



**HAL**  
open science

# Tuberculose multirésistante : stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (Sirturo)

Marion Briand

► **To cite this version:**

Marion Briand. Tuberculose multirésistante : stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (Sirturo). Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01757159

**HAL Id: dumas-01757159**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01757159>**

Submitted on 5 Jun 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
*sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

Thèse en vue du  
**DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par  
**Marion Briand**

née le 20 mai 1990 à Rennes

---

**Tuberculose  
multirésistante :  
stratégies  
thérapeutiques  
actuelles et place de  
la bédaquiline  
(Sirturo®)**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 6 mai 2016**

devant le jury composé de :

**Anne GOUGEON**

Professeur des Universités, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes /  
*présidente*

**Pierre-Yves DONNIO**

Professeur des Universités, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes / *juge*

**Pauline DELMASURE**

Docteur en pharmacie, pharmacie Delmasure / *juge*

**Michèle DAVID**

Maître de Conférences, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Rennes /  
*directrice de thèse*

# LISTES DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

---

**ANNEE 2015-2016**

## **PROFESSEURS**

BOUSTIE	Joël
BURGOT	Gwénola
DONNIO	Pierre-Yves
FAILI	Ahmad
FARDEL	Olivier
FELDEN	Brice
GAMBAROTA	Giulio
GOUGEON	Anne
LAGENTE	Vincent
LE CORRE	Pascal
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth
MOREL	Isabelle
SERGEANT	Odile
SPARFEL-BERLIVET	Lydie
TOMASI	Sophie
URIAC	Philippe
VAN DE WEGHE	Pierre
VERNHET	Laurent

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

BUREAU	Loïc
DAVOUST	Noëlle

<b>PROFESSEURS EMERITES</b>
-----------------------------

CILLARD	Josiane
GUILLOUZO	André

<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>
-------------------------------

ABASQ-FAOFAI	Marie-Laurence
ANINAT	Caroline
AUGAGNEUR	Yoann
BEGRICHE	Karima
BOUGARGHIN	Latifa
BRANDHONNEUR	Nolwenn
BRUYERE	Arnaud
BUNETEL	Laurence
CHOLLET-KRUGLER	Marylène
COLLIN	Xavier
CORBEL	Jean-Charles
DAVID	Michèle
DELALANDE	Olivier
DELMAIL	DAVID
DION	Sarah
DOLLO	Gilles
GILOT	David
GOUAULT	Nicolas
HITTI	Eric
JEAN	Mikaël
LECUREUR	Valérie
LE FERREC	Eric
LA PABIC	Hélène
LEGOUIN-	Béatrice
GARGADENNEC	

LOHEZIC-LE	Françoise
DEVEHAT	
MARTIN-CHOULY	Corinne
MINET	Jacques
MOURET-PLEIBER	Liza
NOURY	Fanny
PINEL-MARIE	Marie-Laure
PODECHARD	Normand
POTIN	Sophie
RENAULT	Jacques
ROUILLON	Astrid

**ASSITANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)**

GICQUEL	Thomas
---------	--------

**ATER**

GMIDA	Imen
PASCREAU	Gaëtan
SAVARY	Camille
ALHARETH	Khairallah

## REMERCIEMENTS

---

Je tiens tout d'abord à remercier **Madame Michèle David**, de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir accompagnée tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci tout particulièrement pour vos précieux conseils, votre gentillesse, vos nombreuses relectures et le temps que vous m'avez consacré.

**Madame Anne Gougeon,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury.

**Monsieur Pierre-Yves Donnio,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

**Pauline Delmasure,**

Je te remercie d'avoir accepté de participer avec enthousiasme à cette thèse et de faire partie de ce jury. Merci pour ton dynamisme durant ma formation professionnelle et de m'avoir accompagnée dans la dernière ligne droite de mes études.

**Toute l'équipe de la pharmacie Delmasure, Monsieur Jean-Yves Delmasure, Laurence, Sophie, Séverine, Yoann,**

Je vous remercie d'avoir su m'accueillir avec autant de gentillesse, votre écoute et votre expérience m'ont beaucoup apporté dans ma formation.

**L'ensemble de l'équipe de la pharmacie de Brocéliande,**

Merci de m'avoir initié dans la pratique officinale, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous durant toutes ces années.

**Mes subtiles,**

Parce que c'est grâce à vous que ces années fac ont été aussi agréables et mémorables, nos soirées « diners presque parfaits » ou notre petite virée improvisée en Cro-cro, autant de souvenirs partagés qu'à venir. Maintenant à nous les weekends malouins, lyonnais, Rennais ou même brestois !! Tellement fière de notre amitié.

Elodie (ma nochie), cent millions de mercis pour cette folle cohabitation à la Meredith et Cristina, « En petites brûlures, En petites morsures, En petites coupures ».

**Maman et papa,**

Comment vous remercier pour votre soutien et votre amour au quotidien, merci de m'avoir accompagnée et même de temps en temps supportée, sans vous je n'y serai pas parvenue.

François et Thibaut, merci pour votre soutien de frères.

**Ma famille, cousins et cousines**

Merci pour votre soutien et vos encouragements

Grâce à vous de nouveaux talents d'actrice sont peut-être en train de naître chez moi.

**Cindy, Gwendo, Mathilde et Roseline,**

Pour votre amitié de longue date, j'ai de la chance de vous avoir comme amies, toujours présentes dans les moments forts.

**La bande du fin fond du 22 (et du 35),**

Pour tous les moments passés ensemble, ces nouveaux ans aux thèmes toujours aussi fous, le mythique « bobital » sous la pluie, l'incontournable Saint-Fiacre, et pour votre irréductible joie de vivre, tant de bons souvenirs, et c'est pas fini !

## TABLE DES MATIERES

---

<b>Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques .....</b>	<b>1</b>
<b>Remerciements .....</b>	<b>4</b>
<b>Table des illustrations .....</b>	<b>11</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>14</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>16</b>
<b>Partie 1 : Rappels sur la tuberculose .....</b>	<b>18</b>
A- Généralités sur la tuberculose .....	18
I- Histoire de la maladie .....	18
II- Généralités sur les mycobactéries .....	19
1. Classification .....	19
1.1. Mycobactéries typiques.....	19
1.2. Mycobactéries atypiques .....	20
1.3. Mycobacterium leprae.....	22
2. Caractéristiques de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	22
III- Quelques données épidémiologiques de la tuberculose.....	23
1. La tuberculose dans le monde .....	23
2. La tuberculose en France.....	26
3. Surveillance de la tuberculose en France .....	28
IV- Physiopathologie de la tuberculose .....	29
1. Transmission de la maladie .....	29
2. Histoire naturelle de la tuberculose .....	29
V- Manifestations cliniques de la tuberculose .....	32
1. Primo-infection tuberculeuse .....	32
2. La tuberculose maladie.....	33
2.1. Tuberculose pulmonaire commune .....	33
2.2. Les formes tuberculeuses extra-pulmonaires .....	34
2.2.1. Tuberculose miliaire .....	35

2.2.2.	Tuberculose ganglionnaire .....	35
2.2.3.	Tuberculose osseuse .....	36
2.2.4.	Pleurésie et péricardite tuberculeuse .....	36
2.2.5.	Tuberculose neuroméningée.....	36
2.2.6.	Tuberculose urogénitale .....	36
VI-	Dépistage et diagnostic de la tuberculose .....	37
1.	Examen clinique.....	37
2.	Diagnostic bactériologique.....	37
2.1.	Prélèvements .....	37
2.2.	Méthodes conventionnelles .....	38
2.2.1.	Examen microscopique.....	38
2.2.2.	Culture en milieu solide ou liquide.....	38
2.2.3.	Identification des cultures.....	39
2.3.	Méthodes moléculaires de diagnostic de la tuberculose .....	40
2.4.	Mesure de la sensibilité aux antibiotiques.....	41
3.	Radiographie pulmonaire .....	41
4.	Tests immunologiques de diagnostic de la tuberculose .....	42
4.1.	IntraDermoRéaction (IDR) .....	42
4.2.	Les tests « interféron » .....	45
B-	Traitement de la tuberculose .....	46
I-	Prise en charge de la tuberculose sensible.....	46
1.	Traitement de la tuberculose infection latente (traitement préventif) .....	46
2.	Principes du traitement antituberculeux .....	46
2.1.	Une polychimiothérapie .....	46
2.2.	Schéma thérapeutique d'un traitement standard de tuberculose maladie ....	47
II-	Les différents antituberculeux et leur mode d'action.....	49
1.	Les antituberculeux de « première ligne » (17) (45) (47) .....	51
1.1.	Isoniazide (INH).....	51
1.2.	Rifampicine (RMP).....	52
1.3.	Ethambutol (EMB).....	54
1.4.	Pyrazinamide (PZA).....	55
2.	Les associations à doses fixes .....	56

