

## ARTICLE ORIGINAL

# Association tuberculose pulmonaire et maladie thromboembolique veineuse : Difficultés diagnostiques et thérapeutiques

## Association of pulmonary tuberculosis and thromboembolic veinous disease: Diagnostic and therapeutic difficulties

Jnene Faycel <sup>1</sup>,  
Bouslama Ismahen <sup>2</sup>,  
Sakhri Abdelmejid <sup>3</sup>

1 Service de Pharmacie  
Externe, Polyclinique Meftah  
Saadallah Tunis

2 Laboratoire de Chimie  
thérapeutique  
Faculté de Pharmacie  
de Monastir.  
Université de Monastir

3 Service de Pneumologie  
Hôpital Militaire Bizerte 7000  
(Tunisie)

### Résumé

#### Introduction

La tuberculose pulmonaire représente un facteur de risque thromboembolique avéré. La survenue d'une thrombose veineuse ou artérielle chez ces sujets est rare mais reste redoutable. Afin d'éviter ce risque, une prophylaxie devrait être discutée chez les patients hospitalisés avec un risque élevé.

#### Matériel et méthodes

Le but de ce travail est d'apporter les particularités cliniques et radiologiques et d'identifier les facteurs de mauvais pronostic de la maladie thromboembolique veineuse chez les malades tuberculeux. Nous rapportons une série de 11 cas, colligés durant la période allant du 1er janvier 2004 au 31 décembre 2016, affectés d'une tuberculose pulmonaire associée à une thrombophlébite. Le traitement de la tuberculose repose sur des antituberculeux et celui de la maladie thromboembolique repose essentiellement sur l'héparine de bas poids moléculaire à dose curative.

#### Résultats et discussion

L'évolution globale était favorable dans 70% des cas et des séquelles post-phlébitiques des membres inférieurs ont été retrouvées chez 3 malades. Des séquelles radiologiques post tuberculose ont été notées chez 5 malades ainsi qu'un retard de négativation de BK (de la culture ? de la PCR ???) chez 6 malades devant l'extension des images radiologiques et l'altération de l'état général.

#### Conclusion

Les héparines à bas poids moléculaire constituent un excellent moyen de prévention de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire. Ceci reste réalisable avec l'avènement de biosimilaires de moindre coût.

**Mots clés** : Tuberculose, Phlébite, Embolie, maladie thromboembolique veineuse, Médicament antituberculeux, Anticoagulants.

### Abstract

#### Introduction

Pulmonary tuberculosis is a known thromboembolic risk factor. The occurrence of venous or arterial thrombosis in these subjects is rare but remains dangerous. In order to avoid the risk, a preventive treatment has to be prescribed.

#### Material and methods

The aim of this work is to report on one hand the clinical and radiological characteristics and on the other hand to identify the factors of poor prognosis of thromboembolic disease in pulmonary tuberculosis. We report a series of cases, collected during the period from 1 January 2004 to 31 December 2016, affected by pulmonary tuberculosis associated with thrombophlebitis. Tuberculosis treatment relied on anti-tuberculosis drugs and thromboembolic disease treatment relied mainly on low molecular weight heparins.

#### Results and discussion

Evolution was favorable in 70% of cases and post-phlebitis after-effects of the lower limbs were described in 3 cases. There were 3 cases of post-tuberculosis radiological after effects and a delay of negativation of BK (culture? PCR?) in 6 cases with an extension of radiological images and a deterioration of the general condition.

#### Conclusion

Low molecular weight heparins are an excellent way of prevention of thromboembolic disease in pulmonary tuberculosis. This treatment remains feasible with lower cost biosimilars.

**Key words** : Tuberculosis, Phlebitis, Embolism, Thromboembolic veinous Disease, Tuberculosis drugs, Anticoagulants.

## Introduction

L'association maladie thromboembolique et tuberculose pulmonaire n'est pas rare (1,5- 10%) [1, 2, 3]. Les études publiées sont toutefois peu nombreuses et les cas décrits ont souvent incriminé des désordres hématologiques. La survenue de thrombophlébites au cours de la tuberculose et généralement dans les formes graves, soulève des problèmes d'ordre étiologique, thérapeutique et pronostic.

