

Université de Batna 2
Faculté de médecine
Département de médecine
Module de pharmacologie

LES ANTITUBERCULEUX (1)

Dr. ACHACHI.N

Année universitaire : 2019 - 2020

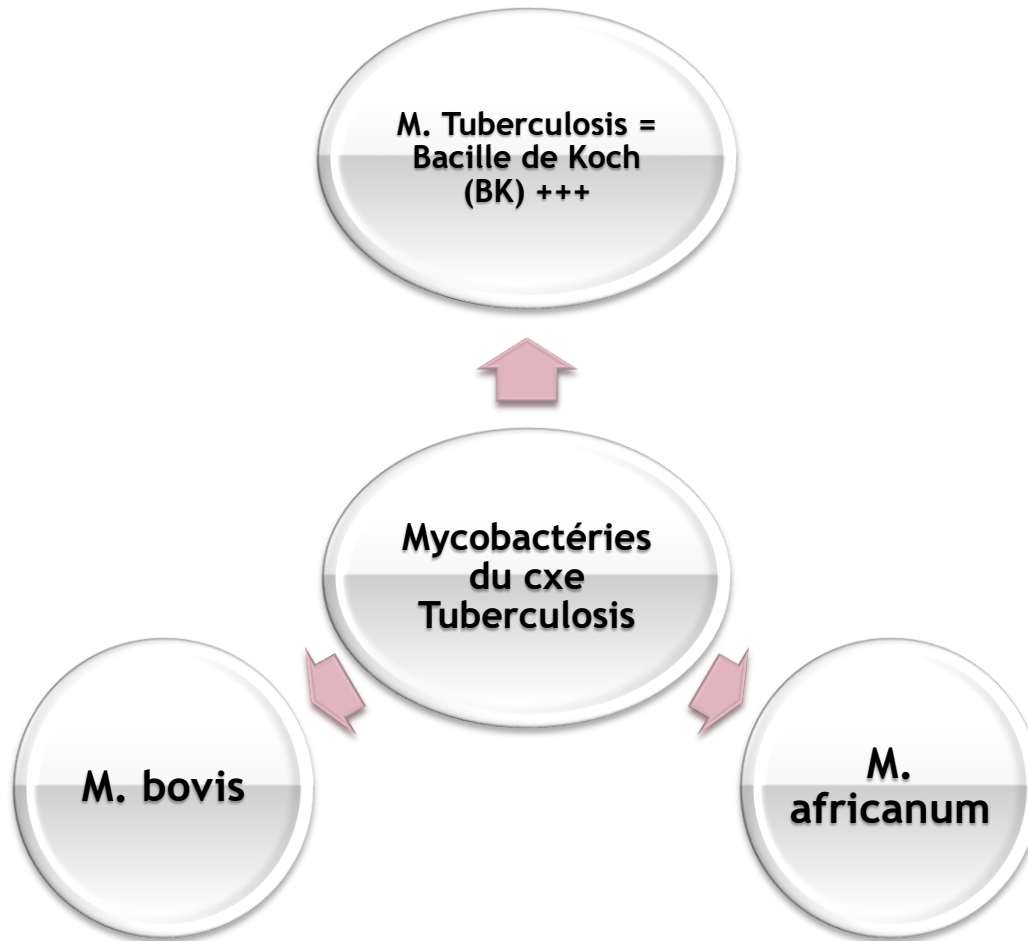
PLAN

- Introduction
- Généralités sur l'agent infectieux « BK »
- Généralités : la tuberculose
- **Les médicaments anti-TB**
 - Classification
 - Médicaments de 1ere ligne
 - Médicaments de 2eme ligne
- Conduite d'un traitement anti-TB
- Conclusion

