésie diabétique) (18).

L'analyse multivariée n'a identifié aucun facteur associé à la survenue d'EI liés au PZA. En particulier, nous n'avons pas trouvé de seuil d'âge au-delà duquel les EI du PZA augmentent (y compris en modifiant le seuil de classe d'âge dans les analyses en régression logistique). Les EI liés au PZA ne sont donc pas prévisibles, ce qui est un argument supplémentaire décourageant son utilisation chez les patients âgés.

✓ Caractéristiques des sujets âgés traités avec ou sans PZA

Cette étude permet aussi de décrire et comparer les caractéristiques des sujets âgés traités pour une tuberculose-maladie au CHU de Toulouse avec ou sans PZA. Les patients traités sans PZA étaient significativement plus âgés et moins autonomes, et recevaient plus souvent des traitements anti-tuberculeux dits d'épreuve. On peut supposer que les prescripteurs ont choisi d'éviter d'utiliser du PZA chez des patients considérés comme plus fragiles et chez qui le diagnostic de tuberculose n'était pas certain. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'état nutritionnel entre les deux groupes. Alors que nous nous attendions à plus de comorbidités dans le groupe sans PZA, les scores de Charlson et CIRS-G étaient similaires dans les deux groupes. Le groupe sans PZA comprenant plus de patients plus âgés, ceux-ci étaient plus fréquemment évalués par un gériatre, par conséquent, les taux de syndromes gériatriques déclarés tendaient à être plus élevés dans ce groupe. L'ADL de Katz était significativement plus faible dans le groupe sans PZA, mais la différence était à la limite de la significativité : plutôt que de refléter une véritable perte d'autonomie dans ce groupe, la différence peut être due à l'influence de la collecte de données non en aveugle du groupe de traitement, et à l'inflation du risque alpha liée aux comparaisons multiples. Il aurait été intéressant d'évaluer certains autres syndromes gériatriques, tels que la fragilité avec les critères de Fried, ou l'échelle de dépression gériatrique, mais ils n'étaient pas calculés au moment de l'hospitalisation du patient la plupart

du temps. Les caractéristiques biologiques étaient similaires dans les deux groupes à l'exception des transaminases et bilirubine basales, mais qui restaient dans les normes du laboratoire dans les deux groupes.

Les localisations de la tuberculose et leur nombre par patient étaient similaires entre les deux groupes. Soixante-quinze pourcent des cas avaient une localisation intra-thoracique +/- extra-thoracique associée, et 25% avaient une localisation extra-thoracique exclusive, en accord avec l'épidémiologie française de la tuberculose (9). Il y avait une fréquence élevée de tuberculoses disséminées (17%), très peu de patients présentant des cavernes, et les examens directs étaient souvent négatifs, ce qui est concordant avec les données de la littérature sur la tuberculose chez les personnes âgées (13,17,19,25). Cinq patients (4,5%) présentaient une tuberculose neuro-méningée, parmi lesquels quatre ont été traités avec des schémas sans PZA dans le cadre de traitements d'épreuve. La seule étude dans la littérature ayant évalué l'intérêt du PZA dans la tuberculose neuro-méningée a été réalisée chez l'enfant, et avait retrouvé un bénéfice sur la fréquence des issues défavorables et des séquelles d'un traitement de 6 mois avec PZA comparé à des traitements plus longs sans PZA (125). La tuberculose neuro-méningée représente une situation où l'utilisation du PZA paraît judicieuse même chez le sujet âgé, eu égard à l'importante morbi-mortalité de la tuberculose neuro-méningée (> 30% de décès ou d'handicap définitif) et à l'excellente diffusion du PZA dans le LCR en cas d'inflammation méningée (126,127).

La majorité des patients avaient une tuberculose multi-sensible, reflétant qu'il s'agit d'une réactivation d'infections latentes acquises dans leur jeunesse et non traitées auparavant, plutôt que d'infections primaires. La gravité des maladies tuberculeuses évaluée par le score IGS2 ne différait pas entre les deux groupes ; avec les limites que ce score n'est pas validé en dehors des unités de soins intensifs et de réanimation (nous avons choisi d'utiliser de score à défaut car nous n'avons pas trouvé de score de gravité spécifique de la tuberculose, ni de score de gravité validé en secteur de médecine), et qu'il a été calculé rétrospectivement et en connaissance du groupe de traitement.

Nous n'avons trouvé qu'un seul cas de rechute de la tuberculose à distance de l'arrêt du traitement. Les données évolutives étaient souvent manquantes (39,1%) liées à la méthodologie rétrospective de l'étude. Il était par conséquent impossible de conclure dans cette étude quant à un bénéfice ou non du PZA sur la réduction du risque de rechute à distance de l'arrêt du traitement chez ces sujets âgés.

✓ Schémas de traitement

Les schémas thérapeutiques utilisés dans le groupe sans PZA étaient pour la plupart RHE, sans autre médicament pour remplacer le PZA sauf pour deux patients (un ayant reçu de la moxifloxacine et un de l'amikacine). Nous avons observé une tendance à une utilisation moins fréquente d'EMB dans le groupe avec PZA en raison de comorbidités ophtalmologiques plus fréquentes. Les posologies des traitements ne différaient pas entre les groupes. Les durées de traitements étaient similaires également, sauf pour le traitement de relais qui tendait à être plus court dans le groupe sans PZA si on considère l'intervalle inter-quartiles. Ceci est expliqué par des arrêts prématurés de traitements d'épreuve en cas d'inefficacité dans ce groupe.

Il y avait une proportion élevée de patients sous CTC (45%), soit en traitement de fond d'une comorbidité associée, soit en traitement de la tuberculose. Bien que les CTC soient recommandés pour le traitement de la méningite tuberculeuse et, dans une moindre mesure, de la tuberculose péricardique et miliaire (38), ils sont en pratique également utilisés chez les personnes âgées en cas d'altération importante de l'état général, ou pour prévenir ou traiter une réaction paradoxale à l'introduction des médicaments anti-tuberculeux (11,128). La prescription de CTC au long cours pour certains patients rend difficile l'analyse des posologies et durées de prescription dans cette étude.

L'exposition à des médicaments hépatotoxiques concomitants était fréquente dans la population étudiée, ce qui peut avoir influé sur la survenue d'EI hépatiques. Cependant, il existe des limites dans la collecte de cette exposition : la méthodologie rétrospective de l'étude ; la collecte de l'ordonnance à un seul temps donné ; l'absence de données sur l'observance de ces médicaments ; l'utilisation de la base de données LiverTox alors que d'autres sources auraient pu être utilisées pour définir les médicaments hépatotoxiques.

- Points forts de l'étude

Notre étude présente plusieurs points forts :

1. Elle concerne une question clinique importante, relative au vieillissement de la population, à l'incidence plus élevée de la tuberculose chez les personnes âgées et au problème de la prévention de la iatrogénie médicamenteuse dans cette population fragile. Il s'agit d'une question pour laquelle les résultats des études dans le monde diffèrent et pour laquelle il n'y a pas de recommandation formelle. Notre étude est la première à inclure une population européenne âgée et à utiliser une méthodologie comparative « avec PZA » versus « sans PZA ». Le seuil d'âge utilisé pour l'inclusion dans cette étude était de 75 ans, le même seuil utilisé dans les recommandations de 2016 de l'IDSA, de l'ATS et du CDC (38). Alors que les études précédentes n'incluaient que des patients atteints de tuberculose confirmée microbiologiquement, notre travail inclut également des patients qui ont reçu des traitements d'épreuve. En raison des difficultés de diagnostic, les traitements d'épreuve sont fréquemment utilisés en pratique clinique chez les sujets âgés suspectés de tuberculose (5,36,129) ; nous avons donc jugé approprié de les inclure dans cette étude concernant la survenue d'EI.

2. Nous avons décrit de manière globale la population étudiée et les deux groupes, notamment du point de vue gériatrique. Nous nous sommes attachés à relever des paramètres importants qui font partie de l'Evaluation Gérontologique Standardisée, afin de voir si un ou plusieurs de ces paramètres étaient associés à la survenue d'EI. Ces paramètres gériatriques n'ont été décrits que de manière incomplète dans des études antérieures (88,90), alors que l'autonomie réduite et la malnutrition sont des facteurs de risque reconnus pour les EI du traitement anti-tuberculeux (87,130).

3. Alors que dans toutes les études précédentes, l'imputabilité médicamenteuse en cas d'EI était évaluée uniquement par le clinicien (63,64,84), notre étude bénéficie de l'évaluation par le Centre Régional de Pharmacovigilance et de l'utilisation d'une méthode validée d'imputabilité, ce qui renforce la solidité de l'analyse.

- Limites de l'étude

Notre étude présente cependant également plusieurs limites :

1. Sa principale limite est sa méthodologie rétrospective, qui expose à plusieurs biais dans l'analyse. Il existe un biais de sélection : le groupe sans PZA, qui comprend davantage de patients plus âgés, est susceptible d'être plus à risque d'EI. Il existe un biais de surveillance : les patients exposés au PZA ont probablement bénéficié d'une surveillance plus attentive des EI, ce qui peut conduire à une surestimation des EI dans ce groupe (ou à l'inverse, une sous-estimation dans le groupe sans PZA). Il existe des biais d'information, tels que les biais de mémorisation et de notoriété (les EI du PZA et les EI graves sont probablement plus facilement signalés dans les comptes-rendus d'hospitalisation que les autres). L'évaluation des EI n'a pas été effectuée en aveugle du groupe d'exposition au PZA, d'où un risque théorique de surestimation des EI dans le groupe avec PZA. Il en va de même pour les évaluations des imputabilités médicamenteuses ; cette limite est cependant minimisée par le fait que les EI ont été examinés par deux personnes différentes (le Dr Lafaurie au CRPV et moi-même) et par l'utilisation d'une méthode de pharmacovigilance.

