

LES ANTITUBERCULEUX

A-RAPPELS :

La tuberculose :

Maladie extrêmement grave contagieuse et réponde caractérisée par une fatigue, une fièvre au long court et le plus souvent une toux persistante. Elle peut par ailleurs toucher plusieurs organes (plèvres, reins, organes génitaux, articulations, os, péricarde, cerveau, ganglions et organes hématopoïétiques, tube digestif).

L'agent causal chez l'homme est un bacille : mycobactérium tuberculosis, l'infection évolue en 2 phases :

La primo-infection : caractérisée par une réaction inflammatoire amenant les macrophages dans lesquelles les bacilles vont se multiplier pour les détruire par la suite, des adénopathies vont apparaître l'évolution peut se faire soit vers la guérison spontanée soit vers la maladie chronique

La maladie : correspond au réveil des bacilles restés quiescents lors de la primo-infection entraînant la formation d'une caverne tuberculeuse ; à ce stade la guérison est rare.

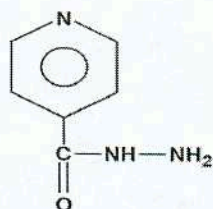
Les mycobactéries :

Bacilles acido alcool résistants comprenant plusieurs genres dont mycobactérium tuberculosis et mycobactérium leprae. Ce sont des aérobies strictes caractérisées par une structure particulière de la paroi. Cette dernière est composée de peptidoglycane relié de façon covalente à l'arabinogalactane lui-même estérifié par les acides mycoliques (acides gras à très longue chaîne) formant ainsi des cires causant l'acido alcool résistance

B- ANTITUBERCULEUX MAJEURS :

I- ISONIAZIDE

Une des molécules les plus importantes dans la chimiothérapie de la tuberculose. Découvert fortuitement en 1945, c'est un dérivé de l'acide isonicotinique



1-Mécanisme d'action et activité antibactérienne :

Bactériostatique et bactéricide sur les mycobactéries intra et extracellulaires .Le mécanisme exact reste mal connu, lui-même ou un métabolite inhiberait une enzyme de la synthèse de l'acide mycolique : l'enoyl ACP réductase. Certains auteurs

affirment que c'est une pro drogue nécessitant la transformation préalable par une catalase peroxydase

D'autres mécanismes ont été avancés : modification de l'activité peroxydasique, inhibition de la glycolyse et de la biosynthèse des acides nucléiques.

L'activité est limitée aux mycobactéries : CMI = 0.025 à 0.05 µg/ml

2- Résistance bactérienne :

1 sur 10⁶ des bacilles tuberculeux sont résistants à l'isoniazide par mutation soit de la catalase peroxydase soit de l'énoyl réductase

3- Pharmacocinétique :

*Absorption digestive quasi complète

*Excellente diffusion dans tous les tissus vascularisés et infectés, dans les macrophages, le liquide pleural, les caséum (nécrose causée par le BK), le LCR, avec une faible liaison aux protéines plasmatiques, il est excrété dans le lait maternel

*Le métabolisme est hépatique par acétylation sujette aux variations génétiques (45% de la race blanche sont des acétyleurs rapides)

*L'élimination se fait par voie rénale avec une demi-vie de 70mn chez les acétyleurs rapides et de 4 H chez les Acétyleurs lents.

4- Effets indésirables :

Eruptions cutanées, fièvre, ictère et névrites périphériques sensitivomotrices (optiques)

Exceptionnellement une cytolyse hépatique due à un des métabolites

Des anomalies psychiques, des convulsions peuvent survenir suite à l'analogie structurale avec l'iproniazide (IMAO)

Très rares : allergies, lupus, arthralgies, troubles digestifs, gynécomastie, sécheresse buccale, anomalies hématologiques)

5- Contre indications :

Relatives : épilepsie, alcoolisme, antécédents psychiatriques, antécédents de neuropathies optiques et atteinte hépatique grave.

6- Interactions :

*C'est un inhibiteur enzymatique du métabolisme de la phénytoïne, le kétoconazole, la Warfarine,

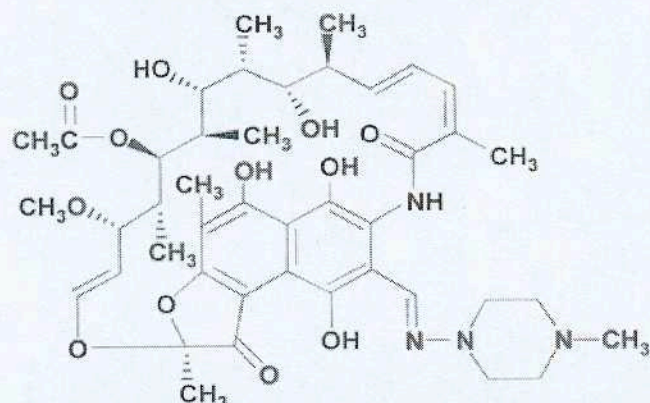
*En cas de prise d'alcool il y a accumulation d'acétaldéhydes

*Avec les antiacides l'absorption de l'isoniazide est réduite

*Les barbituriques induisent le métabolisme de l'isoniazide

II-RIFAMPICINE :

Antibiotique macrocyclique complexe produit de streptomyces mediteranei



1- Mécanisme d'action et activité anti bactérienne/

Inhibition de l'ARN polymérase ADN dépendante des mycobactéries, altérant ainsi la transcription de l'ADN et bloquant la synthèse protéique.

La rifampicine est bactéricide sur les bacilles intra et extra cellulaires (CMI = 0.1µg/ml), les cocci gram + (staph, strepto, pneumo et enterocoque), les cocci gram – (neisseria), bacilles gram+ (listeria, clostridium°)et sur chlamydia, legionella, proteus, enterobactéries, pseudomonas et virus

2- Résistance bactérienne :

1 sur 10⁸ bacilles est résistant par altération de l'enzyme cible

3- Pharmacocinétique :

Absorption digestive totale, diffusion large dans les espaces pleuraux, péritonéaux, rachidiens, les cavernes tuberculeuses et les caséum.

Excrétion biliaire avec un cycle entérohépatique, la rifampicine est à la fois inductrice et auto inductrice du métabolisme.

La demi-vie est de 1.5 à 5 H, diminue de 40% au fur et à mesure que le traitement se prolonge.

Seulement 20% sont éliminés par les urines, des taux ont été repérés dans les larmes et la salive qui se trouvent colorés en rouge orangé sous traitement à la rifampicine

4- Effets indésirables :

Complications immunoallergiques (syndrome pseudo-grippal, éruptions cutanées, anémie hémolytique, néphrites interstitielles, choc anaphylactique) imposant l'arrêt du traitement

Les autres effets sont exceptionnels: cholestase, pancréatites, porphyrie, troubles digestifs et neurologiques

5- Contre indications :

Hypersensibilité à la rifampicine, insuffisance hépatique sévère, porphyrie, grossesse

6- Interactions :

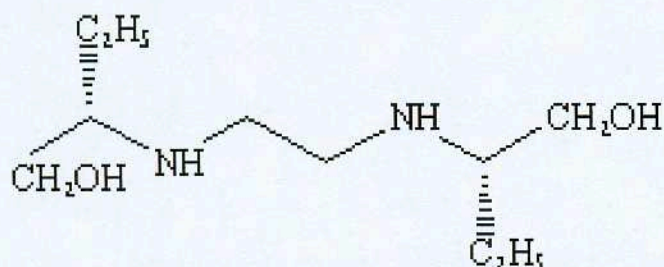
L'induction enzymatique affecte les coumarines, les corticostéroïdes, les oestroprogestatifs, la digoxine, le kétoconazole, le propranolol, la ciclosporine et la théophylline

A l'inverse, les barbituriques induisent le métabolisme de la rifampicine

La toxicité hépatique est majorée par l'isoniazide

III-ETHAMBUTOL :

Dérivé de l'éthylène diamine, chélateur d'ions métalliques divalents

**1- Mécanisme d'action et activité anti bactérienne :**

Le mécanisme précis est encore mal connu, les mycobactéries captent l'éthambutol lorsqu'elles sont en phase de croissance, il y aurait une inhibition de l'incorporation de l'acide mycolique ou de l'arabinose dans la paroi bactérienne. Il agirait également par complexation des ions indispensables à la survie bactérienne

Son effet est bactériostatique sur les BK intra et extra cellulaires, il touche même les souches résistantes à l'isoniazide. La résistance évolue très lentement.

2- Pharmacocinétique :

Disponible par voie oral, IV, IM, d'absorption rapide et complète.

Il diffuse dans tous les tissus : poumons, reins, liquide pleural, synovial et même le LCR. Il se concentre dans les hématies où il y sera stocké.

Le métabolisme est hépatique et ne concerne que 10 à 15% de la dose absorbée.

L'élimination est rénale avec une demi-vie de 6 à 8 H.

3- Effets indésirables :

Bien toléré mis à part la névrite optique qu'il peut entraîner. On note aussi la perte de distinction entre le rouge et le vert et l'hyper uricémie

4- Contre indications :

La seule contre indication est l'existence d'une névrite optique ou d'une allergie

5- Interactions :

Précaution quand à l'association aux médicaments à potentiel toxique (isoniazide, quinine...)

D-SCHEMAS THERAPEUTIQUES :

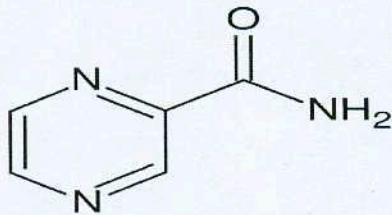
Schéma thérapeutique	Durée du traitement	Protocole
moderne	06 mois	Isoniazide+rifampicine+pyrazinamide+éthambuthol pendant 2 mois Isoniazide+rifampicine pendant 4 mois
classique	09 mois	Isoniazide+rifampicine+éthambuthol pendant 2 mois Isoniazide+ rifampicine pendant 7 mois
standard	12-18 mois	Streptomycine+ isoniazide+Thiacétazone pendant 2 mois Isoniazide+Thiacétazone pendant 10-16 mois

ANTIBIOTIQUES ATYPIQUES

- ⊙ **Glycopeptides:** vancomycine, teicoplanine, daptomycine, ramoplanine
Inhibent la polymérisation du peptidoglycane
- ⊙ **Fosfomycine:** inhibe la première étape de synthèse du PG
- ⊙ **LINCOSAMIDES:** Lincomycine, Clindamycine agissant sur la sous unité 50 S du ribosome
- ⊙ **SYNERGISTINES**
 - Virginiamycine : utilisés comme anti staphylococcique
 - Pristinamycine : en cas d'infections à bactéries Gram + résistantes aux autres antibiotiques dans les indications suivantes :
Pneumonies nosocomiale, infections de la peau et des tissus mous
 - Dalfopristine-Quinupristine (2000)
- ⊙ **Acide fucidique :** antibiotique stérolique actif sur les staphylocoques par inhibition de la translocation
- ⊙ **OXAZOLIDINONE :** Spectre antibiotique bactériostatique, Inhibiteur de la synthèse protéique, réservés aux traitements des infections à Gram + résistants aux traitements habituels.
 - Linézolide : 2001
- ⊙ **Metronidazole :** activité sur anaérobies, bactéricide modifiant l'ADN bactérien
- ⊙ **PRODUITS NITRÉS :** prodrogues dont certaines bactéries peuvent réduire le radical (-NO₂) ce qui fait apparaître un dérivé toxique pour l'ADN par substitutions de bases ou cassures.
 - OXYQUINOLÉINES Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales : Nitroxoline , Tilboquinol
 - NITROFURANES Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales (Nitrofurantoïne)

IV-PYRAZINAMIDE :

C'est un amide de l'acide pyrazinoïque

**1- Mécanisme d'action et activité anti bactérienne :**

Mécanisme inconnu, spectre étroit limité aux BK intracellulaire dans les zones récentes de caséification car l'activité ne se manifeste qu'à pH acide

Une transformation préalable par une désamidase donne le métabolite actif. Les résistances se développent rapidement par perte de la désamidase

2- Pharmacocinétique :

Rapidement résorbé par voie orale, se distribue largement dans tous les tissus, s'élimine par le rein sans être métabolisé avec une demi-vie de 4 à 10 H

3- Effets indésirables :

Sérieuses atteintes hépatiques, hyper uricémie, arthralgies, troubles digestifs et cutanés

4- Contre indications :

Insuffisance hépatique grave, insuffisance rénale, grossesse et allaitement

5- Interactions :

Interférence avec les bandelettes réactives pour la détection de corps cétoniques

C-ANTITUBERCULEUX DE DEUXIEME INTENTION :

Ethionamide : bactériostatique peu utilisé

Aminosides : streptomycine, Kanamycine

Thiacétazone/ bactériostatique

Cyclosérine : action démontrée in vitro, discutée in vivo

Glycopeptides : type vancomycine et capréomycine inhibiteurs de la synthèse protéique

Clofazimine : agent liant l'ADN

Fluoroquinolones : ofloxacine, ciprofloxacine, sparfloxacine