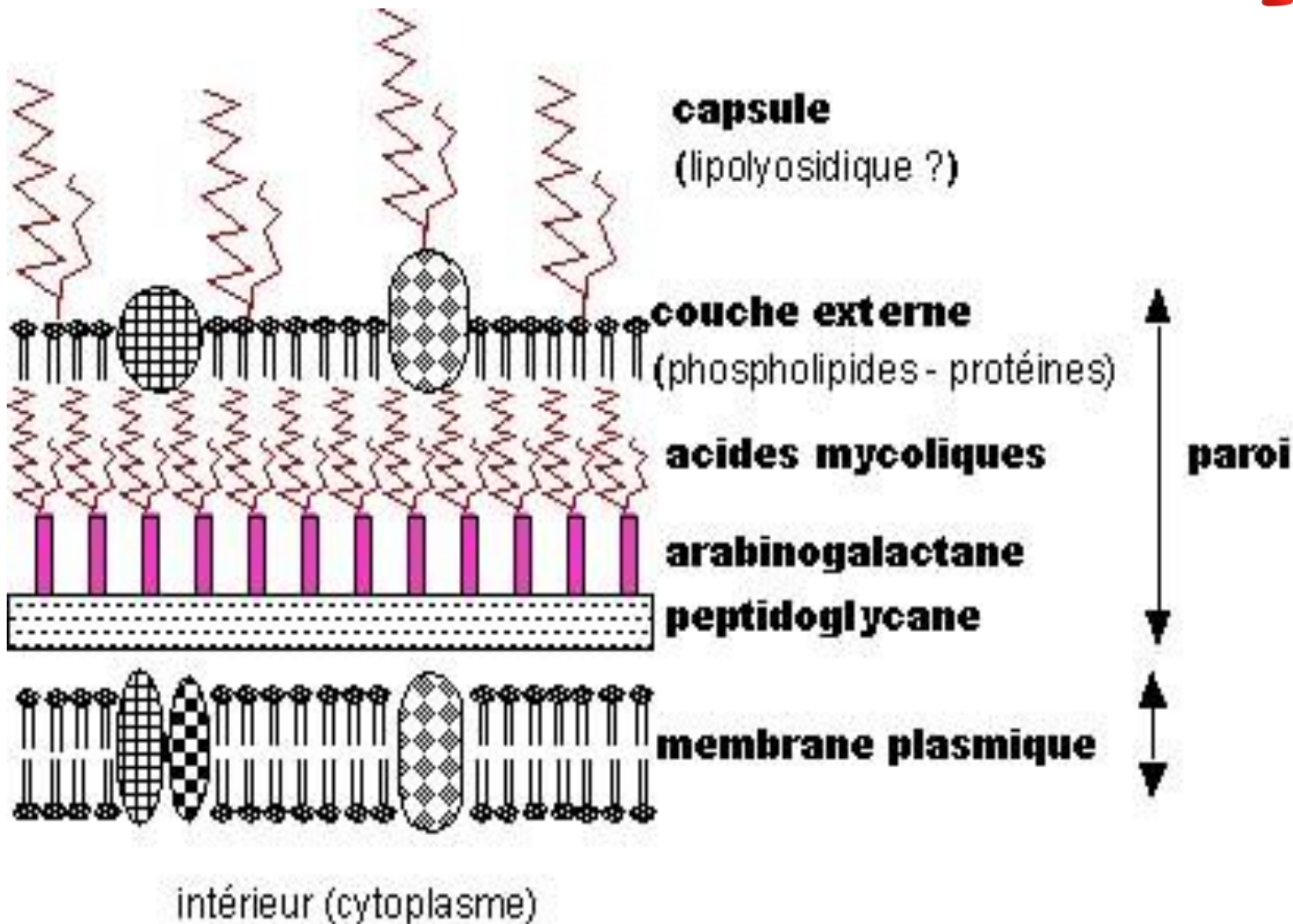
INTRODUCTION

- La tuberculeuse : maladie infectieuse due aux mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis* «BK»+++).
- Problème de santé majeur ds le monde (OMS : ≈ 8 millions de personnes atteints / an et 2 millions de décès).
- Actuellement en recrudescence dans les pays développés, mais surtout dans ceux en voie de développement, en raison d'une prévalence accrue chez les malades atteints par le VIH et vivants dans des conditions précaires.

GÉNÉRALITÉS SUR L'AGENT INFECTIEUX « BK »



GÉNÉRALITÉS SUR L'AGENT INFECTIEUX « BK »



GÉNÉRALITÉS : LA TUBERCULOSE

- Infection bactérienne chronique nécrosante.
- Elle peut toucher différents organes : TB pulmonaire, ganglionnaire, osseuse, articulaire, méningée...
- Seule les TBs respiratoires (laryngée, bronchique, et pulmonaire) et pleurale sont contagieuses.