En raison de la méthodologie rétrospective, certaines données sont imprécises ou indisponibles pour certains patients (notamment pour les calculs des scores, les données de suivi pour les patients qui ont été traités ailleurs qu'au CHU par la suite, les dates de survenue des EI, les causes précises de décès), mais il ne s'agit vraisemblablement pas d'un biais différentiel entre les deux groupes. Un biais potentiellement différentiel entre les deux groupes réside dans le fait qu'il y avait plus de données manquantes sur les EI dans le groupe sans PZA (même si la différence n'était statistiquement pas significative).

Certaines données qui auraient été intéressantes à recueillir (MMSE, statut d'acétylation de l'INH...) sont également manquantes.

Cette étude n'était également pas conçue pour évaluer l'efficacité du PZA sur la réduction du risque de rechute de tuberculose chez ces patients.

Enfin, en raison de la méthodologie rétrospective, certains facteurs de confusion ont pu être méconnus et non recueillis, pour lesquels aucun ajustement n'a pu être fait dans l'analyse multivariée.

2. Il s'agit d'une étude monocentrique, qui expose au risque d'un effet centre. Cependant, il y a dans notre étude plusieurs services de prescription avec différentes habitudes de prescription. La nature monocentrique influence la validité externe de cette étude : nous ne pouvons qu'inférer les résultats de cette étude à des patients caucasiens de plus de 75 ans, hospitalisés, non infectés par le VIH, et atteints de tuberculose non MDR ou XDR. Dans cette étude, il n'y a que très peu de patients avec des tuberculoses neuro-méningées, or il s'agit d'une localisation où l'utilisation de PZA est potentiellement intéressante.

3. Cette étude inclut les cas prévalents plutôt que les seuls cas incidents, d'où des informations basales manquantes pour certains patients.

4. Il existe aussi plusieurs limites concernant les évaluations des imputabilités médicamenteuses des EI : l'incertitude que les événements recensés soient bien des EI du traitement anti-tuberculeux, et non des événements liés à d'autres causes (tuberculose, terrain, autres médicaments) ; l'utilisation d'associations fixes médicamenteuses qui limite l'analyse des imputabilités de chaque principe actif, surtout en l'absence de tests d'éviction/réintroduction individuels ; enfin, certains EI étaient mieux décrits que d'autres dans les comptes-rendus d'hospitalisation, ce qui a participé à diminuer les scores d'imputabilité. Ainsi, près de deux tiers des scores d'imputabilité intrinsèque de notre étude ont été notés II ("douteux").

Par ailleurs, nous avons utilisé la méthode française d'imputabilité qui conduit à l'établissement de scores C, S, I et B difficiles à lire pour le clinicien. D'autres méthodes d'imputabilité peuvent être suggérées ; en particulier, la méthode WHO-UMC, qui est une méthode plus largement utilisée au niveau international (131).

5. Il existe un manque de puissance statistique lié aux effectifs modérés de cette étude, pouvant expliquer que certaines différences entre les deux groupes, bien que numériquement importantes, n'atteignent pas la significativité statistique (pour les EI hépatiques et digestifs notamment).

A l'inverse, certaines différences statistiquement significatives dans ce travail peuvent être dues à l'inflation du risque alpha liée à la réalisation de comparaisons multiples. Ainsi, on ne peut conclure que sur le résultat principal, les autres analyses étant exploratoires. Un ajustement du risque alpha, par la méthode de Bonferroni par exemple, peut être proposé.

- Perspectives

Pour confirmer et approfondir les résultats de notre étude, une étude prospective randomisée et multicentrique, évaluant l'efficacité et la sécurité d'un schéma anti-tuberculeux initial RHZE versus RHE chez des sujets français ou européens âgés de plus de 75 ans, peut être proposée. Cette étude permettrait de surmonter la plupart des biais et limites associés à la méthodologie rétrospective de notre étude. Des études de pharmacovigilance pourraient également être proposées pour confirmer le signal d'EI graves chez les patients âgés traités par des régimes incluant du PZA, telles que des études de disproportionnalité menées sur la Base Nationale de Pharmacovigilance, ou/et Vigibase (la base mondiale de pharmacovigilance de l'OMS).

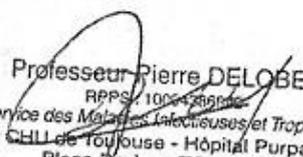
Conclusion

En conclusion, chez des sujets français âgés de plus de 75 ans, l'utilisation du PZA est associée à des EI significativement plus fréquents du traitement anti-tuberculeux, de l'ordre de 60% et avec un odds ratio estimé à 3,75 (IC 95% : 1,5 – 9,6). Il y avait respectivement 1,5, 2,5 et 4 fois plus d'EI hépatiques, digestifs et allergiques chez les sujets exposés au PZA, et significativement plus d'EI rénaux dans ce groupe. Environ 40% des sujets exposés au PZA présentaient un EI imputable à ce médicament. Significativement plus d'EI imputables à l'EMB et à la RMP ont été observés chez les sujets âgés exposés au PZA. Enfin, nous avons relevé significativement plus d'EI graves et potentiellement mortels chez les sujets exposés au PZA. L'analyse en régression logistique ayant échoué à identifier des facteurs de risque d'EI du PZA, la survenue d'EI liés à ce médicament n'était ainsi pas prévisible. Au total, l'ensemble de ces résultats plaide en défaveur de l'utilisation du PZA dans le traitement de la tuberculose-maladie chez les sujets âgés de plus de 75 ans au CHU de Toulouse, en accord avec les recommandations d'experts de l'IDSA, de l'ATS et du CDC en 2016. Des études prospectives randomisées et des études de pharmacovigilance sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

vu

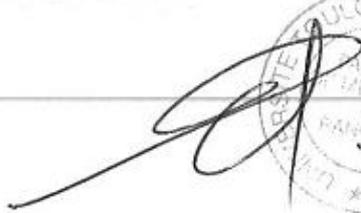
à Toulouse, le 27/05/2020

Le Président du Jury


Professeur Pierre DELOBEL
RPPS 100436904
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan
Place Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 77 75 08 - Fax 05 61 77 21 38

Vu et permis d'imprimer le 28.05.2020

Elie SERRANO,
Doyen de la Faculté de Médecine Toulouse Rangueil




Références bibliographiques

1. WHO | Global tuberculosis report 2018 [Internet]. WHO. [cited 2019 Oct 2]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Guthmann JP, Laporal S, Lévy-Bruhl D. La tuberculose maladie en France en 2018. Faible incidence nationale, forte incidence dans certains territoires et groupes de population. Bull Epidemiol Hebd. 2020;(10-11):196-203. [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: http://beh.sante publiquefrance.fr/beh/2020/10-11/2020_10-11_1.html
3. CépiDc, INSERM. Interrogation des données sur les causes de décès de 1980 à 2016. [Internet]. [cited 2020 Jan 24]. Available from: <http://cepidc-data.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>
4. Surveillance de la résistance chez les nouveaux cas et les cas déjà traités - CNR des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <http://cnrmyctb.free.fr/spip.php?article85>
5. Davies PD. Tuberculosis in the elderly. Epidemiology and optimal management. Drugs Aging. 1996 Jun;8(6):436–44.
6. Rajagopalan S. Tuberculosis and aging: a global health problem. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001 Oct 1;33(7):1034–9.
7. Byng-Maddick R, Noursadeghi M. Does tuberculosis threaten our ageing populations? BMC Infect Dis. 2016 Mar 11;16:119.
8. Bilan démographique 2019 – Bilan démographique 2019 | Insee [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4281618?sommaire=1912926>
9. Santé Publique France. Tuberculose [Internet]. [cited 2020 Jan 24]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/donnees/#tabs>
10. Tuberculose [Internet]. [cited 2019 Oct 3]. Available from: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose>
11. La tuberculose chez les personnes âgées en institution - EM | consulte [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/144667>
12. Stead WW, Lofgren JP, Warren E, Thomas C. Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med. 1985 Jun 6;312(23):1483–7.
13. Hauer B, Brodhun B, Altmann D, Fiebig L, Loddenkemper R, Haas W. Tuberculosis in the elderly in Germany. Eur Respir J. 2011 Aug 1;38(2):467–70.
14. Meyssonier V, Veziris N, Bastian S, Texier-Maugein J, Jarlier V, Robert J. Increase in primary drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in younger birth cohorts in France. J Infect. 2012 Jun;64(6):589–95.
15. Leung CC, Yew WW, Chan CK, Chau CH, Tam CM, Lam CW, et al. Tuberculosis in older people: a retrospective and comparative study from Hong Kong. J Am Geriatr Soc. 2002 Jul;50(7):1219–26.