Le but de ce travail est d'évaluer la fréquence de cette association, rechercher des facteurs de risque éventuels et préciser les difficultés thérapeutiques de cette association. La difficulté de prise en charge thérapeutique et le cumul de la morbidité de ces 2 pathologies incitent à renforcer la prévention de ces affections notamment chez les sujets à risque [4, 5].

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée dans le service de pneumo-allergologie de l'hôpital militaire de Bizerte. Nous avons colligé 11 patients doublement atteints de tuberculose et de maladie thromboembolique veineuse, parmi 721 dossiers de patients (militaires et leurs familles) tuberculeux hospitalisés et suivis durant la période allant du 1er janvier 2004 au 31 décembre 2016.

Notre échantillon est composé de dix hommes et une femme parmi les tuberculeux hospitalisés et suivis dans le service. L'âge moyen est de 34 ans avec des extrêmes allant de 22 à 72ans. Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un examen clinique complet, d'une radiographie du thorax et d'un bilan biologique usuel comportant une Numération Formule Sanguine, le dosage de la Protéine C Réactive, la recherche du Bacille de Koch "BK" dans les crachats qui était positif à l'examen direct et à la culture). Le diagnostic de phlébite est porté devant un tableau clinique fortement évocateur, avec confirmation par une échographie Doppler des membres inférieures. Pour le diagnostic d'embolie pulmonaire, outre les éléments de présomption clinique, gazométriques et électriques, ??? le dosage des D-dimères ainsi que l'angioscanner ou l'IRM (imagerie par résonance magnétique) apportent la certitude diagnostique.

## RESULTATS

Les données démographiques et épidémiologiques, radiologiques, et évolutives de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1. Le tabagisme a été retrouvé chez tous les patients de sexe masculin. L'intensité de l'intoxication tabagique jugée sur le nombre moyen de paquets années (PA) était supérieure à 20 PA chez les hommes.

Parmi les symptômes cliniques motivant la consultation en pneumo-allergologie, nous relevons la notion d'une toux sèche persistantes, parfois associée avec des expectorations, le tout évoluant dans un état d'altération générale (AEG), des sueurs nocturnes chez tous les patients, une douleur des membres inférieure notée chez 5 malades et une lourdeur des membres inférieures chez le reste des malades.

Les explorations complémentaires ont comporté:

- La recherche de BK dans les crachats (Bacilloscopie) à l'examen direct et à la culture est revenue positive chez tous les patients.

- Sur le plan radiologique (radiographie du thorax) on a retrouvé chez 6 patients des lésions nodulaires et excavées bilatérales et diffuses alors qu'il s'agit de nodules pulmonaires des apex isolés chez 5 patients.

- Les résultats du bilan biologique ont montré :

- Un syndrome inflammatoire biologique chez tous les malades.

- D-dimères : pratiqués chez tous les patients n'étaient positifs que chez 7 cas.

- Examen biologique de la coagulation pratiqué chez 7 malades uniquement (par manque de moyen) ont montré une diminution des facteurs de la coagulation chez 1 patient uniquement : Antithrombine III : 35,5% (normale : 70 à 130%), protéine S à 27% (normale : 70 à 130%).

- Les explorations de confirmation (par écho-doppler veineux) de diagnostic de maladie thromboembolique veineuse ont confirmé chez 9 malades la présence des phlébites surales, rarement profondes, bien que les D-dimères pratiqués chez tous les patients n'étaient positifs que chez 7 cas.

- L'embolie pulmonaire est retrouvée comme complication particulière sur ce terrain, le diagnostic par angioscanner est positif chez 2 patients alors chez un malade connu allergique aux produits de contraste, l'IRM réalisée est revenue positive montrant une embolie distale.

- Une fois le diagnostic retenu, nous avons opté pour le traitement de deux maladies:

- Pour le traitement de la tuberculose, il repose sur des antituberculeux selon la stratégie DOTS (Directly Observed Treatment- Short course) pour tous les malades après un bilan pré-thérapeutique principalement hépatiques et rénal contenant l'association de 4 antituberculeux (HRZE) pendant deux mois et (HR) pendant 4 mois pris de façon quotidienne avec des posologies respectives de 5mg/kg/j (Isoniazide-I), 10mg/kg/j (Rifampicine-R): 30mg/kg/j (Pyrazinamide-Z) et 20mg/kg/j (Ethambutol -E) avec un isolement des malades tuberculeux et leurs éducations, ainsi qu'une déclaration obligatoire de la maladie .