Histoire naturelle de la TB

La contamination

La TB infection

La TB maladie



GÉNÉRALITÉS : LA TUBERCULOSE

Primo-infection = TB infection = ITL

- Foyer I (multiplication dans les MØ), foyers II (dissémination): asymptomatique
- 2-10 sem: immunité cellulaire => intradermoréaction à la tuberculine (+); nécrose caséuse.
- 90% guérison total mais qlqs bacilles restent quiescents pdt des mois ou des années.

Tuberculose active = TB maladie

- Multiplication du BK (10%).
- Cause: diminution de l'immunité exp : VIH.
- La moitié des cas apparaissent dans l'année qui suit l'infection.
- Le dgc repose sur :
 - - l'altération de l'état générale : amaigrissement, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes.
 - - Les signes cliniques respiratoires (+ 2 sem) : toux, dyspnée, hémoptysie
 - - Les signes radiologiques +/-, prélèvements histologiques, et prélèvements bactériologiques (bacilles acido-alcool-résistants BAAR dans les expectorations, et/ou le liquide bronchoalvéolaire).



GÉNÉRALITÉS : LA TUBERCULOSE

Le risque de développer 1^e TB active dépend :

- Âge: jeune enfant < 5 ans et adulte > 60 ans.
- Association d'autres maladies: SIDA clinique, infection / VIH, diabète, Kc.
- Malnutrition.
- Grossesse.
- Subce toxiques et mdts: alcool, tabac, corticoïde, Immuno-supp...

La charge bacillaire: dépend de

- Proximité et contagiosité du patient-source.
- Durée d'exposition.



GÉNÉRALITÉS : LA TUBERCULOSE

Individu(s)
contagieux

BK
contamination
aérienne

individu(s)
contact(s)

Tuberculose
infection

5%

Tuberculose
maladie

95%

Guérison
apparente
(bactéries
quiescentes)

