

ISONIAZIDE

DEFINITION

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique, indiqué dans le traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire ou extra-pulmonaire et, exceptionnellement, dans le traitement des infections à mycobactéries atypiques sensibles. Il est également préconisé en chimioprophylaxie de la tuberculose.

Dans le traitement de la tuberculose, il est utilisé selon deux schémas thérapeutiques :

- administration d'INH, rifampicine et éthambutol pendant 2 mois, suivie d'INH et de rifampicine pendant 7 mois ;
- administration d'INH, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide pendant 2 mois, suivie d'INH et de rifampicine pendant 4 mois.

La posologie habituelle est de 5 mg/kg/j chez l'adulte et 10 mg/kg/j chez l'enfant (dose maximale 300 mg/j). Il est recommandé de prendre le médicament le matin à jeun.

Synonymes : INH, Noms de spécialités.

Il est commercialisé :

- Seul : (Rimifon[®]) sous la forme de comprimés à 50 et 150 mg et de solution injectable intramusculaire et intraveineuse 500 mg/5 ml.
- En association :
 - INH, rifampicine et pyrazinamide (Rifater[®]), comprimés à 50 mg d'INH.
 - INH et rifampicine (Rifinah[®]), comprimés à 150 mg d'INH.

PHARMACOCINETIQUE

Biodisponibilité (voie orale)	100 %
Pic plasmatique	1 à 2 heures (après administration à jeun d'une dose unique de 300 mg)
Obtention de l'état d'équilibre	Varie de 5 à 30 heures (environ 5 demi-vies)
Fixation protéique	Faible
Métabolisme	Essentiellement par acétylation* par une N-acétyl-transférase au niveau de l'intestin grêle et du foie
Élimination	Urinaire à plus de 75 %, principalement sous forme de métabolites. L'élimination rénale d'INH actif varie de 10 % pour les acétyleurs rapides à 30 % pour les acétyleurs lents
Demi-vie d'élimination**	Bi-modale : -Acétyleurs rapides : 35 à 110 min -Acétyleurs lents : 110 à plus de 400 min *

*Les métabolites sont dépourvus d'activité antituberculeuse. La capacité d'acétylation est sous contrôle génétique. La population se répartit selon deux phénotypes : acétyleurs rapides et acétyleurs lents (vitesse variant entre les deux groupes d'un facteur 4 à 5). Les acétyleurs rapides représentent 40 % des sujets de race blanche, 60 % des sujets de race noire et 90 % de ceux de race jaune.

** la demi-vie d'élimination est augmentée en cas d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale.

Détermination du phénotype d'acétylation :

L'indice d'inactivation I3 est calculé à l'aide de la concentration d'INH mesurée 3 heures après la prise (C3 en mg/l) :

$$I3 = C3 \text{ (mg/l)} + 0,6 / \text{dose (mg/kg)}$$

Acétyleurs rapides	Acétyleurs lents
I3 < 0,5	I3 > 0,6

INDICATIONS DU DOSAGE

Ce dosage est particulièrement justifié en raison de l'existence de deux types de populations : acétyleurs rapides et acétyleurs lents, afin d'éviter un sous-dosage (inefficacité thérapeutique) ou un sur-dosage avec apparition de signes de toxicité : troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs épigastriques), fièvre, myalgies, arthralgies, anorexie, troubles neurologiques de type neuropathies périphériques, toxicité hépatique avec élévation des transaminases.

De plus, pour une même dose d'INH, il existe une grande variabilité des concentrations sériques.

Au cours du traitement de la tuberculose, l'INH est associé à la rifampicine (Rifadine[®], Rimactan[®]), un inducteur enzymatique susceptible de modifier le métabolisme et les concentrations sériques de l'INH ; en outre, il existe d'autres interactions médicamenteuses pharmacocinétiques qu'il convient de prendre en compte :

Médicaments pouvant entraîner une accélération du métabolisme hépatique de l'INH (potentialisation de l'hépatotoxicité de l'INH par formation accrue de métabolites toxiques ; diminution des concentrations plasmatiques d'INH) : anesthésiques volatiles halogénés, glucocorticoïdes.

Enfin, le traitement de la tuberculose est un traitement ambulatoire, au long cours (6 ou 9 mois) et le dosage peut permettre de vérifier la bonne observance du traitement.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

- Conformément à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale, toute demande de dosage de médicaments doit comporter impérativement : les raisons de la prescription (recherche d'efficacité ou de toxicité), l'heure du prélèvement, la date de début du traitement et/ou de l'éventuelle modification de posologie, les renseignements posologiques (quantité

administrée, fréquence, voie d'administration), ainsi que l'âge, la taille et le poids du sujet lorsque cela est possible.

- Traitements en cours risquant d'interférer avec le métabolisme de l'INH (*cf. liste ci-dessus*).
- Pour la détermination du phénotype d'acétylation et de la posologie optimale, le poids du sujet et la posologie doivent être connus.

METHODES DE DOSAGE

Technique HPLC avec détection UV après déprotéinisation de l'échantillon.

VALEURS DE REFERENCE

Chez tous les sujets traités, la zone thérapeutique d'INH doit être comprise 3 heures après la prise, entre 1 et 2 mg/l.

Vivien et coll (*Rev Fr Mal Respir* 1973; 1: 753-72) ont développé une méthode d'adaptation posologique fondée sur le calcul de l'indice I3 à partir de la concentration d'INH mesurée 3 heures après la prise (C3).

La dose d'INH permettant d'obtenir la concentration souhaitée (CS), c'est-à-dire comprise entre 1 et 2 mg est :

$$\text{Dose (mg)} = \text{Poids (kg)} \times (0,6 + \text{CS}) / \text{I3}$$

Cette méthode a été validée en pédiatrie. Les doses ajustées sont voisines de 6 mg/kg/jour pour les acétyleurs rapides et de 3 mg/kg/jour pour les acétyleurs lents.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Dictionnaire Vidal®.
- Compagnon P., Bouquet S., Houin G., *Suivi thérapeutique de l'isoniazide*. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, Collection OptionBio, Ed Elsevier, Paris, 2004:97-104.