16. Arora VK, Singla N, Sarin R. Profile of geriatric patients under DOTS in Revised National Tuberculosis Control Programme. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003 Dec;45(4):231–5.
17. Kwon YS, Chi SY, Oh IJ, Kim KS, Kim YI, Lim SC, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study. *BMC Infect Dis.* 2013 Mar 5;13(1):121.
18. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, van de Vijver S, Panduru NM, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Sep;2(9):740–53.
19. Abbara A, Collin SM, Kon OM, Buell K, Sullivan A, Barrett J, et al. Time to diagnosis of tuberculosis is greater in older patients: a retrospective cohort review. *ERJ Open Res [Internet].* 2019 Oct 1 [cited 2020 Jan 13];5(4). Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/5/4/00228-2018>
20. Zevallos M, Justman JE. Tuberculosis in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2003 Feb;19(1):121–38.
21. Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB, Cauthen GM, Snider DE. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest.* 1991 Sep;100(3):678–81.
22. Hikone M, Ainoda Y, Sakamoto N, Ohnishi K. Clinical characteristics of elderly pulmonary tuberculosis in an acute-care general hospital in Tokyo, Japan: A 12-year retrospective study. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2019 Dec 7;
23. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. Does aging modify pulmonary tuberculosis?: A meta-analytical review. *Chest.* 1999 Oct;116(4):961–7.
24. Particularités de la tuberculose chez le sujet âgé - EM | consulte [Internet]. [cited 2020 Jan 20]. Available from: <https://www.em-consulte.com/rmr/article/178725>
25. Morris CD. Pulmonary tuberculosis in the elderly: a different disease? *Thorax.* 1990 Dec;45(12):912–3.
26. Lee JH, Han DH, Song JW, Chung HS. Diagnostic and therapeutic problems of pulmonary tuberculosis in elderly patients. *J Korean Med Sci.* 2005 Oct;20(5):784–9.
27. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med.* 2010 Sep 9;363(11):1005–15.
28. Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis [Internet]. [cited 2020 Jan 21]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5801a3.htm>
29. Wang J-Y, Hsueh P-R, Jan I-S, Lee L-N, Liaw Y-S, Yang P-C, et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax.* 2006 Oct;61(10):903–8.
30. Wang J-Y, Lee C-H, Yu M-C, Lee M-C, Lee L-N, Wang J-T. Fluoroquinolone use delays tuberculosis treatment despite immediate mycobacteriology study. *Eur Respir J.* 2015 Aug 1;46(2):567–70.
31. Dorken E, Grzybowski S, Allen EA. Significance of the tuberculin test in the elderly. *Chest.* 1987 Aug;92(2):237–40.

32. Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, Elkington P, Marshall B, Schuster H, et al. Extremes of age are associated with indeterminate QuantiFERON-TB gold assay results. *J Clin Microbiol*. 2014 Jul;52(7):2694–7.
33. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003) [Internet]. [cited 2020 Jan 14]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/tuberculose/documents/rapport-synthese/prevention-et-prise-en-charge-de-la-tuberculose-en-france.-synthese-et-recommandations-du-groupe-de-travail-du-conseil-superieur-d-hygiene-publique>
34. Touré NO, Dia Kane Y, Diatta A, Ba Diop S, Niang A, Ndiaye EM, et al. [Tuberculosis in elderly persons]. *Rev Mal Respir*. 2010 Nov;27(9):1062–8.
35. Perriot J, Chambonnet E, Eschalié A. [Managing the adverse events of antitubercular agents]. *Rev Mal Respir*. 2011 Apr;28(4):542–55.
36. Van den Brande P. Revised guidelines for the diagnosis and control of tuberculosis: impact on management in the elderly. *Drugs Aging*. 2005;22(8):663–86.
37. McIlleron H, Wash P, Burger A, Norman J, Folb PI, Smith P. Determinants of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol pharmacokinetics in a cohort of tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Apr;50(4):1170–7.
38. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Oct 1;63(7):e147–95.
39. Lin H-S, Cheng C-W, Lin M-S, Chou Y-L, Chang P-J, Lin J-C, et al. The clinical outcomes of oldest old patients with tuberculosis treated by regimens containing rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. *Clin Interv Aging*. 2016 Mar 11;11:299–306.
40. Schaaf HS, Collins A, Bekker A, Davies PDO. Tuberculosis at extremes of age. *Respirol Carlton Vic*. 2010 Jul;15(5):747–63.
41. Gavazzi G, Herrmann F, Krause K-H. Aging and infectious diseases in the developing world. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Jul 1;39(1):83–91.
42. Guthmann JP, Antoine D, Lévy-Bruhl D. Les issues de traitement des tuberculoses sensibles déclarées en France, 2008-2014. [Internet]. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(6-7):95-104. [cited 2020 Jan 20]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/6-7/2018_6-7_1.html
43. Yen Y-F, Feng J-Y, Pan S-W, Chuang P-H, Su VY-F, Su W-J. Determinants of mortality in elderly patients with tuberculosis: a population-based follow-up study. *Epidemiol Infect*. 2017;145(7):1374–81.
44. Nagai K, Horita N, Sato T, Yamamoto M, Nagakura H, Kaneko T. Age, Dehydration, Respiratory Failure, Orientation Disturbance, and Blood Pressure Score Predicts In-hospital Mortality in HIV-negative Non-multidrug-resistant Smear-positive Pulmonary Tuberculosis in Japan. *Sci Rep*. 2016 Feb 17;6:21610.

45. Yeager RL, Munroe WGC, Dessau FI. Pyrazinamide (aldinamide) in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1952 May;65(5):523–46.
46. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First Report: results during chemotherapy. British Thoracic Association. *Br J Dis Chest.* 1981 Apr;75(2):141–53.
47. A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. British Thoracic Society. *Br J Dis Chest.* 1984 Oct;78(4):330–6.
48. Zhang Y, Shi W, Zhang W, Mitchison D. Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. *Microbiol Spectr.* 2014 Aug;2(4):MGM2-0023–2013.
49. Zimhony O, Cox JS, Welch JT, Vilchèze C, Jacobs WR. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Med.* 2000 Sep;6(9):1043–7.
50. Zhang Y, Wade MM, Scorpio A, Zhang H, Sun Z. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Nov;52(5):790–5.
51. Shi W, Zhang X, Jiang X, Ruan H, Barry CE, Wang H, et al. Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*: a potential mechanism for shortening the duration of tuberculosis chemotherapy. *Science.* 2011 Sep 16;333(6049):1630–2.
52. Dillon NA, Peterson ND, Rosen BC, Baughn AD. Pantothenate and pantetheine antagonize the antitubercular activity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Dec;58(12):7258–63.
53. Stoffels K, Mathys V, Fauville-Dufaux M, Wintjens R, Bifani P. Systematic analysis of pyrazinamide-resistant spontaneous mutants and clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Oct;56(10):5186–93.
54. Konno K, Feldmann FM, McDermott W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis.* 1967 Mar;95(3):461–9.
55. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nat Med.* 1996 Jun;2(6):662–7.
56. Yadon AN, Maharaj K, Adamson JH, Lai Y-P, Sacchettini JC, Ioerger TR, et al. A comprehensive characterization of *PncA* polymorphisms that confer resistance to pyrazinamide. *Nat Commun.* 2017 19;8(1):588.
57. Liu L, Xu Y, Shea C, Fowler JS, Hooker JM, Tonge PJ. Radiosynthesis and Bioimaging of the Tuberculosis Chemotherapeutics Isoniazid, Rifampicin and Pyrazinamide in Baboons. *J Med Chem.* 2010 Apr 8;53(7):2882–91.
58. Zhang Z, Ordonez AA, Smith-Jones P, Wang H, Gogarty KR, Daryaei F, et al. The biodistribution of 5-[18F]fluoropyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice determined by positron emission tomography. *PloS One.* 2017;12(2):e0170871.
59. Lacroix C, Hoang TP, Nouveau J, Guyonnaud C, Laine G, Duwoos H, et al. Pharmacokinetics of pyrazinamide and its metabolites in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(4):395–400.

60. Rein - Analyse d'ordonnance [Internet]. SiteGPR. [cited 2020 Apr 26]. Available from: <http://sitegpr.com/fr/rein/analyse-dordonnance/>
61. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2020 Jan 10]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131919.htm>
62. Alsultan A, Savic R, Dooley KE, Weiner M, Whitworth W, Mac Kenzie WR, et al. Population Pharmacokinetics of Pyrazinamide in Patients with Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(6).
63. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 1996 Oct;9(10):2026–30.
64. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jun 1;167(11):1472–7.
65. Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 15;177(12):1391–6.
66. Pyrazinamide. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2020 Apr 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547856/>
67. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 15;174(8):935–52.
68. Danan G, Pessayre D, Larrey D, Benhamou JP. Pyrazinamide fulminant hepatitis: an old hepatotoxin strikes again. *Lancet Lond Engl.* 1981 Nov 7;2(8254):1056–7.
69. Durand F, Bernuau J, Pessayre D, Samuel D, Belaiche J, Degott C, et al. Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology Baltim Md.* 1995 Apr;21(4):929–32.
70. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection--New York and Georgia, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Apr 20;50(15):289–91.
71. Medinger A. Death Associated With Rifampin and Pyrazinamide 2-Month Treatment of Latent Mycobacterium Tuberculosis. *CHEST.* 2002 May 1;121(5):1710–2.
72. van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven P, Trompenaars M-C, Kalisvaart N, et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Aug 15;39(4):488–96.
73. Shih T-Y, Pai C-Y, Yang P, Chang W-L, Wang N-C, Hu OY-P. A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr;57(4):1685–90.
74. Rawat A, Chaturvedi S, Singh AK, Guleria A, Dubey D, Keshari AK, et al. Metabolomics approach discriminates toxicity index of pyrazinamide and its metabolic products, pyrazinoic acid and 5-hydroxy pyrazinoic acid. *Hum Exp Toxicol.* 2018 Apr;37(4):373–89.

