Apport des associations à doses fixes dans le traitement de la tuberculose

Contribution of fixed-dose combinations in the treatment of tuberculosis

Sonia Toujani, Boutheina Ben Safta, Nozha Ben Salah, Meriem Mjid, Yacine Ouahchi, Béchir Louzir, Jalloul Daghfous, Jouda Cherif, Nadia Mehiri, Majed Beji.

Service de Pneumologie- Allergologie Hôpital La Rabta- Faculté de Médecine de Tunis Université Tunis EL Manar Unité de Recherche UR 12SP06

RÉSUMÉ

Introduction : L'introduction des associations à doses fixes (ADF) du traitement antituberculeux en Tunisie, est récente et date de Juillet 2009. Ces formes sont recommandées par l'OMS et le Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLT) en dehors de certaines contre-indications, ou chez des sujets à risque. Si l'efficacité des ADF a été démontrée par de nombreuses études, certaines d'entre elles rapportent une tolérance moindre que les formes séparées avec un risque plus marqué de survenue de rechutes.

But : Evaluer à travers une étude rétrospective, l'apport des ADF par rapport au traitement dissocié (TD). Cette évaluation a concerné l'efficacité, la tolérance et la survenue de rechutes.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au Service de Pneumologie La Rabta chez des patients pris en charge pour tuberculose pulmonaire (TB) de première atteinte. Deux groupes ont été comparés: le groupe I (TC) pris en charge entre Juillet 2009 et Juin 2011 ayant reçu des ADF et le groupe II (TD) pris en charge entre Juillet 2008 et Juin 2009 ayant reçu un traitement antituberculeux dissocié.

Résultats : Cent soixante et onze patients ont été inclus : 122 dans le groupe TC ayant une moyenne d'âge de 39,2 ans et 49 patients dans le groupe TD ayant une moyenne d'âge de 38,2 ans. Une prédominance masculine a été notée dans les 2 groupes (82/75,5%). Le délai d'apyrexie était inférieur à 7 jours chez plus de 80% des patients dans les 2 groupes. Le délai de négativation des bacilloscopies était entre un et deux mois (médiane 52,8 vs 55,8 jours) dans les deux groupes avec une différence non significative ($p=0,06$). Les bacilloscopies étaient négatives chez 74% des patients du groupe TC à 2 mois versus 65,3% ($p=0,12$). Quarante-deux patients (65%) du groupe TC et 29 patients (59%) du groupe TD ont présenté des effets indésirables liés au traitement sans différence significative ($p=0,270$). Ces effets étaient dominés par : des troubles digestifs (17,2% vs 6,1%), une toxicité hépatique (7,4% vs 4,1%) et de l'urticaire (9,8% vs 8,1%). La guérison définie selon le PNLT a été obtenue dans 73,7% des cas dans le groupe (TC) et 77,5% des cas dans le groupe TD. Il n'y avait pas de différence significative dans la compliance au traitement, dans le taux de rechutes ni dans le taux de décès.

Conclusion : Cette étude a démontré la non infériorité de l'efficacité des ADF avec une tolérance comparable. Ses effets dans la prévention des rechutes et des résistances du BK restent à démontrer.

Mots-clés

Tuberculose-antituberculeux -Associations à doses fixes

SUMMARY

Background: The introduction of fixed-dose combinations (FDCs) of TB treatment in Tunisia is recent (July 2009). WHO and the National Tuberculosis Programme recommend the use of fixed-dose combination (FDC) tablets for the treatment of tuberculosis (TB). The effectiveness of ADF has been demonstrated, however the risk of relapse and tolerance were controversial.

Objective: Through a retrospective study, we evaluate, the contribution of FDCs compared with dissociated treatment (TD) (efficacy, tolerance and the occurrence of relapses).

Methods: This is a retrospective study conducted in the Department of Pneumology la Rabta. Are included patients with pulmonary tuberculosis (TB) first attack. Two groups were studied: Group I (TC) treated between July 2009 and June 2011 who received ADF. Group II (TD) treated between July 2008 and June 2009 who received TB dissociated treatment.

