

---

# Les médicaments anti-tuberculeux

---

*Dr. L BELAID*  
*Faculté de médecine*  
4<sup>ème</sup> Année  
**Avril 2020**

# Introduction 1

---

- La tuberculose est une maladie infectieuse d'origine microbienne.
- Elle est curable grâce à une chimiothérapie efficace et appropriée
- La chimiothérapie anti-tuberculeuse fait appel aux propriétés bactéricides ou bactériostatiques de médicaments actifs contre le bacille responsable de la tuberculose humaine.
- Le seul traitement logique et efficace de la maladie tuberculeuse quelque soit la localisation et l'étendue des lésions, car il agit directement sur le bacille en le tuant ou en inhibant sa multiplication.

# Introduction 2

---

- **Sur le plan individuel:**
  - La chimiothérapie anti-tuberculeuse supprime ou atténue les souffrances physiques (parfois morales) engendrées par la maladie et soulage les besoins ressentis par les patients;
  - Elle a transformé le profil évolutif et la gravité de la TB en diminuant complications et taux de mortalité.
- **Sur le plan collectif:**
  - La chimiothérapie anti-tuberculeuse est l'acte majeur de prévention des sujets sains → Par la stérilisation des sources de contamination qu'elle entraîne, elle brise la chaîne de transmission des BK et réduit le risque d'infection et de progression de la maladie dans la collectivité.

# Historique

---

- **Streptomycine ( Waksman, 1944):** 1<sup>er</sup> médicament actif contre le BK.
- **Étapes de la thérapeutique médicale de la tuberculose:**
  - **jusqu'en 1947:** collapsothérapie, repos, isolement des tuberculeux contagieux.
  - **1947-1955:** collapsothérapie + ATB anti-TB en poursuivant repos et cures sanatoriales.
  - **1955-1965:** progrès dans l'utilisation des médicaments anti-TB, mais l'absence de sécurité bactériologique suffisante a motivé l'association médico-chirurgicale.
  - **Après 1965:** la sécurité bactériologique contemporaine de la découverte de la rifampicine( 1964) a permis d'envisager un traitement purement médical de la tuberculose.

# Rappel bactériologique: le bacille de Koch

---

- Bactérie exigeante, dotée de plusieurs pouvoirs:
  - 1- **Bacille acido-alcool-résistant (BAAR)**= coloration de Ziehl Nelsen
  - 2- Rapidement **détruit** par les ultraviolets
  - 3- Se multiplie sur milieu spécifique Lowenstein Jensen
  - 4- **Aérobic strict** : lésions fermées / lésions excavées  
(multiplication active et mutants résistants)
  - 5- **Croissance lente**: meilleurs conditions(O<sub>2</sub>, PH) se multiplie toutes les 20 heures.
  - 6- Existence de 02 groupes de bacilles:**intracellulaire et extracellulaire**

# Étude analytique

---

- Une douzaine de drogues anti- TB sont susceptibles d'être utilisées en pratique courante.
- Six d'entre elles sont classées dans la liste des médicaments essentiels par l'OMS. ( en fonction des critères tels que: efficacité, innocuité, disponibilité, coût, acceptabilité,...) → régimes de base ou de retraitement efficaces pouvant être utilisés par tous les pays quelque soit leur situation épidémiologique, l'importance des structures sanitaires et du budget.
- Les 06 autres drogues ne constituent que des Médicaments de réserve ou de dernier recours à n'utiliser qu'en cas d'échec de régime de base ou de retraitement.

# Les médicaments essentiels

---

- Isoniazide: INH (H)
- Rifampycine: RMP (R)
- Streptomycyne: S
- Pyrazinamide: Z
- Ethambutol: E

# Isoniazide 1

Dès 1952

## •Caractéristiques:

- Puissante activité bactéricide précoce → au 1<sup>er</sup> plan de la prévention de l'émergence de la résistance.
- Actif sur toutes les populations bacillaires des lésions tuberculeuses → contribue à la stérilisation des lésions.

## •Propriétés pharmacologiques:

- **Faible poids moléculaire + faible degré de fixation aux protéines circulantes:**

→ diffusion rapide dans tous les organes ( épanchement des séreuses +++, placenta, lait maternel) et même dans les macrophages pour inhiber la multiplication des bacilles intracellulaires.