75. Zhang Y, Guo H, Hassan HM, Ding P-P, Su Y, Song Y, et al. Pyrazinamide induced hepatic injury in rats through inhibiting the PPAR α pathway. *J Appl Toxicol JAT*. 2016;36(12):1579–90.
76. Zhang Y, Liu K, Hassan HM, Guo H, Ding P, Han L, et al. Liver Fatty Acid Binding Protein Deficiency Provokes Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis-Mediated Hepatotoxicity Induced by Pyrazinamide in Zebrafish Larvae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7347–56.
77. Guo H-L, Hassan HM, Ding P-P, Wang S-J, Chen X, Wang T, et al. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway. *Toxicology*. 2017 01;378:65–75.
78. Monitoring WCC for ID. International monitoring of adverse reactions to drugs : adverse reaction terminology, 31 December 1992. WHO adverse reaction dictionary [Internet]. 1992 [cited 2020 Jan 10]; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61056>
79. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WCM, van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Feb;23(2):192–202.
80. Lacroix C, Guyonnaud C, Chaou M, Duwoos H, Lafont O. Interaction between allopurinol and pyrazinamide. *Eur Respir J*. 1988 Oct;1(9):807–11.
81. Tostmann A, Aarnoutse RE, Peters WHM, Richard PNR, Boeree MJ. Xanthine oxidase inhibition by allopurinol increases in vitro pyrazinamide-induced hepatotoxicity in HepG2 cells. *Drug Chem Toxicol*. 2010 Jul;33(3):325–8.
82. Roseau J-B, Berard H, N'guyen Huy Thuy G, Rocher F, Legodec J, Chouaid C. [A severe side effect of antitubercular therapy: pyrazinamide induced thrombocytopenia]. *Rev Mal Respir*. 2008 Nov;25(9):1142–4.
83. Steele MA, Des Prez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest*. 1988 Oct;94(4):845–50.
84. Bright-Thomas RJ, Gondker AR, Morris J, Ormerod LP. Drug-related hepatitis in patients treated with standard anti-tuberculosis chemotherapy over a 30-year period. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2016;20(12):1621–4.
85. Miyazawa N, Horita N, Tomaru K, Tsukahara T, Takahashi R, Sasaki M, et al. [Comparison of drug-induced hepatitis occurring in elderly and younger patients during anti-tuberculosis treatment with a regimen including pyrazinamide]. *Kekkaku*. 2013 Mar;88(3):297–300.
86. Tanizaki R, Morino E, Sugihara J, Kanno Y, Takasaki J, Kobayashi N, et al. Pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in elderly patients over 80 years. In 2013.
87. Tanizaki R, Morino E, Takasaki J, Shimbo T, Kobayashi N, Sugiyama H. Drug-Induced Hepatotoxicity in Elderly Patients with Pulmonary Tuberculosis: Is Pyrazinamide Safe? In 2014.
88. Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Kojima R, Ishigatsubo Y, Kaneko T. Currently Used Low-Dose Pyrazinamide Does Not Increase Liver-Injury in the First Two Months of Tuberculosis Treatment. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2015;54(18):2315–20.

89. Takaku T, Saito T, Nemoto K, Oishi S, Hayashihara K. Comparison of adverse effects in tuberculosis patients over 80 years of age with and without pyrazinamide treatment. *Eur Respir J*. 2017 Sep 1;50(suppl 61):PA3045.
90. Hagiwara E, Suido Y, Asaoka M, Katano T, Okuda R, Sekine A, et al. Safety of pyrazinamide-including regimen in late elderly patients with pulmonary tuberculosis: A prospective randomized open-label study. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2019 Jun 19;
91. Overview | Tuberculosis | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2019 Nov 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
92. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
93. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uitert MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Feb;62(2):342–6.
94. Société de Réanimation de Langue Française. Score de Charlson [Internet]. SRLF. [cited 2019 Nov 17]. Available from: <https://www.srlf.org/score-de-charlson/>
95. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992 Mar;41(3):237–48.
96. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a Geriatric Residential Population. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(2):130–7.
97. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1926–31.
98. Kirkhus L, Jordhøy M, Šaltytė Benth J, Rostoft S, Selbæk G, Jensen Hjerme stad M, et al. Comparing comorbidity scales: Attending physician score versus the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics. *J Geriatr Oncol*. 2016 Mar;7(2):90–8.
99. Outils Evaluation gériatrique en oncologie — Sofog [Internet]. [cited 2020 Jan 28]. Available from: <http://sofog.org/article-outils-evaluation-geriatrique-en-oncologie>
100. <https://www.mdcalc.com>. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G) [Internet]. MDCalc. [cited 2019 Nov 17]. Available from: <https://www.mdcalc.com/cumulative-illness-rating-scale-geriatric-cirs-g>
101. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA*. 1995 May 3;273(17):1348–53.
102. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):780–91.

103. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA*. 1963 Sep 21;185:914–9.
104. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc*. 1983 Dec;31(12):721–7.
105. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2019 Dec 19];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635569/>
106. Forbes BA, Hall GS, Miller MB, Novak SM, Rowlinson M-C, Salfinger M, et al. Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Jan 28];31(2). Available from: <https://cmr.asm.org/content/31/2/e00038-17>
107. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
108. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
109. SFAR - Société Française d’Anesthésie et de Réanimation [Internet]. [cited 2019 Nov 17]. Available from: <https://sfar.org/scores/igs2.php>
110. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
111. MedDRA | [Internet]. [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://www.meddra.org/>
112. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. [Method for determination of undesirable effects of drugs]. *Therapie*. 1978 Jun;33(3):373–81.
113. 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.
114. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Therapies*. 2016 Apr 1;71(2):179–86.
115. Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique.
116. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistö KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(9):819–50.
117. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(Suppl 1):S2.
118. Ethambutol. *Tuberc Edinb Scotl*. 2008 Mar;88(2):102–5.

119. Covic A, Golea O, Segall L, Meadipudi S, Munteanu L, Nicolicioiu M, et al. A clinical description of rifampicin-induced acute renal failure in 170 consecutive cases. *J Indian Med Assoc.* 2004 Jan;102(1):20, 22–5.
120. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs Aging.* 2017;34(10):729–41.
121. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1998 Jan;31(1):108–15.
122. Sanwikarja S, Kauffmann RH, te Velde J, Serlie J. Tubulointerstitial nephritis associated with pyrazinamide. *Neth J Med.* 1989 Feb;34(1–2):40–6.
123. Namba S, Igari T, Nishiyama K, Hashimoto K, Takemura T, Kimura K. A case of pyrazinamide-associated myoglobinuric renal failure. *Jpn J Med.* 1991 Oct;30(5):468–72.
124. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. *BioMed Res Int.* 2016;2016:7273935.
125. Jacobs RF, Sunakorn P, Chotpitayasunonah T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992 Mar;11(3):194–8.
126. Wilkinson RJ, Rohlwick U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol.* 2017 Oct;13(10):581–98.
127. Cresswell FV, Te Brake L, Atherton R, Ruslami R, Dooley KE, Aarnoutse R, et al. Intensified antibiotic treatment of tuberculosis meningitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019 Mar;12(3):267–88.
128. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DAJ, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 May 1;40(9):1368–71.
129. Zevallos M, Justman JE. Tuberculosis in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2003 Feb;19(1):121–38.
130. Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, Tsukahara T, Takahashi R, Tsukiji J, et al. Decreased activities of daily living is a strong risk factor for liver injury by anti-tuberculosis drugs. *Respirol Carlton Vic.* 2013 Apr;18(3):474–9.
131. WHOcausality_assessment.pdf [Internet]. [cited 2020 Jan 28]. Available from: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf
132. Leibovici L, Scudeller L, Kalil A, Huttner A, Leeflang MMG, Bielicki J, et al. Guidance on reporting multivariable regression models in CMI. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Jan;26(1):1–2.

Annexes

Annexe 1. Récapitulatif des études sur les EI du PZA chez la personne âgée disponibles dans la littérature.

Etude	Journal et année de publication	Lieu	Objectif	Méthodologie et population	Résultats
1. En défaveur de l'utilisation du PZA					
Schaberg et al. (63)	European Respiratory Journal, 1996	Allemagne	Décrire l'incidence des EI sévères du PZA, INH et RMP ('severe side effects' = ceux conduisant à l'interruption ou l'arrêt du médicament incriminé), et rechercher leurs facteurs de risque	Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée entre 1990 et 1994, dans un centre hospitalier universitaire de Berlin, incluant 519 patients de tous âges hospitalisés pour tuberculose pulmonaire confirmée	- Incidence des EI sévères du PZA : 15% (INH 7%, RMP 1,5%) ; - Facteurs de risque d'EI sévères du PZA en analyse multivariée : âge supérieur à 60 ans (OR 2,1, IC95 1,3-3,5, p = 0,0029) et antécédent d'hépatite (OR 2,5, IC95 1,4-4,3, p = 0,0045).
Leung et al. (15)	Journal of the American Geriatrics Society, 2002	Hong Kong	Comparer les caractéristiques des tuberculoses et leurs issues de traitements entre sujets jeunes (16 à 64 ans) et sujets âgés (plus de 65 ans)	Etude de cohorte rétrospective, multicentrique, menée dans 4 cliniques + 2 hôpitaux de Hong Kong, incluant 870 patients (413 de 16-64 ans, et 457 de plus de 65 ans), ambulatoires ou hospitalisés, retrouvés à partir du registre de signalement des cas de tuberculose à Hong	- EI du traitement anti-tuberculeux significativement plus fréquents dans le groupe plus âgé (48,8% versus 33,9%, p < 0,001) ; - EI hépatiques significativement plus fréquents dans le groupe plus âgé (17,7% versus 9,2%, p = 0,002) ; - Pas de différence significative sur les exanthèmes et les EI gastro-intestinaux.