Results: One hundred and seventy one patients were included: 122 in the TC group with an average age of 39.2 years and 49 patients in the TD group with an average age of 38.2 years. Male predominance was observed in the two groups (82/75.5%). The period of apyrexia was below 7 days at more than 80% of patients in the two groups. Sputum smears conversion were obtained between one and two months (median 52.8 vs 55.8 days) in both groups with no significant difference ($p = 0.06$). The rate of smears conversion at 2 months was 74% in TC group versus 65.3 % ($p = 0.12$). Eighty patients (65%) of the TC group and 29 patients (59%) of the TD group had one or more adverse effects to treatment without significant difference ($p = 0.270$). The most common adverse effects were those related to digestive system (17.2% vs 6.1%), liver toxicity (7.4% vs 4.1 %) and urticaria (9.8% vs 8.1%). The treatment successful rate was: 73.7 % in TC group and 77.5 % in TD group. There was no significant difference in treatment compliance, neither in relapse rate nor in the death rate.

Conclusion: This study demonstrated non-inferiority of the effectiveness of ADF with a comparable safety. Its effects in the prevention of relapse and resistance BK remain unproven.

Key- words

Tuberculosis – antituberculosis drugs - Fixed-dose combinations.

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse à réservoir principalement humain. Elle représente un problème majeur de santé publique dans le monde. En Tunisie, pays d'endémicité intermédiaire, son incidence toutes formes confondues est de 30/100 000 habitants en 2012 (1).

Le grand challenge des programmes nationaux pour la prise en charge de la tuberculose est d'obtenir le meilleur taux de guérison possible. Pour cela, plusieurs méthodes ont été adoptées pour assurer et faciliter la prise correcte du traitement antituberculeux dont la plus efficace est la stratégie DOTS « directly observed short course of treatment ». Une autre intervention largement recommandée est l'utilisation de formes combinées à doses fixes pouvant associer 2,3 ou 4 antituberculeux. Cette combinaison permet de simplifier la prescription et la prise, évite une prise incomplète des antibiotiques séparés et ainsi le risque de sélection de mutants résistants (2).

Les recommandations internationales ne précisent pas toutefois à côté de chaque régime proposé, la place des formes combinées et des formes séparées. L'efficacité du traitement combiné a été confirmée dans la littérature, des doutes existent concernant une tolérance moindre et un risque de rechutes supérieur par apport aux formes isolées. L'introduction des formes combinées en Tunisie est récente et date de Juillet 2009. Ces formes sont recommandées par le Programme National de Lutte Antituberculeuse (PNLT) dans le traitement de la tuberculose en dehors de certaines contre-indications thérapeutiques ou chez des sujets à risque.

Nous proposons d'évaluer à travers une étude rétrospective l'apport des ADF par rapport au traitement antituberculeux dissocié. Cette évaluation a concerné l'efficacité, la tolérance et la survenue de rechutes.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au Service de Pneumologie La Rabta chez des patients pris en charge pour tuberculose pulmonaire (TB) de première atteinte. Le diagnostic de tuberculose était retenu soit par la bactériologie soit devant des éléments de forte présomption cliniques, radiologiques, biologiques et évolutives. Les patients suivants ont été exclus : les patients ayant présenté une récurrence de tuberculose, les patients présentant une résistance à l'un des antituberculeux de première ligne, les patients présentant des troubles psychiatriques pouvant compromettre la prise correcte du traitement, les patients atteints d'une tuberculose extra pulmonaire isolée et les patients ayant reçu un protocole thérapeutique autre que l'association préconisée.

Deux groupes ont été étudiés :

Groupe I (TC) pris en charge entre Juillet 2009 et Juin 2011 ayant reçu des ADF;

Groupe II (TD) pris en charge entre Juillet 2008 et Juin 2009 ayant reçu un traitement antituberculeux dissocié.

