

LES ANTITUBERCULEUX

Les connaissances acquises à la fois dans le domaine de la bactériologie du Bacille de Koch et de la pharmacologie des antituberculeux ont permis de mettre à la disposition du corps médical des antituberculeux très actifs, et une thérapeutique de la tuberculose plus rationnelle.

Un traitement correct bien conduit et bien suivi doit aboutir à la négativation durable des examens bactériologiques (plus de 99% de guérisons définitives dans ces conditions).

Les antituberculeux actuellement disponibles au Maroc sont les suivants : l'isoniazide, la rifampicine, la streptomycine, le pyrazinamide, l'éthambutol, l'éthionamide, la rifabutine.

I- ISONIAZIDE (IHN OU H)

1- pharmacodynamie

L'isoniazide présente une activité bactéricide élective sur le BK surtout celui en voie de multiplication rapide. Il pénètre bien les cellules et donc agit sur les BK intracellulaire.

Il est impliqué dans l'inhibition de la biosynthèse des acides mycolitiques qui sont les constituants importants de la paroi cellulaires mycobactérienne. Comme les acide mycolitiques ne se retrouvent que dans les mycobactéries, cette action pourrait expliquer le degré élevé de sélectivité de l'activité antimicrobienne de l'isoniazide

2- Pharmacocinétique

Résorption : Résorption orale très bonne, taux sériques maximum atteints entre 1 à 2 heures, des concentrations plasmatiques entre 1 et 5 µg/ml sont largement efficaces et une seule prise par jour à distance des repas semble être suffisante.

Diffusion : Excellente du fait de la petite taille de la molécule :

- dans les liquides : pleural, céphalo-rachidien...
- dans tous les organes : foie, rein, cerveau, poumon....
- dans toutes les cellules
- dans tous les tissus fibreux entourant les zones caséuses.

Transformation : Elle est réalisée dans différents organes mais essentiellement au niveau du foie par acétylation, le dérivé acétylé est inactif. L'acétylation est variable selon chaque individu et dépend de la constitution génétique : acétylateurs rapides, acétylateurs lents.

Conséquences pratiques : certains effets secondaires sont plus fréquents chez les acétylateurs lents (surdosage).

La posologie peut être adaptée selon la vitesse d'acétylation.

Elimination :

- * par voie urinaire sous forme active 10 à 30% (suivant le type d'acétylateurs).
- * par voie biliaire sous forme métabolisée.

3- Posologie et mode d'administration

Les accidents surviennent soit par formation de métabolites toxiques (accidents hépatiques) soit par un surdosage chez un acétylateur lent (troubles neuropsychiques). Dans tous les cas, (s'il existe une possibilité de dosage) il y a intérêt à ne donner que la dose nécessaire pour obtenir un taux plasmatique à la 3^{ème} heure compris entre 1 et 2 µg/ml.

En règle générale, *chez l'adulte*, une posologie de 5mg/kg (sans dépasser 300 mg/j) est recommandée. *Chez l'enfant* la dose communément admise est de 10mg/kg/jour.

4- Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'INH.
- Insuffisance hépatique majeure, association au niridazole, polynévrite, antécédents psychiatriques.

5- Interactions médicamenteuses

- Les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, alcool, surtout rifampicine) favoriseraient la fabrication, à partir d'un métabolite de l'isoniazide, d'un dérivé hydroxylé hépatotoxique. La surveillance hépatique doit être accrue lors de ces associations (or l'association I.N.H. et rifampicine est la règle), la posologie de l'I.N.H. doit être réduite et adaptée individuellement en cas d'hépatite.

- L'isonaizide peut exercer lui-même des effets inhibiteurs enzymatiques, par exemple vis à vis de la phénytoïne (Dihydan®), médicament antiépileptique dont les concentrations plasmatiques et tissulaires augmentent avec risque d'accidents de surdosage.

6- Effets indésirables

Peuvent dépendre en partie de la vitesse d'acétylation et des antécédents du malade. En général, bonne tolérance vu son index thérapeutique élevé.

Troubles digestives

- nausées, vomissements, douleurs épigastriques ;

Troubles hépatiques

- élévation relative fréquente des transaminases : rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certains pouvant être sévères.