## **Partie 2 : L'émergence des résistances aux antituberculeux et prise en charge thérapeutique..... 57**

A- Généralités sur la résistance aux antibiotiques et définitions .....	57
I- Résistance naturelle .....	57
II- Acquisition de la résistance .....	58
III- Résistance primaire ou secondaire .....	58
IV- Mécanismes d'émergence et de sélection de mutants .....	59
1. Mécanisme de résistance de l'isoniazide .....	59
2. Mécanisme de résistance de la rifampicine .....	61
V- Les résistances multiples .....	61
1. La tuberculose multirésistante.....	61
2. La tuberculose ultrarésistante .....	61
3. La tuberculose pré-ultrarésistante .....	62
VI- Situation épidémiologie de la multirésistance dans le monde .....	62
VII- Surveillance de la résistance aux antituberculeux en France .....	64
B- Prise en charge thérapeutique de la tuberculose multirésistante .....	65
I- Recommandations dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante .....	65
1. Tests de détection des mutations de résistance .....	65
2. Les antituberculeux utilisés en cas de tuberculose multirésistante (70).....	67
2.1. Antituberculeux oraux de première ligne .....	68
2.2. Antituberculeux injectables .....	68
2.3. Les fluoroquinolones (FQ) .....	69
2.4. Les agents du groupe 4 .....	70
2.5. Les agents du groupe 5 .....	71
3. Principe du traitement de la tuberculose pharmacorésistante et schémas thérapeutiques.....	74
3.1. Principes généraux .....	74
3.2. Choix des molécules antituberculeuses .....	76
4. Les adaptations à la situation française .....	78
II- Suivi du traitement .....	79
1. Surveillance de l'efficacité du traitement.....	79
2. Surveillance de l'observance.....	82
3. Surveillance de la tolérance et des effets indésirables .....	83

<b>Partie 3 : Place d'un nouvel antituberculeux : la bedaquiline (Sirturo®) .....</b>	<b>85</b>
I- Caractéristiques générales de la molécule .....	85
1. Découverte de la bédaquiline .....	85
2. Structure et mécanisme d'action .....	85
3. Propriétés pharmacocinétiques .....	88
4. Posologie et mode d'administration .....	89
II- Efficacité et tolérance .....	89
1. Revue des études cliniques .....	90
1.1. Un essai de phase IIa : Etude C202 « <i>Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis</i> ; Rustomjee et al., 2008 » (96) .....	91
1.2. Etude C208 .....	93
1.2.1. Etude C208 Etape 1 « <i>The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis</i> , Diacon et al., 2009 » (97) .....	93
1.2.2. Etude C208 Etape 2 « <i>Use of bedaquiline (TMC207) for treatment of MDR-TB</i> , Diacon et al., 2014 » (99) .....	96
1.3. Etude C209 « <i>To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smer-positive Pulmonary MDR-TB</i> » (101)	
101	
2. Résumé des données d'efficacité .....	107
3. Profil de sécurité d'emploi de la bédaquiline .....	108
3.1. Description des effets indésirables particuliers .....	109
3.2. Surveillance du traitement .....	111
4. Interactions médicamenteuses .....	111
4.1. Médicaments inducteurs/inhibiteurs enzymatiques .....	111
4.2. Médicaments allongeant l'intervalle QTc .....	112
4.3. Médicaments anti-rétroviraux .....	112
4.4. Autres antituberculeux .....	112
III- Stratégies thérapeutiques de l'association de la bédaquiline avec les autres antituberculeux .....	114
IV- Analyse des données actuellement disponibles sur l'utilisation de la bédaquiline (Mars 2016) .....	116

1. Un médicament sous ATU .....	116
2. Discussion sur le rapport bénéfice/risque dans l'utilisation de la bédaquiline ..	117
V- Etudes en cours .....	120
VI- Perspectives de développement de nouveaux antituberculeux .....	120
1. Une nouvelle utilisation des molécules existantes .....	121
1.1. Les rifamycines .....	121
1.2. Les fluoroquinolones .....	122
2. Perspectives : les nouveaux antituberculeux à l'étude .....	123
2.1. Les nitroimidazoles .....	123
2.2. Les oxazolidinones .....	124
2.3. Les diamines – SQ109.....	124
2.4. Q203 .....	125
3. Les nouvelles associations d'antituberculeux à l'étude .....	125
<b>Conclusion.....</b>	<b>127</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>128</b>
Annexe 1 : Fiche de déclaration obligatoire de la tuberculose.....	129
Annexe 2 : Structure chimique des antituberculeux des deuxième ligne.....	130
Annexe 3 : Surveillance de routine du patient sous antituberculeux .....	132
Annexe 4 : Fiche demande d'ATU nominative .....	134
Annexe 5 : Structure chimique des antituberculeux en cours d'essais cliniques .....	135
<b>Permis d'imprimer .....</b>	<b>136</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>137</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

Figure 1 : <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au microscope électronique.....	23
Figure 2 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2014 .....	24
Figure 3 : Estimation des nouveaux cas de TB avec une co-infection au VIH en 2014 .....	25
Figure 4 : Estimation du nombre de cas de tuberculose (en millions par an) et de co-infections par le VIH, 1990-2014 .....	25
Figure 5 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants), France entière, 2000-2013 .....	26
Figure 6 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants) par région de déclaration, France entière, 2013 .....	27
Figure 7 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par groupe d'âge et lieu de naissance, France entière, 2013 .....	28
Figure 8 : Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine.....	31
Figure 9 : Aspect de tuberculose pulmonaire avec nodules .....	34
Figure 10 : Tuberculose miliaire. Aspect "en grain de mil" diffus .....	35
Figure 11 : Schéma standard du traitement de la tuberculose de l'adulte .....	48
Figure 12 : Structure chimique de l'isoniazide .....	51
Figure 13 : Schéma du mécanisme d'action de l'isoniazide .....	52
Figure 14 : Structure chimique de la rifampicine.....	53
Figure 15 : Structure chimique de l'éthambutol .....	54
Figure 16 : Structure chimique du pyrazinamide .....	55
Figure 17 : Mécanismes de résistance de l'isoniazide (1) .....	60
Figure 18 : Mécanismes de résistance à l'isoniazide (2) .....	60
Figure 19 : Pourcentage de nouveaux cas de tuberculoses avec multirésistance.....	63
Figure 20 : Schéma thérapeutique de prise en charge de la TB-MDR selon l'OMS.....	78
Figure 21 : Structure de la bédaquiline (1R,2S)-1-(6-bromo-2-méthoxy-3-quinoly)-4-diméthylamino-2-(1-naphtyl)-1-phényl-butan-2-ol) .....	86
Figure 22: Représentation schématique de l'ATP synthase de <i>M. tuberculosis</i> .....	87
Figure 23 : Plan de développement de la bédaquiline (TMC207) .....	90
Figure 24 : Essai C202 : activité bactéricide de la bédaquiline .....	92

Figure 25 : Schéma thérapeutique de l'essai C208 étape 1 .....	94
Figure 26 : Proportion des patients avec cultures d'expectorations positives sur milieu liquide MGIT960 après 8 semaines de traitement.....	95
Figure 27 : Schéma thérapeutique de l'essai C208 étape 2 .....	97
Figure 28 : Essai C208-partie 2. Proportion des patients avec culture d'expectoration positive après 24 semaines de traitement.....	98
Figure 29 : Schéma thérapeutique de l'essai C209 .....	102
Figure 30 : Proportion de sujets avec une conversion positive des cultures .....	103
Figure 31 : Essai C209. Proportion des patients avec cultures d'expectorations positives après 24 semaines de traitement .....	103
Figure 32 : Réponse au traitement en fonction du type de résistance de la souche à la fin de l'étude .....	104
Figure 33 : Schéma thérapeutique chez des sujets multirésistants pré-XDR ou XDR si résistance à une fluoroquinolone ou si le schéma PZA + 4 molécules ne peut être conçu.....	115
Figure 34 : Les nouveaux antituberculeux en développement.....	121

