

# Les médicaments pour traiter la tuberculose

Cheleste M. Thorpe MD  
Tufts Medical Center, Boston, MA USA  
November 2011

# Antituberculeux de première ligne

- Isoniazid (INH)
- Rifampin (RIF)
- Rifabutin (RFB)
- Rifapentine (RPT)
- Ethambutol (EMB)
- Pyrazinamide (PZA)

Tous les médicaments de première ligne TB ont un important potentiel d'effets indésirables.

# Médicaments antituberculeux de Deuxième ligne

- Streptomycin
- Amikacin, Kanamycin, Capreomycin
- Quinolones: Levofloxacin, Moxifloxacin
- P-aminosalicylic acid (PAS)
- Cycloserine
- Clofazimine
- Linezolid
- Ethionimide
- Amoxicillin

La plupart des médicaments de la deuxième ligne TB ont un potentiel d'encore plus d'effets indésirables que les médicaments de première ligne TB. Aussi, ils sont plus difficiles à prendre, et/ou moins efficaces, que les médicaments de la première ligne .

# Objectifs pour cette session

- Pour se familiariser avec certaines des réactions indésirables aux médicaments communs antituberculeux de première ligne, et de les reconnaître dans les scénarios cliniques.
- Pour être au courant de certaines des réactions indésirables aux médicaments antituberculeux de la deuxième ligne.

# Les effets indésirables peuvent produire des grosses problèmes

- Peuvent diminuer la qualité de vie du patient
- Peuvent empêcher l'utilisation optimale des médicaments chez certains patients
- Peuvent nécessiter des soins de soutien
- Peuvent considérablement compliquer le traitement
- Peuvent causer les dommages temporaires ou permanentes, l'invalidité ou le décès

# Facteurs de risque de développer une RMA

- **Polychimiothérapie**
  - Nombre de médicaments prises
  - Des médicaments en vente libre
  - Alcool
  - Les drogues d'abus
- **âge**
  - très jeunes
  - très vieux
- **Grossesse**
  - Risque pour le développement du fœtus (généralement le premier trimestre)
- **Maladies chroniques** - peuvent altéré l'absorption la distribution, le métabolisme ou l'élimination d'un médicament
- **Des facteurs héréditaires**



# Isoniazid

- Bactéricide
- La gamme est principalement Mycobacterium tuberculosis
- Les effets indésirables:
  - Asymptomatique élévation des enzymes hépatiques
  - Hépatite
  - La neuropathie périphérique
  - Effets sur le SNC (rare à dosage conventionnel)
  - Des symptômes comme lupus
  - Une réaction d'hypersensibilité
  - Monoamine (histamine / tyramine empoisonnement)
  - La diarrhée

# Isoniazid, continued

- **Interactions médicamenteuses**  
phénytoïne
- **Surveillance**  
La surveillance routine n'est pas nécessaire

**Les évaluations de la fonction hépatique doit être effectué avant le début du traitement INH et chaque mois pendant le traitement:**

Les personnes vivant avec le VIH

Les personnes ayant des antécédents de maladie du foie

Les personnes qui utilisent régulièrement de l'alcool

Les femmes qui sont enceintes ou viennent d'avoir un bébé

Les personnes prenant des médicaments qui peuvent augmenter le risque d'hépatite

# Isoniazid, continued

- **Prévention**

La vitamine B6 peut prévenir la neuropathie périphérique et les effets sur le SNC

# Case

Un homme qui a 24 ans, séronégatif pour VIH, se présente avec la TB pulmonaire. Il ne prend pas d'autres médicaments, mais il boit plus que 12 unités d'alcool sur le week-end. Vous commencez RIPE.

Lequel des énoncés suivants est FAUX?

- A. Il aurait avoir les LFTs réalisés avant commencer le traitement
- B. Depuis qu'il ne boit que le week-end et est jeune, il n'a pas besoin de surveiller la fonction hépatique.
- C. Il devrait avoir un traitement directement observé.
- D. S'il développe une anorexie, des nausées ou des douleurs abdominales, il devrait être évalué dès que possible, et les médicaments contre la tuberculose devrait être arrêter.

# Case

Un homme qui a 24 ans, séronégatif pour VIH, se présente avec la TB pulmonaire. Il ne prend pas d'autres médicaments, mais il boit plus que 12 unités d'alcool sur le week-end. Vous commencez RIPE.

Lequel des énoncés suivants est FAUX?

- A. Il aurait avoir les LFTs réalisés avant commencer le traitement
- B. Depuis qu'il ne boit que le week-end et est jeune, il n'a pas besoin de surveiller la fonction hépatique.
- C. Il devrait avoir un traitement directement observé.
- D. S'il développe une anorexie, des nausées ou des douleurs abdominales, il devrait être évalué dès que possible, et les médicaments contre la tuberculose devrait être arrêter.