				Kong de l'année 1996, traités par RHZE	
Yee et al. (64)	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003	Canada	Décrire l'incidence des EI majeurs du PZA, INH, RMP et EMB (EI majeurs = ceux conduisant à l'interruption ou l'arrêt du médicament incriminé, et/ou à une hospitalisation), et rechercher leurs facteurs de risque	Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée entre 1990 et 1999, dans un centre hospitalier de Montréal, incluant 430 patients de tous âges traités pour une tuberculose-maladie confirmée (toutes localisations)	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence d'EI majeurs du PZA : 1,48 pour 100 personnes-mois (IC95 1,31-1,61) (INH : 0,49 pour 100 personnes-mois (IC95 0,42-0,55) ; RMP : 0,43 (IC95 0,37-0,49) ; EMB : 0,07 (IC95 0,04-0,10)) ; - Facteurs de risque d'EI majeurs du PZA : âge supérieur à 60 ans (HRa 2,6 ; IC95 1,01-6,6), ethnie asiatique (HRa 3,4 ; IC95 1,4-8,3) ; - Les EI majeurs du PZA étaient principalement les exanthèmes et les EI hépatiques.
Lin et al. (39)	Clinical Interventions in Aging, 2016	Taiwan	Comparer les caractéristiques des tuberculoses et leurs issues de traitements entre sujets jeunes (18 à 79 ans) et sujets âgés (plus de 80 ans)	Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée entre 2005 et 2011, dans un centre hospitalier universitaire de Taiwan, incluant 700 patients (539 de 18-79 ans, et 161 de plus de 80 ans), ayant une tuberculose active confirmée, et traités initialement par RHZE ou RHZ	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients plus âgés avaient significativement plus d'EI hépatiques du traitement anti-tuberculeux (17,4% versus 10,2%, p = 0,014), de troubles gastro-intestinaux (5% versus 1,9%, p = 0,029), et un pronostic plus péjoratif de la tuberculose (23,6% versus 5,8%, p = 0,001). - Les facteurs de risque de décès pendant le traitement de la tuberculose en analyse multivariée étaient la survenue d'un EI hépatique (ORa : 3,482, IC95 : 1,537-7,885 ; p = 0,003) et l'âge supérieur à 80 ans (ORa : 5,161, IC95 : 2,294-11,613 ; p = 0,010).

Bright-Thomas et al. (84)	The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2016	Angleterre	Décrire l'incidence des EI hépatiques ayant nécessité l'arrêt du traitement anti-tuberculeux	Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée entre 1981 et 2010, dans un centre hospitalier de Blackburn, incluant 2070 patients de tous âges, traités pour une tuberculose-maladie, avec un schéma initial RHZE	<ul style="list-style-type: none"> - 63 patients (3,04%) ont présenté un EI hépatique ayant nécessité l'arrêt du traitement. Quatre patients ayant présenté un EI sont décédés ; parmi ces quatre cas, un seul décès était causé par l'EI. Un patient a nécessité une transplantation hépatique à cause de l'EI hépatique, et a survécu. - 36 EI hépatiques (57,1%) étaient dus au PZA, 20 (31,7%) à la RMP, et 7 (11,1%) à l'INH. - L'âge était un facteur de risque d'EI hépatique en analyse multivariée : le risque augmentait de 16% pour chaque augmentation de 10 ans de tranche d'âge (ORa 1,16, IC95 1,02-1,32, p = 0,02).
2. En faveur de l'utilisation du PZA					
Kwon et al. (17)	BMC Infectious Diseases, 2013	Corée du Sud	Comparer les caractéristiques des tuberculoses et leurs issues de traitements entre sujets jeunes (20 à 64 ans) et sujets âgés (plus de 65 ans)	Etude de cohorte rétrospective, menée entre 2008 et 2010, dans un centre hospitalier universitaire de Corée du Sud, incluant 470 patients (271 de 20-64 ans, et 199 de plus de 65 ans) diagnostiqués et traités pour une tuberculose-maladie (microbiologiquement confirmée ou non), traités avec un schéma initial RHZE ou RHE	<ul style="list-style-type: none"> - L'incidence des EI sévères (= nécessitant un arrêt ou une modification de traitement) du traitement anti-tuberculeux n'était pas significativement différente entre les deux groupes (21% des patients âgés versus 24% des patients jeunes). - L'incidence des troubles gastro-intestinaux était significativement plus élevée chez les patients âgés (10% versus 4%, p = 0,009) ; - Pas de différence en termes de fréquence d'EI hépatiques (3% et 5%) et d'exanthèmes (8% et 9%) ;

					- Pas de différence significative en termes d'issues de traitement entre patients jeunes et patients âgés (issues favorables : 97% vs. 94% respectivement, $p = 0,251$).
Miyazawa et al. (85)	Kekkaku, 2013 (abstract)	Japon	Comparer la fréquence des EI hépatiques du traitement anti-tuberculeux entre sujets jeunes (moins de 80 ans) et sujets âgés (plus de 80 ans)	Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée entre 2011 et 2012, dans un centre hospitalier universitaire (Yokohama), incluant 36 patients (28 de moins de 80 ans, 8 de plus de 80 ans) traités pour une tuberculose pulmonaire avec un schéma initial RHZE	- La fréquence des EI hépatiques du traitement anti-tuberculeux était de 14,3% (4/28) dans le groupe âgé de moins de 80 ans, contre 12,5% (1/8) dans le groupe âgé de plus de 80 ans (différence non statistiquement significative).
Tanizaki et al. (86)	2013 (abstract pour l'ID Week 2013)	Japon	Evaluer si l'utilisation de PZA représente un facteur de risque d'EI hépatiques chez des sujets âgés de plus de 80 ans traités pour une tuberculose pulmonaire.	Etude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée entre 2010 et 2012 dans un centre hospitalier japonais incluant 59 patients de plus de 80 ans, hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire bacillifère.	- 37 patients/59 ont reçu un traitement comprenant du PZA. 31 patients/59 ont développé un EI hépatique. Il n'y avait pas de différence d'incidence d'EI hépatique entre les sujets traités avec PZA et ceux traités sans PZA. La mortalité des patients ayant présenté un EI hépatique était de 41,9%. - Les facteurs de risque identifiés d'EI hépatiques étaient la dénutrition, une autonomie altérée (ADL faible), et la présence d'une cytolysé hépatique à l'initiation du traitement. L'utilisation de PZA n'a pas été retrouvée comme facteur de risque d'EI hépatique.

Tanizaki et al. (87)	2014 (poster de congrès)	Japon	Rechercher des facteurs de risque d'EI hépatique chez des patients âgés de plus de 65 ans traités pour une tuberculose, et notamment évaluer si l'utilisation de PZA représente un facteur de risque d'EI hépatique chez ces patients.	Etude cas-témoins, monocentrique, rétrospective, menée entre 2010 et 2014, dans un centre hospitalier universitaire japonais (Tokyo) incluant 271 patients de plus de 65 ans, VIH négatifs, hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire confirmée. Deux groupes ont été comparés : patients ayant présenté un EI hépatique, et patients n'ayant pas eu d'EI hépatique.	<ul style="list-style-type: none"> - Sur 271 patients, 49 (18,1%) ont eu un EI hépatique. L'incidence des EI hépatiques était de 17,5% et 18,8% pour ceux âgés entre 65-79 ans et ceux de plus de 80 ans respectivement. - Les facteurs de risque d'EI hépatiques en analyse univariée étaient la dysphagie (OR 3,04, IC95 1,52-6,10), la présence d'une cytolysé hépatique à l'initiation du traitement (OR 2,56, IC95 1,35-4,84) et une albuminémie < 25 g/L (OR 2,76, IC95 1,47-5,18), mais pas l'utilisation de PZA. En analyse multivariée, la dysphagie (OR 2,48, IC95 1,11-5,55) et l'albuminémie < 25 g/L (OR 2,22, IC95 1,03-4,79) ressortaient comme facteurs de risque d'EI hépatiques. - Chez les patients avec albumine < 25 g/L, l'utilisation de PZA était associée avec un risque accru d'EI hépatique (OR 2,76, IC95 1,47-5,18), bien que le test d'interaction n'était statistiquement pas significatif.
Horita et al. (88)	Internal Medicine, 2015	Japon	Evaluer si l'utilisation de PZA à 20-25 mg/kg/jour pendant 2 mois en association au traitement anti-	Etude de cohorte rétrospective, bicentrique, menée entre 2007 et 2012, dans 2 centres hospitaliers japonais (à Yokohama et à	<ul style="list-style-type: none"> - L'âge moyen de la population d'étude était de 64 ± 20 ans. Les patients sous RHZE étaient âgés en moyenne de 60 ± 20 ans, ceux sous