Pulmonaire
active

Extra-
pulmonaire

IMD
Age < 4ans
Qtité importante
de BK

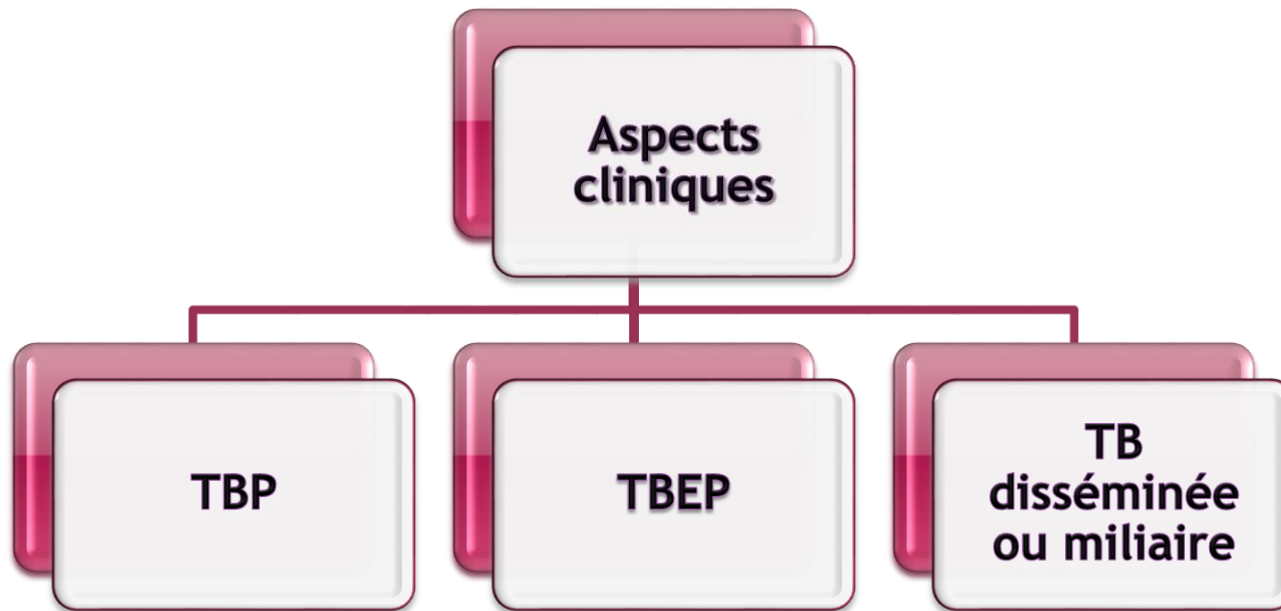
5%

Individus
contagieux

Tuberculose
maladie



GÉNÉRALITÉS : LA TUBERCULOSE



Ganglionnaire,
osseuse,
articulaire,
méningée...





LES MÉDICAMENTS ANTI- TUBERCULEUX

CLASSIFICATION DES ANTITUBERCULEUX

Medts de première ligne

- Isoniazide (INH = H)
- Rifampicine (RMP = R)
- Ethambutol (EMB = E)
- Pyrazinamide (PZA = Z)
- Streptomycine (SM)

- **Efficacité et toxicité acceptable**

Medts de deuxième ligne

- Ethionamide
- Capréomycine
- Cyclosérine
- Ac para-aminosalicylique PAS
- **Aminosides** : kanamycine et amikacine
- **Fluoroquinolones** : spar-, cipro-, lévo-, et ofloxacine
- Rifabutine
- Rifapentine
- **Macrolides** : clarithro- et azithromycine

- **Résistance aux 1ers**
- **Intolérance**

RÉSISTANCE DU BK

- ⊙ Rce acquise : chromosomique.
- ⊙ La plupart du temps, elle est acquise lors du trt (mal suivi ou mal prescrit).
- ⊙ Taux élevé de mutants résistants présents dans les populations bacillaires normales.
- ⊙ Il faut tenir compte :
 - Le Nbre total de BK au sein d'une lésion.
 - L'activité bactérienne de l'ATB.
 - La proportion de mutants résistants au sein d'une population de BK

PRINCIPE DU TRAITEMENT ANTI-TB

Nécessité d'associer +++ antituberculeux

- Prévenir les résistances.
- Traiter la maladie.

Les régimes thérap sont appréciés selon les critères suivants :

- Négativer les crachats et rendre le patient non contagieux par la réduction de la pop de bacille à \times active.
- Réduire totalement les 3 populations de bacilles qui se multiplient.
- Prévenir le développement de résistances.
- Importance des effets II.

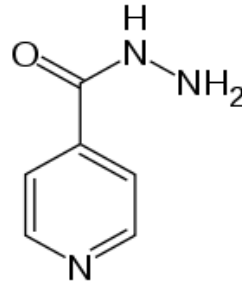
Aucun anti-TB n'agit sur les bacilles quiescents