## TABLE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Pathogénicité des mycobactéries du complexe <i>M. tuberculosis</i> .....	19
Tableau 2 : Infections en rapport avec les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) .....	21
Tableau 3 : Aide à l'interprétation de l'IDR pour la précision thérapeutique chez les enfants de moins de 15 ans (E) et l'adulte de 15 ans et plus (A) en fonction de la date de vaccination BCG .....	43
Tableau 4 : Antituberculeux pour le traitement standard chez l'adulte (A) et chez l'enfant (E) <sup>1</sup> .....	49
Tableau 5 : Classification des antituberculeux selon l'OMS.....	50
Tableau 6 : médicaments disponibles pour le traitement de la TB-MR.....	67
Tableau 7 : Démarches thérapeutiques possibles dans le cas d'une tuberculose multirésistante .....	75
Tableau 8 : Résultat du traitement de la tuberculose multirésistante selon l'OMS .....	80
Tableau 9 : Schéma du suivi thérapeutique de la tuberculose pulmonaire .....	81
Tableau 10 : Bilan de l'étude C209 .....	105
Tableau 11 : Catégories d'EI retrouvés lors de l'étude C209 à la semaine 24 et à la fin du traitement.....	106
Tableau 12 : Evaluation du QTc avec ou sans clofazimine après 24 semaines de traitement	107
Tableau 13 : Effets indésirables rapportés dans les essais contrôlés au cours du traitement par TMC207 (bédaquiline).....	109

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine amino-transférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ARS	Agence Régionale de Santé
ASAT	Aspartate amino-transférase
ASC	Aire sous courbe
ATP	Adénosine 5'-triphosphate
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
B.A.A.R.	Bacilles Acido-Alcool Résistants
BCG	Vaccin Bilié de Calmette et Guérin
BDQ	Bédaquiline
BK	Bacille de Koch
CI	Contre-indication
CLAT	Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse
C <sub>max</sub>	Concentrations plasmatiques maximales
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CNR-MyRMA	Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux
CSHP	Conseil Supérieur d'Hygiène Public
DO	Déclaration Obligatoire
DOTS	<i>Directly Observed Treatment Short Course</i>
DST	<i>Drug Sensitive Testing</i>
EBA	<i>Early Bactericidal Activity</i>
ECG	Electrocardiogramme
EMA	<i>European medicines agency</i>
EI	Effets indésirables
EMB	Ethambutol
FDA	<i>Food drug administration</i>

FQ	Fluoroquinolones
IDR	Intradermoréaction
IFN- $\gamma$	Interféron gamma sérique
INH	Isoniazide
ITL	Infection tuberculeuse latente
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LJ	Lowenstein-Jensen
LZD	Linézolide
MDR	<i>Multi-Drug Resistant</i> Multirésistant
MGIT	<i>Mycobacterial Growth Indicator Tube</i>
MNT	Mycobactéries non tuberculeuses
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAS	Acide p-aminosalicylique
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PIT	Primo-infection tuberculeuse
PUT	Protocole d'Utilisation Temporaire
PVD	Pays en voie de développement
PZA	Pyrazinamide
QTc	Intervalle QT corrigé
RMP	Rifampicine
TAG	Techniques d'amplification génique
TB	Tuberculose
TOD	Traitement sous observation directe
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>
UFC	Unités Formant Colonies
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
XDR	<i>Extensively Drug-Resistant</i> Ultrarésistant

## INTRODUCTION

---

La tuberculose (TB) est une cause majeure de morbidité et mortalité dans le monde, avec 9,6 millions de nouveaux cas et 1,5 millions de décès estimés en 2014 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), survenant principalement dans les pays en voie de développement (PVD). Bien qu'une réduction des cas de tuberculose et du nombre de décès aient été observés ces vingt dernières années, la tuberculose multirésistante (MDR pour *MultiDrug-Resistant*), définie par une résistance à la fois à l'isoniazide et à la rifampicine (les deux antituberculeux majeurs les plus efficaces), reste un véritable challenge avec 480 000 nouveaux cas de tuberculose multirésistante estimés en 2014.

Les nouvelles techniques de diagnostic rapide de la résistance ont largement amélioré la prise en charge des patients en fournissant en quelques heures des résultats permettant l'instauration précoce d'un traitement adapté de la tuberculose. Cependant, le traitement de la tuberculose MDR s'avère complexe, coûteux et dure plus longtemps que le traitement standard, nécessitant des compétences et des ressources considérables. De plus, l'utilisation de plusieurs molécules ayant de nombreux effets indésirables (EI) rend l'observance du traitement difficile pour les patients.

Le suivi rigoureux du traitement est pourtant d'une importance capitale afin d'éviter l'apparition de nouvelles résistances. En effet, une nouvelle forme de résistance, encore plus virulente, est observée. En 2015, la tuberculose ultrarésistante (XDR pour *Extensively Drug-Resistant*) (résistance en plus à un injectable de seconde ligne et à une fluoroquinolone) a été rapportée dans 105 pays, représentant 9,7 % des patients ayant une tuberculose MDR.

Face à l'émergence de souches multirésistantes ou ultrarésistantes, il est urgent d'enrichir l'arsenal thérapeutique en optimisant l'utilisation des anciennes molécules et en mettant au point de nouveaux médicaments capables de simplifier et réduire la durée du traitement actuel.

La bédaquiline (Sirturo®, TMC207), une diarylquinoléine qui inhibe l'ATP synthase mycobactérienne, est le premier antituberculeux présentant un mécanisme d'action innovant approuvé depuis 40 ans dans le traitement de la tuberculose multirésistante. En France, la

bédaquiline est sous Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) et est actuellement en phase III d'essais cliniques

Après une description détaillée de la pathologie tuberculeuse, de ses moyens diagnostiques et thérapeutiques, je montrerai quels sont les outils actuels de prise en charge de la tuberculose multirésistante. L'objectif de cette thèse est d'évaluer la place et l'intérêt de la bédaquiline dans la thérapie antituberculeuse. L'analyse des différents essais cliniques nous permettra de faire le point sur son efficacité et sa tolérance au travers des résultats des études réalisées et en cours.

## Partie 1 : RAPPELS SUR LA TUBERCULOSE

---

### A- GENERALITES SUR LA TUBERCULOSE

#### I- Histoire de la maladie

Jadis appelée phtisie, ce qui signifiait "dépérissement", la tuberculose est connue depuis l'Antiquité : Hippocrate en décrit déjà les différentes formes au V<sup>ème</sup> siècle avant notre ère. Il faut attendre 1882 pour que le germe responsable de cette maladie soit identifié par le médecin allemand Robert Koch : il s'agit d'un bacille tuberculeux de la famille des mycobactéries, *Mycobacterium tuberculosis*, mais que l'on désigne souvent par le nom de son découvreur, le bacille de Koch (1).

De 1908 à 1920, le vaccin bivié de Calmette et Guérin (BCG) a été mis au point par Albert Calmette et Camille Guérin à partir d'une souche vivante atténuée de bacille tuberculeux bovin (2). La vaccination débuta à partir de 1921.

La tuberculose devient un véritable fléau à la fin du XVIII<sup>ème</sup> et au début du XIX<sup>ème</sup> siècle. A cette époque, la cure « hygiéno-diététique » et le repos dans des établissements spécialisés (sanatoria) étaient la seule chance de guérison pour les tuberculeux, car il n'existait pas encore de traitement médicamenteux. La découverte de la streptomycine, premier antibiotique actif, contre le bacille tuberculeux en 1944 par Waksman marque la fin de l'âge des sanatoriums.

La disponibilité d'un traitement efficace a certainement eu un impact très favorable sur l'évolution de la tuberculose. Pourtant, la régression du nombre de cas avait commencé bien avant la découverte des antibiotiques à la suite de l'amélioration des conditions de vie de la population. Ce fait illustre bien le caractère social de cette maladie dont l'apparition et l'évolution sont fortement liées à la pauvreté et à la promiscuité qui en découle très souvent.