-**Mode d'action:** inhibe la synthèse de l'acide nicotique (cire de la paroi cellulaire) → altère la membrane du BK.

# Isoniazide 2

## Pharmacocinétique:

- Très bonne absorption par la muqueuse intestinale (biodisponibilité per os à 90% de la dose orale prise à jeûn)
- Pic sérique : 1h30
- Métabolisme: hépatique +++ par une réaction d'acétylation  
➔ l'INH est inactivée par l'Acetyl Transférase, enzyme dont la quantité produite est déterminée génétiquement (acétyleurs lents, acétyleurs rapides).
- Élimination: Urinaire +++, (accessoirement salive et selles) , 99% sous forme inactive ➔ si Ice rénale **Cas du malade non dialysé** (Clairance ml /mn Inférieure 10 ) : réduire la dose de moitié.

# Posologie:

---

- 5mg/kg/jour
- Seul: cp à 150 mg; cp à 300 mg et ampoule à 500 mg.
- Associé: Cp RH (75 INH)
  - Cp RHZ (75 mg INH)
  - Cp RHZE (75 mg INH) RHZE

# Effets secondaires mineurs

---

- **Troubles digestifs mineurs:** anorexie, nausées, vomissements.
- **Troubles bénins d'origine centrale:** vertiges, céphalées, insomnie, euphorie, boulimie

**REQ:** L'INH peut entraîner une déficience en **pyridoxine** → neuropathies périphériques (troubles sensitifs, paresthésies, anesthésie périphérique, analgésie), particulièrement chez les malades sous alimentés ou carencés en pyridoxine (femmes enceintes, sujet âgé, éthylique, diabétique, ...)

# Effets secondaires majeurs:

- **Réaction d'hypersensibilité généralisée:** éruption cutanée érythémato-prurigineuse, urticarienne ou scarlatiniforme surtout de la face et des membres, parfois généralisée, parfois œdème de la face ou œdème laryngé.
- **Accidents hépatiques (hépatotoxicité): association INH-RMP+++ ,lésion hépatique sous jacente** ( cirrhose, hépatite infectieuse ou toxique)  
**Clinique:** prodromes, anorexie, nausées, vomissements, arthralgies précèdent l'apparition d'un ictère franc  
**Biologie:** Signes de Cholestase + Cytolyse ( BRB, TGO et TGP élevés 2 à 4 X la normale)
- **Accidents neurologiques:** par le même mécanisme « déficit en pyridoxine »; ➔ névrite optique; psychose toxique et convulsions généralisées ( surtout surdosage accidentel voire coma et dépression respiratoire)

# Conduite à tenir en cas d'accidents majeurs: arrêt total et immédiat

---

1. **Si hypersensibilité cutanée:** tenter une désensibilisation progressive ( PNLAT)
2. **Si accident hépatique:** après régression, réintroduction progressive à la dose de 4 mg/kg/jour
3. **Si accident neurologique:** forte dose de pyridoxine
4. **Si intolérance majeure irrémédiable:** arrêt définitif et modification du schéma thérapeutique
5. **Si surdosage:** faire vomir le malade, lavage gastrique en administrant de fortes doses de pyridoxines, hémodialyse

# Interactions médicamenteuses

---

- Augmentation de la concentration plasmatique de la phénitoïne et carbamazépine en inhibant leur métabolisme hépatique
- L'hydroxide d'aluminium empêche l'absorption de l'INH.

