

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

Les médicaments anti-tuberculeux

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

MedWiki-DZ :

Les médicaments anti-tuberculeux

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:les_medicaments_antituberculeux

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:35** - Imprimé le : **2026/01/20 07:24**



Table des matières

Les médicaments anti-tuberculeux	1
Les médicaments anti-tuberculeux	3
1. Les médicaments essentiels	3
1.1. Isoniazide	4
1.2. Rifampicine	5
1.3. Pyrazinamide	5
1.4. Streptomycine	5
1.5. Ethambutol	5
2. Les médicaments de réserve	6
2.1. Aminoglycosides et apparentés (Kanamycine, Amikacine, Capréomycine)	6
2.2. Thionamides (Ethionamide, Prothionamide)	6
2.3. Fluoroquinolones (Ofloxacin, Ciprofloxacin)	6
2.4. Cyclosérine	7
2.5. Acide para-aminosalicylique (PAS)	7
2.6. Thiacétazone	7
3. Principes présidant l'administration des antituberculeux	7
4. Les traitements adjuvants	7

Les médicaments anti-tuberculeux

Objectifs pédagogiques :

- Mode d'action, pharmacodynamique, pharmacocinétique, toxicité
- Intérêt de l'association des antibiotiques à action intra- et extra-cellulaire
- 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 résistants 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	H	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)	
	Adulte	Enfant
HR	75 - 150	30 - 30
HRZ	75 - 150 - 400	30 - 60 - 150
HRE	75 - 150 - 275	-
HRZE	75 - 150 - 400 - 275	-

	Rifampicine	Isoniazide	Pyrazinamide	Ethambutol	Streptomycine
Action	- Bactéricide - Intracellulaire - Inhibe l'ARN polymérase - Inducteur enzymatique	- 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-os	Per-os	Per-os	Per-os (mais résorption diminuée)	IV ou IM (résorption orale très diminuée)
Cinétique	Bonne diffusion, sauf dans les lipides (SNC, épanchements) car lié aux protéines plasmatiques	Bonne diffusion, pic en 1 à 5h	Bonne diffusion, pas de liaison aux protéines plasmatiques	Bonne diffusion, pic en 2 à 4h	Bonne diffusion
Élimination	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				
Pyrazinamide	- Bactéricide sur les BK intra-macrophagique (favorisé par l'acidité cytoplasmique) - Élimination rénale				
Streptomycine	- Bactéricide sur les BK extracellulaires en multiplication				
Ethambutol	- 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 $\Rightarrow$ remonte les taux sériques)
 - Désacétylée
- Puissant inducteur enzymatique :
 - Induit son propre métabolisme, ainsi que des médicaments associés (INH, PZA)
 - Et celui d'autres médicaments : contraceptifs oraux, neuroleptiques, anti-rétroviraux inhibiteurs de la protéase ...
- CS = 10 $\mu\text{g/ml}$ à H3 ; CMI = 0,15 $\mu\text{g/ml}$; CS/CMI = 75

1.3. Pyrazinamide

- Actif sur les bacilles intra-cellulaires (macrophages) $\Rightarrow$ 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 $\mu\text{g/ml}$ à H3 ; CMI = 5 $\mu\text{g/ml}$; CS/CMI = 3 à 10 (selon la dose)

1.4. Streptomycine

- Actif sur les bacilles extra-cellulaires en multiplication active $\Rightarrow$ donc sur les BK des cavernes, riches en O_2
- CS = 30 $\mu\text{g/ml}$ à H3 ; CMI = 1 $\mu\text{g/ml}$; CS/CMI = 30

1.5. Ethambutol

- Actif sur les bacilles des lésions excavées
- 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
Ofloxacin	O	10 (8-12)	Orale
Kanamycine	K	15 (12-18)	Injectable
Cyclosérine	C	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 sensibles 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 (Ofloxacin, 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)