L'hépatotoxicité est accrue par association avec la rifampicine : par un mécanisme d'induction enzymatique.

Troubles neurotoxiques

- Neuropathies périphériques : Polynévrite avec atteinte sensitive des extrémités

Divers

Réactions allergiques, syndromes lupiques, arthralgies.

II- LA RIFAMPICINE (RMP)

1- Activité antibactérienne

La rifampicine fait partie des antibiotiques du groupe des rifomycines ayant une activité bactéricide. Son mécanisme d'action se traduit par l'inhibition de l'activité ARN polymérase qui synthétise l'ARN messager à partir de son modèle ARN nucléaire.

2- Pharmacocinétique

Résorption : Bonne par voie orale. Pic sanguin en 2 à 4 heures, si elle est absorbée à jeun et à distance des repas, sinon la résorption est retardée.

Diffusion : Sa fixation aux protéines plasmatiques est de 75%. La diffusion est excellente, sauf dans les organes riches en lipides (SNC) et dans les épanchements, mais elle est bonne dans le poumon, suffisante dans le LCR, le caséum et les cavernes.

Transformation : La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique du système microsomal oxydatif hépatique, elle induit son propre métabolisme. Sa demi-vie passe de 6 heures le premier jour d'administration à 3-4 heures au septième jour. Elle peut augmenter le catabolisme hépatique de certains médicaments associés et compromettre leur efficacité (quelques cas de grossesse survenant malgré une contraception oestroprogestative bien suivie lors de l'administration de rifampicine).

Élimination : La rifampicine subit une élimination biliaire et un cycle entérohépatique, elle est contre-indiquée en cas d'obstruction complète des voies biliaires. Elle est donc éliminée par les fèces, l'urine (20%), la salive, les larmes, tous colorés en rouge orangé.

3- Posologie et voie d'administration

Per os : 8 à 12 mg/kg/24h (sans dépasser 600 mg/j) chez l'adulte, 10 à 20 mg/kg/20h chez l'enfant, en une seule prise journalière à distance du repas.

4- Contre-indications

- Porphyries
- Grossesse (1er trimestre)
- Insuffisance hépatique sévères.

5- Effets indésirables

Bonne tolérance mais quelques incidents digestifs (nausées, vomissements...)

Accidents hépatiques: Pendant le premier mois de traitement, simple modification biologique (augmentation des transaminases) ou ictère important (les signes digestifs donnent l'alarme).

Autres incidents : Les manifestations immuno-allergiques cutanées, les leucopénies et thrombopénies, les céphalées ou vertiges, possibilité de maladie allergique avec malaises, frissons, myalgies, néphrite aiguë et présence d'anticorps sériques anti-rifampicine.

La rifampicine est à éviter en cas de grossesse débutante pendant les 3 premiers mois, en raison d'effets tératogènes observés chez l'animal.

Du fait de son fort pouvoir inducteur enzymatique, elle est contre-indiquée chez les patients atteints de porphyrie.

III- RIFABUTINE

1- Activité antibactérienne

Antibiotique de la famille des rifamycines. La rifabutine est active sur les bacilles acido-alcool-résistants, y compris les mycobactéries multirésistantes, ainsi que les mycobactéries atypiques. Aux doses thérapeutiques recommandées, la rifabutine a un effet bactériostatique.

La rifabutine agit en inhibant l'ARN-polymérase ADN-dépendante, elle aurait également une action inhibitrice sur la synthèse de l'ADN bactérien.

2- Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'homme, après administration orale, la rifabutine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 4 heures. La prise simultanée de nourriture diminue plus la vitesse que la valeur totale de l'absorption de la rifabutine.

Distribution

La rifabutine est très liée aux protéines plasmatiques >90%

Chez l'homme, les concentrations pulmonaires sont 5 à 10 fois supérieures aux taux plasmatiques, et ce, jusqu'à 24 heures au moins après administration. La pénétration intracellulaire de la rifabutine est très importante (neutrophiles et monocyte surtout)

Élimination

Chez l'homme, la rifabutine et ses métabolites sont éliminés majoritairement par voie urinaire.