# Rifampicine ( rmp-R)

Dernier né des antituberculeux 1964

- **Caractéristiques:**

- Puissant antituberculeux, bactéricide rapide »: il commence à tuer à partir de la 15<sup>ème</sup> minute!! »
- Actif sur les BK intra et extra cellulaires ( toutes les populations bacillaires)
- Agit aussi bien sur la prévention de la résistance que sur la stérilisation des lésions +++
- Possède une activité immunologique antigénique, entraînant la production d'Anti corps Anti-R ( Trt intermittent +++)

- **Propriétés pharmacologiques:**

- **Mode d'action:** inhibe la synthèse de l'acide ribonucleique bactérien ( actif sur la population bacillaire en multiplication et également sur les bacilles à métabolisme ralenti)

# Pharmacocinétique 1

- **Médicament liposoluble**: après administration orale « à jour, à dose thérapeutique » → résorption complète au niveau de l'intestin.
- **Se fixe fortement aux protéines plasmatiques** surtout l'albumine et les lipoprotéines.
- **Pic sérique**: en 3 heures
- **Demi-vie plasmaticque** : 03-06 heures en début du traitement, puis diminution à 02-03 heures après quelques semaines par augmentation de l'excrétion biliaire « la demi vie se stabilise après 03 semaines du traitement »
- **Très bonne diffusion** dans tout l'organisme: poumon, plèvre, méninges inflammées
- **Passe bien la barrière placentaire**: retrouvé dans le lait maternel.

# Pharmacocinétique2

- **Métabolisme:** essentiellement hépatique
  - ➔ partiellement transformée en désacetyl-R par une enzyme microsomiale hépatique ( la Rifampicine non transformée et le désacetyl R sont excrétées par la bile).
  - ➔ La R non transformée subit partiellement le cycle entéro-hépatique ++ ( ce qui explique la demi vie relativement longue)
- **Élimination:**
  - **La désacetyl R est surtout éliminée dans les selles ( 70%-80%)**
  - (20 à 30%) éliminée dans les urines sous forme non transformée et désacétylée, « ce qui explique la coloration rouge des urines »
  - Aucun ajustement thérapeutique n'est indiqué en cas d'IR (Cl Créat > 15 ml/min)
  - **Si insuffisance hépatique:** réduire les doses à moins de 08 mg/kg.
  - **Contre indiquée si obstruction des voies biliaires+++**

# Présentation- Posologie:

---

## - Présentation:

### ➤ Seule:

- Sous forme de **gélules ou comprimés** dosés à 150 mg; 300 mg
- Sirop à usage pédiatrique 2%:100 mg/5ml
- **Solution injectable** par IV: Amp 300 mg/Amp 600 mg

### ➤ Associé:

- RH (150mg + 75mg)
- RHZ (150 mg + 75mg + 400mg)
- RHZE (150mg + 75mg + 400mg + 275mg)

# Effets secondaires mineurs:

---

- **Troubles digestifs:** nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales
  - ➔ prise au cours des repas, trt symptomatique
- **Coloration rouge** des urines, larmes:
  - ➔ informer le malade

# Effets secondaires majeurs

- **Réactions cutanées et d'hypersensibilité généralisée:** IDEM que l'INH
- **Hépatotoxicité:** hépatite médicamenteuse surtout lors d'association avec INH .
- **Accidents sanguins:**
  - anémie hémolytique aiguë (Accident grave, surtout en administration intermittente);
  - purpura thrombo-cyto-pénique (trait intermittent)
    - ➔ arrêt brutal et définitif
    - ➔ si réintroduction accidentelle du médicament: risque d'hémorragie fatale.
- **Accidents rénaux:** anurie brutale par IRA (tubulo-néphrite toxique) ➔ arrêt total et définitif
- **Si surdosage:** risque de dépression du SNC ➔ Lavage gastrique.

# Interactions médicamenteuses:

- Essentiellement liées à l'effet inducteur enzymatique de la **RMP**

Catégorie de Médicament	Effet de la Rifampicine	Mesures à prendre
Contraceptifs oraux	Perte de l'effet contraceptif	Changer de méthode
Glycosides cardiotoniques	↓ du taux sériques	Ajuster poso après dosage sanguin
Anticoagulants	↓ du taux sériques: thrombose	Ajuster poso-surveillance INR/TP
Corticoïdes	↓ du taux sériques	Augmenter Poso
Hypoglycémiants oraux	↓ du taux sériques	instaurer une insulinothérapie
Morphine	↓ du taux sériques	
Phénobarbital	↓ du taux sériques Rifa	

# Pyrazinamide

## Caractéristiques

---

- Analogue de synthèse du nicotinamide;
- Structure chimique proche de l'INH.
- Activité bactéricide sur les BK intra macrophagique
  - ➔ très bonne activité stérilisante
  - ➔ maximale si associé à la R et à l'INH en début de Trt.