			tuberculeux par RHE est associée ou non à un risque majoré d'EI hépatiques.	Tokyo), incluant 383 patients ≥ 20 ans, VIH négatifs, traités pour une tuberculose pulmonaire bacillifère, soit par RHZE (n = 308), soit par RHE (n = 75). L'association entre pyrazinamide et survenue d'EI hépatique a été évaluée par 3 modèles statistiques différents (basés sur des analyses multivariées par régression de Cox), et exprimée sous forme de hazard ratios.	RHE étaient âgés en moyenne de 79 ± 13 ans ($p < 0,001$). - Un EI hépatique est survenu dans les 2 premiers mois de traitement chez 24% (18/75) des patients sous RHE, et 8% (24/308) des patients sous RHZE. Dans les 3 modèles utilisés, les EI hépatiques étaient moins fréquents chez les patients sous RHZE (modèle 1, HR 0,30 (IC95 0,14-0,68, $p = 0,004$) ; modèle 2, HR 0,37 (IC95 0,14-0,96, $p = 0,041$) ; modèle 3, HR 0,34 (IC95 0,12-0,94, $p = 0,038$)).
Takaku et al. (89)	European Respiratory Journal, 2017 (abstract de présentation de congrès)	Japon	Comparer les caractéristiques des patients âgés de plus de 80 ans traités pour une tuberculose avec ou sans PZA, et la fréquence des EI hépatiques du traitement anti-tuberculeux entre ces deux groupes	Etude de cohorte rétrospective monocentrique, menée entre 2012 et 2016, dans un centre hospitalier japonais (Ibaraki-Higashi), incluant 83 patients âgés de plus de 80 ans, hospitalisés et traités pour une tuberculose-maladie	- 49% de la population d'étude a reçu du PZA pour le traitement de la tuberculose - Il n'y avait pas de différence significative au plan biologique et de <i>performans status</i> entre les deux groupes. - La fréquence d'EI hépatiques du traitement anti-tuberculeux ne différait pas significativement entre les deux groupes. Il n'y avait pas non plus de différence significativement en termes d'interruption de traitement. Aucun patient traité avec du PZA n'est décédé à cause d'un EI du traitement.
Hagiwara et al. (90)	Journal of Infection and	Japon	Comparer la fréquence des EI	Essai clinique prospectif randomisé, monocentrique,	- Un EI hépatique nécessitant l'interruption ou l'arrêt du traitement

	Chemotherapy, 2019		hépatiques entre un groupe RHZE et un groupe RHE, chez des sujets de plus de 80 ans traités pour une tuberculose. Le critère de jugement principal était la survenue d'EI hépatique nécessitant l'interruption ou l'arrêt de traitement.	mené entre 2015 et 2018, dans un centre hospitalier japonais (Kanagawa), incluant 89 patients âgés de plus de 80 ans, hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire confirmée et bacillifère, randomisés entre un schéma de traitement initial RHZE (n = 44) ou RHE (n = 45)	<p>anti-tuberculeux est survenu chez 15,6 % (7/45) du groupe RHE et 9,1% (4/44) du groupe RHZE (p = 0,354).</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'incidence des EI totaux du traitement anti-tuberculeux et des EI hépatiques totaux était similaire entre les deux groupes. - La mortalité globale était significativement plus élevée dans le groupe RHZE (10 décès, contre 3 dans le groupe RHE), mais les causes des décès ne semblaient pas attribuables à des EI du PZA (pneumopathies d'inhalation et insuffisances cardiaques majoritairement). - Le délai de négativation des cultures était significativement plus court dans le groupe RHZE (43,6 jours versus 30,2 jours, p = 0,013)
--	--------------------	--	--	---	--

Annexe 2. Codes CIM-10 utilisés pour l'inclusion des patients atteints de tuberculose-maladie.

Tous les codes CIM-10 relatifs à la tuberculose ont été recherchés. Les codes utilisés pour l'inclusion de patients dans cette étude sont cochés 'OUI' dans la 3^e colonne ; les codes non utilisés sont cochés 'NON' dans la 3^e colonne.

Code CIM-10	Libellé	OUI / NON
A15	Tuberculose de l'appareil respiratoire, avec confirmation bactériologique et histologique [Tuberculose]	oui
A180	Tuberculose des os et des articulations [Tuberculose os]	oui
A169	Tuberculose de l'appareil respiratoire sans précision, [Tuberculose thoracique]	oui
A164	Tuberculose du larynx, de la trachée et des bronches, [Tuberculose épiglottique]	oui
A164	Tuberculose du larynx, de la trachée et des bronches, [Tuberculose bronchique]	oui
A164	Tuberculose du larynx, de la trachée et des bronches, [Tuberculose laryngée]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose diffuse]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose cutanée]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Tuberculose bacillifère]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Tuberculose pulmonaire]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Tuberculose bilatérale]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Tuberculose cavitaire]	oui
A19	Tuberculose miliaire [Tuberculose]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose peau]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Récidive tuberculose]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Tuberculose apicale]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Tuberculose poumon]	oui
A162	Tuberculose pulmonaire, [Tuberculose aiguë]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose papulonécrotique]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose ulcérée]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose papulonodulaire]	oui

A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose polyséreuse]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose généralisée]	oui
A183	Tuberculose de l'intestin, du péritoine et des ganglions mésentériques [Tuberculose péritonéale]	oui
A183	Tuberculose de l'intestin, du péritoine et des ganglions mésentériques [Tuberculose intestinale]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose disséminée]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose multiple]	oui
A183	Tuberculose de l'intestin, du péritoine et des ganglions mésentériques [Tuberculose digestive]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose lichénoïde]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose verruqueuse]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose indurée]	oui
A153	Tuberculose pulmonaire, avec confirmation, moyen non précisé [Tuberculose Bovis]	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané [Tuberculose cutanée]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose hématopoïétique]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose multiviscérale]	oui
A180	Tuberculose des os et des articulations [Tuberculose articulaire]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose œsophagienne]	oui
A181	Tuberculose de l'appareil génito-urinaire [Tuberculose épididyme]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose péricardique]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose polyviscérale]	oui
A181	Tuberculose de l'appareil génito-urinaire [Tuberculose prostate]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose parotidienne]	oui
A181	Tuberculose de l'appareil génito-urinaire [Tuberculose génitale]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose pancréatique]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose myocardique]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose multifocale]	oui

A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose généralisée]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose abdominale]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose péricarde]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose disséminée]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose hématogène]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose hépatique]	oui
A180	Tuberculose des os et des articulations [Tuberculose osseuse]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose mammaire]	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision [Tuberculose miliaire]	oui
A180	Tuberculose des os et des articulations [Tuberculose genou]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose périnée]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose sein]	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés [Tuberculose foie]	oui
A168	Autres formes de tuberculose de l'appareil respiratoire, [Tuberculose ORL]	oui
A168	Autres formes de tuberculose de l'appareil respiratoire, [Tuberculose amygdalienne]	oui
A168	Autres formes de tuberculose de l'appareil respiratoire, [Tuberculose médiastinale]	oui
A178	Autres formes de tuberculose du système nerveux [Tuberculose cérébrale]	oui
A182	Adénopathie tuberculeuse périphérique [Tuberculose cervicale, du cou]	oui
J65	Pneumoconiose associée à la tuberculose [Tuberculose rémouleurs]	oui
A182	Adénopathie tuberculeuse périphérique [Tuberculose inguinale]	oui
A182	Adénopathie tuberculeuse périphérique [Tuberculose aisselle]	oui
J65	Pneumoconiose associée à la tuberculose [Tuberculose sableurs]	oui
J65	Pneumoconiose associée à la tuberculose [Tuberculose mineurs]	oui
J65	Pneumoconiose associée à la tuberculose [Tuberculose potiers]	oui
A182	Adénopathie tuberculeuse périphérique [Tuberculose aine]	oui
J65	Pneumoconiose associée à la tuberculose [Silico- tuberculose]	oui
J65	Pneumoconiose associée à la tuberculose [Tuberculose maçons]	oui
A170	Méningite tuberculeuse [Tuberculose médullaire]	oui
A170	Méningite tuberculeuse [Tuberculose méningée]	oui
A170	Méningite tuberculeuse [Tuberculose méninges]	oui