Le traitement combiné est représenté par RHZE (*rifampicine 150-isoniazide 75 –pyrazinamide 400-ethambutol 275 mg*) en phase d'initiation et par RH (*rifampicine-isoniazide : 150/75*) en phase d'entretien alors que pour le traitement dissocié les différents médicaments sont séparés: *Isoniazide 100-rifampicine 300-pyrazinamide 500–ethambutol 400 mg*. Les doses ont été administrées selon les recommandations nouvelles du PNLT ; en fonction du poids du patient en kilogrammes.

Une fiche a été établie pour chaque patient comportant les données sociodémographiques, cliniques, para cliniques, évolutives des patients et le traitement reçu.

Une étude comparative a été réalisée par la suite concernant la compliance au traitement, la survenue d'éventuels effets indésirables et l'efficacité appréciée sur le délai d'apyrexie, le délai médian de négativation de BK, le taux de négativation à 2 mois de traitement, le taux de guérison et de rechute. Pour la compliance, nous avons considéré comme non compliant tout patient perdu de vue avant la fin du traitement, ou ayant pris de façon irrégulière son traitement ou ayant arrêté son traitement plus de 7 jours sans justifications. Les définitions de la guérison, la rechute et l'échec adoptées sont celles du PNLT (1).

Nous avons calculé des fréquences simples et des fréquences relatives pour les variables qualitatives ainsi que des moyennes, des écarts types et des médianes pour les variables quantitatives. Les tests statistiques ont été effectués à l'aide du logiciel informatique SPSS version 17.0. La comparaison de variables qualitatives a été faite à l'aide du test CHI2 de Pearson et la comparaison de variables quantitatives à l'aide du Test de Student.

RÉSULTATS

Cent soixante et onze patients ont été inclus : 122 dans le groupe TC ayant une moyenne d'âge de 39,2 ans et 49 patients dans le groupe TD ayant une moyenne d'âge de 38,2 ans. Des antécédents respiratoires ont été notés chez 5 patients : asthme (2 cas) et dilatations de bronches (1 cas) dans le groupe TC ; BPCO (1 cas) et fibrose pulmonaire (1 cas) dans le groupe TD. Un diabète a été retrouvé chez 26 patients soit 15,2% (tableau 1). Les signes fonctionnels étaient dominés par la toux 42,9% du groupe TC et 36,1% du groupe TD. La fièvre a été notée chez 73,8% du groupe TC et 87,8% du groupe TD. Les lésions radiologiques élémentaires étaient dominées par les infiltrats observés dans 65,3% du groupe TD (tableau 1). Le délai d'apyrexie était inférieur à 7 jours chez plus de 80% des patients dans les 2 groupes ($p=0,56$). Le délai de négativation se situait entre un et