Parmi les effets secondaires du traitement antituberculeux constaté chez nos malades, cinq malades ont pré-

**Tableau ? : Médicaments Antituberculeux essentiels**

| Nom            | Mode d'Action   | Posologie | Toxicité                         |
|----------------|-----------------|-----------|----------------------------------|
| - Isoniazide   | Bactéricide     | 5mg/kg/j  | Hépatique -Neurologique          |
| - Rifampicine  | Bactéricide     | 10mg/kg/j | Hépatique- Inducteur enzymatique |
| - Pyrazinamide | Bactéricide     | 30mg/kg/j | Hépatique                        |
| - Ethambutol   | Bactriostatique | 20mg/kg/j | Neuropathie optiquea             |

senté des épigastralgies, deux malades ont présenté une cytolysé hépatique modérée (transaminases augmentées de 2 fois la normale) nécessitant une simple surveillance avec une bonne évolution. Un malade retraité militaire âgé de 72 ans avec des lésions étendues sur la radiographie du thorax a présenté une insuffisance hépatique (cytolysé hépatique survenue en parallèle avec la phlébite, avec élévation des transaminases : 6 (six) fois la normale avec un TP inférieur à 50 %). Ceci a nécessité des modifications thérapeutiques: arrêt de tout traitement avec contrôle du bilan hépatique toutes les 72 heures jusqu'à sa normalisation, puis réintégration du traitement progressivement sans dépasser les 2/3 de la dose initiale, cadreintégration ???? des médicaments antituberculeux un par un progressivement, au début à moitié de la dose initiale puis 2/3 de la dose complète en fonction de l'amélioration des transaminases.

- Concernant la maladie thromboembolique, le traitement à dose curative essentiellement par l'héparine de bas poids moléculaire (Enoxaparine sodique) a été instauré à la posologie de 100 UI/Kg matin et soir, par voie sous-cutanée.

- Le traitement par les anti-vitamines K a été débuté concomitamment avec l'héparine de bas poids moléculaire à la dose de 1 comprimé par jour. Un relais par les anti-vitamines K seuls (Acénocoumarol : Sintrom) a été maintenu après un contrôle INR satisfaisant (entre 2 et 3) pendant 6 mois pour tous les patients. Le contrôle des INR se faisait à un rythme d'une fois par semaine pendant 1 mois puis tous les mois. Les problèmes thérapeutiques soulevés au cours du traitement concomitant en raison de l'interaction des antituberculeux et des anti-vitamines K qui incitent à une modification du protocole thérapeutique de ces 2 affections avec une prise en charge hospitalière souvent prolongée et coûteuse (surtout le sous-dosage des AVK) ont été rencontrés chez 2/3 des cas dans notre série.

- L'évolution globale était favorable chez 7 malades et des séquelles post phlébétiques des membres inférieures chez 3 malades . Des séquelles radiologiques post tuber-

culose chez 3 malades, un retard de négativation de BK ont été notés chez 6 malades.

Cette négativation de durée de 3 à 6 mois est expliquée par l'étendue des images radiologiques, l'altération de l'état général, le problème d'interaction des médicaments antituberculeux et anticoagulants et les résistances de BK ainsi qu'une mauvaise observance aux traitements chez 3 malades.

On déplore dans notre étude un patient âgé de 72 ans décédé par embolie pulmonaire proximale grave dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.

### COMMENTAIRE

La tuberculose fait partie des étiologies des maladies thromboemboliques [1,2,6,7,8,9]. Cette association, décrite dans 1 à 10 % des cas selon les auteurs [5,12,13], elle est retrouvée dans notre série chez 11 patients parmi 721 tuberculeux traités et suivis , soit (1,5% ).