3- Indications

Dans le traitement de la tuberculose, le Mycobutin® s'est montré actif dans la tuberculose pulmonaire chronique multirésistante, en présence de souches de *M. tuberculosis* résistantes à la rifampicine. Selon les critères communément acceptés pour le traitement des infections à mycobactéries, Mycobutin doit toujours être administré en combinaison avec d'autres médicaments antituberculeux n'appartenant pas à la famille des rifamycines.

4- Posologies et mode d'administration

Mycobutin® s'administre par voie orale en prise unique, indépendamment ou non des repas.

Adultes :

- dans les tuberculoses pulmonaires chroniques, multi-résistantes: 300 à 450 mg par jour jusqu'à 6 mois après négativisation des cultures.
- dans les tuberculoses pulmonaires nouvellement diagnostiquées : 150 mg par jour pendant 6 mois.

Personnes âgées :

Aucun ajustement spécifique de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées.

5- Contre-indications

- patients ayant une hypersensibilité connue à la rifabutine ou à d'autres rifamycines (par ex. la rifampicine).
- étant donné le manque d'expérience clinique chez les enfants et chez les femmes enceintes ou allaitantes, le Mycobutin ne doit pas être administré chez ces patients.

le bénéfice thérapeutique apparaisse supérieur au risque encouru.

5- Interactions médicamenteuses

De par un effet inducteur enzymatique, la rifabutine peut accélérer le métabolisme des médicaments, principalement ceux dont le métabolisme implique la sous-famille du cytochrome P450 3A.

Associations déconseillées : estroprogestatifs et progestatifs (utilisés comme contraceptifs) : une autre méthode de contraception doit alors être envisagée.

6- Effets indésirables

La rifabutine peut colorer en rouge-orange les urines, les selles, la peau et les sécrétions

Effets indésirables les plus fréquents :

- myalgies, arthralgies,
- rash,
- modification du goût,
- neutropénie ayant nécessité l'arrêt du traitement chez 2 % des patients traités.

Autres effets indésirables :

Des uvéites réversibles d'intensité modérée à sévère ont été rapportées. Leur risque d'apparition est très faible

Autres effets indésirables observés lors de l'association à d'autres antituberculeux :

- troubles digestifs (nausées, vomissements)
- troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques, ictère)
- thrombocytopénie, anémie
- fièvre

IV- L'ETHAMBUTOL

1- Activité antibactérienne

L'éthambutol possède généralement une activité bactériostatique, il agit électivement sur les mycobactéries typiques humaines et bovines et atypiques.

2- Pharmacocinétique

- La résorption digestive est importante 80% et rapide, le pic des concentrations sanguines se situant entre 2 et 4h.
- La diffusion est intéressante : les taux tissulaires pulmonaires peuvent atteindre 5 à 9 fois les concentrations sériques. Au niveau du LCR les concentrations atteignent la moitié de la concentration sérique. L'éthambutol diffuse dans le placenta mais non dans le lait maternel. La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 6 à 8 heures, elle est plus longue chez l'insuffisant rénal.
- L'élimination s'effectue essentiellement par une voie urinaire sous forme active (80%) et par les fèces (20%).

3- Posologie

Adulte 20 à 25 mg/kg/24h en prise unique la matin à jeun

Enfant 25 à 30 mg/kg/24h

Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale

4- Contre-indications

Névrite optique

Insuffisance rénale grave

5- Effets indésirables :

Troubles oculaires variés : névrite optique, baisse de l'acuité visuelle, dyschromatopsie

Nécessité de pratiquer un examen ophtalmologique avant le traitement et de pratiquer des contrôle pendant.

Exceptionnellement : troubles digestifs divers, anorexie, rash cutanées, allergies, hyperuricémie, leucopénie.

V- LA STREPTOMYCINE (SM)

1- Activité antibactérienne

Premier antibiotique antituberculeux (1947), la streptomycine fait partie du groupe des aminosides. Elle présente des propriétés pharmacologiques analogues aux autres aminosides.

2- Présentations et posologie

Flacon 1g : Adulte : 15-20mg/kg/j (<1g/j)

 Enfant : 0,25 à 0,75 g/ kg/j

3- Effets indésirables

- Atteinte cochléo- vestibulaire et rénale en particulier

VI- LE PYRAZINAMIDE (Z ou PZA)

1- Activité antibactérienne

Le pyrazinamide possède une action bactéricide sur les BK intracellulaire à croissance lente en milieu acide.