Tableau 1: Caractéristiques générales des patients tuberculeux

	Groupe (TC) N=122	Groupe (TD) N= 49
Age		
15-24	20(16,4%)	11(22%)
25-34	45(37%)	18(37%)
35-44	13 (10,6%)	5(10%)
45-54	22 (18%)	7(14%)
≥ 55	22 (18%)	8(17%)
Sexe		
Féminin	22 (18%)	12(24%)
Masculin	100 (82%)	37(76%)
Tabagisme actif	68 (56%)	22 (45%)
Antécédents	2	-
Asthme		
DDB	1	-
BPCO	-	1
Fibrose	-	1
Diabète	18(69,2%)	8 (53,3%)
HTA	2 (7,7 %)	2 (13,3%)
Cardiopathie	2(7,7%)	2(13,3%)
Ulcère	4 (15,4%)	2(13,3%)
AVC	-	1(6,8%)
Signes fonctionnels	31 (25,4%)	10 (20,4%)
Hémoptysie		
Toux sèche	44 (36,1%)	20 (40,8%)
Expectorations	56 (45,9%)	21 (42,9%)
Dyspnée	19 (15,6%)	8 (16,3%)
Douleur thoracique	32 (26,2%)	11(22,4%)
Signes généraux	55 (45,1%)	31 (63,3%)
Asthénie		
Anorexie	50 (41%)	22 (44,9%)
Fièvre	90 (73,8%)	43 (87,8%)
Maigrissement	78 (63,9%)	43 (87,8%)
Sueurs nocturnes	68 (55,7%)	36 (73,5%)
Aspects radiologiques	89 (73%)	32 (65,3%)
Infiltrat		
Nodule	28 (23 %)	8 (16,3%)
Caverne	62 (50,8%)	28 (57,1%)
Opacité alvéolaire	21 (17,2%)	12 (24,5%)
Miliaire	5 (4,1%)	1 (2%)
Pleurésie	7 (5,7%)	-
Nombre de lobes atteints		
1 lobe	64 (52,4%)	32 (65,3%)
2 lobes	41 (33,6%)	13 (26,5%)
≥ 3 lobes	17 (14%)	4 (8,1%)
Bilatéralité	47 (38,5%)	16 (32,7%)
Confirmation		33 (67,3%)
Bacilloscopies	62 (50,8%)	
Aspiration bronchique	19 (15,6%)	9 (18,4%)
Cultures	27 (22,1%)	14 (28,6%)
Éléments de présomption	44 (36,1%)	11 (22,4%)

deux mois dans les deux groupes avec une médiane de 52,8j vs 55,8j ($p=0,056$). Les bacilloscopies étaient négatives à 2 mois de traitement chez 74% des patients du groupe TC versus 65,3 % du groupe TD ($p=0,12$) (tableau 2).

Tableau 2: Modalités évolutives des patients

	Groupe (TC) N=122	Groupe (TD) N= 49	p
Délai d'apyrexie			0,560
<7j	102 (83,6%)	44 (89,8%)	
≥7j	20 (16,4%)	5 (10,2%)	
Délai négativation BK			0,06
< 1 mois	10 (10%)	0	
1mois- 2 mois	64 (64%)	30 (65,3%)	
2 mois- 3 mois	15 (15%)	12 (26%)	
>3 mois	11 (11%)	4 (8,7%)	
Délai médian de négativation BK	52,8 j	55,8 j	0,056
Compliance	95 (77,9%)	40 (81,6%)	0,064
Guérison	90 (73,7%)	38 (77,5%)	0,184
Rechute	1 (0,8%)	0	0,335
Décès	5(4,1%)	3 (6,1%)	0,064

Quatre-vingt patients (65%) du groupe TC et 29 patients (59%) du groupe TD ont présenté des effets indésirables liés au traitement ($p= 0,270$) (tableau 3).

Tableau 3: Effets indésirables liés au traitement survenus chez nos patients

	Groupe (TC) N=122	Groupe(TD)N= 49	X2p
Hyperuricémie	57 (46,7%)	26 (53,1%)	0,281
Acné	4 (3,3%)	0	0,255
Urticaire	12 (9,8%)	4 (8,1%)	0,494
Épigastralgies	9 (7,4%)	0	0,044
Vomissements	10 (8,2%)	2 (4,1%)	0,277
Toxicité hépatique	9 (7,4%)	2 (4,1%)	0,341
Troubles neurologiques	5 (4,1%)	1 (2%)	0,447

Ces effets étaient dominés par : l'hyperuricémie (46.7% vs 53.1%), les troubles digestifs (17,2% vs 6,1%) à type de vomissements (8,2% vs 4,1%) et d'épigastralgies (7,4% vs 0% ; $p=0,044$) et l'urticaire (9,8% vs 8,1% ; $p=0,49$). Une atteinte neurologique à type de fourmillement des extrémités a été notée chez 5 patients du groupe TC contre un malade du groupe TD ayant bien évolué après ajustement des doses de l'isoniazide et supplémentation vitaminique. La toxicité hépatique a été observée chez 7,3% dans le groupe TC contre 4% dans le deuxième groupe ($p=0,341$). La cytolysé était entre 2 et 5 fois la normale dans le groupe TD alors que dans le groupe TC, 2 patients avaient une cytolysé entre 5 et 10 fois la normale et 1 supérieure à 10 fois la normale. Le *pyrazinamide* a été arrêté définitivement dans ce dernier cas. Le régime thérapeutique n'a pas été modifié dans le reste des cas. Les effets secondaires ont cédé sous traitement symptomatique ou en ajustant les doses.

