MedWiki-DZ (https://www.medwiki-dz.com/)

## Les médicaments anti-tuberculeux

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

Les médicaments anti-tuberculeux

 $https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id = cours:residanat:pneumologie:les\_medicaments\_antituberculeux.pdf. \\$ 

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35 - Imprimé le : 2024/09/15 22:53



## Table des matières

Les médicaments anti-tuberculeux	i
Les médicaments anti-tuberculeux	1
1. Les médicaments essentiels	
1.1. Isoniazide	
1.2. Rifampicine	3
1.3. Pyrazinamide	3
1.4. Streptomycine	3
1.5. Ethambutol	3
2. Les médicaments de réserve	4
2.1. Aminoglucosides et apparentés (Kanamycine, Amikacine, Capréo	mycine)
	4
2.2. Thionamides (Ethionamide, Prothionamide)	4
2.3. Fluoroquinolones (Ofloxacine, Ciprofloxacine)	4
2.4. Cyclosérine	
2.5. Acide para-aminosalicylique (PAS)	5
2.6. Thiacétazone	5
3. Principes présidant l'administration des antituberculeux	5
4. Les traitements adiuvants	

## Les médicaments anti-tuberculeux

#### **Objectifs pédagogiques:**

- Mode d'action, pharmacodynamique, pharmacocinétique, toxicité
- Intérêt de l'association des antibiotiques à action intra- et extracellulaire
- Les médicaments de réserve

## 1. Les médicaments essentiels

- Au nombre de 5 : Isoniazide (H), Rifampicine (R), Streptomycine (S), Pyrazinamide (Z), Ethambutol (E)
- Toujours prescrits en association : aucun ne peut à lui seul détruire tous les bacilles d'une tuberculose active
- **H, R, Z**: bactéricides, stérilisants, capable de prévenir l'émergence de résistant quand ils sont associés
- H, R: les plus puissants, hautement bactéricides et stérilisants
- **S**: très active sur les bacilles extra-cellulaires (multiplication rapide)
- Z : actif sur les intra-cellulaires (multiplication lente) ⇒ activité stérilisante importante
- E : bactériostatique, prévient l'émergence de résistants quand associé à H et R
- Associations en proportion fixes : facilite l'administration, évite une monothérapie accidentelle ou une posologie incorrecte

Médicaments essentiels	Abréviation	Posologie quotidienne (mg/kg)	Voie d'administration
Rifampicine	R	10 (8-12)	Orale
Isoniazide	Н	5 (4-6)	Orale
Pyrazinamide	Z	25 (20-30)	Orale
Ethambutol	E	15 (15-20)	Orale
Streptomycine	S	15 (12-18)	Injectable

Association fixe	Dosage par comprimé (mg)			
ASSOCIACION NXE	Adulte	Enfant		
HR	75 - 150	30 - 30		
HRZ	75 - 150 - 400	30 - 60 - 150		
HRE	75 - 150 - 275	-		
HRZE	75 - 150 - 400 - 275	-		

	Rif	ampicine	Isoniazide	Pyrazinamide	Ethambutol	Streptomycine
Action	- In - In poly - In	actéricide tracellulaire hibe l'ARN ymérase ducteur tymatique	- Bactéricide - Paroi bactérienne - Inhibe la synthèse de la paroi	- Bactéricide - Bacilles intracellulaires (à multiplication lente - Mode d'action inconnu	- Bactériostatique - Paroi bactérienne - Inhibe l'incorporation moléculaire à la paroi et inhibe l'action de l'ARN	- Bactéricide - Bacilles extracellulaires (à multiplication rapide) - Inhibe la synthèse protéique par fixation sur le ribosome
Voie	Per	-0S	Per-os	Per-os	Per-os (mais résorption diminuée)	IV ou IM (résorption orale très diminuée)
Cinétique	dar (SN épa car pro	usion, sauf is les lipides	Bonne diffusion, pic en 1 à 5h	Bonne diffusion, pas de liaison aux protéines plasmatiques	Bonne diffusion, pic en 2 à 4h	Bonne diffusion
<b>Élimination</b> Biliaire		Rénale active Biliaire	100% rénale	80% rénale active	80% urinaire 20% digestive	
Isoniazide		- Bactéricide précoce sur toutes les populations bacillaires - Métabolisme hépatique (acétylation)				
Rifampicine	- Bactéricide précoce sur toutes les populations bacillaires - Métabolisme hépatique, élimination biliaire sous forme libre (active, cycle entéro-biliaire) et désacétylée (inactive) - Puissant inducteur enzymatique					
Pyrazinami	de	- Bactéricide sur les BK intra-macrophagique (favorisé par l'acidité cytoplasmique) - Elimination rénale				
	treptomycine - Bactéricide sur les BK extracellulaires en multiplication					
Ethambutol	thambutol - Bactériostatique utilisant comme complément à R et H					

#### 1.1. Isoniazide

- Actif sur toutes les populations bacillaires ⇒ il est au premier rang dans la prévention des résistances et contribue à la stérilisation des lésions
- Absorption digestif puis métabolisations au niveau hépatique par une acétyl-transférase :
  - Il existe des patients acétyleurs lents et rapides
  - Mais ce phénotype d'acétylation n'a pas de signification pronostic quand la prise est quotidienne (la dose est toujours suffisante)
  - CS = 2,5 μg/ml (acétyleurs lents) 0,8 μg/ml (acétyleurs rapides) à H3; CS/CMI =