2- Pharmacocinétique

Administré en per os, il est bien résorbé, non lié aux protéines plasmatiques, il diffuse bien dans tous les tissus, est en grande partie transformé en un métabolite actif (acide pyrazinoïque) qui est éliminé presque exclusivement par le rein. La demi-vie du pyrazinamide est d'environ 9 heures.

3- Contre-indications

Insuffisance hépatique et/ou rénale,
Grossesse,
Porphyrie.

4- Effets indésirables

- Hépatite dose dépendante, Hépatite fulminantes en cas d'associations avec d'autres médicaments hépatotoxiques.
- Elévation de l'uricémie avec arthralgie et risque de crise de goutte
- Allergie avec fièvre, rash cutanés, anémie.
- Photosensibilisation,
- Nausées, vomissement, anorexie

5- Posologie

Adulte : 25 à 30 mg/kg/j

VII- ETHIONAMIDE (Ea ou ETA)

1- Activité antibactérienne

L'éthionamide est un produit voisin de l'isoniazide. En effet la synthèse et l'étude des produits dérivés de la thioisonicotinamide ont révélé une meilleure activité contre le BK du dérivé alpha-enthyléthionamide ou éthionamide. Par ailleurs l'éthionamide est actif sur les BK résistants à l'association INH-streptomycine.

2- Pharmacocinétique

A cause de l'irritation gastrique qu'il engendre, il n'est pas toujours facile d'administrer plus de 500mg à la fois. L'éthionamide est rapidement et largement distribué, les concentrations plasmatiques et au niveau des organes sont équivalentes. Des concentrations significatives se retrouvent au niveau du liquide céphalorachidien. La transformation hépatique est quasi complète, elle donne les métabolites inactifs. L'élimination est essentiellement urinaire.

3- Contre-indications

- Grossesse
- Insuffisance hépatique sévère

4- Effet indésirables

Troubles fréquents : anorexie, nausées, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales, perte de poids.

Ictère lyolytique

Troubles neuropsychiques : insomnie, dépression, polynévrites, manifestations allergiques.

Règles générales de l'antibiothérapie tuberculeuse

Il existe actuellement des régimes thérapeutiques bien explicités que tout médecin au Maroc doit suivre pour participer efficacement à la lutte contre la tuberculose (Protocoles seront étudiés au cours de pneumologie)

Cependant quelque soit ces modalités quelques règles s'imposent :

⇒ Tout traitement antituberculeux doit comporter au moins 2 médicaments antibactériens pour éviter l'apparition de souches résistantes.

⇒ L'administration de ces médicaments doit se pratiquer avec des doses suffisantes en 1 seule prise quotidienne ceci permet d'obtenir des pics sériques élevés et permet également une meilleure observance.

⇒ Au Maroc, pays d'endémie tuberculeuse, les médicaments antibactériens doivent être réservés exclusivement au traitement de la tuberculose. Ceci diminue le risque d'apparition et de propagation de la souche de BK multirésistantes.

⇒ Le traitement doit être suivi convenablement à dose suffisante et pendant les durées indiquées.

Traitement de la tuberculose : les antituberculeux

| DCI | Spécialités | Voie d'admini. | Posologie Moy./j |
|-------------------|------------------------|----------------|----------------------|
| Isoniazide(INH) | Rimifon® | VO | 5 mg/kg/j (≤ 300 mg) |
| Rifampicine | Rifadine® | VO/IV | 8 à 15mg/kg/j |
| INH + Rifampicine | Riniazide® Rifinah® | VO VO | 0,45 à 0,6g 2cp |

| | | | |
|-------------------------|----------------|-------|-----------------|
| Ethambutol (hôpital) | Etambutol® | VO | 20 à 25mg/kg/j |
| Pyrazinamide | Pyrazinamide® | VO | 20 à 30 mg/kg/j |
| Stréptomycine | Streptomycine® | IM/IV | 0,5 g à 1,5g |
| Rifabutine | Mycobutin® | VO | 300 à 600 mg |