L'intérêt suscité par l'association de ces 2 pathologies (tuberculose et phlébite) émane de plusieurs facteurs. D'une part, les progrès récents réalisés en matière de bactériologie et d'immunologie ont permis d'établir une meilleure approche étiopathogénique. D'autre part, les problèmes thérapeutiques soulevés en raison de l'interaction des antituberculeux et des anti-vitamines K qui incitent à une modification du protocole thérapeutique de ces 2 deux affections avec une prise en charge hospitalière souvent prolongée et coûteuse.

Il est à noter que le pronostic est aggravé en raison du cumul de la morbidité de ces deux affections.

Dans notre étude on déplore un décès chez un patient de 72 ans cachectique qui est doublement atteint de tuberculose évolutive et de phlébite compliquée d'embolie pulmonaire.

Du point de vue étiopathogénique ,la pénétration et la multiplication du BK dans l'organisme entraîne le déclenchement d'une cascade inflammatoire dans laquelle le macrophage occupe une place centrale grâce à la production d'une un nombre considérable de cytokines dont les principales sont le Tumoral Necrosis

Factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), l'interleukine 1 (IL1), l'interféron ... et l'interleukine 6 (IL6) [6,7,9]. Ces cytokines vont agir au niveau de la cellule endothéliale en diminuant ses propriétés antithrombotiques et en démasquant ses propriétés coagulantes [4,12]. Au niveau de l'hépatocyte, elles augmentent la synthèse de protéines pro-coagulantes (facteur VIII et C4BP) induisant, ainsi, un état d'hypercoagulabilité [1,5]. La conjonction d'autres facteurs activateurs de l'agrégation plaquettaire observée au cours de la tuberculose et la stase sanguine favorisée surtout par l'alitement va contribuer à la potentialisation de l'état d'hypercoagulabilité préexistant [6, 10].

Un problème thérapeutique majeur est soulevé car aucun consensus ne figure dans la littérature.

La rifampicine, antituberculeux majeur, entraîne une induction du cytochrome P450 ce qui accélère le catabolisme des AVK administrés de façon concomitante avec la rifampicine. Cette induction enzymatique pourrait entraîner une diminution de la production des protéines anticoagulantes ou l'augmentation de leur clearance ??? favorisant, ainsi, un état d'hypercoagulabilité [11,12,13]. Cette propriété peut expliquer, par ailleurs, la survenue de thrombophlébites en cours de traitement antituberculeux, ce qui a été observé chez 2 de nos patients soit à J8, J15 et J20 de traitement antituberculeux. Toutefois, vu l'importance de la rifampicine dans le traitement de la tuberculose et malgré son incrimination probable dans la genèse des thromboses, son utilisation reste indiquée même chez les sujets à risque avec, toutefois, la prise de mesures préventives contre l'apparition des thromboses [13]. La streptomycine qui occupe une place de choix dans notre protocole thérapeutique particulièrement les formes excavées et diffuses, est contre-indiquée du fait de son mode administration intramusculaire.

Les héparines de bas poids moléculaire paraissent être une bonne alternative mais leur coût élevé est une cause de mauvaise observance des malades au traitement et donc de son arrêt précoce. La survenue de thrombophlé-

bites décrite en particulier dans les tuberculoses graves [3,13], est à l'origine d'une aggravation du pronostic. En effet, 7 de nos patients avaient des signes de gravité clinique et/ou radiologiques et l'évolution était marquée par le décès chez l'hospitalisation prolongée augmente ??? le risque de survenue de complications thromboemboliques comme il a été constaté au cours des tuberculoses graves [10,11].

Dans notre étude, l'évolution globale était favorable dans chez 7 malades, des séquelles post phlébitiques des membres inférieures ont été notées chez 3 malades alors que des séquelles radiologiques post tuberculose ont été retrouvées chez 5 malades. Le retard de négativation de BK est expliqué par le terrain (cachexie, co-morbidité, étendue des lésions radiologiques, inobservance parfois du traitement chez certains malades et interaction des AVK/Rifampicine ainsi que le problème de toxicité hépatique aux antituberculeux.

Chez les patients tuberculeux, ayant de surcroît des pathologies à risque de thrombose, une activité doit être maintenue avec mobilisation des membres et même une héparinothérapie préventive peut s'avérer utile et doit être discutée au cas par cas particulièrement dans les formes graves et étendues de tuberculose.