A182	Adénopathie tuberculeuse périphérique [Tuberculose polyganglionnaire]	oui
A182	Adénopathie tuberculeuse périphérique [Tuberculose ganglionnaire]	oui
A182	Adénopathie tuberculeuse périphérique [Tuberculose cervicale]	oui
A165	Pleurésie tuberculeuse, [Tuberculose pleurale]	oui
B200	Maladie par VIH à l'origine d'une infection mycobactérienne [VIH VIH tuberculose]	oui
A169	Tuberculose de l'appareil respiratoire sans précision,	oui
A164	Tuberculose du larynx, de la trachée et des bronches,	oui
A163	Tuberculose des ganglions intrathoraciques,	oui
A159	Tuberculose de l'appareil respiratoire sans précision, avec confirmation bactériologique et histologique	oui
A155	Tuberculose du larynx, de la trachée et des bronches, avec confirmation bactériologique et histologique	oui
A150	Tuberculose pulmonaire, confirmée par examen microscopique de l'expectoration, avec ou sans culture	oui
A154	Tuberculose des ganglions intrathoraciques, avec confirmation bactériologique et histologique	oui
A15	Tuberculose de l'appareil respiratoire, avec confirmation bactériologique et histologique	oui
A16	Tuberculose de l'appareil respiratoire, sans confirmation bactériologique ou histologique	oui
A162	Tuberculose pulmonaire,	oui
A160	Tuberculose pulmonaire, avec examens bactériologique et histologique négatifs	oui
O980	Tuberculose compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité	oui
A183	Tuberculose de l'intestin, du péritoine et des ganglions mésentériques	oui
M4909	Tuberculose vertébrale - Localisation vertébrale non précisée	oui
M4900	Tuberculose vertébrale - Localisations vertébrales multiples	oui
A161	Tuberculose pulmonaire, sans examen bactériologique et histologique	oui
M4908	Tuberculose vertébrale - Région sacrée et sacro-coccygienne	oui
M4901	Tuberculose vertébrale - Région occipito-atloïdo-axoïdienne	oui
A153	Tuberculose pulmonaire, avec confirmation, moyen non précisé	oui
A190	Tuberculose miliaire aiguë, localisation unique et précisée	oui
A184	Tuberculose de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané	oui

M9005	Tuberculose osseuse - Région pelvienne et cuisse	oui
A151	Tuberculose pulmonaire, confirmée par culture seulement	oui
A179	Tuberculose du système nerveux, sans précision	oui
M4903	Tuberculose vertébrale - Région cervico-dorsale	oui
M4905	Tuberculose vertébrale - Région dorso-lombaire	oui
A152	Tuberculose pulmonaire, avec confirmation histologique	oui
M4907	Tuberculose vertébrale - Région lombo-sacrée	oui
M9008	Tuberculose osseuse - Autres localisations	oui
M4902	Tuberculose vertébrale - Région cervicale	oui
M4906	Tuberculose vertébrale - Région lombaire	oui
M9001	Tuberculose osseuse - Région scapulaire	oui
M9009	Tuberculose osseuse - Siège non précisé	oui
M4904	Tuberculose vertébrale - Région dorsale	oui
M9007	Tuberculose osseuse - Cheville et pied	oui
M9000	Tuberculose osseuse - Sièges multiples	oui
A191	Tuberculose miliaire aiguë, sièges multiples	oui
A192	Tuberculose miliaire aiguë, sans précision	oui
A181	Tuberculose de l'appareil génito-urinaire	oui
M9003	Tuberculose osseuse - Avant-bras	oui
A180	Tuberculose des os et des articulations	oui
N740	Tuberculose du col de l'utérus	oui
A188	Tuberculose d'autres organes précisés	oui
A199	Tuberculose miliaire, sans précision	oui
M9006	Tuberculose osseuse - Jambe	oui
A187	Tuberculose des surrénales	oui
M9004	Tuberculose osseuse - Main	oui
M9002	Tuberculose osseuse - Bras	oui
M490	Tuberculose vertébrale	oui
A17	Tuberculose du système nerveux	oui
A18	Tuberculose d'autres organes	oui

M900	Tuberculose osseuse	oui
A186	Tuberculose de l'oreille	oui
A185	Tuberculose de l'œil	oui
A19	Tuberculose miliaire	oui
A168	Autres formes de tuberculose de l'appareil respiratoire,	oui
A158	Autres formes de tuberculose de l'appareil respiratoire, avec confirmation bactériologique et histologique	oui
A198	Autres tubercules miliaires	oui
A178	Autres formes de tuberculose du système nerveux	oui
O980	Tuberculose compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité [Tuberculose placentale]	non
P370	Tuberculose congénitale [Tuberculose congénitale]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Tuberculose épiglottique]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Antécédent tuberculose]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Cicatrice tuberculose]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Séquelles tuberculose]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Tuberculose pleurale]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Ancienne tuberculose]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Tuberculose ancienne]	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision [Tuberculose enfance]	non
B908	Séquelles de tuberculose d'autres organes [Tuberculose œsophagienne]	non
B908	Séquelles de tuberculose d'autres organes [Tuberculose parotidienne]	non
A319	Infection à mycobactéries atypiques, sans précision [Tuberculose atypique]	non
Z861	Antécédents personnels de maladies infectieuses et parasitaires [Tuberculose guérie]	non
P370	Tuberculose congénitale	non
B909	Séquelles de tuberculose des voies respiratoires et sans précision	non
B902	Séquelles de tuberculose des os et des articulations	non
B900	Séquelles de tuberculose du système nerveux central	non
B908	Séquelles de tuberculose d'autres organes	non

B901	Séquelles de tuberculose génito-urinaire	non
B90	Séquelles de tuberculose	non
Z111	Examen spécial de dépistage de tuberculose pulmonaire	non
Z232	Nécessité d'une vaccination contre la tuberculose [BCG]	non
J65	Pneumoconiose associée à la tuberculose	non
Z030	Mise en observation pour suspicion de tuberculose	non
Z201	Sujets en contact avec et exposés à la tuberculose	non

Annexe 3. Orientations finales d'imputabilités des EI d'après l'analyse du CRPV.

	Avec PZA n = 43 EI	Sans PZA n = 20 EI
RHZE	9/43 (20,9%)	-
RHZ	9/43 (20,9%)	-
RHE	-	4/20 (20%)
RH	1/43 (2,3%)	8/20 (40%)
PZA seul	4/43 (9,3%)	-
EMB seul	5/43 (11,6%)	0/20 (0%)
RMP seule	6/43 (14%)	2/20 (10%)
INH seul	1/43 (2,3%)	1/20 (5%)
Autres :		
- HZE-Moxifloxacine	1/43 (2,3%)	-
- Moxifloxacine et E	1/43 (2,3%)	0/20 (0%)
- R et Z	1/43 (2,3%)	-
- H et E	0/43 (0%)	2/20 (10%)
- Moxifloxacine seule	3/43 (7%)	1/20 (5%)
- Amikacine seule	2/43 (4,7%)	0/20 (0%)
- CTC seuls	0/43 (0%)	2/20 (10%)

Annexe 4. Scores d'imputabilité médicamenteuse par médicament et par groupe.

I1 : « imputabilité douteuse », I2 : « imputabilité plausible », I3 : « imputabilité vraisemblable », I4 : « imputabilité très vraisemblable ».

	Avec PZA n = 54	Sans PZA n = 56
RIFATER® (RHZ)	17	0
- I3	1	-
- I2	10	-
- I1	6	-
RIFINAH® (RH)	6	11
- I3	0	0
- I2	3	5
- I1	3	7
PIRILENE® (PZA seul)	10	0
- I3	0	-
- I2	1	-
- I1	9	-
RIFADINE® (RMP seule)	5	5
- I3	0	0
- I2	0	0
- I1	5	5
RIMIFON® (INH seul)	5	5
- I3	0	0
- I2	1	1
- I1	4	4
MYAMBUTOL® ou DEXAMBUTOL® (EMB seul)	20	11
- I3	1	0
- I2	9	3
- I1	10	9
IZILOX® (Moxifloxacin)	6	1
- I3	1	0
- I2	2	1
- I1	3	0
AMIKLIN® (Amikacine)	3	0
- I3	0	-
- I2	2	-
- I1	1	-
CORTANCYL® (Prednisone)	0	2
- I3	-	0
- I2	-	0
- I1	-	2

Annexe 5. Croisement entre les types d'EI et les imputabilités médicamenteuses.

	Avec PZA n = 54	Sans PZA n = 56
EI hépatiques	10/54 (18,5%)	7/56 (12,5%)
- RHZE ou RHZ	8 (3 RHZE, 5 RHZ)	0
- RMP + INH	0	7
- PZA seul	1	0
- EMB seul	1	0
EI digestifs	12/54 (22,2%)	5/56 (8,9%)
- RHZE ou RHZ	9 (4 RHZE, 5 RHZ)	0
- RHE	0	4
- RMP + INH	1	1
- Moxifloxacine – HZE	1	0
- Moxifloxacine seule	1	0
EI allergiques	8/54 (14,8%)	3/56 (3,6%)
- RMP seule	2	2
- PZA seule	2	0
- EMB seul	1	0
- Moxifloxacine seule	1	0
- RMP + PZA	1	0
- RH	0	1
- RHZE + amikacine	1	0
EI rénaux	5/54 (9,3%)	0 (0%)
- RMP seule	3	0
- PZA seule	1	0
- RHZE	1	0
EI ophtalmologiques	4/54 (7,4%)	1/56 (1,9%)
- EMB seul	3	0
- EMB + INH	0	1
- EMB + moxifloxacine	1	0
EI neurologique	1/54 (1,9%)	2/56 (3,6%)
- INH	1	1
- INH + EMB	0	1
Autres	3/54 (5,6%)	3/56 (5,4%)
- Hypoacousie : amikacine	2	0
- Tendinopathie : moxifloxacine	0	1
- Allongement du QT : moxifloxacine	1	0
- Diabète : CTC	0	0
- Tassements vertébraux : CTC	0	1
	0	1

Annexe 6. Détails du modèle d'analyse multivarié utilisé pour la recherche de facteurs associés aux EI du traitement anti-tuberculeux. Tableau adapté de Leibovici et al. (132)