À la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, alors que l'épidémie est considérée sous contrôle dans l'hémisphère Nord, elle resurgit au début des années 1990 sous une forme plus virulente. Le développement du sida, qui aggrave le risque d'infection, et la multiplication de souches résistantes au

traitement font de la tuberculose un enjeu de santé publique pour notre siècle, et cela à l'échelle mondiale.

## II- Généralités sur les mycobactéries

### 1. Classification

Le genre *Mycobacterium* appartient à l'ordre des Corynebacteriales et constitue le seul genre de la famille des Mycobacteriaceae (3).

Plus de 50 espèces de mycobactéries ont été décrites. Elles regroupent des espèces saprophytes largement présentes dans la nature, mais aussi des espèces à l'origine d'infections humaines importantes, la tuberculose et la lèpre (4).

#### 1.1. Mycobactéries typiques

Les mycobactéries typiques ou « mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* » sont les espèces responsables de la tuberculose.

« Mycobactéries du complexe <i>M. tuberculosis</i> »	Pathogénicité
<b><i>Mycobacterium tuberculosis</i> ou bacille de Koch (BK)</b>	Tuberculose humaine la plus fréquente Parasite strict de l'homme
<i>Mycobacterium bovis</i>	Tuberculose humaine (< 1% des cas) Tuberculose des bovidés
<i>Mycobacterium africanum</i>	Tuberculose humaine (< 1% des cas)
<i>Mycobacterium microti</i>	Non pathogène pour l'homme Infecte les campagnols, cobayes et lapins

Tableau 1 : Pathogénicité des mycobactéries du complexe *M. tuberculosis*

La mycobactérie le plus souvent à l'origine de la tuberculose humaine est *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis* ou bacille de Koch ou BK).

Dans certains cas, la tuberculose humaine peut être causée par d'autres mycobactéries :

*Mycobacterium bovis* est l'agent de la tuberculose des bovidés, entraînant des lésions tuberculeuses primaires pulmonaires et, dans 10% des cas, des lésions des glandes mammaires avec passage du bacille dans le lait. La transmission de *Mycobacterium bovis* à l'homme peut également s'effectuer par inhalation de particules infectées, présentes notamment dans les étables. Aujourd'hui, la pasteurisation du lait et le contrôle du bétail ont pratiquement éradiqué l'infection humaine à *Mycobacterium bovis* dans les pays industrialisés, ce qui est loin d'être le cas dans les pays en développement. *Mycobacterium bovis* peut infecter d'autres mammifères tels que les chats, les chiens ou les caprins.

*Mycobacterium africanum* est longtemps resté limité à l'Afrique noire responsable de 20 à 80 % des tuberculoses humaines. Il se rencontre maintenant en Europe chez les sujets africains ou non.

*Mycobacterium microti* infecte les campagnols, cobayes et lapins mais plus rarement les bovins. Elle n'est pas pathogène pour l'homme (5).

## 1.2. **Mycobactéries atypiques**

A ce jour, plus de 125 espèces de mycobactéries non tuberculeuses ont été rapportées et ce nombre est en constante augmentation. Ce sont des mycobactéries n'appartenant ni au « groupe tuberculosis » (*M. tuberculosis*, *africanum*, *bovis*, *microti*) ni à l'espèce *leprae*, et sont décrites comme mycobactéries atypiques ou mycobactéries non tuberculeuses (MNT). Elles sont présentes dans l'environnement et chez les animaux et se comportent chez l'homme comme des opportunistes. Elles sont la cause de mycobactérioses, en particulier en cas de déficience des défenses immunitaires

Cependant seul un petit nombre de ces bactéries jouent un rôle significatif en pathologie humaine. Les mycobactéries atypiques sont responsables de pathologies variées avec essentiellement des affections de l'appareil respiratoire et de la peau.

Maladie	Espèces fréquentes
<b>Affection pulmonaire chronique (adulte)</b>	<i>Kansasii</i> Complexe <i>M. avium/intracellulare</i> <i>M. abscessus</i>
<b>Lymphadénite locale (enfant, adolescent)</b>	Complexe <i>M. avium/intracellulare</i>
<b>Infections de la peau et des parties molles</b>	<i>M. marinum</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. ulcerans</i>
<b>Infections osseuses, articulaires, tendineuses</b>	<i>M. kansasii</i> Complexe <i>M. avium/intracellulare</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. abscessus</i>
<b>Infections associées à un corps étranger</b>	<i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. mucogenicum</i>
<b>Infections disséminées chez des patients immunodéprimés</b>	Complexe <i>M. avium/intracellulare</i> <i>M. genavense</i>

Tableau 2 : Infections en rapport avec les mycobactéries non tuberculeuses (MNT)

(4)

Au cours de l'infection par le VIH, la mycobactériose la plus fréquente est due à *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC). Il s'agit dans ce cas d'une infection disséminée avec fièvre, altération de l'état général, sueurs, anémie. D'autres espèces pathogènes sont plus fréquemment isolées, telles que *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium xenopi*.

On oppose les mycobactéries atypiques à croissance rapide poussant en moins de 7 jours (principalement *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*) aux mycobactéries atypiques à croissance lente (plus de 7 jours) parmi lesquelles on retrouve principalement *M. avium*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* (6).

La transmission de MNT n'est pas interhumaine. La contamination se fait à partir du réservoir naturel (eau, terre, animaux).

### 1.3. ***Mycobacterium leprae***

*Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen est l'agent de la lèpre. Morphologiquement ce bacille acido-résistant correspond aux bactéries de la tuberculose. La différence est que les bactéries de la lèpre ne se cultivent pas, ni sur des milieux de culture, ni sur des cultures cellulaires (4).

La lèpre est une maladie strictement humaine, qui déclenche des réactions immunoallergiques destructrices au niveau des nerfs périphériques. Elle s'observe dans les régions subtropicales et équatoriales du globe (7).

## 2. **Caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis***

Les mycobactéries sont des bacilles droits ou légèrement incurvés, de 0,2 à 0,6 µm de diamètre sur 1,0 à 10,0 µm de longueur, présentant parfois des renflements ou des ramifications, formant occasionnellement des filaments qui se fragmentent très facilement en éléments bacillaires. Ils sont immobiles et non sporulés.

Il s'agit d'un germe à croissance lente (vingt heures), ce qui permet une prise unique quotidienne du traitement antituberculeux. Il est strictement aérobie car il a besoin d'une teneur suffisante en oxygène pour se multiplier. Les mycobactéries se caractérisent par une paroi riche en lipides (60% des constituants) et dont la constitution explique, au moins partiellement, leur pathogénicité, leur résistance à divers antibiotiques et leurs propriétés tinctoriales. Ces bactéries sont difficilement colorées par la coloration de Gram mais sont considérées comme à Gram positif. En effet, la structure de leur paroi est plus complexe que la paroi des bactéries Gram positif. Une fois la coloration obtenue par la fuschine phéniquée ou par l'auramine, les mycobactéries résistent à la décoloration par l'acide et par l'alcool, on les appelle communément les B.A.A.R. (Bacilles Acido-Alcool Résistants).

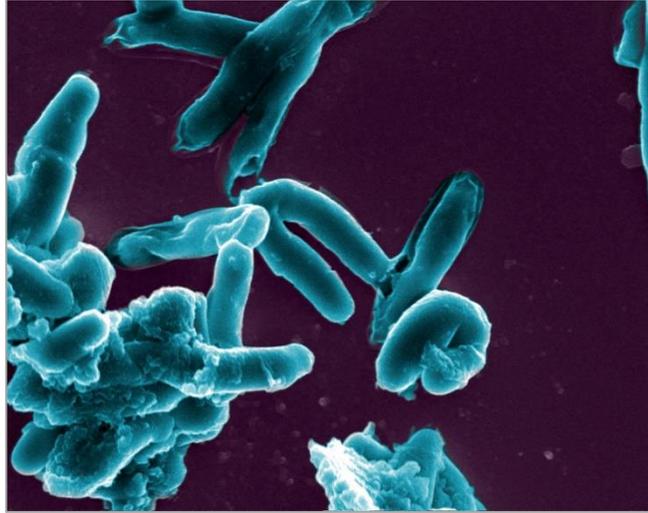


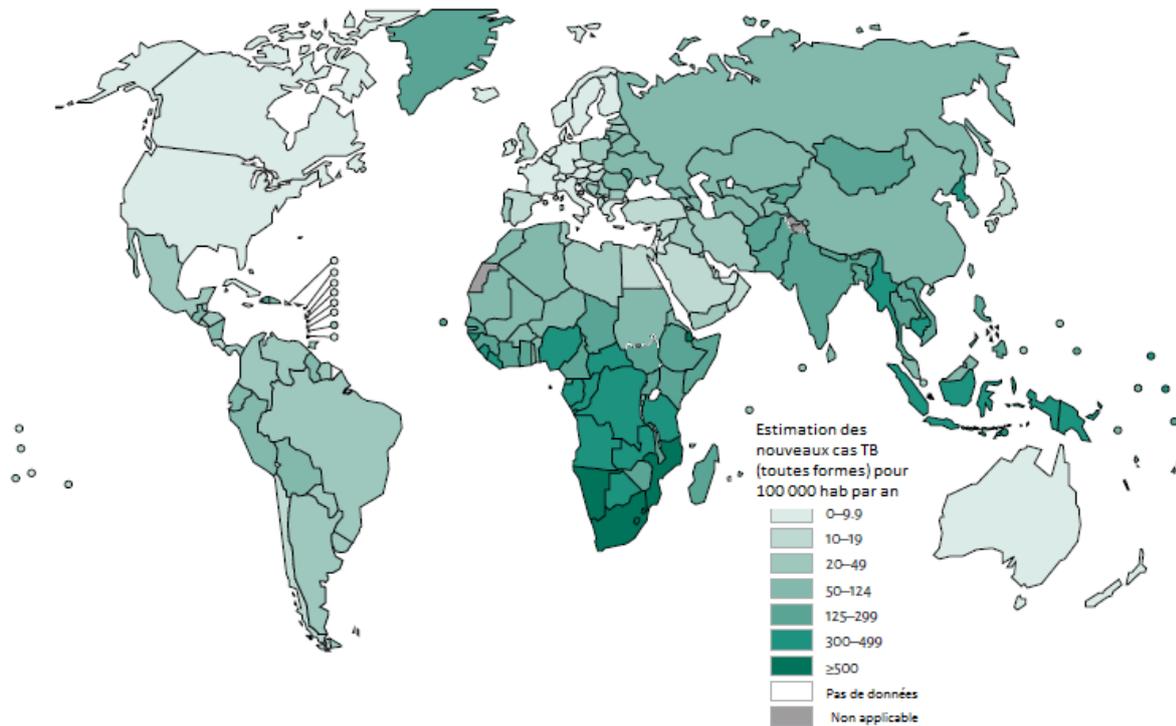
Figure 1 : *Mycobacterium tuberculosis* au microscope électronique

(1)

### III- Quelques données épidémiologiques de la tuberculose

#### 1. La tuberculose dans le monde

La tuberculose demeure un problème de santé publique pour une grande partie de la population mondiale. Il s'agit de la deuxième cause de décès par maladies infectieuses après l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Un tiers de la population mondiale est infecté par le BK (8). L'OMS considère que si la maladie n'est pas maîtrisée au niveau mondial, la tuberculose risque d'entraîner 35 millions de décès au cours des 20 prochaines années.

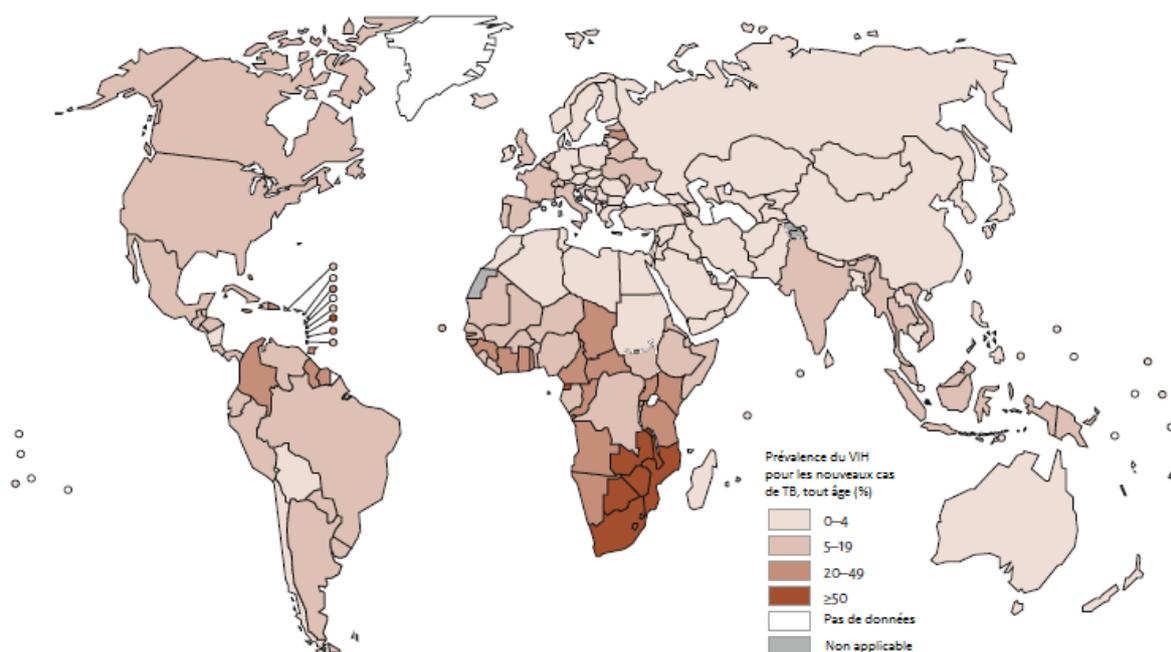


**Figure 2 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose dans le monde en 2014**

(9)

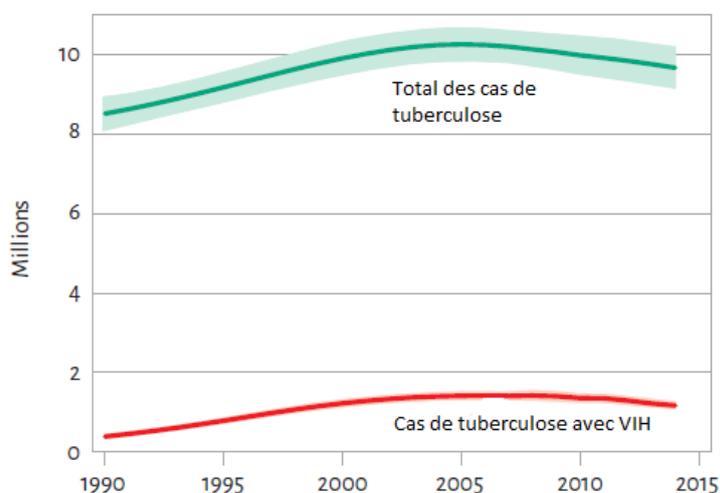
L'OMS recense en 2014 9,6 millions de nouveaux cas de la maladie avec 1,5 million de décès (Figure 2) dont 0,4 million de personnes ayant le VIH. Le taux d'incidence mondiale s'élève ainsi à 133 cas pour 100 000 habitants. Près de 86 % des nouveaux cas de tuberculose ont été diagnostiqués en Asie (58 %) et en Afrique (28 %). L'Inde, l'Indonésie et la Chine regroupent à eux seuls respectivement 43 % de tous les cas (9).

Cette augmentation de la mortalité et de la morbidité dans ces pays s'explique en partie par une fréquence élevée de la co-infection avec le VIH qui amplifie l'endémie (10). En effet les années 1980 ont été marquées par l'émergence de l'épidémie du VIH qui a conduit à une recrudescence importante de l'incidence et de la mortalité par TB dans de nombreux pays, en particulier d'Afrique (figure 3). Les personnes séropositives par le VIH sont plus à risque de développer une TB, même si la diffusion des trithérapies antirétrovirales depuis 1996 a eu un impact majeur sur la réduction de l'incidence de la TB chez ces patients.



**Figure 3 : Estimation des nouveaux cas de TB avec une co-infection au VIH en 2014**  
(9)

Parmi les 9,6 millions de cas de tuberculose, 1,3 millions de personnes vivent co-infectées avec le VIH (figure 4). C'est en Afrique que cette proportion demeure la plus élevée. En effet on estime à 32 % les cas de tuberculose co-infectés avec le VIH dans ces régions. Dans certaines zones d'Afrique du sud, plus de 50 % des personnes atteintes de tuberculose sont aussi touchées par le VIH (9).

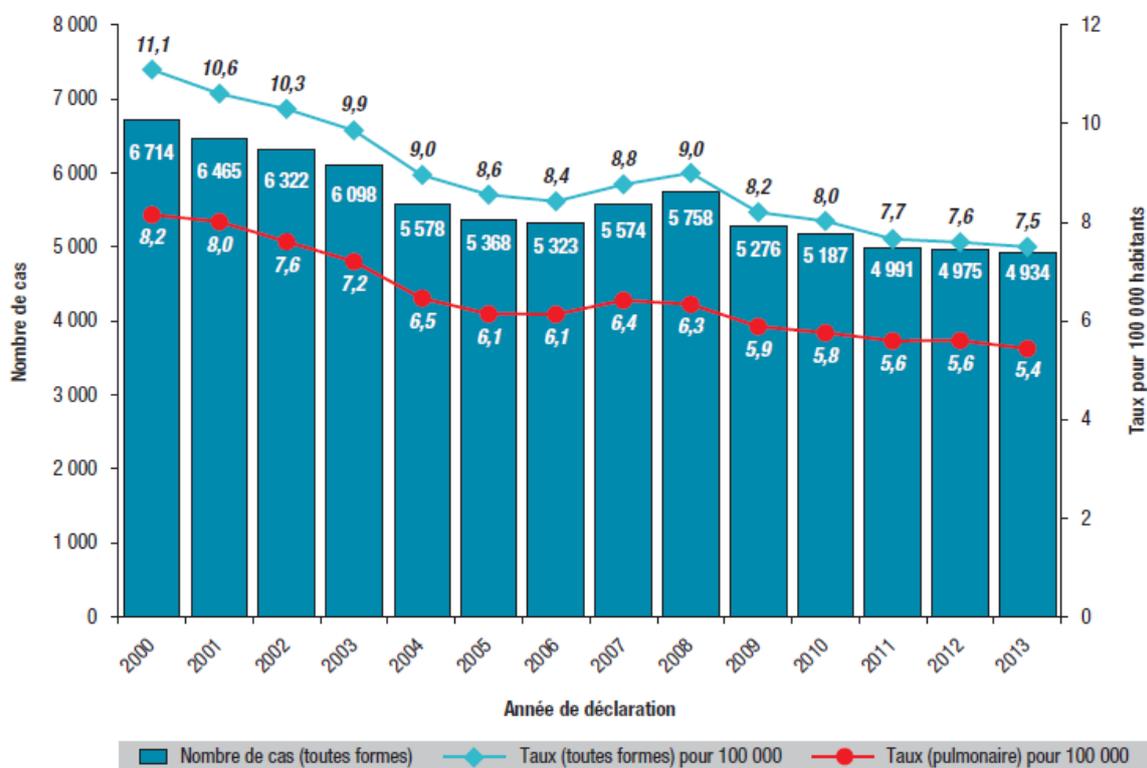


**Figure 4 : Estimation du nombre de cas de tuberculose (en millions par an) et de co-infections par le VIH, 1990-2014**

## 2. La tuberculose en France

La France est aujourd'hui un pays considéré à faible incidence de tuberculose, mais de fortes disparités subsistent ce qui incite à une grande vigilance en matière de lutte antituberculeuse.

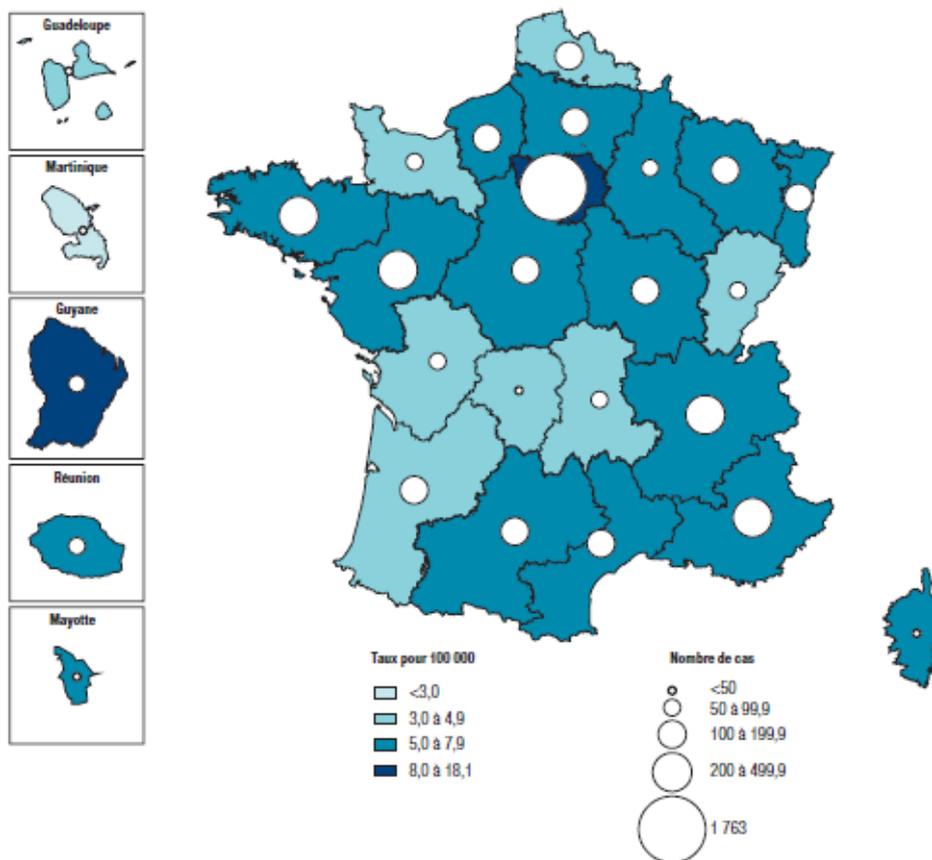
En 2013, 4934 cas de tuberculose maladie ont été déclarés en France (dont 189 dans les DOM) (figure 5), soit pour la France entière un taux de déclaration de 7,5 cas pour 100 000 habitants, toutes formes de tuberculoses confondues. Comparé à 2012, le nombre total de cas a diminué de 0,8% et le taux de déclaration de 1,3% (11).



**Figure 5 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants), France entière, 2000-2013**

(11)

L'Ile-de-France est la région de plus forte incidence (36 % des cas déclarés en 2013) (figure 6). La Guyane, l'Ile-de-France et Mayotte sont les trois régions présentant les plus forts taux de déclarations, près de deux fois plus élevés que la moyenne nationale, avec respectivement 18,1 pour 100 000 habitants, 14,7 pour 100 000 habitants et 13,8 pour 100 000 habitants. Dans les autres régions le taux de déclaration est inférieur à 8 cas pour 100 000 habitants.

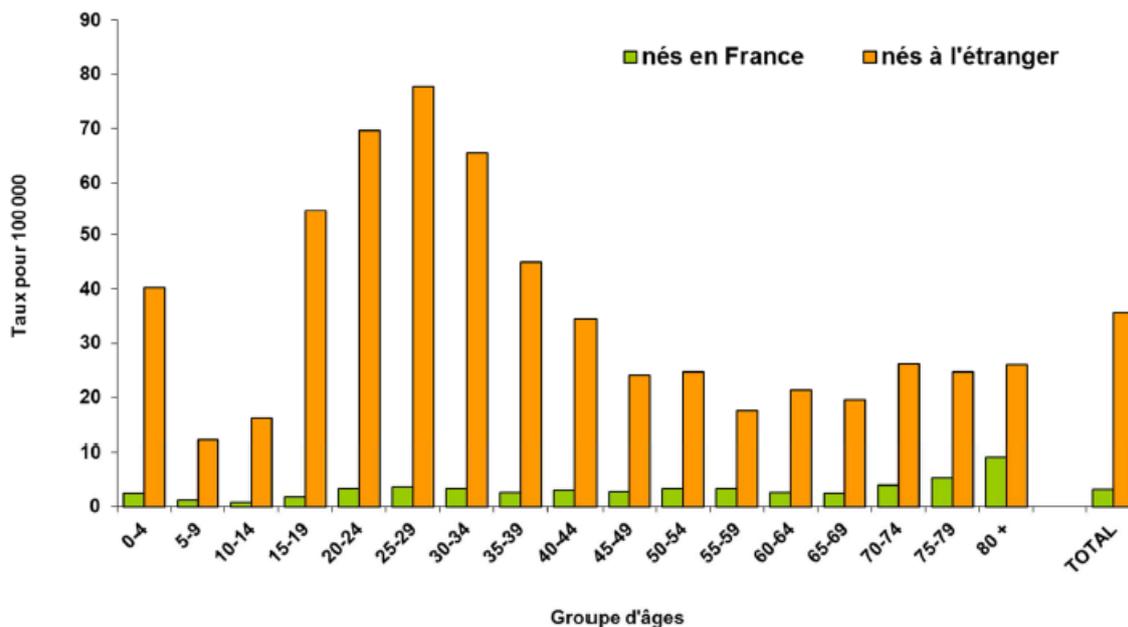


**Figure 6 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants) par région de déclaration, France entière, 2013**

(11)

Dans certains groupes de populations comme les personnes sans domicile fixe et les personnes vivant en collectivité (centre d'hébergement collectif, établissement pour personnes âgées, établissements pénitentiaire), l'incidence pouvait atteindre près de 180 cas pour 100 000 habitants pour les SDF et 90 cas pour 100 000 habitants pour les personnes incarcérées.

Le taux de déclaration était 10 fois plus important chez les personnes nées à l'étranger que chez celles nées en France (35,6 contre 3,5 pour 100 000 habitants).



**Figure 7 : Taux de déclaration de tuberculose maladie par groupe d'âge et lieu de naissance, France entière, 2013**

(11)

Il a été démontré que la précarité, la dégradation des conditions socio-économiques touchant plus particulièrement certaines populations, la migration en provenance de pays à forte endémie tuberculeuse, la baisse de vigilance des professionnels de santé et la pathologie VIH-SIDA étaient des facteurs de risque liés à la survenue de la tuberculose.

Les personnes nées à l'étranger ont un risque élevé d'avoir été exposées au bacille tuberculeux dans leur pays d'origine, compte tenu du niveau de prévalence de la maladie qui y est relevé. Pour une part importante d'entre eux, la tuberculose maladie est le témoin d'une infection acquise dans le pays d'origine (12)

### 3. Surveillance de la tuberculose en France

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. Son objectif a tout d'abord été la réalisation d'une enquête « médicosociale » autour du malade. A partir de 1982, la déclaration obligatoire a été orientée vers un objectif de surveillance épidémiologique.

Les fiches de déclarations sont transmises par les déclarants à l'Agence régionale de santé (ARS) de leur région qui partage les informations avec les CLAT (Centre de Lutte

AntiTuberculeuse) afin de réaliser au plus vite les investigations autour du cas (dépistage de cas secondaires) et de mettre en place les mesures pour contrôler la transmission de la maladie (fiche de DO en annexe 1). La déclaration est donc la principale source d'informations sur la situation épidémiologique en France (13).

## **IV- Physiopathologie de la tuberculose**

### **1. Transmission de la maladie**

L'infection tuberculeuse se transmet essentiellement par voie aérienne à partir d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire, bronchique ou de la sphère oro-pharyngée. Lorsque le patient tousse ou éternue, il émet des particules infectantes. Il s'agit de « gouttelettes de Pflügge » (petites gouttelettes de sécrétions bronchiques) qui peuvent rester en suspension dans l'air et qui sont susceptibles d'être inhalées par les sujets contacts. Ces gouttelettes contiennent des bacilles infectants qui persistent jusqu'à 9 heures après leur émission. Chez l'homme le pouvoir pathogène s'observe avec un faible nombre de bacilles infectants, il est de l'ordre de 10 bacilles (14). Dans la majorité des cas, les bacilles tuberculeux sont arrêtés au niveau du nez, des bronches et bronchioles. Ils sont entraînés par le mucus vers le pharynx puis déglutis et détruits par l'acidité de l'estomac.

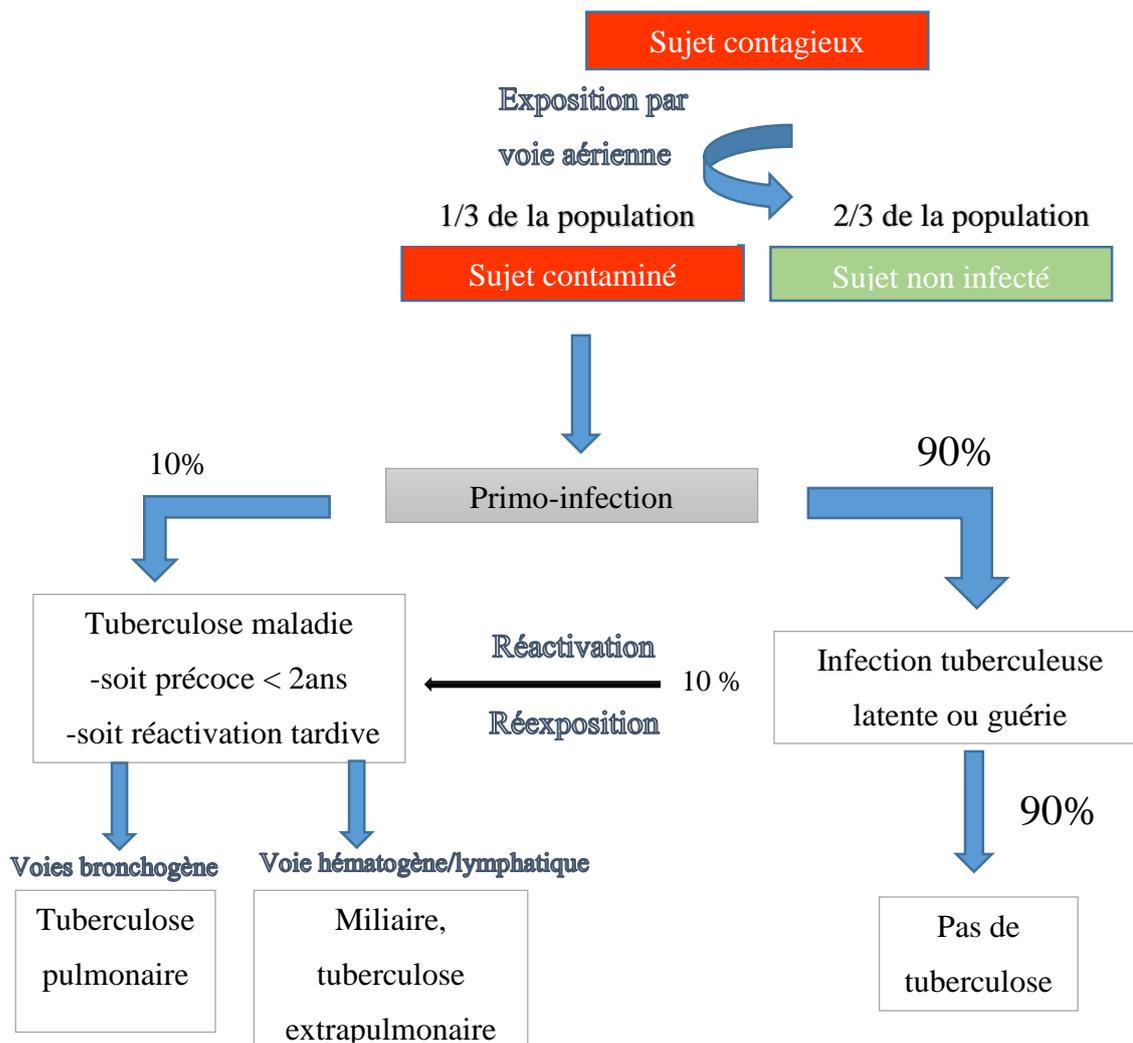
Les autres modes de contamination comme la voie digestive ou cutanéomuqueuse sont exceptionnelles (15).