## CONCLUSION

L'association tuberculose et maladie thromboembolique n'est pas rare. Cette association incrimine des facteurs immunologiques qui influencent de façon indiscutable l'équilibre de l'hémostase et de la fibrinolyse favorisant la balance vers un état pro-coagulant.

La prévention de la survenue de ces deux maladies reste le seul moyen efficace de nos jours. Les HBPM constituent un excellent moyen de prévention. Ceci reste réalisable avec l'avènement de bio-similaires de moindre coût.

**Tableau N° 01 Données démographiques et épidémiologiques, radiologiques et évolutives de la population étudiées**

| Patient | Age Année | Sexe | Antécédents+ tabagisme  | Critères de gravité clinique | Radiographie du thorax  | Protocole thérapeutique                             | Résistance                  | Révolution   |
|---------|-----------|------|---|------------------------------|---|---|-----------------------------|--|
| N° 01   | 72        | M    | -Diabète type 2<br>-tabac : 48PA                                    | Etat général altéré          | Opacités micronodulaires diffus aux 2 champs pulmonaires (Miliaire) | 2HRZE/6 HR+ enoxaparine sodique                     | NON (cad pas de résistance) | Décès après 1 mois par la survenue (complication d'embolie pulmonaire) |
| N° 02   | 22        | M    | Tuberculose pulmonaire phlébite sural gauche.<br>-tabac : 45PA      | Cachexie                     | Opacité micro et macro nodulaire bilatérales                        | 2HRZE +HR+ enoxaparine sodique Puis AVK             | NON                         | Séquelles pulmonaire bilatérales+ maladie post phlébitique             |
| N° 03   | 26        | M    | Anémie ferriprive<br>-tabac : 27PA                                  | Etat général altéré          | Opacité micronodule et alveolo-interstilielle du poumon gauche      | 2HRZE/6 HR relai AVX par enoxa                      | NON                         | favorable  |
| N° 04   | 27        | M    | Diabète insulino dépendant + Ulcère gastroduodénal<br>-tabac : 25PA | Cachexie                     | Opacités excavées du champ pulmonaire droit                         | 2HRZE/10 HR+ enoxaparine sodique Puis AVK           | NON                         | favorable  |
| N° 05   | 29        | M    | -tabac : 29PA -   | Cachexie                     | Infiltrat rétro claviculaire gauche                                 | 2HRZE/6 HR enoxaparine sodique Puis AVK             | NON                         | favorable  |
| N° 06   | 38        | M    | -tabac : 15PA -   | Cachexie                     | Opacités excavées apicodorsale gauche                               | 2HRZE/6 HR+ enoxaparine sodique Puis AVK            | NON                         | Séquelles post phlébétique   |
| N° 07   | 29        | M    | -tabac : 36PA -   | Cachexie                     | Opacité micronodule et alveolo-interstilielle du poumon gauche      | 2HRZE/6 HR enoxaparine sodique Puis AVK             | NON                         | Favorable  |
| N° 08   | 32        | F    | -tabac : 0PA  | Etat général altéré          | Opacité micro et macro nodulaire bilatérales Puis AVK               | 2HRZE/6 HR enoxaparine sodique                      | NON                         | favorable  |
| N° 09   | 37        | M    | tabac : 46PA  | Etat général altéré          | Lésions nodulaires et opacités excavées bilatérales                 | 2HRZE/10 HR enoxaparine sodique Puis AVK puis HBPM  | NON                         | favorable  |
| N° 10   | 30        | M    | tabac : 33PA  | Etat général altéré          | opacités excavées et diffuses                                       | 2HRZs/6 HR HBPM                                     | Strepto ETB                 | Séquelles pulmonaire bilatérales                                       |
| N° 11   | 32        | M    | tabac : 34PA  | AEG                          | Opacité micro et macro nodulaire bilatérales                        | 2HRZs/6 HR + enoxaparine sodique Puis AVK puis HBPM |                             | favorable  |