La guérison a été obtenue dans 73,7% des cas dans le groupe TC et 77,5% des cas dans le groupe TD ($p=0,184$). Il n'y avait pas de différence significative dans la compliance au traitement (77,9% vs 81,6%), le taux de rechutes (1 cas dans le groupe TC) ni dans le taux de décès (4,1% vs 6,1%, $p=0,06$).

DISCUSSION

Au cours de la présente étude, l'efficacité du traitement combiné était similaire à celle dissocié. Il n'y avait pas de différence significative dans les deux groupes concernant le délai d'apyrexie, le délai médian de négativation des bacilloscopies, le pourcentage de patients ayant des bacilloscopies négatives à 2 mois, le taux de guérison et de rechute. Nous avons trouvé aussi que les ADF ne produisaient pas d'effets indésirables supérieurs par rapport aux formes séparées en dehors des épigastalgies.

Malgré la disponibilité d'un traitement antituberculeux efficace, la tuberculose représente encore un problème de santé publique dans la plupart des pays. L'utilisation des ADF est actuellement recommandée par l'OMS et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) (2,3). En Tunisie, leur introduction est récente et date de Juillet 2009. Elles sont recommandées par le PNLT en dehors de certaines contre-indications thérapeutiques ou chez des sujets à risque. Ces formes facilitent à la fois la prescription et la prise du traitement (3,4,5). Elles simplifient encore les procédures incluses dans la stratégie DOTS, la gestion des approvisionnements, la distribution vers les centres périphériques, ce qui permet de limiter le risque de pénuries (4,6). Leur utilisation diminue également la probabilité d'un choix thérapeutique inapproprié, du risque de monothérapie et par conséquent de l'émergence d'une résistance aux antituberculeux quoique ces données doivent être validées (5). Des preuves indirectes existent toutefois, témoignant de ces effets : dans les pays à forte prévalence de tuberculose et utilisant depuis plusieurs décennies les ADF comme le Brésil ou l'Afrique du Sud, peu de cas de tuberculose multirésistante ont été rapportés (7). Au Brésil, en 1995-1996, 0,9% des cas de tuberculose à culture positive avaient une résistance primaire et 5,4% des cas, une résistance secondaire. En Afrique du Sud, les proportions étaient de 1,1% et 4%.

Bien que les TC aient été adoptés dans de nombreux pays ces dix dernières années, ils ne sont utilisés que par la moitié environ des 136 pays qui renvoient des informations à l'OMS (8). L'utilisation d'antituberculeux de bonne qualité est fondamentale. Il existe aujourd'hui plusieurs laboratoires d'assurance de la qualité et de tests de la biodisponibilité de la rifampicine dans les ADF (9-11). Concernant l'efficacité, les éléments probants sont limités à ce sujet. Dans notre étude, l'efficacité était similaire dans les deux groupes (TC/TD). Ces données sont toutefois biaisées par le fait que la plupart des patients n'ont eu de contrôle bactériologique qu'à 2 mois et que notre échantillon comprend des patients dont la tuberculose n'était pas confirmée bactériologiquement. Dans la littérature, la majorité des études publiées ont