100 à 50

#### 1.2. Rifampicine

- Actif sur toutes les populations bacillaires (idem Isoniazide, et contribue au raccourcissement de la durée du traitement)
- Absorption intestinale, métabolisme hépatique, élimination biliaire sous 2 formes :
  - Active, qui sera ré-absorbée (cycle entéro-hépatique ⇒ remonte les taux sériques)
  - Désacétylée
- Puissant inducteur enzymatique :
  - o Induit son propre métabolisme, ainsi que des médicaments associés (INH, PZA)
  - Et celui d'autres médicaments : contraceptifs oraux, neuroleptiques, antirétroviraux inhibiteurs de la protéase ...
- CS =  $10 \mu g/ml \ a$  H3; CMI =  $0.15 \mu g/ml$ ; CS/CMI = 75

## 1.3. Pyrazinamide

- Actif sur les bacilles intra-cellulaires (macrophages) ⇒ activité essentielle lors des premières semaines de traitement
- Activité stérilisante maximale en association avec R et H
- Activité favorisée par l'acidité cytoplasmique
- CS = 40  $\mu$ g/ml à H3 ; CMI = 5  $\mu$ g/ml ; CS/CMI = 3 à 10 (selon la dose)

#### 1.4. Streptomycine

- Actif sur les bacilles extra-cellulaires en multiplication active ⇒ donc sur les BK des cavernes, riches en O<sub>2</sub>
- $CS = 30 \mu g/ml \ a$  H3;  $CMI = 1 \mu g/ml$ ; CS/CMI = 30

#### 1.5. Ethambutol

- Actif sur les bacilles des lésions excavés
- Essentiellement bactériostatique, mais aussi bactéricide
- Peut remplacer la streptomycine, en association avec R et H à la phase initiale (adopté en Algérie depuis 2001)
- CS/CMI = 2 à 3

## 2. Les médicaments de réserve

- Généralement moins actifs et plus toxiques
- Réservés aux cas chroniques (échecs ou rechutes d'un traitement de 2e ligne), qui sont souvent des cas bacilles multi-résistants (ou présumé tels)
- Ne sont prescrits que sous contrôle d'un pneumo-phtisiologue hospitalo-universitaire

Médicament de réserve	Abréviation	Posologie quotidienne (mg/kg)	Voie d'administration
Ethionamide	ET	15 (10-20)	Orale
Ofloxacine	0	10 (8-12)	Orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Injectable
Cyclosérine	С	15 (10-15)	Orale

## 2.1. Aminoglucosides et apparentés (Kanamycine, Amikacine, Capréomycine)

- Actif sur les bacilles en multiplication (bactéricide)
- Résistance croisée entre Kanamycine et Amikacine ; cette double résistance induit une résistance à la Streptomycine, mais l'inverse n'est pas vrai (les résistants à la Streptomycine restent sensible à la Kanamycine et à l'Amikacine)
- Les résistants aux 3 drogues précédentes restent sensibles à la Capréomycine
- CS/CMI = 5 à 10

#### 2.2. Thionamides (Ethionamide, Prothionamide)

- Même substance active
- Résistance croisée
- Bactéricides
- CS/CMI = 4 à 8

### 2.3. Fluoroquinolones (Ofloxacine, Ciprofloxacine)

- Faiblement bactéricide
- Résistance croisée
- CS/CMI = 5 à 7,5

### 2.4. Cyclosérine

- Bactériostatique
- CS/CMI = 2 à 4

#### 2.5. Acide para-aminosalicylique (PAS)

- Bactériostatique
- CS/CMI = 100

#### 2.6. Thiacétazone

- Bactériostatique
- CS/CMI = 10 à 15

# 3. Principes présidant l'administration des antituberculeux

#### 1. Prévention de l'émergence de souches résistantes :

- 3 à 5 médicaments simultanément
- Ne pas ajouter/retirer de drogues en cours de traitement pour éviter les résistances en cascade

#### 2. Facilité d'administration :

- Mauvaise observance et difficulté d'ajustement des doses = FDR d'échec du traitement
- Solution = formes combinées à doses fixes. Avantages :
  - Prévention de la monothérapie (accidentelle?) et donc de la résistance
  - Simplicité : prise, prescription, gestion de stock
  - Meilleur coût
- Une seule prise quotidienne, régulière
- Vérifier activement l'observance
- 3. Raccourcissement de la durée du traitement

## 4. Les traitements adjuvants

#### 1. Corticothérapie:

Orale, 0,5 mg/kg/j d'équivalent prednisone

- Associé à la chimiothérapie, pendant 3 à 6 semaines
- Indiqué pour les localisations extra-pulmonaires, pauci-bacillaires mais très inflammatoires (méningite, pleurésie, ascite, péricardite, primo-infection avec opacité segmentaire ou lobaire, adénopathie volumineuse pseudolymphomateuse tuberculeuse prouvée)

#### 2. Ponctions ganglionnaire:

- Adénite ou abcès froid sous-cutanée
- Suivi d'injection de streptomycine in situ

#### 3. Ponctions pleurales/d'ascite évacuatrices :

- Itératives
- Associées à une kinésithérapie respiratoire précoce
- 4. **Chirurgie :** à visée fonctionnelle ou esthétique
  - Abcès froid, adénopathies persistante après traitement complet, tuberculose ostéo-articulaire, urogénitale
  - Exceptionnellement : exérèse chirurgicale d'une TBK MDR localisée
- Résumé basé sur le Guide Algérien de la Lutte Antituberculeuse (édition 2011)