

Suivi Thérapeutique Pharmacologique de L'isoniazide

Omaïma El Bouazzi,

Département de biologie médicale,
Hôpital d'instruction des armées d'Omar Bongo Ondimba

Doi:10.19044/esj.2020.v16n3p401

URL:<http://dx.doi.org/10.19044/esj.2020.v16n3p401>

Résumé

L'isoniazide est un antituberculeux majeur de première ligne indiqué dans le traitement curatif et préventif de la tuberculose. Généralement, il est administré en association avec d'autres antituberculeux comme la rifampicine et le pyrazinamide. Le métabolisme hépatique de l'isoniazide est soumis à un polymorphisme génétique. Plusieurs facteurs justifient le suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide dont la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique, le polymorphisme génétique, les interactions médicamenteuses, la vérification de l'observance et les facteurs de terrains. Tous ces facteurs font que l'administration empirique de l'isoniazide peut exposer le patient à un risque élevé de développement d'effets indésirables dose-dépendants chez les acétyleurs lents et d'échec thérapeutique chez les acétyleurs rapides. Ainsi la détermination du profil d'acétylation au début du traitement et l'ajustement des posologies sont deux piliers déterminants d'une prise en charge thérapeutique optimale. Les dosages sont effectués sur des prélèvements sanguins deux ou trois heures après la prise du médicament. Les mesures sont effectuées généralement par chromatographie liquide. Ce travail se propose de détailler plusieurs aspects liés au suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide dont la description du médicament, les paramètres pharmacocinétiques et les conditions analytiques.

Mots clés : Isoniazide, Dosage, Suivi Thérapeutique Pharmacologique, Tuberculose

Therapeutic Drug Monitoring of Isoniazid

Omaïma El Bouazzi,

Département de biologie médicale,
Hôpital d'instruction des armées d'Omar Bongo Ondimba

Abstract

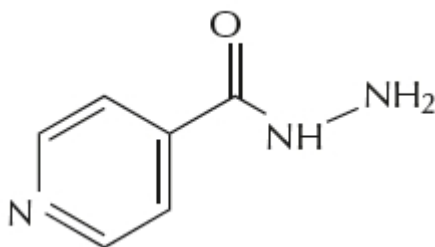
Isoniazid is a major first-line anti-tuberculosis drug indicated for the curative and preventive treatment of tuberculosis. Generally, it is administered in combination with other anti-tuberculosis drugs such as rifampicin and pyrazinamide. The hepatic metabolism of isoniazid is subject to genetic polymorphism. Several factors justify the pharmacological therapeutic monitoring of isoniazid, including inter-individual variability in pharmacokinetics, genetic polymorphism, drug interactions, compliance verification, and field factors. The administration of isoniazid may be responsible of developing dose-dependent adverse reactions in slow acetylators patients and therapeutic failure in rapid acetylators. So determining acetylation profile at the start of treatment and adjusting the dosages are two keys pillars of optimal therapeutic management. The assays are performed on blood samples two or three hours after taking the drug. The measurements are generally performed by liquid chromatography. The purpose of this work is to detail several aspects related to the pharmacological therapeutic monitoring of isoniazid including the description of the drug, pharmacokinetic parameters and analytical conditions.

Keywords: Isoniazid, Assay, Therapeutic Drug Monitoring, Tuberculosis

Introduction

La tuberculose est un problème de santé publique dans le monde entier. Son traitement se base sur un panel de médicaments efficaces dont l'isoniazide. La réponse à ce dernier est très variable d'un individu à l'autre sous une même dose administrée. Cette variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique est la conséquence de plusieurs facteurs dont les interactions médicamenteuses, les facteurs génétiques et autres. Le suivi thérapeutique pharmacologique joue un rôle primordial dans l'adaptation posologique individuelle de l'isoniazide permettant de prévenir les échecs thérapeutiques en cas de sous dosage, et le développement d'effets indésirables, notamment hépatique, en cas de surdosage.

L'isoniazide, ou hydrazide de l'acide isonicotinique, est un analogue du nicotinamide, tout comme l'éthionamide et le pyrazinamide (Fig. 1). L'isoniazide (INH) a été synthétisé à partir d'isonicotinate d'éthyle et d'hydrazine en 1912 à Prague par Meyer et Mally dans le cadre de leur doctorat en chimie. Son activité antituberculeuse n'a été découverte que 40 ans plus tard, en 1952 (Brossier, 1952). Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé, l'isoniazide fait partie des antituberculeux de première ligne.