retrouvé que les ADF et les TD ont une efficacité comparable avec une négativation des expectorations et des taux de guérison et de rechutes similaires dans une série d'expérience au cours des vingt dernières années utilisant les TC avec 2, 3 ou 4 médicaments antituberculeux (12, 13). Toutefois, une revue systématique de la littérature avec méta analyse incluant 15 essais contrôlés randomisés rapporte une tendance à une augmentation du risque d'échec thérapeutique ou de récurrence avec les ADF comparativement aux formes dissociées (12). A notre connaissance, la seule étude tunisienne sur les ADF au cours de la tuberculose a été réalisée par Zekri et al en 1996 (23). Il s'agissait d'une étude rétrospective non comparative colligeant 151 patients, de patients présentant une TB pleurale ou pulmonaire recevant une association à dose fixe de 3 antituberculeux *Rifater* pendant deux mois en association avec la streptomycine suivi de *Rifinah*. Le taux de guérison était de 97% avec un délai moyen de négativation des BK de 24,5 jours, un taux d'échec de 1,5% et un taux de rechutes de 1,1% chez des patients ayant eu une tuberculose résistante à l'isoniazide.

Concernant la compliance au traitement, des résultats similaires dans les deux groupes avec un taux de perdus de vue important ont été retrouvés dans notre étude. Ces données contrastent avec celles de la littérature. Dans une méta-analyse comparant 11925 patients sous TC à 8317 sous TD, l'utilisation des TC réduit le risque de non compliance de 26% avec une différence significative (21). L'absence de différence significative entre les deux groupes et la mauvaise observance chez le groupe TC de notre étude peuvent être expliquées par le timing différent entre les deux groupes. Certains patients du groupe TC ont été traités durant la période de la révolution, où la situation sécuritaire du pays était précaire, limitant le déplacement des patients et favorisant ainsi l'interruption du traitement.

Nous avons trouvé aussi que les ADF ne produisaient pas d'effets indésirables supérieurs par rapport aux formes séparées en dehors des épigastalgies. En effet, la plupart des études ne montrant pas de différence dans la fréquence des effets indésirables entre les 2 groupes (15). Les effets rapportés par les études sont surtout les troubles gastro-intestinaux, les réactions cutanées, les désordres musculo-squelettiques et hépatiques. Pour les troubles gastro-intestinaux, la plupart des études sont en faveur d'une meilleure tolérance digestive des patients sous TC (3,14,15,16). Les troubles hépatobiliaires comptent également parmi les plus fréquents et aussi les plus graves et la plupart des études démontrent une tendance à la diminution des troubles hépatiques chez les patients sous TC, ceci peut être expliqué par la diminution des doses administrées dans les associations fixes (15,16,22,23). Les manifestations dermatologiques sont retrouvées avec la même fréquence dans les deux groupes (3,15). Peu d'études comparant les

manifestations neurologiques secondaires aux deux formes de traitements ont été rapportées. Su (16), rapporte un seul cas de fourmillement des extrémités dans le groupe traitement dissocié ($p < 0.05$).

A l'instar de ces études, notre étude bien que ne retrouvant pas de différence significative entre les deux traitements concernant l'efficacité et la tolérance, comporte quelques biais méthodologiques :

- Notre étude a comparé deux groupes de façon rétrospective alors que les études faites étaient prospective comparant des sujets pendant la même période et de façon randomisée.

- La taille de l'échantillon est relativement réduite et les deux échantillons n'ont pas été colligés durant la même période avec un nombre de perdus de vue relativement élevé justifié par la situation sécuritaire précaire dans notre pays,

- l'efficacité a été évaluée sur le délai médian de négativation de BK le taux de négativation à 2 mois de traitement et en mesurant le taux de récurrence alors que ont

été aussi inclus des cas à bacilloscopie négative. D'autres études doivent être menées concernant l'efficacité des ADF et reflétant la pratique clinique en vue d'avoir des résultats concluants.

CONCLUSION

Notre étude confirme que les associations à dose fixe ont une efficacité et une tolérance similaire à celle du traitement antituberculeux dissocié. Cependant, il n'existe pas d'évidence que les ADF améliorent la compliance des patients. Malgré les avantages des ADF dans le traitement de la tuberculose, par la facilitation du stockage, de la distribution, de la prescription et l'utilisation des antituberculeux, les résultats des études ne montrent pas la supériorité des ADF aux drogues séparées dans la prévention de l'échec thérapeutique ou la récurrence de la maladie. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'apport des ADF dans la prévention des rechutes et des résistances du BK.