LES ANTITUBERCULEUX DE 1ERE LIGNE

MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE

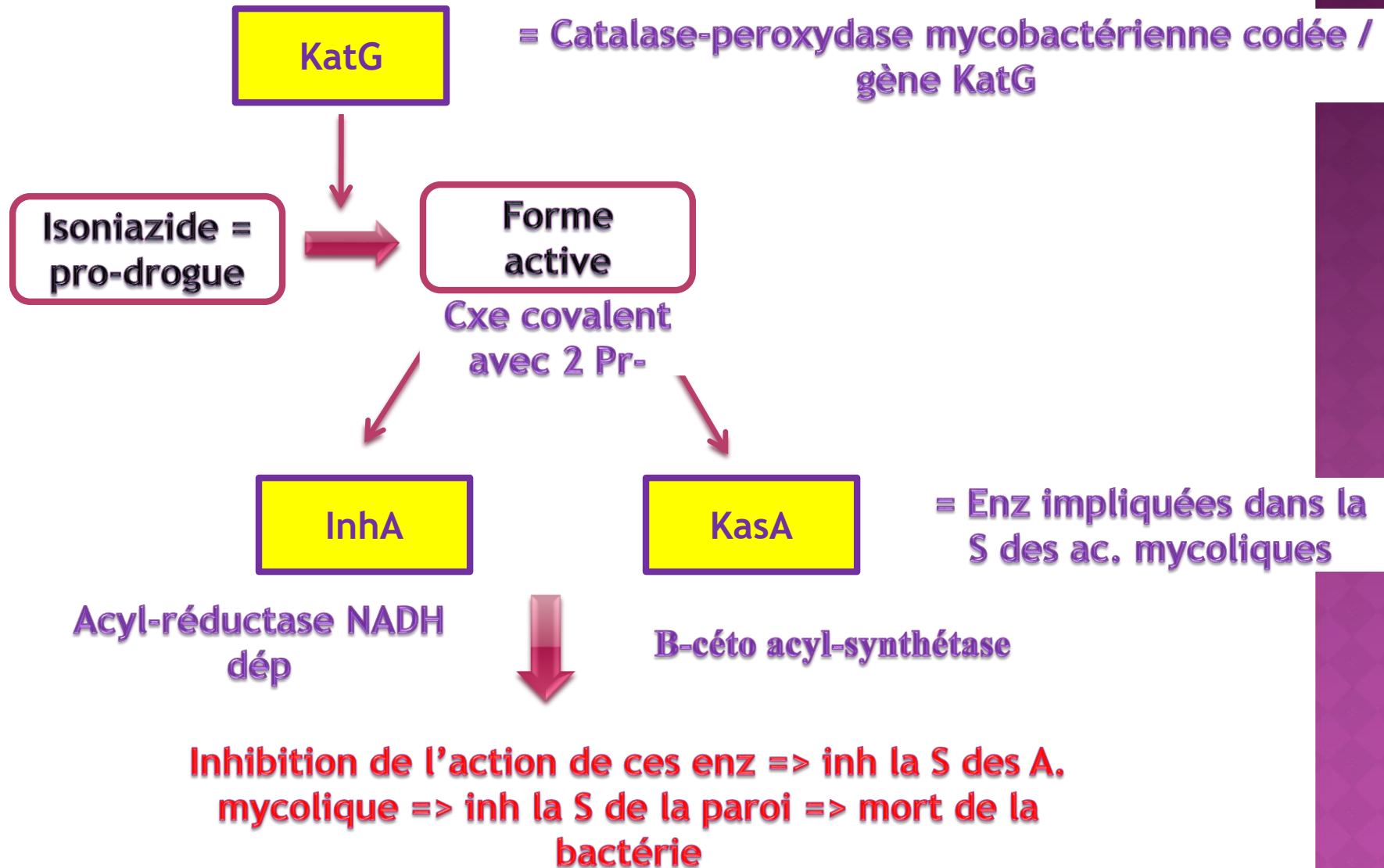
A. L'ISONIAZIDE (INH = H)

- Le Medt le + actif de la TB.
- Structure chimique proche à celle de la pyridoxine (vit B6).



- Action par inhibition de la synthèse des Ac mycoliques de la paroi des M. typiques. 
- Mécanismes de Rce : surexpression du gène inhA, mutation ou délétion du gène katG, surexpression du gène **ahpC**, et des mutation du gène kasA.

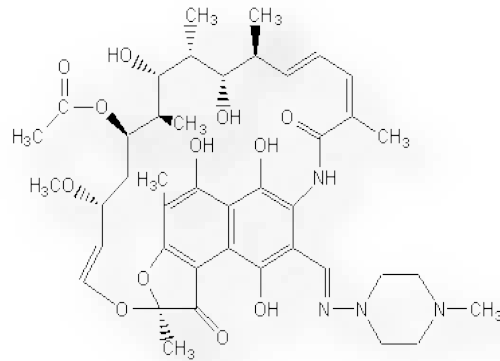
MÉCANISME D'ACTION DE L'ISONIAZIDE



MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE

B. LA RIFAMPICINE (RMP = R)

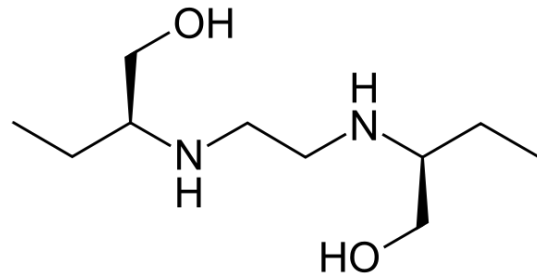
- Dérivé semi-synthétique de la rifamycine B.