# Rifampin

- Bactéricide
- Spectre *M. tb*, mais on peut l'utilisé pour autre choses aussi
- Effets indésirables:
  - Les réactions cutanées
  - réactions gastro-intestinales
  - Syndrome pseudo-grippal
  - Hépatotoxicité
  - Réactions immunologiques graves
  - Une décoloration orange de fluides corporels

# Sérieux interactions médicamenteuses se produisent avec RIF et peut être contre- indiqués

Les médicaments qui interagissent avec RIF

médicaments anti-VIH

D'autres antibiotiques

L'hormonothérapie

narcotiques

anticoagulants

Les agents immunodépresseurs

anticonvulsivants


agents cardiovasculaires

bronchodilatateurs

hypoglycémiant sulfonurée

hypolipidémiant

Les médicaments psychotropes



TOUJOURS VERIFIER  
CHAQUE MED  
INTERACTION  
AVEC RIF!

# Rifampin, continued

- Surveillance

- `Pas de surveillance de routine est nécessaire

- `Lorsqu'il est administré avec des médicaments qui interagissent, ce peut nécessiter des mesures régulières des concentrations sériques de médicaments en question



# Pourquoi utiliser Rifamycines si elles ont tellement de potentiel pour les interactions médicamenteuses?

- Dans les essais randomisés, les schémas, sans la rifampicine ou dans lesquels la rifampicine n'a été utilisée que pour les deux premiers mois de traitement, a entraîné plus d'échecs du traitement de la tuberculose et des rechutes

# Case

- Un patient séropositif pour VIH est résistant à les INNTI, et prend un traitement antirétroviral à base d'IP.
- Il a la tuberculose pulmonaire, et il doit commencer un traitement.
- Pourquoi est rifampicine contrindiqué?

## RIF est contre-indiqué avec certains médicaments

- Des doses standards d'inhibiteurs de protéase ne peuvent pas être administrés avec la rifampicine; le > 90% diminution en concentrations résiduelles des inhibiteurs de protéase vont les rendre **inefficaces**.

La rifabutine peut remplacer RIF  
lorsque d'autres médicaments  
métabolisés par P450 sont prises

# Rifabutin (RFB)

- Les effets indésirables:
  - La toxicité hématologique
  - uvéite
  - symptômes gastro-intestinaux
  - polyarthralgie
  - hépatite
  - éruption cutanée
  - Une décoloration orange de fluides corporels

# Rifabutin (RFB)

Les interactions médicamenteuses et le suivi - voir RIF

résistance croisée avec RIF

moins d'effet sur la fonction hépatique

moins d'effet sur le cytochrome P450,

alors souvent utilisé lorsque RIF est  
contra-indiqué pour raisons d'interactions  
médicamenteuses

# Quelles sont les interactions médicamenteuses entre les PI et le RFB?

- Peu d'effet sur les concentrations de la PI
- Mais des augmentations marquées des concentrations de rifabutine

**Il faut réduire la dose de rifabutine!**

# Rifapentine (RPT)

- Les effets indésirables:
  - Similaires à ceux associés avec RIF
  - Peuvent augmenter le métabolisme des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par les enzymes hépatiques
- Interactions médicamenteuses:
  - Sont susceptibles d'être similaires à ceux de RIF
- Surveillance:
  - Semblable à celle des RIF



# Pyrazinamide (PZA)

- **Bactéricides**
- **L'utilisation principale est pour *M. Tb***
- **Les effets indésirables:**
  - hépatotoxicité
  - symptômes gastro-intestinaux
  - Non-goutteuse polyarthralgie
  - L'hyperuricémie
  - Arthrite goutteuse aiguë
  - éruption cutanée
- **Surveillance**
  - Mesures de sérum d'acide urique ne sont pas systématiquement recommandées
  - Comme INH, l'évaluation de la fonction hépatique doit être effectué lorsque le médicament est utilisé chez les patients avec une maladie hépatique

# Case

- Un homme qui a 50 ans, séropositif négatif, prends le RIPE pour 2 mois. Il se plaint de l'anorexie, des nausées et la fatigue, et il est modérément jaunisse.
- Son évaluations de la fonction hépatique sont élevés.
- Quel médicament (s) sont les plus probables coupables ?
- Que faites-vous?

# Ethambutol (EMB)

- Bactériostatique / bactéricides aux doses élevées
- L'utilisation principale est de prévenir l'émergence de la résistance à la thérapie TB
- Effets indésirables:
  - La névrite optique (troubles de la perception des couleurs rouge et vert)
  - Les réactions cutanées
- Surveillance
  - Les tests de base et mensuel de l'acuité visuelle et la vision des couleurs
  - Eduquer les patients sur l'auto surveillance de leur vision et à notifier immédiatement toutes modifications visuelles à leur médecin

# Qu'est-ce qui se passe ici?

- 62 ans, diabétique, âgé, homme hypertendu
- Développé tuberculose pulmonaire  
A été mis sur le traitement avec 4 médicaments pendant 2 mois
- Commence se plaignant de troubles de la vision et de la difficulté à distinguer les couleurs.

# Qui développe la neuropathie optique sur l'EMB?

- Liée à la dose, mais environ 1% des patients à la dose habituelle de 15-25 mg / kg.
- Le risque augmente avec l'âge (les enfants développent rarement, et l'OMS a récemment changé les recommandations à l'âge <5)
- Patients présentant avec l'insuffisance rénale (EMB est dégagé par la filtration glomérulaire et par la sécrétion tubulaire).

# Contrôlez le risque de l'EMB- induite névrite optique

- Vérifiez que la dose est correcte, et l'ajuster pour la fonctionne rénale (et \* l'obésité).
- Effectuer pré-traitement un examen ophtalmologique pour établir un base.

\*<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01048697->

L'hypothèse que les individus obèses auront besoin d'une dose > corporel idéal de poids les résultats de l'étude ne sont pas rapporté cependant.

# Contrôlez le risque de l'EMB- induite névrite optique

- Faites preuve de prudence chez les patients qui ne peuvent pas rendre compte des symptômes visuels (par exemple: malades mentaux, non-verbale, ou dément).
- L'OMS a récemment changé les recommandations EMB pour les enfants:
  - maintenant recommandé pour l'utilisation chez les enfants de toutes âges, y compris ceux de moins de 5 ans.
  - Les enfants ont besoin des dosages plus élevées que les adultes pour atteindre les mêmes concentrations sériques.
  - Les données disponibles dans les enfants séronégatifs suggèrent que les doses révisées sont dans des limites qu'ont un moindre risque de toxicité.

# Contrôlez le risque de l'EMB- induite névrite optique

- Informer les patients sur les symptômes possibles (perte de l'acuité visuelle, du vision des couleurs et du champ visuel).
- Assurez-vous que les patients sachent quoi faire si ces symptômes apparaissent.



# Thérapie de deuxième ligne

- cycloserine  
La psychose, crise
- L'éthionamide et PAS  
troubles gastro-intestinaux
- Les fluoroquinolones  
rupture du tendon
- aminosides  
surdité  
L'insuffisance rénale

# éducation du patient

- Travailleurs de la santé doit clairement expliquer aux patients les suivantes:

Lorsque le médicament doit être pris  
combien en nombre  
combien de fois

Tous les patients doivent être éduqués sur:  
TB

doses de médicaments

Les effets secondaires possibles

L'importance de la prise du médicament

# Case

- Une femme de 32 ans qui a commencé le RIPE pour la tuberculose il y a 3 jours vient à la clinique.
- Elle dit qu'elle est inquiète, car son urine a l'aspect d'orange vif. Elle a aussi remarqué que ses draps de lit sont parfois teintés d'orange.
- Elle a peur qu'elle ne va pas guérir, et veut simplement arrêter son traitement tout à fait.

Effets secondaires des  
médicaments peuvent être  
importants, même s'ils ne sont  
pas "sérieux"

# Questions à poser

- Comment vous sentez-vous?
- Avez-vous des éléments suivants:
  - Les douleurs abdominales
  - fatigue
  - respiratoires inhabituels
  - éruption cutanée
  - Douleurs articulaires / gonflements
  - D'autres symptômes inhabituels

# Questions Cont'd

- Prenez-vous des médicaments autres que les médicaments anti-TB?
- Les médicaments d'ordonnance, les herbes médicinales ou des vitamines
- Comment est votre appétit?
- Comment vous sentez-vous après que vous prenez des médicaments?
- Avez-vous eu aucun gain ou perte de poids?
- De quelle couleur est votre urine (qui devrait être orange pour les patients sur la rifampicine)?
- Avez-vous la fièvre?

# observation des patients

- Le patient a des signes et symptômes de l'hépatite qui compris les éléments suivants:
  - yeux jaunes
  - peau jaune
  - Nausées ou vomissements
  - Douleur ou sensibilité abdominale
- Le patient a aucune éruption cutanée?
- Est-ce que le patient gagne du poids?
- Avez-vous des problèmes en prenant les médicaments anti-TB?

# Surveillance des effets indésirables

- Une surveillance étroite des patients pendant le traitement peut:
  - Prévenir les complications graves
  - La promotion de la continuité des soins
  - Améliorer le rapport entre les patients et les travailleurs de santé
  - Encourager l'adhérence
  - Assurer la réussite du traitement