

Dr Bousselham.A ép. Aïssani

Maître assistante en microbiologie

Faculté de médecine de Tlemcen

Module : Bactériologie médicale

## Les antibiotiques antituberculeux

### I/ Introduction :

L'histoire de la chimiothérapie de la tuberculose TBC commence avec la découverte de la streptomycine en 1944.

La rifampicine mise sur le marché en 1965 est le plus récent et le plus actif des antituberculeux actuellement connus.

Depuis sa découverte, des progrès très limités ont été faits pour la mise au point de nouveaux antituberculeux, d'une part du fait de la régression importante de la tuberculose dans les pays industrialisés et d'autre part, de la pauvreté des pays où la tuberculose est encore un problème grave de santé public (la recherche de nouvelles molécules coûte très cher !!!!!)

Très tôt après l'introduction de la streptomycine dans le traitement de la TBC, il y avait l'apparition de bacilles résistants à la streptomycine d'où la nécessité d'associer plusieurs antibiotiques pour éviter l'émergence de souches résistantes aux ATB administrés.

Les difficultés du traitement de la TBC résident non seulement dans la nécessité d'associer plusieurs drogues mais également dans la longueur de la durée de traitement (6 mois), ce qui conduit souvent les malades à son abandon après quelques mois, dès que leur état clinique s'améliore.

### II/les ATB antituberculeux :

- sont doués d'une activité bactéricide sur le bacille tuberculeux et sont strictement réservés au traitement de la tuberculose en Algérie.

- se divisent en deux groupes :

**Les médicaments de première intention ou médicaments essentiels:** l'isoniazide (H), la rifampicine (R), la streptomycine (S), le Pyrazinamide (Z), l'Ethambutol (E).

**Les médicaments de seconde intention:** les Aminoglycoside et apparentés (Kanamycine ou amikacine et Capréomycine), les thioamides (éthionamide, prothionamide), les quinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, Lévofloxacine), l'acide para-amino-salicylique (PAS), la cyclosérine.

**1/ La Rifampicine (R) :** La rifampicine est un dérivé synthétique d'une molécule naturelle la rifamicine B, isolé de *Streptomyces mediterranei*, molécule à large spectre, la rifampicine inhibe l'ARN polymérase.

Elle est bactéricide pour les mycobactéries du complexe tuberculosis mais aussi sur d'autres espèces du groupe des mycobactéries atypiques (M.kansasii), la bactéricidie s'exerce aussi bien sur les bactéries extracellulaires que sur les bactéries intra-macrophagiques, sur les bacilles en métabolisme actif et sur les bacilles en métabolisme ralenti.

**2/ Isoniazide INH ou H** : L'isoniazide, Hydrazide de l'acide isonicotinique (INH), est synthétisé en 1912 mais dont l'activité sur les mycobactéries n'a été découvert qu'en 1952.

Son intérêt réside dans son efficacité, sa faible toxicité et son faible coût.

L'INH est un antituberculeux bactéricide, il inhibe la synthèse de la paroi bactérienne: agit sur l'acide mycolique.

**3/ Ethambutol (EMB ou E)** : Est un composé synthétique mis au point en 1961. Il est actif sur M. tuberculosis et sur d'autres espèces de mycobactéries atypiques telles que M.kansasii. Il inhibe la synthèse des acides mycoliques. Il est bactériostatique surtout sur les bacilles extracellulaires dont le rôle est de prévenir l'émergence des bacilles résistants.

**4/ Streptomycine (SM ou S)** : 1er antibiotique à large spectre utilisé dans le traitement de la tuberculose.

C'est un antibiotique bactéricide.

Du fait de sa mauvaise absorption par la muqueuse intestinale, la SM est administrée par voie intramusculaire.

Il inhibe la synthèse des protéines par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome.

La streptomycine est très active sur les bacilles extracellulaires qui se multiplient très rapidement.

**5/ Pyrazinamide (PZA ou Z)** : A été synthétisé en 1952. Hautement bactéricide, Inhibe la synthèse de l'acide mycolique, est essentiellement actif sur les bacilles intracellulaires qui se multiplient lentement et possède de ce fait une activité stérilisante importante.

**6/ Ethionamide et prothionamide (ETH ou PTH)** : Le mode d'action n'est pas encore clairement défini

**7/ Cyclosérine** : ATB à large spectre, bactéricide du fait de son action sur la paroi bactérienne.

**8/ Capréomycine** : Aminoglycoside analogue de la streptomycine et de la Kanamycine. Elle est obtenue de streptomyces capreolus.

Son activité est intermédiaire entre celle de la streptomycine et celle de la Kanamycine.