Formule brute	$C_6H_7N_3O$
Masse molaire	137,1393±0,0062 g/mol
Code ATC	J04AM02, J04AC01, J04AC51

Figure 1 : Structure de l'INH (Hindlet, 2013)

L'isoniazide est un médicament antituberculeux majeur bactéricide, actif sur le complexe tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). Depuis la reconnaissance de son activité sur le *M. tuberculosis*, il y a plus de 60 ans, l'INH est l'antituberculeux le plus largement utilisé seul ou en association avec la rifampicine (RIF), le pyrazinamide (PZA) et l'éthambutol (ETB) (Pansy, 1952). L'INH est aussi préconisé en chimioprophylaxie. Il se présente sous plusieurs formes associées ou dissociées et sa posologie habituelle est de 5 mg/kg/j chez l'adulte et 10 mg/kg/j chez l'enfant avec une dose maximale de 300 mg/j.

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés, selon le programme national adopté par chaque pays :

- Administration de l'INH, la RIF et l'ETB pendant 2 mois, suivie de l'INH et la RIF pendant 7 mois ;
- Administration de l'INH, la RIF, le PZA et l'ETB pendant 2 mois, suivie de l'INH et la RIF pendant 4 mois.

Mécanisme d'action de l'isoniazide

L'isoniazide est une substance bactériostatique à faible dose et bactéricide aux doses usuelles d'utilisation (Compagon, 2004). Il est efficace contre les bacilles tuberculeux en répliation, mais pas en phase stationnaire (Mitchison, 1956). Cette molécule est une prodrogue nécessitant une

activation *in vivo* pour former le véritable principe actif. La principale cible de l'INH est la protéine InhA, une enoyl-ACP réductase appartenant au système d'élongation des acides gras impliquée dans la biosynthèse des acides mycoliques. Ainsi, l'INH agit par l'inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne, ce qui entraîne la mort cellulaire (fig. 2) (Brossier, 2011).

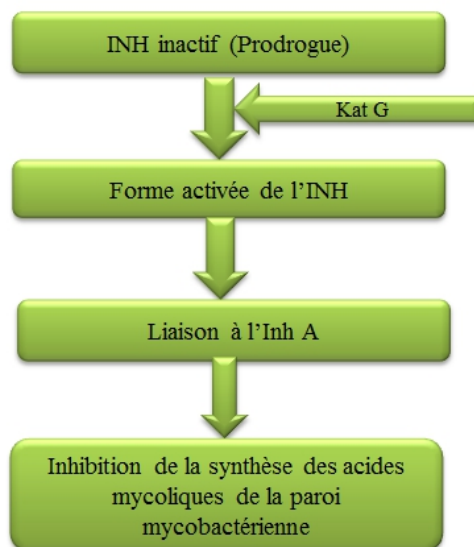


Figure 2 : Schéma du mécanisme d'action de l'INH

Pharmacocinétique de l'isoniazide

L'INH est rapidement absorbé après une administration orale à jeun ($T_{max} = 1$ à 2 heures). La prise alimentaire diminue l'absorption orale de l'INH, d'où l'intérêt d'administration à jeun (Harcouet, 2007). L'INH est faiblement lié aux protéines plasmatiques. La diffusion est large et rapide dans tout l'organisme, notamment dans le liquide pleural, le liquide d'ascite ou le liquide céphalo rachidien. Il franchit aussi la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel (Compagnon, 2004). Le métabolisme de l'INH est hépatique et aboutit à des composés pour la plupart inactifs. La voie principale est l'acétylation, essentiellement hépatique et plus faiblement intestinale. La N-acétyltransférase (NAT2) catalyse la biodégradation de l'isoniazide pour former la N- acétylisoniazide. Ce dernier se métabolise en acide nicotinique et acétylhydrazine. Une série d'acétylations va être à l'origine de formations de métabolites actifs et toxiques pour les cellules hépatiques. Une faible partie de l'INH est transformée directement en hydrazine (métabolite impliqué dans l'hépatotoxicité) (Huang, 2002). L'élimination se fait par voie urinaire (3/4 de la dose en 24 heures), d'où l'intérêt de l'adaptation des posologies en cas d'insuffisance rénale (Compagnon, 2004).

Pharmacogénétique de l'isoniazide

L'INH est métabolisé au niveau du foie par la NAT2. Cette enzyme est soumise à un polymorphisme génétique dont l'activité est déterminée par un gène autosomal à 2 allèles, qui permet de caractériser trois phénotypes classiquement appelés acétyleur lent, intermédiaire et rapide. Chez les sujets acétyleurs rapides, la NAT 2 transforme 90% de l'INH en acétylisoniazide. Par contre, chez les acétyleurs lents 60% seulement de l'INH est transformé en acétylisoniazide exposant les patients à un risque élevé d'hépatotoxicité (Negri, 2014 ; Bakayoko, 2015) (Tableau 1).

Tableau 1: Caractéristiques pharmacocinétiques de l'isoniazide

Biodisponibilité	100%
Pic plasmatique	1 à 2h
Concentrations maximales (2H)	3-6 µg/ml
Liaison protéique	Faible
Métabolisme	Principalement hépatique par acétylation (N-acétyl-transférase) Plus faiblement au niveau de l'intestin grêle
Élimination	Urinaire sous forme de métabolites (75%) ou isoniazide inchangée
Demi-vie d'élimination	- Acétyleurs rapides : 35 à 110 minutes - Acétyleurs lents : 110 à 440 minutes (selon l'état de la fonction hépatique et rénale du patient)

Effets indésirables

Les antituberculeux de première ligne sont généralement bien tolérés mais peuvent être individuellement ou en association responsables de plusieurs effets indésirables. Les effets observés sous isoniazide sont extrêmement variables et certains sont potentiellement graves. Les effets hépatiques et neurologiques sont les plus fréquents en plus des effets cutanés et hématologiques.

- Effets indésirables hépatiques : L'atteinte hépatique induite par l'INH est généralement de type cytolytique, il s'agit le plus fréquemment d'une augmentation modérée du taux des transaminases sériques (Perriot, 2011). La variabilité génétique fait que les acétyleurs lents sont plus disposés à présenter une toxicité hépatique (Bozok, 2008). Plusieurs autres facteurs prédisposent les patients à ce type d'effet. Leur recherche en pratique permet d'individualiser une population à risque pour laquelle une surveillance rigoureuse doit être préconisée. Certains facteurs sont liés au terrain ; ainsi, les études ont montré que l'hépatotoxicité est plus fréquente chez le sujet âgé, le sujet de sexe féminin, la femme enceinte, les sujets malnutris avec

hypoalbuminémie ou ayant une tuberculose multifocale ou une hépatopathie sous-adjacente alcoolique ou virale et un taux élevé des transaminases avant le début du traitement (Chalasan, 2010 ; Teleman, 2002).

- Effets indésirables neurologiques : Pour un traitement de 5 mg/kg/j de l'INH, les neuropathies périphériques doses-dépendantes sont observés chez 0,2% des patients (Blumberg, 2003). La neuropathie à l'isoniazide survient en présence de facteurs de risque comme le VIH, l'alcoolisme, le diabète, l'insuffisance rénale, la dénutrition, la grossesse ou l'allaitement et les médicaments neurotoxiques (Steichen, 2006). La neuropathie se manifeste par des fourmillements et un engourdissement des orteils (Snider, 1980). La prévention par la vitamine B6 est réservée aux patients présentant des facteurs de risque de toxicité de l'INH (Steichen, 2006).

Justificatifs du suivi thérapeutique pharmacologique

L'isoniazide est devenu candidat du suivi thérapeutique pharmacologique pour plusieurs considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénétiques dont :

- Le polymorphisme génétique dans le métabolisme hépatique qui conduit à une forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques de l'isoniazide. Ce qui peut exposer le patient à des effets indésirables potentiellement (Hépatotoxicité ou neurotoxicité) ;
- Les interactions médicamenteuses induisant l'inhibition ou l'induction enzymatique notamment avec la rifampicine ;
- La grande variabilité dose-concentration et dose-effet thérapeutique entre les patients sous mêmes régime thérapeutique ;
- La zone thérapeutique étroite.

En pratique clinique, le suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide est indiqué dans les cas suivants :

- surveillance de l'observance du patient ;
- présence de Co-morbidités : insuffisance rénale ou hépatique, diabète, Co infection BK-VIH, etc. ;
- grossesse ;
- chez l'enfant ;
- en cas d'interactions médicamenteuses.

Mécanisme de résistance de l'isoniazide

Les mécanismes de résistance de l'INH sont très complexes et impliquent plusieurs gènes. Les principaux mécanismes cités dans la littérature sont (Brossier, 2011 ; Zhang, 1992) :

- Mutation dans la protéine KatG responsable de l'activation de l'INH ;
- Mutation dans la région promotrice du gène inhA (associée avec la mutation KatG S315T) ;
- Délétions du gène KatG ;
- Mutations du promoteur du gène INhA ;
- Mutation de la cible InhA.

Phase pré-analytique

Prélèvement

- Délai du prélèvement : Le premier prélèvement est effectué deux semaines après instauration du traitement ou changement du schéma thérapeutique, après atteinte de l'état d'équilibre (Magis-Escurra, 2012).
- Nature du prélèvement : Ils sont réalisés sur tube sec sans séparateur ou tube hépariné. Le dosage peut être effectué dans le plasma ou le sérum.
- Heure du prélèvement : Dans la pratique clinique, il est difficile de prélever plusieurs échantillons sanguins pour des raisons logistiques et financières. De ce fait, un ou deux prélèvements sont suffisants. Les concentrations post-dose de deux heures après la prise d'isoniazide (\pm 15 minutes) sont généralement très informatif (Maze, 2003). Mais lorsque le dosage est fait pour adaptation posologique selon la méthode de Vivien ou pour phénotypage, le prélèvement doit être fait trois heures après la prise du médicament. Un deuxième échantillon à 6 heures post-dose peut être collecté pour distinguer entre l'absorption retardée et la malabsorption.

Prétraitement et conservation

Dès réception au niveau du laboratoire (30 minutes au maximum), les prélèvements sanguins doivent être rapidement centrifugés. Cette étape est essentielle pour la fiabilité de l'analyse puisque l'isoniazide n'est pas très stable à température ambiante (dans le sang total ou dans le sérum) (Peloquin, 2002). Dans la littérature, les conditions de conservation sont controversées. Selon Ray et al l'isoniazide est stable dans les échantillons de plasma ou de sérum stockés à -70 °C (Ray, 2003). Les échantillons doivent être protégés de la lumière (envelopper dans du papier d'aluminium) et séparés dans un tube contenant 5 mg d'acide ascorbique. Par contre, Compagnon et al suggèrent de conserver les solutions plasmatiques ou sériques déprotéinisées à température

ambiante pendant 48 heures (Compagnon, 2006), à 4°C pendant une semaine ou à moins - 20°C pendant plusieurs mois sans protection de la lumière.

Renseignements cliniques

Les prélèvements doivent être accompagnés d'une fiche de renseignements cliniques qui contiennent plusieurs informations sur les données démographiques du patient (l'âge, le sexe, le poids et l'origine), le traitement en cours (la posologie, le schéma thérapeutique et la date de début de traitement), les habitudes toxiques (la consommation d'alcool et de cannabis), les comorbidités (la Co infection BK-VIH et le diabète) et les traitements associés.

Méthodes de dosage

Le dosage de l'isoniazide est réalisé après extraction préalable ou simple déprotéinisation. Les méthodes chromatographiques sont les plus adaptées pour le dosage de l'isoniazide, essentiellement la chromatographie liquide à haute performance avec détection ultraviolet ou spectrométrie de masse (Peloquin, 2002 ; Ray, 2003 ; Compagnon, 2006). D'autres méthodes peuvent être utilisées comme la microspectrofluorométrie (Rangari, 2015).

Interprétation et correction des doses

Une bonne interprétation des résultats analytiques implique la connaissance des intervalles thérapeutiques, du délai entre l'administration et le prélèvement, des données cliniques et thérapeutiques du patient et la conservation de la même méthode pendant le suivi du même malade.

Pour un prélèvement réalisé à la 3^{ème} heure après la prise du médicament, la fourchette thérapeutique est comprise entre 1 à 2 µg/ml. A partir de la concentration trouvée, on peut déterminer le phénotype d'acétylation (Negri, 2014 ; Compagnon, 2006) :

$$\text{Indice d'acétylation (I3)} = C3 + 0,6 / \text{Dose (mg/kg)}$$

Selon l'étude de Thenault et al, si $I3 \leq 0,6$, le patient est un acétyleur rapide. Si $I3 > 0,6$, le patient est acétyleur lent.

La dose recommandée est calculée selon la formule suivante :

$$\text{Dose recommandée (mg/j)} = \text{Poids} \times (0,6 + \text{Concentration souhaitée}) / I3$$

Pour les prélèvements réalisés à la 3^{ème} heure, on trouve dans la littérature deux fourchettes thérapeutiques allant de 3 à 6 µg/ml et de 4 à 8 µg/ml.

Quand un deuxième prélèvement est réalisé à la sixième heure, trois résultats sont attendus :

- La concentration de l'isoniazide à 2 heures est sensiblement plus élevée que celle de 6 heures. Dans ce cas le résultat est normal.

- La concentration obtenue à 6 heures est supérieure à celle de 2 heures. Donc il y a probabilité d'absorption retardée.
- Les deux valeurs sont au-dessous des fourchettes thérapeutiques. Donc il y a probabilité de malabsorption.

Conclusion

L'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide est toujours discuté. Il pourrait être utile dans plusieurs cas cliniques. Cependant, plusieurs études cliniques sont nécessaires pour démontrer son apport dans la prise en charge de la tuberculose.

References :

1. Bakayoko, A.S., Kamagaté, M., Daix, A.T.J et al. (2015). Suivi thérapeutique et pharmacologique de l'isoniazide au cours de la tuberculose pulmonaire à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Rev Pneumol Trop.* 23 : 53-58.
2. Blumberg, H.M., Burman, W.J., Chaisson, R.E et al. (2003). American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 167(4):603–662.
3. Bozok Cetintas, V., Erer, O.F, Kosova, B et al. (2008). Determining the relation between N-acetyltransferase-2 acetylator phenotype and antituberculosis drug induced hepatitis by molecular biologic tests. *Tuberk Toraks.* 56: 81-86.
4. Brossier, F. (2011). Mécanismes d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne. *Journal des Anti-infectieux.* 13 : 217-227.
5. Chalasani, N., Björnsson, E. (2010). Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 138:2246–2259.
6. Compagnon, P., Bouquet, S., Houin, G. (2004). Suivi thérapeutique de l'isoniazide. Paris : Elsevier. 97-104.
7. Compagnon, P., Bouquet, S., Venisse, N et al. (2006). Suivi thérapeutique pharmacologique de l'isoniazide. *Biologie médicale.* 1(1) :1-3.
8. Harcouet, L., Tod, M. (2007). Intérêt du suivi thérapeutique des antituberculeux chez l'adulte. *La Lettre de l'Infectiologie.* 4 : 134-142.
9. Hindlet, P., Le Maitre, F. (2013). *Antituberculeux.* Paris. 967.
10. Huang, Y.S., Chern, H.D., Su, W.J et al. (2002). Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 35(4):883 – 889.

11. Magis-Escurra, C., Van Den Boogaard, J., Jdema, D et al. (2012). Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis patients. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 25: 83-86.
12. Maze, M.J., Paynter, J., Chiu, R et al. (2003). Therapeutic drug monitoring of isoniazid and rifampicin during anti-tuberculosis treatment in Auckland, New Zealand. *INT J TUBERC LUNG DIS*. 20(7):955–960.
13. Mitchison, D.A., Selkon, J.B. (1956). The bactericidal activities of antituberculous drugs. *Am Rev Tuberc*. 74:109-116.
14. Negri, L., Le Grusse, J., Séraissol, P et al. (2014). Tuberculose : intérêt du dosage de l'isoniazide dans la prévention des effets hépatotoxiques. *Thérapie*.69 (6): 509–516.
15. Pansy, F., Stander, H., Donovick, R. (1952). In vitro studies on isonicotinic acid hydrazide. *Am Rev Tuberc*. 65:761-764.
16. Peloquin, CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. (2002). *Drugs*. 62: 2169-2183.
17. Perriot, J., Chambonnet, E., Eschalier A. (2011). Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Revue des maladies respiratoires*. 28: 542-555.
18. Rangari, G.M., Roy, V., Sethi, G.R et al. (2015). Blood levels of isoniazid in Indian children with Tuberculosis. *Indian journal of tuberculosis*.62: 80-85.
19. Ray, J., Gardiner, I., Marriott, D. (2003). Managing antituberculosis drug therapy by therapeutic drug monitoring of rifampicin and isoniazid. *Internal Medicine Journal*. 33: 229–234.
20. Snider, D.E. (1980). Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle*. 61 :191-196.
21. Steichen, O., Martinez-Almoyna, L., De Broucker, T. (2006). Neuropathie toxique induite par l'isoniazide: pensez à la prevention. *Rev Mal Respir*. 23 :157-160.
22. Teleman, M.D., Chee, C.B., Earnest, A et al. (2002). Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis*.6:699–705.
23. Zhang, Y., Heym, B., Allen, D et al. (1992). The catalase peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature*. 358 : 591-593.