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Boukhris I., Bouslama K., Abdallah M. et al Thrombose veineuse profonde révélant une tuberculose. *Rev Rhum*, 2006, 73:1118-9
2. Fekih L., Oueslati I., Fenniche S. et al Association thromboses veineuses profondes avec tuberculose pulmonaire. *Tunis Med*. 2009, 87(5):328-9.
3. Irene M., Mackman N., Kriett J. et al Prothrombotic activation of pulmonary arterial endothelial cells in patient with tuberculosis. *Hum Pathol*. 1996, 27:423-27.
4. Delluc A., Le Ven F., Mottier D. et al Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique *Revue des Maladies Respiratoires*, 2012, 29:254-266
5. Fourrier F Troubles de l'hémostase et états infectieux graves. Mise au point. *Med Mal Infect*, 2006, 36:524-33.
6. Sezer M, Ozturk A, Ilvan A et al The hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Turkish Journal of Haematology*, 2001, 18:95-100.
7. Mark PL, Ashok PP, Deshpande RB et al A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2009, 51(1):49-51. This article on PubMed
8. Nou M. Rodiere M. Schved J.F. et al Infections et thromboses veineuses en pédiatrie : analyse d'une série de 24 cas *Archives de Pédiatrie*, 2014, 21:697-704
9. Turken O., Kunter E., Sezr M., et al Hemostatic changes in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(10):927-32. This article on PubMed
10. Gottlieb J.; Piette A.M., Mitilian D. et al Thrombose artérielle sous-clavière et vertébrale révélant une tuberculose ganglionnaire médiastinale *Rev. Med. Int*, 2012, 3: 144
11. Shimi A., Houari N., Harrandou M. et al Spondylodiscite tuberculeuse compliquée d'une ischémie aigüe des membres inférieurs - à propos d'un cas *Pan Afr Jour Med*, 2011, 8:45
12. Bourguignon L., Golfier L., Chatillon F. et al Interaction entre l'acénocoumarol et la rifampicine: présentation d'un cas et des mécanismes pharmacocinétiques mis en jeu
13. Ridha Mahouachi, soniamaalej Tuberculose pulmonaire et accidents thromboemboliques *Revue des maladies respiratoires* vol26 N° hs1-jan2009
14. M.M. hadiadi-Aoul Tuberculose et accidents thromboemboliques *Revu.mal-res* vol32 n°5 p7230 -2015
15. N .O. Touré et al Tuberculose et thrombophébite des membres inférieures *Rev-mal. Resp.* vol 24
16. C.dentan, O.Epanlanol-Bosson Etude retrospective de l'association tuberculose et et 11up *Rev.med-interne*, vol 35 page A54-55
17. B.Bates, Is Bickley Thrombose veineuse profonde et tuberculose pelmonaire *Guide de l'examen clinique* Edition 2014
18. Schitrit D., Preiss R., Bargil-Shitrit et al Incidence of venous thromboembolism in 474 patients with acute tuberculosis *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169: 135-138
21. Mark PL, Ashok PP, Deshpande RB et al A patient with hypercoagulable state due to tuberculosis *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2009, 51(1):49-51. This article on PubMed
19. Nou M. Rodiere M. Schved J.F. et al Infections et thromboses veineuses en pédiatrie: analyse d'une série de 24 cas *Archives de Pédiatrie*, 2014, 21:697-704
20. Gottlieb J.; Piette A.M., Mitilian D. et al Thrombose artérielle sous-clavière et vertébrale révélant une tuberculose ganglionnaire médiastinale *Rev. Med. Int*, 2012, 3: 144
21. Shimi A., Houari N., Harrandou M. et al Spondylodiscite tuberculeuse compliquée d'une ischémie aigüe des membres inférieurs - à propos d'un cas *Pan Afr Jour Med*, 2011, 8:45
22. J.Ben Amar ; BDahri ; H.Aouina ; H.Bouacha Maladie veineuse thromboembolique au cours de la tuberculose *Revue de pneumologie clinique* volume 71, issue 6, Décembre 2015 pages 327-334 Maladie veineuse thromboembolique au cours de la tuberculose....
23. N.Hadjer, S.Abderrahim ; Y.Kheloui, O .Saighi *Revue des maladies respiratoires* volume 34, numéro S page A36 (Janvier 2017)