Question	Réponse
Objectif du modèle	Identifier des facteurs de risque d'EI du traitement anti-tuberculeux
Type de modèle multivariable	Régression logistique
Hypothèses de base du modèle	Logit binaire, nombre de niveaux de réponse = 2, optimisation par le score de Fisher
Définition de la variable dépendante	EI du traitement anti-tuberculeux (tout EI, tout médicament en cause)
Comment les variables indépendantes ont-elles été choisies	Nous avons inclus toutes les variables associées avec la variable dépendante en analyse univariée ($p < 0,25$) et non colinéaires entre elles
Quelles variables indépendantes ont-elles été considérées pour inclusion dans le modèle	Utilisation de PZA ; diabète ; sexe ; ADL de Katz ; CRP ; score IGS2 ; CIRS-G
Codage des variables indépendantes	Utilisation de PZA : variable qualitative ; diabète : variable qualitative ; sexe : variable qualitative ; ADL de Katz : variable continue ; CRP : variable continue ; score IGS2 : variable continue ; CIRS-G : variable continue
Gestion des valeurs manquantes	Les valeurs manquantes ont été exclues
Réalisation d'un test de colinéarité	Un test de colinéarité a été réalisé par régression linéaire, avec calcul des index de condition (tous devaient être < 30)
Prévention du surajustement ('overfitting')	7 variables testées pour $n = 98$ observations
Comment les variables incluses dans le modèle final ont-elles été sélectionnées	Par décision <i>a priori</i> (toutes les variables associées avec la variable dépendante en analyse univariée ($p < 0,25$) et non colinéaires entre elles)

Réalisation d'un test d'interaction	Nous avons testé les interactions entre toutes les variables incluses dans le modèle final
Evaluation du modèle final	Critère d'information d'Akaike : 124,25 Test du rapport de vraisemblance : $p = 0,0004$ Test Score : $p = 0,0015$ Test de Wald : $p = 0,0101$ Test de Hosmer et Lemeshow : $p = 0,496$
Intercept	Estimation : 0,159 ; erreur-type : 1,24 ; Khi2 de Wald : 0,016 ; $p = 0,90$
Modèle final	Cf. tableau 9
Validation des probabilités prédites	Tau alpha de Kendall : 0,288 Statistique c : 0,788
Méthode utilisée pour le calcul des intervalles de confiance	Wald
Logiciel utilisé	SAS University Edition

Annexe 7. Détails du modèle d'analyse multivarié utilisé pour la recherche de facteurs associés aux EI du PZA. Tableau adapté de Leibovici et al. (132)

Question	Réponse
Objectif du modèle	Identifier des facteurs de risque d'EI du PZA
Type de modèle multivariable	Régression logistique
Hypothèses de base du modèle	Logit binaire, nombre de niveaux de réponse = 2, optimisation par le score de Fisher
Définition de la variable dépendante	EI du PZA (tout EI imputable au PZA)
Comment les variables indépendantes ont-elles été choisies	Nous avons inclus toutes les variables associées avec la variable dépendante en analyse univariée ($p < 0,25$) et non colinéaires entre elles
Quelles variables indépendantes ont-elles été considérées pour inclusion dans le modèle	Maladie hépatique ; introduction différée du PZA ; sexe ; CRP
Codage des variables indépendantes	Maladie hépatique : variable qualitative ; introduction différée du PZA : variable qualitative ; sexe : variable qualitative ; CRP : variable continue
Gestion des valeurs manquantes	Les valeurs manquantes ont été exclues
Réalisation d'un test de colinéarité	Un test de colinéarité a été réalisé par régression linéaire, avec calcul des index de condition (tous devaient être < 30)
Prévention du surajustement ('overfitting')	4 variables pour $n = 47$ observations
Comment les variables incluses dans le modèle final ont-elles été sélectionnées	Par décision <i>a priori</i> (toutes les variables associées avec la variable dépendante en analyse univariée ($p < 0,25$) et non colinéaires entre elles)
Réalisation d'un test d'interaction	Nous avons testé les interactions entre toutes les variables incluses dans le modèle final

Evaluation du modèle final	<p>Critère d'information d'Akaike : 67,2 Test du rapport de vraisemblance : $p = 0,12$ Test Score : $p = 0,16$ Test de Wald : $p = 0,24$ Test de Hosmer et Lemeshow : $p = 0,068$</p>
Intercept	Estimation : 0,32 ; erreur-type : 0,64 ; Khi2 de Wald : 0,25 ; $p = 0,62$
Modèle final	Cf. tableau 10
Validation des probabilités prédites	<p>Tau alpha de Kendall : 0,20 Statistique c : 0,70</p>
Méthode utilisée pour le calcul des intervalles de confiance	Wald
Logiciel utilisé	SAS Software (University Edition)

Titre et résumé en anglais

Safety of pyrazinamide for the treatment of tuberculosis in elderly subjects over 75 years : a retrospective monocentric cohort study.

Objectives : Pyrazinamide (PZA) has a controversial safety profile in elderly patients. Our aim was to assess the frequency and risk factors of adverse events (AEs) in patients over 75 years old treated for tuberculosis with or without PZA.

Methods : Retrospective monocentric study including patients over 75 treated for active tuberculosis between 2008 and 2018. The frequency, type, severity, drug causality of AEs of anti-tuberculosis treatment were compared between patients receiving or not PZA. Risk factors of AEs were investigated by univariable and multivariable analyses by logistic regression.

Results : Among the 110 patients included, 54 (49.1%) received PZA (group 1) and 56 (50.9%) did not (group 2). AEs of anti-tuberculosis treatment occurred in 31 patients (57.4%) in group 1 and 15 (26.8%) in group 2 ($p = 0.003$). Higher rates of liver (18.5% versus 12.5%, $p = 0.38$), digestive (22.2% versus 8.9%, $p = 0.054$), allergic (14.8% versus 3.6%, $p = 0.12$), and renal AEs (9.3% versus 0%, $p = 0.026$) were seen in group 1. AEs accountable to PZA occurred in 40.7% of exposed patients. Serious AEs occurred significantly more frequently in group 1 (24.1% versus 8.9%, $p = 0.03$). The use of PZA was the only independent risk factor for AEs of anti-tuberculosis treatment (odds ratio 3.75, 95% CI 1.5-9.6, $p = 0.0056$). No risk factors of PZA-related AEs were identified.

Conclusions : In elderly French subjects, the use of PZA was associated with more frequent AEs of anti-tuberculosis treatment, and its toxicity was not predictable.

EFFETS INDESIRABLES DU PYRAZINAMIDE DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE CHEZ LE SUJET AGE DE PLUS DE 75 ANS

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : Le pyrazinamide (PZA), un médicament anti-tuberculeux de première ligne, a un profil de sécurité controversé chez les sujets âgés. Notre objectif était d'évaluer la fréquence, la gravité et les facteurs de risque d'effets indésirables (EI) chez les sujets âgés de plus de 75 ans traités avec ou sans PZA pour une tuberculose.

Patients et méthodes : Etude rétrospective monocentrique incluant tous les patients âgés de plus de 75 ans traités pour une tuberculose-maladie entre 2008 et 2018 au CHU de Toulouse. La fréquence, le type, la sévérité et l'imputabilité des EI du traitement anti-tuberculeux ont été comparés entre les patients recevant ou non du PZA. Les facteurs de risque d'EI ont été recherchés en analyses univariées et multivariées par régression logistique.

Résultats : Parmi les 110 patients inclus, 54 (49,1%) ont reçu des traitements avec PZA (groupe 1) et 56 (50,9%) ont eu des traitements sans PZA (groupe 2). Les groupes étaient comparables concernant la gravité et les localisations des tuberculoses-maladies. Comparés au groupe 1, les patients du groupe 2 étaient plus âgés, moins autonomes, et recevaient plus souvent des traitements d'épreuve. Des EI du traitement anti-tuberculeux sont survenus chez 31 patients/54 (57,4%) dans le groupe 1 et 15/56 (26,8%) du groupe 2 ($p = 0,003$). Il y avait significativement plus d'EI rénaux (9,3% contre 0%, $p = 0,026$) dans le groupe 1, ainsi qu'une tendance à plus d'EI hépatiques (18,5% contre 12,5%, $p = 0,38$), digestifs (22,2% contre 8,9%, $p = 0,054$) et allergiques (14,8% contre 3,6%, $p = 0,12$) dans le groupe 1. Des EI du PZA sont survenus chez 40,7% des sujets exposés, conduisant à son arrêt dans 63,6% des cas. Il y avait significativement plus d'EI de l'éthambutol (32,6% versus 5,8%, $p = 0,001$), de la rifampicine (42,3% versus 21,8%, $p = 0,04$), et d'EI graves (24,1% contre 8,9%, $p = 0,03$) chez les sujets du groupe 1. L'utilisation du PZA était le seul facteur de risque indépendant d'EI du traitement anti-tuberculeux (odds ratio 3,75, IC95% 1,5-9,6, $p = 0,0056$). Aucun facteur prédictif d'EI du PZA n'a été identifié.

Conclusion : Chez des sujets français âgés de plus de 75 ans, l'utilisation du PZA était associée à des EI du traitement anti-tuberculeux plus fréquents, et sa toxicité n'était pas prévisible. Ces résultats découragent l'utilisation du PZA dans cette population.

TITRE EN ANGLAIS : Safety of pyrazinamide for the treatment of tuberculosis in elderly subjects over 75 years : a retrospective monocentric cohort study.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Tuberculose, pyrazinamide, sujet âgé, effets indésirables, iatrogénie, pharmacovigilance

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL