

Bases pharmacologiques de la chimiothérapie antituberculeuse

Dr.K.BOUGHARNOUT

Université Ferhat Abbas

Faculté de médecine

Année universitaire 2019-2020



Plan :

- I) Introduction
- II) Caractéristiques du *Mycobacterium tuberculosis*
 - Différentes populations bacillaires
 - Résistance du BK
 - Lenteur de multiplication
- III) Caractéristiques des médicaments antituberculeux
 - Mécanismes d'action
 - CMI et CS
- IV) Antibiotiques antituberculeux :
 - Antibiotiques antituberculeux majeurs
- V) Principes d'administration des antituberculeux

I) INTRODUCTION :

- L'antibiothérapie antituberculeuse a deux objectifs majeurs:
 - Stérilisation des lésions.
 - Prévention de l'émergence d'une souche résistante aux antibiotiques par une sélection de mutants résistants.
- L'arsenal disponible pour atteindre ces objectifs est constitué par :
 - Les antibiotiques **spécifiques** considérés comme antibiotiques **majeurs** :
 - Isoniazide, Rifampicine
 - Ethambutol , pyrazinamide
 - Streptomycine

- Les antibiotiques considérés comme **secondaires** ou de **réserve**:

-kanamycine

-Cyclosérine

-Ethionamide

-Ofloxacine

-Thiacétazone

-Acide para-aminosalicylique (PAS)

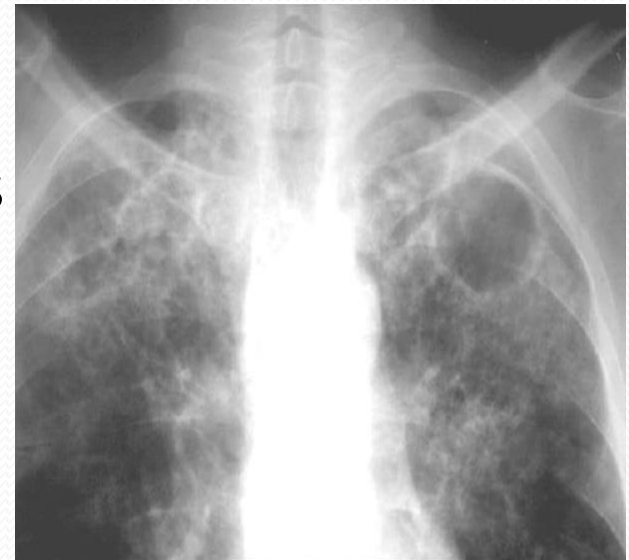
II).CARACTERISTIQUES DU MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS :

- Certaines caractéristiques du M. Tuberculosis déterminent la conduite et les résultats de la chimiothérapie :
 - Les rapports avec **l'oxygène**.
 - La **lenteur** de multiplication.
 - La présence de **mutants résistants** dans toute souche sauvage

1).DIFFÉRENTES POPULATIONS BACILLAIRES :

- La croissance du bacille tuberculeux et sa multiplication sont fonction de plusieurs facteurs d'environnement dont les plus importants sont l'aérobiose et le pH.
- M. tuberculosis est un germe **aérobie strict**.
- Il a besoin pour croître et se multiplier d'une pression partielle en oxygène **voisine de celle de l'air**.
- Les quantités d'O₂ disponibles au niveau des lésions règlent **le nombre et l'état métabolique** des bacilles.

- Ainsi, les lésions pulmonaires excavées, richement oxygénées sont très fortement **bacillifères** et peuvent héberger 10^8 à 10^9 bacilles.
- Les conditions d'aérobiose dans une caverne pulmonaire ouverte, où l'oxygénation est optimale, font que les bacilles se multiplient **activement** au niveau des parois.
- Cette population est **accessible** aux antibiotiques, mais le taux de mutants résistants y est important, et **le risque de sélection considérable**.

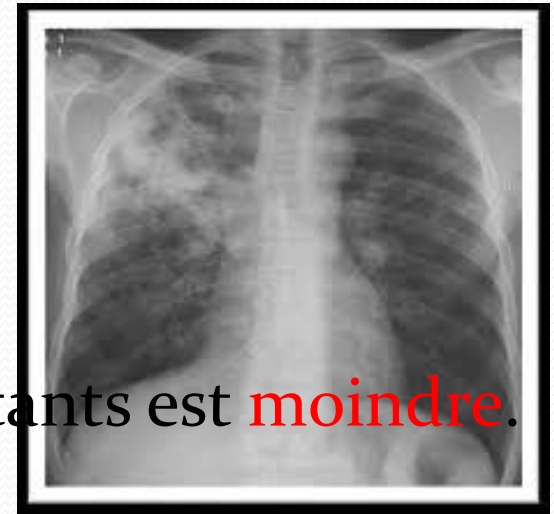
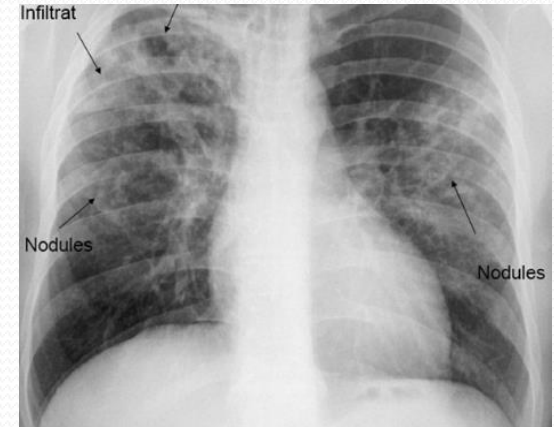


- **Les lésions fermées** (foyers caséux solides ou lésions nodulaires des tuberculoses extra-pulmonaires et de l'enfant) sont **paucibacillaires**.

- les bacilles s'y multiplient **faiblement** ou par intermittence du fait de la faible teneur en oxygène.

- Sont plus **difficilement atteints** par les antibiotiques.

- Le risque de sélection des mutants résistants est **moindre**.



- Une population de bacilles dormants ou **quiescents** en totale inactivité métabolique existe dans les lésions tuberculeuses (**population intracellulaire vivant dans le cytoplasme des macrophages**)
- Ces bacilles sont la source des **réinfections endogènes** particulièrement chez les immunodéprimés.

Le **BK** ne produit pas de toxine et doit son pouvoir pathogène à sa capacité de **persister** et de se **multiplier** dans les macrophages.

2) RÉSISTANCE DU BK :

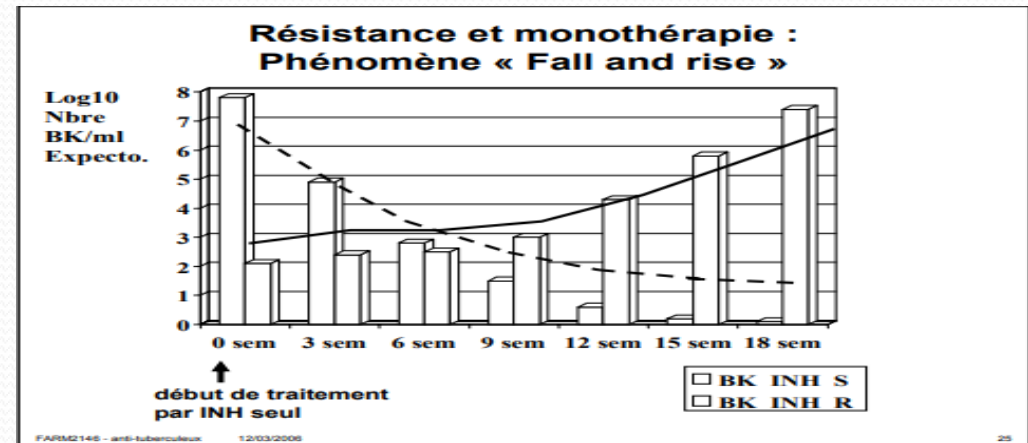
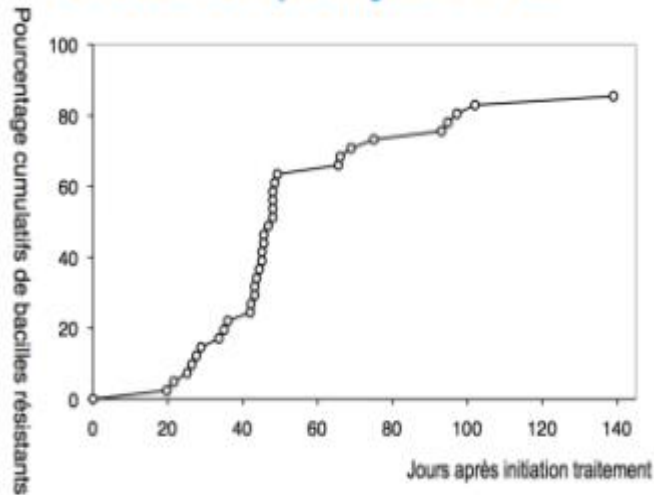
Résistance acquise:

- **Les mutants résistants** sont identiques aux bacilles sauvages sauf qu'ils ont perdu la sensibilité à un antibiotique donné c'est à dire qu'ils sont capables de **croître et de se multiplier** en présence d'une concentration d'antibiotique égale ou supérieure à la concentration minimale inhibitrice (**CMI**).
- La probabilité d'apparition de mutants résistants dépend de **la richesse** de la population bacillaire dans les lésions.
- Dans toute souche sauvage, il existe une proportion plus ou moins grande d'individus qui se reproduisent anormalement, en donnant naissance à des bacilles différents de leurs ascendants.

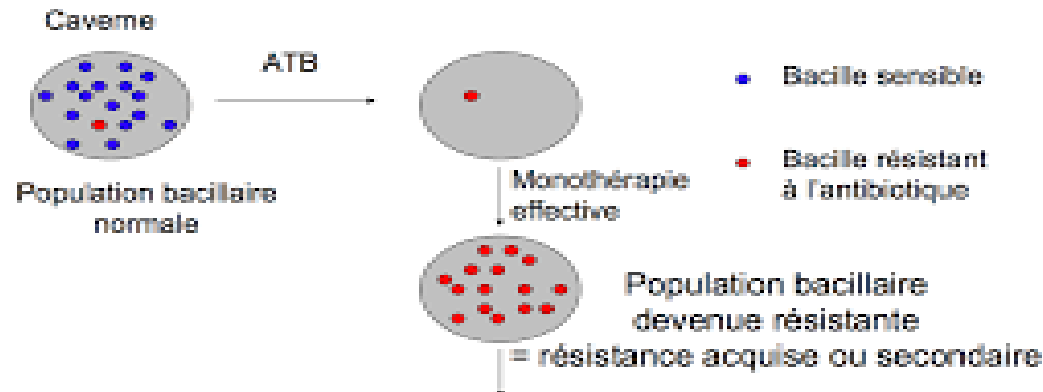
- Ces bacilles différents sont des « **mutants** » qui résistent à telle ou telle drogue, sans avoir jamais été en contact.
- Soumis à l'action d'une **seule drogue** anti bacillaire, ces mutants résistants sont « **sélectionnés** » par la **disparition** de tous les bacilles sensibles.
- Ce phénomène de sélection des mutants résistants par monothérapie est parfaitement illustré par la courbe « **fall and rise** ».
- Cette résistance **acquise** est due toujours à une **erreur thérapeutique**.

Courbe fall and rise

L'essai streptomycine 1948



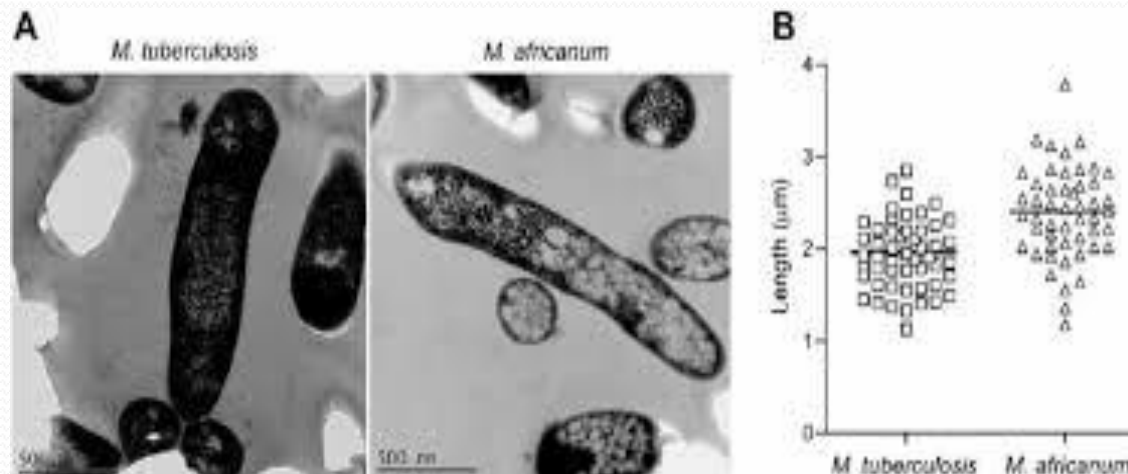
Bases microbiologiques : sélection de mutants résistants



- **Résistance initiale ou primaire:**
- est due à la contamination d'un sujet sain, **jamais traité** auparavant par un sujet tuberculeux incorrectement traité.
- Il est à noter que le terme de résistance initiale doit être préféré à celui de résistance primaire en raison de la possibilité d'une résistance acquise « **camouflée** » par un interrogatoire insuffisamment précis
- Le taux de résistance primaire (ou initiale) représente un **indice épidémiologique important** car dans une collectivité il est le reflet de **la qualité** des traitements administrés aux tuberculeux.

- **résistance naturelle :**

- La résistance naturelle d'une souche sauvage à un médicament anti-bacillaire est **rare**.
- Elle a été décrite pour une variété de bacilles retrouvée en Afrique de l'Ouest (***Mycobacterium africanum***).



3) LENTEUR DE MULTIPLICATION :

- Dans les meilleures conditions physiologiques, le M. tuberculosis se divise une fois toutes **les 20 heures**.
- Sur le plan thérapeutique ceci signifie **qu'une seule prise quotidienne** suffit pour arrêter la multiplication des bacilles.
- Par contre, la stérilisation des lésions nécessite une **durée de traitement plus longue** que pour les infections par des germes à croissance rapide (**06 mois**)



III). CARACTERISTIQUES DES MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX :

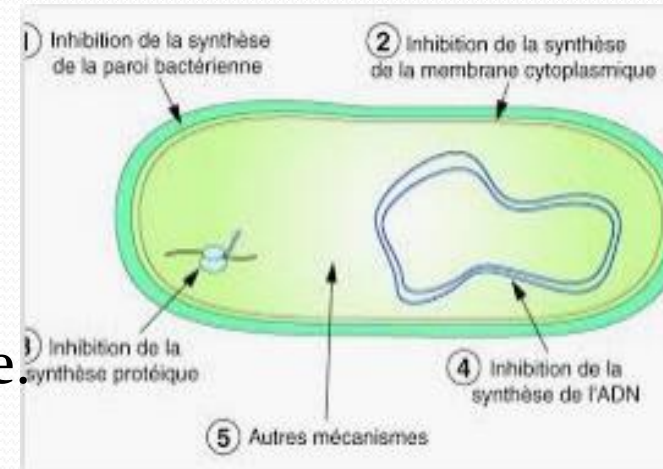
1). MODES D'ACTION DES DROGUES :

- L'action des médicaments est variable selon leur activité bactéricide et/ou stérilisante sur ces populations bacillaires.
- l'isoniazide et la rifampicine agissent très activement sur la population qui se multiplie intensément.
- Ces deux drogues ont de ce fait un effet hautement **bactéricide**.
- ce sont les antituberculeux **majeurs**.

- La population à croissance ralentie ou intermittente et occasionnelle qui vit dans un milieu intracellulaire à pH acide est surtout vulnérable à l'action du **pyrazinamide**
- L'éthambutol est un antituberculeux **bactériostatique**.
- Is est utilisé en association avec des bactéricides puissants pour éviter l'apparition de bacilles résistants.
- La streptomycine n'est active que sur les bacilles se multipliant activement dans le milieu **extracellulaire** parce qu'elle est incapable de traverser la membrane cellulaire, elle est ce fait utilisée comme un TRT de **2 ème ligne**.

2) Mécanismes d'action des drogues :

- L'altération de la membrane bacillaire: surtout produite par l'isoniazide
- L'inhibition de la synthèse des acides nucléiques : essentiellement la rifampicine.
- L'action intracellulaire est due surtout au pyrazinamide
- L'action chélatrice des métaux lourds serait due à l'éthambutol.
- L'inhibition de la synthèse des protéines par leur fixation aux ribosomes : elle concerne la streptomycine.

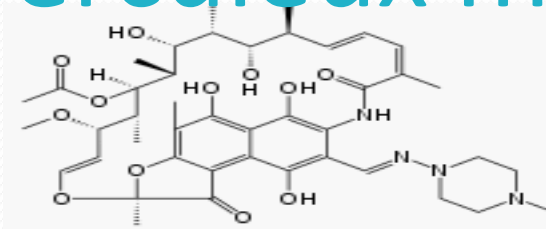


3) CMI et CS :

- L'action des drogues dans les lésions tuberculeuses est essentiellement fonction de la concentration sérique (**CS**) et de la concentration minimale inhibitrice (**CMI**).
- La concentration sérique maximale ou pic sérique est **variable** et dépend pour chacune des drogues de sa dose et de son métabolisme.
- Elle est généralement obtenue **3 heures** après l'administration d'une dose thérapeutique.
- La CMI est la plus faible concentration d'une drogue anti-bacillaire capable **in vitro d'empêcher** la croissance du bacille tuberculeux.

IV). Les antituberculeux majeurs

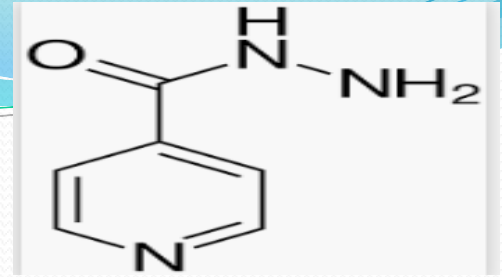
1- la rifampicine (R)



- Elle est métabolisée au niveau du foie, et éliminée par la bile sous deux formes :
 - la rifampicine libre, encore active,
 - la rifampicine désacétylée.
- La rifampicine libre est absorbée au niveau de l'intestin et contribue à remonter les taux sériques, c'est le **cycle entéro-hépatique** de la rifampicine
- La rifampicine est un puissant **inducteur enzymatique**, elle induit son propre métabolisme et celui des drogues qui sont donnés de façon concomitante tels que **les contraceptifs oraux, les neuroleptiques, ou les antirétroviraux** utilisés dans traitement du **VIH**.
- Hautement **bactéricide**, la rifampicine a une activité précoce sur toutes les populations bacillaires.



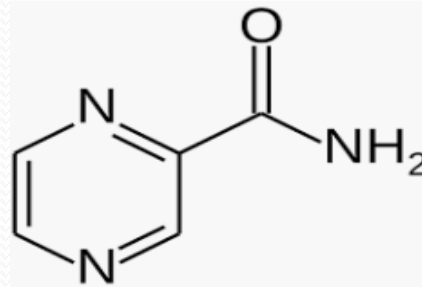
2-Isoniazide (INH, H) :



- Après passage de la barrière intestinale, il est métabolisé au niveau du foie sous l'action d'une acétyl transférase.
- L'INH se caractérise par une puissante **activité bactéricide** sur toutes les populations bacillaires
- Son pouvoir bactéricide est **précoce** (deux premiers jours du traitement), il est au premier rang des drogues qui contribuent à la stérilisation des lésions

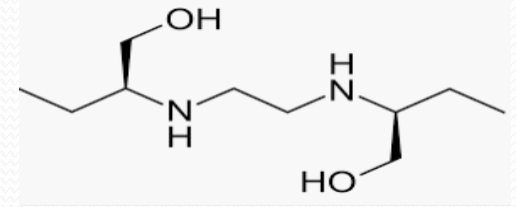


3- le pyrazinamide: (Z)



- Le pyrazinamide est absorbé au niveau de l'intestin et éliminé par voie rénale sous forme de métabolites dont le principal est l'acide pyrazinoïque.
- Le PZA est bactéricide pour les bacilles intra-macrophagiques.
- Son action est favorisée par l'acidité du cytoplasme.
- Son activité stérilisante est maximale lorsqu'il est associé à la R et à l'INH en début de traitement.

4-l'éthambutol: (E)



- L'éthambutol est une drogue **bactériostatique** utilisée comme molécule d'accompagnement de l'isoniazide et de la rifampicine.
- L'éthambutol est actuellement recommandé dans les traitements de l'OMS et il a été adopté en Algérie dans les directives de **2001**.



V). PRINCIPES D'ADMINISTRATION DES ANTITUBERCULEUX :

1-Prévention de l'émergence des souches résistantes :

- La prévention de la résistance impose l'administration **de 4 drogues simultanément** pour éviter la sélection des mutants résistants.



RHZE
RHZ
RH



monothérapie

- Ainsi le traitement antituberculeux est composé de régimes associant quatre drogues **RHZE** pendant deux mois (**phase d'attaque**)
- et deux drogues **RH** pendant quatre mois (**phase d'entretien**).
- la présentation **RHZE** en comprimés combinés à doses fixes a été introduite dans la liste des médicaments essentiels de l'OMS.
- C'est **l'association en proportion fixe** introduite en Algérie l'an 1980



2-facilité d'administration:

- Les travaux d'évaluation de la chimiothérapie antituberculeuse ont identifié les problèmes de compliance des malades et la difficulté d'ajustement des doses comme risques d'échec du traitement.
- L'industrie pharmaceutique a tenté de répondre à ces préoccupations par la mise au point de **comprimés combinés** associant 2, 3 ou 4 drogues à doses fixes (RHZE, RHZ, RH).



Les avantages de cette présentation sont :

- La **prévention** de la monothérapie et donc réduction du risque d'erreur thérapeutique.
- **Simplification** de l'administration et de la prescription.
- Meilleure **gestion** des stocks.
- **Coût identique** à celui des drogues isolées, voire même réduit.

3- Une seule prise quotidienne du traitement antituberculeux est suffisante (mono dose)

4- Chaque drogue doit être administrée à la dose optimale en fonction du poids du patient.

5- La régularité de la prise du traitement doit être obtenue et vérifiée (supervision par un personnel de santé)

6- la durée de la chimiothérapie antituberculeuse doit être suffisamment prolongée pour permettre une stérilisation des lésions, elle est actuellement de 6 mois