Inhibe la synthèse des protéines.

Il n'y a pas de résistance croisée entre la Streptomycine et la Capréomycine et peut donc être prescrite dans le cas de résistance acquise à la streptomycine.

**9/ Kanamycine** : Est un ATB mineur pour le traitement de la tuberculose.

La résistance croisée entre streptomycine et Kanamycine existe, mais n'est pas totale.

Les souches résistantes à la streptomycine ne sont pas toujours résistantes à la Kanamycine.

**10/ Les fluoroquinolones:** Comprend de nombreuses molécules: ofloxacin, ciprofloxacine, Lévofloxacine.

Inhibent l'ADN-gyrase (enzyme essentiel pour le maintien de la disposition en hélice de la double chaîne d'ADN), ont une meilleure pénétration dans les tissus.

Ont une réelle activité sur *M. tuberculosis* même quand la souche est résistante à l'INH et R.

Ne présentent pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

Mais peut exister entre les molécules de la même famille.

La molécule la plus utilisée pour le traitement de la TBC est pour le moment l'ofloxacin.

**Les médicaments de première intention ou médicaments essentiels :**

**SHRZ :** possèdent, à des degrés divers, trois propriétés principales: ils sont bactéricides, stérilisants et capables de prévenir l'émergence de bacilles résistants.

L'isoniazide et la rifampicine sont les plus puissants et représentent des drogues majeures, hautement bactéricides et stérilisantes.

**Ethambutol (EMB ou E) :** est bactériostatique surtout sur les bacilles extracellulaires.

Isoniazide (H) Per os, Rifampicine (R) Per os, Streptomycine (S) Intramusculaire, Pyrazinamide (Z) Per os  
Ethambutol (E) Per os

Les médicaments administrés par voie orale existent aussi sous la forme d'association en proportion fixe:

Soit la rifampicine (R) + l'isoniazide (H) = (RH)

Soit la rifampicine (R) + l'isoniazide (H) + le Pyrazinamide (Z) = (RHZ)

Soit la rifampicine (R) + l'isoniazide (H) + le Pyrazinamide (Z) + l'Ethambutol (E) = (RHZE).

Ces combinaisons ont pour but de faciliter la prise régulière des médicaments en diminuant le nombre de comprimés à ingérer et d'empêcher une monothérapie génératrice de résistance bactérienne.

**Les médicaments de seconde intention :** sont classés en cinq groupes selon leur type d'activité contre les mycobactéries :

- les Aminoglycoside ou apparentés bactéricides, agissant comme la streptomycine sur les bacilles en multiplication active
- les thioamides (éthionamide, prothionamide) : bactéricides.
- les quinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, Lévofloxacine) : faiblement bactéricides.
- l'acide para-amino-salicylique (PAS) : bactériostatique.
- la cyclosérine : bactériostatique aux doses habituellement utilisées.

Ces médicaments sont moins actifs et généralement plus toxiques que les médicaments essentiels, et parmi eux, les seuls utilisés en Algérie sont au nombre de quatre Ethionamide, Kanamycine, Ofloxacine, Cyclosérine.

Ils sont destinés au seul traitement des cas chroniques (cas de tuberculose à bacilles multi-résistants, à l'isoniazide et la rifampicine au moins) et ils ne doivent être prescrits que sur avis d'un pneumo-phtisiologue hospitalo-universitaire.

#### **IV/ Les régimes thérapeutiques standardisés :**

Le régime 2SRHZ / 4RH : est le régime de première ligne qui est utilisé en Algérie depuis 1980. Il comporte une phase initiale intensive de deux mois avec administration quotidienne de streptomycine (S), rifampicine (R), isoniazide (H) et Pyrazinamide (Z), qui est suivie d'une phase de continuation de quatre mois avec administration quotidienne de rifampicine et d'isoniazide.

Un autre régime comportant ainsi quatre médicaments pendant la phase initiale (l'Ethambutol remplaçant la streptomycine) est proposé comme alternative par l'OMS. Ce régime 2 ERHZ / 4 RH est aussi efficace, plus économique et d'administration plus simple que le précédent car il ne comporte pas d'injection.

#### **V/ Conclusion :**

A germe spécifique, antibiotiques spécifiques.

Le traitement de la TBC est basé sur l'utilisation d'antibiotiques spécifiques donc à spectre étroit.

Les 02 drogues les plus actives INH et R

A l'heure actuelle, seuls 03 classes ont un spectre large rifampicines, aminosides (streptomycine, Kanamycine), fluoroquinolones (ofloxacine ou la moxifloxacine).