- Se fixe à la σ / ω β de l'ARN polymérase ADN dép et inh la synthèse de l'ARN => suppression de l'initiation de la formation de la chaîne.
- **Mécanisme de Rce** : mutation sur le gène *rpoB*, codant pour la σ / ω β de l'ARN polymérase -- empêche la fixation de RMP.

MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE

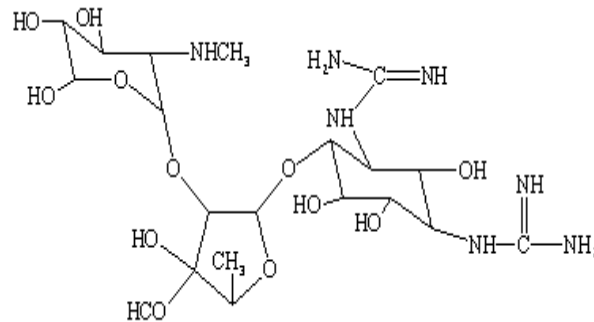
C. L'ETHAMBUTOL (EMB = E)



- Inhibe l'arabinosyl-transférase des mycobactéries impliquée dans la polymérisation de l'arabinogalactane.
- **Mécanisme de Rce** : mutation du gene embCAB codant pour l'arabinosyl-transférase.

MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE

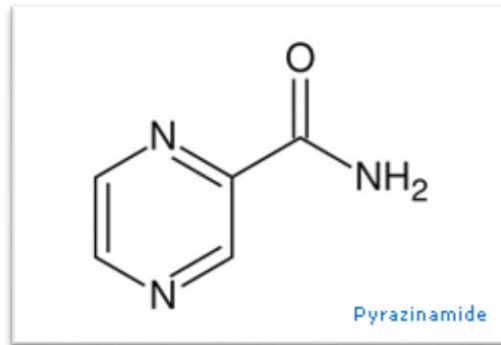
D. LA STREPTOMYCINE (SM = S)



- Aminoside : inhibe la synthèse protéique en se liant de façon réversible à la s/u 30S du ribosome.

MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE

E. LE PYRAZINAMIDE (PZA = Z)



- ◉ Pénètre dans les MØ et agit sur les mycobactéries résidant dans les lysosomes : converti en Ac pyrazinoïque (forme active) / la pyrazinamidase mycobactérienne.
- ◉ La cible et le mécanisme d'action ne sont pas connus.
- ◉ Mécanisme de Rce : mutation du gène *pncA* codant pour la pyrazinamidase mycobactérienne.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES ANTI-TB DE 1ERE LIGNE

ATB	Activité antibactérienne et spectre
Isoniazide	Bactéricide Agit sur les mycobactéries typiques intra et extracellulaires
Rifampicine	Bactéricide Agit sur les mycobactéries typiques intra et extracellulaires
Ethambutol	Bactériostatique Action élective sur les M. typiques humaines et bovines et atypiques
Streptomycine	Bactéricide
Pyrazinamide	Bactéricide sur les BK intracellulaires à croissance lente

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

	Absorption	Distribution	métabolisme	Élimination
Isoniazide	Rapide	Tous les liquides et tissus, LCR +	Foie N-acétyl-transférase	Urinaire 50-70% T1/2 : 1-6 h selon l'acétylation
Rifampicine	Bonne	La plupart des tissus, LCR +/- D. intracellulaire et cellules phagocytaires	Inducteur enz	Biliaire (75%) + CEH Fèces et urines (20%), salive, larmes tous colorés en rouge orangé T1/2 : 6 h (1 ^{er} j), 3-4 h (7 ^{ej})
Ethambutol	Bonne	Ne passe pas la BHE (sauf méninges enflammées)	Peu métabolisé (foie)	Urinaire s/f inchangée (50%), Fèces (20%) T1/2 : ≈ 4 h
Pyrazinamide	Bonne	Large , méninges inflammés	Hépatique Mtbte actif (Ac pyrazinoïque)	Rénale T1/2 : ≈ 10 h

