

# Les antituberculeux

## Introduction

L'histoire de la chimiothérapie antituberculeuse commence avec la découverte de la streptomycine en 1944, seulement très tôt après, l'apparition chez les malades traités de bacilles résistant a imposé la nécessité d'associer plusieurs antituberculeux pour éviter l'émergence de souches bacillaires résistantes.

Le traitement de la tuberculose implique la connaissance de la biologie du germe responsable, les gîtes où la bactérie se multiplie et le mode d'action des antibiotiques utilisés. Il est basé sur une stratégie de lutte sur deux fronts :

- Prévention de l'émergence d'une souche résistante
- Stérilisation des lésions

## Objectifs du traitement :

Le traitement d'un cas de tuberculose pulmonaire a un double objectif, individuel et collectif

- Au plan individuel, il guérit les malades atteints de tuberculose.
- Au plan collectif, il empêche la transmission de la maladie dans la collectivité et la contamination de sujets sains, en stérilisant les sources d'infection.

A ce titre, la chimiothérapie de la tuberculose représente la meilleure des mesures de prévention.

## Biologie du bacille de la tuberculose :

Certains caractères de *Mycobacterium tuberculosis* déterminent la conduite et les résultats de la chimiothérapie :

### L'aérobiose stricte du bacille :

C'est-à-dire le besoin d'une tension d'oxygène proche de celle de l'air pour assurer au germe une multiplication optimale (la quantité d'O<sub>2</sub> régule le **nombre** et l'**état métabolique** des bacilles) → croissance proportionnelle à la tension d'oxygène

- Lésions ouvertes (caverne) : richement oxygénée → fortement bacillifères (10<sup>8</sup> -10<sup>9</sup> bacilles) → accessibles aux ATB → taux de mutants résistants important

- Lésions fermées (foyers caséux solides et tuberculose extra-pulmonaire): pauvres en O<sub>2</sub> → paucibacillaires → difficilement atteints par les ATB → risque de mutants résistants moindre

Dans les 2 types de lésions : existence d'une population vivant dans le cytoplasme des macrophages (pH acide défavorable à une croissance active) → inaccessible à certains ATB → source de **rechute endogène**

#### ✚ La lenteur de multiplication :

Temps de génération : 20H → lenteur d'évolution de la maladie.

#### ✚ L'existence naturelle de mutants résistants :

- Importance fondamentale dans le traitement.
- Toute population d'une certaine taille ( $10^7$  à  $10^8$ ) est susceptible de renfermer une proportion de mutants résistants (qui dépend de l'ATB et de l'importance de la population) avant toute antibiothérapie → mutation spontanée et naturelle.

## Les antituberculeux :

### ❖ ATB de 1<sup>ère</sup> ligne :

Sont plus puissants, moins toxiques et moins chers que ceux de 2<sup>ème</sup> ligne :

- ✚ Isoniazide (H)
- ✚ Rifampicine (R)
- ✚ Pyrazinamide (Z)
- ✚ Ethambutol (E)
- ✚ Streptomycine (S)

### ❖ ATB de 2<sup>ème</sup> ligne :

Activité antibacillaire nettement plus faible, toxicité importante, chers.

- ✚ Acide paraaminosalicylique (PAS)
- ✚ Ethionamide (ETH)
- ✚ Cyclosérine
- ✚ Amikacine
- ✚ Kanamycine
- ✚ Capréomycine
- ✚ Ofloxacine
- ✚ Ciprofloxacine

Ceux utilisés en Algérie : Ethionamide, kanamycine, cyclocérine et ofloxacine

### ❖ Isoniazide (INH,H) :

- Administré per os ;c'est un dérivé de l'acide isonicotinique, il inhibe la synthèse de la paroi bactérienne par deux mécanismes :
  - ⇒ action de la catalase-péroxydase codée par le gène katG, l'oxydation de l'isoniazide par cet enzyme aboutit à la formation d'un métabolite actif entraînant la mort cellulaire
  - ⇒ inhibition de la synthèse de la protéine inhA qui joue un rôle important dans la synthèse des acides mycoliques à longue chaîne .
- N'est actif que sur les mycobactéries du complexe tuberculosis (tuberculosis, bovis, africanum)
- molécule à large spectre qui a une action **bactéricide** à la fois extra cellulaire et intra cellulaire sur les bacilles en voie de développement et donc à multiplication lente.il est actif sur toutes les populations bacillaires des lésions tuberculeuses
- effets indésirables : hépatotoxicité avec augmentation modérée des transaminases au début du traitement associé à un risque d'ictère ; neurotoxicité ; réactions d'hypersensibilité

### Pyrazinamide(PZA) :

- administration per os
- Est actif sur M.tuberculosis, M.africanum, mais inactif sur le bovis et les mycobactéries atypiques
- Bactéricide pour les bacilles intra macrophagiques, son action est favorisée par l'acidité cytoplasmique qui favorise le passage de pyrazinamide à travers la paroi bactérienne.
- Son activité est essentielle au cours des 1eres semaines du traitement pour la destruction des bacilles intra cellulaires il contribue à la stérilisation des lésions et donc à la prévention des rechutes.
- Son activité est maximale lorsqu'il est associé à l'INH et rifampicine en début du traitement
- Effets indésirables : hépatotoxicité dose dépendante ; hyperuricémie ; phototoxicité ; arthralgie ; fièvre, nausées, vomissements