Références

1. Guide de prise en charge de la tuberculose. Programme National de Lutte contre la Tuberculose. Direction de Soins et de Santé de Base 2014
2. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull of World Health Org* 2001;79(1): 61-8.
3. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease/World Health Organization. The promise and reality of fixed dose combinations with rifampicin. *Tubercle Lung Dis* 1994;75:180-1.
4. Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed -dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 122: 951-954.
5. Bartacek A, Schutt D, Panosch B, Borek M. Comparison of four drug fixed dose combination regimen with a single tablet regimen in smear positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 13(6): 760- 766
6. Panchagnula R, Agrawal S, Kaul CL. Fixed dose combinations in the treatment of tuberculosis. *Ind J Pharm Sci* 2001;63:19.
7. Pabloz Mendez A et al. Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. *World Health Organisation -International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. New Engl Journal of Medicine*, 1998, 338: 1641-1649.
8. Organisation Mondiale de la Santé. *Global Tuberculosis Control: Surveillance, planning, financing*. Genève, OMS 2008 Project.
9. Shishoo CJ, Shah SA, Rathod IS, Savale SS, Vora MJ. Impaired bioavailability of rifampicin in presence of isoniazid from fixed dose combination (FDC) formulation. *Int J Pharm* 2001;228:53-67.
10. Singh S, Mariappan TT, Shankar R, Sarda N, Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor variable bioavailability of rifampicin from antitubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problem. *Int J Pharm* 2001;228:5-17.
11. Matiru R, Ryan T. The Global Drug Facility: a unique, holistic and pioneering approach to drug procurement and management. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:348-53.
12. Albanna AS, Smith BM, Cowan D, Menzies D. Fixed dose combination Anti-tuberculosis Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Journal* 2013.
13. Monedero I, Caminero J.A. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:433-9.
14. Gravendeel J M, Asapa A S, Becx-Bleumink M, Vrakking H A. Preliminary results of an operational field study to compare side effects, complaints and treatment results of a single-drug short-course regimen with a four-drug fixed-dose combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. *Tuberculosis* 2003;83:183-6.
15. Bartacek A, Schutt D, Panosch B, Borek M. Comparison of a four-drug fixed-dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:760-6.
16. Su W J, Perng R P. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater /Rifinah) for active pulmonary tuberculosis in Taiwan: a two-year follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:1029-32.
17. Jayawardena K A S, Samarathunga M. Baseline Characteristics of patients and the effects of fixed-dose combination chemotherapy on sputum conversion time in active pulmonary tuberculosis: A Preliminary Study in Kandy District, Sri Lanka. *J Tuberc Lung Dis. HIV/AIDS* 2008;5:1-6.
18. Zhang LX, Kan GQ, Tu DH, Wan LY, Faruqi AR. Fixed-dose combination chemotherapy versus multiple, single-drug chemotherapy for tuberculosis. *Curr Ther Res* 1996;57:849-56.
19. Munteanu I, Husar I, Didilescu C, Stoicescu IP. Considerations about the efficiency of treatment regimens of fixed Rifampicin-Isoniazid combinations in pulmonary tuberculosis. *Pneumologia* 2004;27:690-3.
20. Xu W-g, Lu w, He H-j, Gu X-r. Randomized control study on domestic fixed-dose combinations in the initial treatment of smears positive tuberculosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2004;27:690-3.
21. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713-9.
22. Zaka-Ur-Rehman Z, Jamshaid M, Chaudhry A. Clinical evaluation and monitoring of adverse effects for fixed multidose combination against single drug therapy in pulmonary tuberculosis patients. *Pak J Pharm Sci* 2008;21:185-94.
23. Zekri Laaroussi. *Traitement de la tuberculose par les formes combinées des antituberculeux*. Thèse pour le doctorat en Médecine Tunis 1996.