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

ATB	Indications
Isoniazide	TB en association avec d'autres mdts Chimio prophylaxie anti-TB
Rifampicine	TB en association avec d'autres mdts Chimio prophylaxie anti-TB Brucellose (+ doxycycline), légionellose (+ l'érythro) Chimio prophylaxie de certains méningites
Ethambutol	TB en association avec d'autres mdts
Streptomycine	TB en association avec d'autres mdts Brucellose (+ tétracyclines), peste
Pyrazinamide	TB en association avec d'autres mdts

Anti-TB	Effets indésirables	Observation
Isoniazide	<p>Hépatotoxicité</p> <p>Toxicité neurologique : neuropathies périphériques, troubles psychiques, excitation, insomnies, euphorie, accès maniaques ou dépressifs, convulsions</p> <p>Troubles digestifs : nausées, vomissements</p> <p>Allergie : fièvre, éruption cutanée</p>	+fréquente : + RMP et/ou PZA, acétyleurs rapides + Vit B6
Rifampicine	<p>Hépatotoxicité</p> <p>Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées</p> <p>Troubles hématologiques : thrombocytopénie, leucopénie, éosinophilie</p> <p>Coloration orangée : urines, selles et sécrétions</p> <p>Réactions cutanées : flashes, démangeaisons</p>	+ INH, alcoolique, sujet âgé, dénutri, nourrisson +++
Éthambutol	Toxicité oculaire (névrite optique, baisse de l'acuité)	Lésions oculaires antérieurs, diabétiques, alcoolotabagiques +++
Pyrazinamide	<p>Hépatotoxicité</p> <p>Hyperuricémie, arthralgies (épaule, genoux, doigts)</p> <p>Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées</p>	+ INH
Streptomycine	Toxicité cochléo-vestibulaire	Insuffisance rénale, + Medts ototoxiques +++

CONTRE INDICATIONS

Anti-TB	CI
Isoniazide	HS Insuffisance hépatique sévère
Rifampicine	HS Porphyrie Certaines associations médicamenteuses
Éthambutol	Névrite optique préexistante
Pyrazinamide	HS Grossesse et allaitement Insuffisancerénale, hépatique sévère Porphyrie Hyperuricémie non contrôlée
Streptomycine	HS Myasthénie Grossesse et allaitement

Anti-TB	Type	Medts associé	Conséquence
Isoniazide	AD	Carbamazépine Disulfirame	↑ des []p de carbamazépine / inh de son métabolisme hépatique Troubles du comportement et de la coordination
Rifampicine	CI	Antiprotéases Praziquantel Télaprévir Voriconazole	↓ des []p du medts associé (risque d'inefficacité)
	AD	Aprépitant Atorvastatine Dronidarone Bocéprévir Oestro-progestatifs et progestatifs contraceptifs Fentanyl Antifongiques : flu, itra, kéto, et posaconazole Inhibiteurs des tyrosine kinases (AC) Miansérine, Sertarine Midazolam Simvastatine Télithromycine	↓ des []p du medts associé (risque d'inefficacité) Utiliser une autre méthodes contraceptif de type mécanique
Éthambutol	UP	Topiques gastro-intestinaux ([2h])	
Streptomycine	AD	Polymixine B, Colistine Toxine botulique	Addition des effets néphrotoxiques ↑des effets de la toxine

ATB	Spécialités	Voies d'administration	Posologie moy/j
Isoniazide	Rimifon® Isoniazide® DZ	VO/IV (hôpital)	A.5 mg/Kg/j DM = 300mg/j 1 ^e prise/j
Rifampicine	Rifabiotic® Rifadine®	VO/(IV: pas en Algérie)	A.10mg/Kg/j 1 ^e prise/j
Ethambutol (hôpital)	Tibetam®		
Pyrazinamide	Pirazinamide®	VO	A.30mg/Kg/j (DM = 2g/j)
Streptomycine	Streptomycine®	IM stricte	A.15 mg/Kg/j (DM = 1 g/j)
INH + RMP	Rifinah®	VO	150mg H+400mg R
INH + EMB	Dexambutol-INH	VO	150mgH+400mgE
INH + RMP + PZA	Rifater®	VO	50mg+ 120mg+300mg