### ❖ **Streptomycine (SM) :**

- Premier antibiotique antituberculeux (1947),
- inhibe la synthèse protéique en se fixant sur la sous unité 30S du ribosome → inhibe l'initiation de traduction des ARNm , et l'induction des erreurs de lecture du code génétique
- Administrée par voie parentérale
- Bactéricide
- **Effets indésirables:** réaction cutanée allergiques, atteinte auditive et rénale, la SM a une action sélective pour la 8<sup>ème</sup> paire crânienne: toxicité vestibulaire (vertige, ataxie, nystagmus) et cochléaire (surdité)

### ❖ **La Rifampicine (RMP):**

- Administré par voie orale
- Dernier-né des ATB antituberculeux, Son effet bactéricide est dû à l'arrêt de la synthèse protéique par inhibition de l'ARN polymérase ADN-dépendante bactérienne.
- En raison de sa liposolubilité, la rifampicine pénètre bien dans les cellules et est bactéricide sur les bacilles tuberculeux intracellulaires
- La bactéricidie s'exerce sur les bacilles à métabolisme actif et les bacilles à métabolisme réduit donc elle agit aussi sur la prévention de la résistance ke sur la stérilisation des lésions et contribue au raccourcissement de la durée du traitement à 6mois
- Effets indésirables : une coloration orangée, sans danger, de l'urine, de la sueur, des larmes ; un ictère, précédé de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) ; une allergie cutanée ; une augmentation de l'élimination de nombreux médicaments par induction d'enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments (Cyt P450)

### ❖ **Ethambutol (EMB) :**

- Bactériostatique
- la cible de l'EMB est une arabinosyl transférase, qui intervient dans la liaison des arabinogalactanes l'un des éléments de base de la paroi des Mycobactéries ,
- administré par voie orale
- généralement bien toléré, la principale complication est la névrite optique qu'il faut surveiller de près

### ❖ **Les aminoglycosides et apparentés (kanamycine,amikacine, capreomycine) :**

- Administrés par voie parentérale,
- mécanisme d'action et pharmacologie et effets secondaires proches de la SM

#### ❖ **Les thioamides (ethionamide et prothionamide) :**

- Administrés par voie orale
- Produit voisin de l'isoniazide

#### ❖ **Fluoroquinolones :**

- Inhibe la synthèse des acides nucléiques en inhibant la topoisomérase II impliqué dans la topologie d'ADN, *M. tuberculosis* a la particularité de n'avoir qu'une seule topoisomérase, l'ADN gyrase composée de 2 sous-unités GyrA, GyrB, l'ADN gyrase joue un rôle dans le surenroulement de l'ADN, qui reste sous l'action des quinolones sous forme de fragments
- Bactéricide rapide
- **Effets secondaires:** arthropathies, atteinte du SNC, photosensibilisation, CI en pédiatrie, (agissent sur le cartilage de conjugaison),

#### ❖ **Cyclosérine :**

- Exerce son action sur 2 enzymes D-alanine racémase (Alr) et D-alanine ligase (Ddl) → inhibe la synthèse de la paroi
- Bactériostatique, donné par voie orale

## **Les régimes de chimiothérapie antituberculeuse**

Ces régimes ont été standardisés dans le but :

- ⇒ d'uniformiser le traitement de la tuberculose en fonction de la gravité et de la localisation de la maladie
- ⇒ d'éviter les traitements anarchiques générateurs de résistance
- ⇒ de faciliter les prévisions de consommations médicamenteuses

Cette standardisation consiste en :

- ⇒ l'administration des médicaments en association
- ⇒ doses optimales calculées en fonction du poids
- ⇒ Régularité de la prise quotidienne des médicaments

- **Les régimes standardisés de première ligne** : ils s'appliquent à la grande majorité des malades en 1<sup>ère</sup> intention
  - ✚ **2 HRZE / 4 HR** : catégorie I
  - ✚ **2 HRZ / 4 HR** : catégorie III
  
- **Le régime standardisé de deuxième ligne** : catégorie II

### **2 HRZES/ 1HRZE/ 5 HRE**

- **Le régime de troisième ligne** : catégorie IV

### **3 EOKZC / 18EOZ**

#### ❖ **Catégorie I :**

- nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie (+)
- nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie (-) et culture (+)
- formes sévères de tuberculose extra-pulmonaire (méningo-miliaire, péricardite, tbc ostéo-articulaire, génito-urinaire)

#### ❖ **Catégorie II :**

- Tuberculose extra-pulmonaire (TEP) simple (pleurale, gg périphérique, cutanée, muqueuse, viscérale)
- Primo-infection sans atteinte pulmonaire visible

#### ❖ **Catégorie III :**

- Rechute = tuberculose déjà traité par le régime de 1ère ligne déclaré guéri et qui présente à nouveau une tuberculose pulmonaire prouvée par 2 examens bactériologiques
- Echec = microscopie positive au 5ème et 6ème mois.
- Reprise évolutive = réapparition des BK dans l'expectoration chez un malade qui a prématurément interrompu son traitement de 1ère ligne pendant 2 mois ou + après un mois de traitement ou +.

#### **Catégorie IV :**

- Cas chroniques (après échec ou rechute du traitement de 2ème ligne).
- Cas de TP à bacilles multirésistants