# Propriétés pharmacologiques 1

---

- **Absorption totale** au niveau de l'intestin
- **Liaison** quasi-nulle aux protéines plasmatiques
- **Pic sérique: 02 heures**
- **½ vie plasmatique** allongée: 10 H
- **Diffusion** rapide dans tout l'organisme, même les méninges.
- **Métabolisme: hépatique**
- **Actif en PH acide**
  - ➔ Puissante activité stérilisante intracellulaire
  - ➔ Test de sensibilité rendu délicat: milieu acide pour que le Z agisse et milieu basique pour que le BK se développe.

# Propriétés pharmacologiques 2

---

- **Élimination:** essentiellement par le rein ( ce qui explique la réduction de posologie en cas d'Ice rénale) dont 40 % sous forme d'acide parazynoïque qui inhibe la sécrétion tubulaire de l'acide urique → augmentation du taux plasmatique d'acide urique
- si insuffisance rénale **Cas du malade non dialysé** (Clairance ml /mn Inférieure 10 ) : réduire la dose de moitié.

# Présentation / Posologie

---

- Présentation:
  - Comprimé blanc à 400 mg
  - Combiné: RHZ (400 mg de Z)  
RHZE( 400 mg Z)
- Posologie: 25 mg/kg/jour

# Effets secondaires

---

## Effets secondaires mineurs:

- **Troubles digestifs:** → Trt symptomatique
- **Arthralgies des petites et grosses articulations**, accompagnées parfois de raideur, d'œdème ou de sensibilité musculaire → Aspirine: 1-2 gr/jour.
- **Élévation habituelle d'acide urique** souvent asymptomatique.

## Effets secondaires majeurs:

- **Hypersensibilité généralisée:**
- **Accident hépatique:** hépato-toxicité
- **Si surdosage:** risque d'hépatite aiguë et d'hyper uricémie grave.

# Streptomycine

## Caractéristiques

---

- Premier antituberculeux efficace connu
- Antibiotique de la famille des aminosides, extrait à partir d'un champignon: Streptomyces Grisei.
- Drogue bactéricide, joue surtout un rôle dans la prévention de sélection de mutants résistants en début de traitement.

# Propriétés pharmacologiques

---

- **Mode d'action:** inhibition synthèse des protéines ribosomales du BK
- **20 à 80 fois plus active** dans un environnement alcalin ( $\text{pH}=8$ ) que dans un milieu acide
  - ➔ Aucune activité sur les BK intra macrophagiques ( $\frac{1}{2}$  **acide**).
  - ➔ Action extra cellulaire exclusive
  - ➔ Administrée par voie parentérale pour shunter l'acidité gastrique
- **Moins active** dans un environnement anaérobie ➔ efficacité moindre dans les lésions caséuses solides ou dans les ganglions tuberculeux que dans les cavernes.

# Pharmacocinétique

---

- **Après injection IM;** elle diffuse rapidement dans le compartiment extracellulaire de la plupart des tissus, sauf le LCR car elle traverse mal la barrière méningée.
- **Pic sérique:** atteint à la 3<sup>ème</sup> heure
- **Demi vie plasmatique:** 02-03 heures, allongé en cas d'IR, Nné, sujet âgé.
- **Métabolisme:** partiellement transformé par le foie en métabolites inactifs.
- **Élimination:** essentiellement éliminé par le rein sous forme inchangé, très accessoirement par la bile.

# Présentation / Posologie

---

- **Présentation:**
  - Ampoule injectable: 01 gr
  - Poudre pour injection: contenant 01 gr ou 0.5 gr.
- **Posologie: 15 mg/kg/jour**

# Effets secondaires

## Effets secondaires mineurs

---

- Sensation de striction ou d'engourdissement péribuccale ou de toute la face parfois vertiges ( qlq minutes après injection);
- Liés à un effet d'inhibition neuromusculaire → CAT:  
Diminuer les doses ( 0.75 ou 0.5 g/ jour).
- Nausées, vomissement: Traitement symptomatique.

# Effets secondaires majeurs

---

- **Hypersensibilité généralisée**
- **Toxicité sélective pour la 8<sup>ème</sup> paire crânienne:** atteinte cochléo-vestibulaire ( atteinte vestibulaire ( vertiges, bourdonnements, ataxie) plus précoce que cochléaire ( baisse progressive de l'audition)
  - ➔ arrêt immédiat et définitif
- **Toxicité rénale:** se manifestant par une albuminémie ou une cylindrurie voire anurie par tubulonéphrite toxique.
  - ➔ réduire la dose de moitié voire arrêt total et définitif si anurie.
- **Anémie hémolytique, aplasique, agranulocytose, thrombopénie, réactions lupoides** ➔ Arrêt total et définitif.
- **Si surdosage:** l'hémodialyse peut être utile.

# Interactions médicamenteuses

---

- **Ne pas administrer d'autres médicaments ototoxiques ou néphrotoxiques de façon concomitante:** aminosides, amphotéricine B, céphalosporine, cisplatine, ciclosporine, vancomycine, lasilix.
- **La streptomycine peut potentialiser l'effet des inhibiteurs neuromusculaires utilisés en Anesthésie.**
- **La streptomycine est contre indiquée** en cas de myasthénie grave, lésions du nerf auditif, grossesse (ototoxicité).

# Ethambutol

---

- **Caractéristiques:**
  - **Drogue bactériostatique** utilisée comme molécule d'accompagnement de l'INH
  - **Possède une activité bactéricide précoce** qui permet de réduire le nombre de BK dans les lésions excavées
    - ➔ Il peut se substituer à la streptomycine au cours de la phase initiale du traitement.
  - **Adopté en Algérie** depuis 2001.

# Propriétés pharmacologiques 1

---

**Mode d'action:** altération des polysaccharides de la paroi bacillaire

## Pharmacocinétique:

- **Absorption:** assez bonne résorption par voie digestive, non modifiée par l'alimentation
- **Biodisponibilité:** 80% dose orale.
- **Pic sérique:** en 2-3 heures.
- **Demi-vie plasmatique:** 06-08 heures
- **Diffusion assez bonne dans tous les tissus** ( atteint même les BK intracellulaire et le caséum à des concentrations très élevées), cependant, mauvaise diffusion méningée.
- **Traverse le placenta**, mais ne passe pas dans le lait maternel.

# Propriétés pharmacologiques 2

---

- **Métabolisme:** très peu métabolisé par l'organisme , seulement 10% sont transformés par le foie en métabolites inactifs → ( ce qui explique l'absence de toxicité hépatique).
- **Élimination:** essentiellement urinaire ( 70%), accessoirement dans les selles (20%) sous forma inchangée. → Contre indication en cas d'insuffisance rénale.
- **Posologie:** 15-20 mg/kg/jour régime continu  
30-40 mg/kg/jour régime intermittent

# Effets secondaires:

## Effets secondaires mineurs:

- **Troubles digestifs:** idem que tous les antituberculeux.
- Vertiges, paresthésies, réactions cutanées, hyperuricémie, s'accompagnant très rarement de crises de gouttes.

## Effets secondaires majeurs:

- **Hypersensibilité généralisée:** idem, le reste des antituberculeux.
- **Névrite optique rétro-bulbaire:** diminution de l'acuité visuelle, scotome central, troubles de la perception des couleurs (verts et rouges), parfois rétrécissement du champs visuel.

Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement .

Si l'administration du médicament est poursuivie → risque d'Atrophie optique et de cécité permanente. → arrêt définitif et total du traitement.

**Si surdosage:** Lavage gastrique voire dialyse rénale.

# Les médicaments de réserve

---

- Moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels.
- Les médicaments de réserve en Algérie sont au nombre de quatre.
- Réservés au traitement des cas chroniques définis comme échecs ou rechutes d'un traitement de deuxième ligne (souvent des cas de tuberculose à bacilles multirésistants (à l'isoniazide et la rifampicine au moins), ou présumés tels sans preuve bactériologique).
- Ils ne sont prescrits et délivrés que sous le contrôle de pneumo-phtisiologues hospitalo-universitaires  
→ commandés exclusivement par les médecins des services de pneumo-phtisiologie des CHU .

# Les médicaments antituberculeux de réserve utilisés en Algérie

Médicaments de réserve	Abréviation	Posologie quotidienne mg/kg	Forme, dosages	Voie d'administration
Ethionamide	ET	15 (10-20)	Cp 250 mg	Orale
Ofloxacin	O	10 (8-12)	Cp 200mg	Orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Amp. 1g	Injectable
Cyclosérine	C	15 (10-15)	Cp 250 mg	orale

# Prise en charge initiale du malade par le SCTMR

---

- Assurée par le médecin responsable du SCTMR
- **6 opérations essentielles :**
  - Faire un bilan clinique avant traitement
  - Enregistrer le malade et choisir le régime thérapeutique.
  - Expliquer au malade, en présence de l'un de ses proches, la maladie, son caractère contagieux et curable.
  - Ouvrir le dossier individuel du malade (et ses trois fiches)
  - Organiser avec le malade et l'un de ses proches le plan de traitement et les échéances du suivi, ainsi que la consultation de dépistage des personnes (adultes et enfants) vivant au contact du malade
  - Informer le malade sur ses droits sociaux.

# Bilan clinique avant traitement

---

- **But:** prévenir les phénomènes d'intolérance ou d'interférence des médicaments.
  - Il comporte :
    - **Pesée du malade** en vue d'adapter strictement la posologie des médicaments à son poids.
    - **Recherche de sucre et de protéines dans les urines.**
    - **Interrogatoire méthodique permettant d'identifier les malades à risque** : antécédents allergiques, neuropsychiques, hépatiques ou rénaux, suspects d'être co-infectés par le VIH, pour lesquels un traitement par les antiTNF alfa est indiqué,
- les malades traités par d'autres médicaments** (contraceptifs, hypoglycémiants oraux, anticoagulants, digitaliques, anti rétroviraux),

# Enregistrer le malade et choisir le régime thérapeutique adéquat

---

- Fait le jour même où le diagnostic est posé et où le traitement est prescrit
- **Permet de relever :**
  - **L'identification du malade** : nom, prénom, âge, sexe, son adresse habituelle.
  - **La localisation de la maladie** : pulmonaire ou extra pulmonaire.
  - **Le statut bactériologique** : frottis, culture ou de l'examen cyto-histologique.
  - **Le type de malade** : nouveau cas, rechute, échec, reprise évolutive
  - **Le régime thérapeutique décidé** (1ère ligne ou 2ème ligne, ou autre).
  - **La date de début du traitement**

# Choix du régime thérapeutique

- Fait par le médecin responsable
- Fonction des indications des régimes standardisés.
- Nombre de comprimés quotidien fixé selon le poids du malade, mesuré au début de la phase initiale.

Poids des malades (kg)	Phase initiale (2 mois)		Phase d'entretien (4 mois)
	TP et TB sévères	TEP	TP ET TEP
	RHZE 150/75/400/275mg	RHZ 150/75/400 mg	RH 150/75 mg
30 – 39	2	2	2
40 – 54	3	3	3
55 – 70	4	4	4
71 et plus	5	5	5

# Expliquer au malade et à l'un de ses proches la maladie

---

- Dès le premier contact
- **Expliquer** qu'elle est curable si le traitement est bien suivi., est elle contagieuse
- Adapter le message transmis au niveau des connaissances et des préoccupations du malade et de ses proches,
- Message émis dans une langue et avec un langage adapté au niveau culturel des interlocuteurs.

# Conclusion

---

- Le développement des médicaments anti-tuberculeux ont permis un recul spectaculaire de la maladie et de ses conséquences en termes de morbi-mortalité.
- Les antibiotiques anti-tuberculeux étant cependant parfois pourvoyeurs d'effets secondaires non négligeables, une connaissance aguerrie de leurs caractéristiques pharmacologiques permet leur utilisation rationnelle et optimale avec limitation de la prévention des résistances liées à leur mauvaise prescription et à la limitation d'effets indésirables parfois majeurs.