### **2. Histoire naturelle de la tuberculose**

Dans la minorité des cas, les bacilles inhalés arrivent préférentiellement dans le lobe moyen ou le lobe inférieur droit du poumon et atteignent les alvéoles pulmonaires. Il se produit alors une réaction locale aspécifique. Les bacilles tuberculeux entrent en contact avec les macrophages alvéolaires qui en général les phagocytent, les dégradent et les éliminent. Cependant, si les défenses immunitaires innées de l'individu sont réduites, si l'infection est importante (charge bactérienne élevée) ou si la bactérie est fortement virulente, ils ne sont pas détruits et peuvent même se multiplier au sein du macrophage. Cette résistance à l'action bactéricide du macrophage est due à une inhibition de la fusion du phagosome et du lysosome. Ces microcolonies intracellulaires conduisent à la lyse du macrophage qui libère des bacilles de

nouveau phagocytés par d'autres cellules. Un petit foyer inflammatoire contenant quelques centaines de bacilles se constitue localement., il s'agit du foyer primaire ou chancre d'inoculation (16) (17). Les bacilles diffusent de ce foyer primaire vers les ganglions loco-régionaux, c'est-à-dire les ganglions trachéo-bronchiques, et s'y multiplient, créant des adénopathies. L'infection se propage aux autres ganglions par voie lymphogène. Le foyer primaire et l'adénopathie périphérique constituent le complexe primaire qui peut être mis en évidence sur les clichés thoraciques.

Parallèlement, au bout de quelques semaines, une réponse immunitaire spécifique va se mettre en place. Elle est principalement sous la dépendance de lymphocytes T. Il faut environ six semaines après le contagage pour la voir apparaître. Elle se traduit par une hypersensibilité de type retardée vis-à-vis d'antigènes provenant de *M. tuberculosis*. Cette réponse immunitaire peut être détectée par une IntraDermoRéaction (IDR) à la tuberculine mettant en évidence l'hypersensibilité aux dérivés du BK. C'est à ce moment que se forme le granulome inflammatoire qui sera suivi ultérieurement de la caséification des lésions primaires. La formation du caséum solide correspond à une cicatrisation. Celle-ci peut ne pas s'établir et le patient évolue vers la maladie tuberculeuse.



**Figure 8 : Histoire naturelle simplifiée de la tuberculose humaine**

(15)

Dans 90 % des cas, la réponse immunitaire de l'organisme prévient la prolifération des mycobactéries et contrôle l'infection en 3 à 9 semaines. Le granulome permet de contenir efficacement l'infection mais le bacille n'est pas totalement éliminé. Il s'agit de l'infection tuberculeuse latente (ITL) avec des bacilles vivants mais dormant pendant des années après la guérison apparente de la primo-infection tuberculeuse (PIT) (14).

Toutefois, des BK peuvent persister à l'état quiescent dans les macrophages sous un mode réplcatif lent ou non. Une tuberculose peut survenir lors d'une baisse de l'immunité cellulaire ou lors d'une réinfection dans 10 % des cas (figure 8) (18).

Dans les 10% restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier. La lésion de primo-infection va évoluer progressivement et relativement lentement pour aboutir en quelques mois à la constitution d'une nécrose contenant un très grand nombre de bacilles ( $10^7$  à  $10^9$ ) (17). La phase de progression peut être rapide vers la maladie tuberculeuse c'est-à-dire immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. Ce risque est majoré durant les deux années qui suivent la PIT. En effet l'évolution vers la tuberculose maladie survient dans 50 à 80% des cas dans les deux années qui suivent l'infection initiale. Ce risque décroît par la suite mais semble s'étendre sur toute la vie.

L'existence de facteurs favorisants (âges extrêmes de la vie notamment chez les enfants de moins de 5 ans et les sujets de plus de 75 ans, immunodépression, infection par le VIH) majore ce risque.

La maladie peut aussi diffuser dans les territoires extrapulmonaires, par voie hématogène, et apparaître soit sous une forme généralisée (miliaire), soit sous une forme localisée (19).

## **V- Manifestations cliniques de la tuberculose**

### **1. Primo-infection tuberculeuse**

Les personnes nouvellement infectées vont, pour la plupart, demeurer asymptomatiques. Elles ne présentent pas de signes cliniques, ne sont pas contagieuses et leur radio de thorax est normale. On parlera d'infection tuberculeuse latente (ITL)

La PIT entraîne dans une minorité des cas une altération discrète de l'état général avec asthénie et fièvre modérée. On observe plus rarement un érythème noueux, une kératoconjonctivite phlycténulaire ou une pleurésie sérofibrineuse. Elle se traduit par un simple virage des réactions cutanées tuberculiques. La PIT est dite alors latente. La PIT passe souvent inaperçue (15).

La seule méthode diagnostic de la PIT est la mise en évidence d'une hypersensibilité retardée par un virage de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine.

En raison de la pauvreté et de l'absence de spécificités cliniques, le diagnostic de PIT est basé sur la mise en évidence de la réponse immunitaire spécifique (20).

## **2. La tuberculose maladie**

La tuberculose maladie concerne environ 10% des patients atteints d'infection tuberculeuse latente. Le risque de développer la maladie est le plus important dans les deux années qui suivent le contagé. La maladie peut affecter de nombreux organes, le plus fréquemment touché est le poumon.

### **2.1. Tuberculose pulmonaire commune**

C'est la forme la plus fréquente de la maladie qui concerne plus de 70% des cas de tuberculose active (21).

Elle est le plus souvent due à une réactivation de lésions anciennes. La dissémination se fait par voie bronchogène à partir du nodule de primo-infection. Lors de la toux, le patient élimine de nombreux bacilles (sujet bacillifère) et peut contaminer d'autres sujets contacts.

Les régions pulmonaires atteintes en priorité lors de la dissémination par voie bronchique de bacilles à partir du nodule de primo-infection sont les lobes les mieux ventilés c'est-à-dire les sommets et segments postérieurs. La liquéfaction et l'élimination par une bronche sont responsables de la formation d'une caverne où le bacille va proliférer aisément.

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire est évoqué devant un contexte épidémiologique, en présence de signes généraux, de signes respiratoires associés ou non à des signes extraréspiratoires et des lésions radiologiques évocatrices (figure 9). Les hémoptysies (crachats striés de sang) représentent un signe évocateur de la maladie mais ils ne surviennent que dans 10% des tuberculoses pulmonaires (21).



**Figure 9 : Aspect de tuberculose pulmonaire avec nodules**  
(14)

Classiquement les symptômes de la tuberculose s'installent progressivement et persistent plus de 3 semaines. Ces symptômes associant des signes généraux classiques comme l'asthénie, anorexie, fébricule, sueurs nocturnes et des signes respiratoires, sont non spécifiques occasionnant un retard diagnostique et un risque de contamination de l'entourage (15).

L'évolution spontanée en dehors de tout traitement comporte trois possibilités, dans les deux ans qui suivent le début de la maladie (17) :

- 50 % des patients meurent ;
- 25 % guérissent (avec séquelles fonctionnelles) ;
- 25 % deviennent chroniques et vont constituer un réservoir pérenne.

## **2.2. Les formes tuberculeuses extra-pulmonaires**

Les formes extra-pulmonaires de tuberculose sont plus rares. Au niveau mondial l'OMS dénombre 14% de cas de tuberculose extra-pulmonaire. En France ce pourcentage est plus élevé et représente plus de 25% des tuberculoses (22). Les malades ne sont pas contagieux s'il n'y a pas de localisation pulmonaire associée. L'infection par voie hématogène, lymphatique ou aérienne peut se traduire par une localisation prédominante alors que le foyer initial a depuis longtemps disparu (20).

### 2.2.1. Tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire est une forme grave de tuberculose. Elle constitue une urgence thérapeutique. Cette forme représente environ 2 % de toutes les formes de tuberculose et 10 % des formes de tuberculose extra-pulmonaire (23). C'est une infection généralisée (poumons, foie, rate, moelle osseuse, méninges...), faite de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil comme le montre la figure 10 (24).



Figure 10 : Tuberculose miliaire. Aspect "en grain de mil" diffus  
(14)

Elle est due à la dissémination par voie hémotogène ou lymphatiques du bacille tuberculeux. Elle peut survenir au décours d'une primo-infection ou à l'occasion d'une tuberculose commune, habituellement chez les personnes âgées, les enfants de moins de 2 ans et les patients immunodéprimés.

Le bacille tuberculeux est rarement retrouvé dans les produits biologiques, de ce fait cette forme est peu contagieuse.

### 2.2.2. Tuberculose ganglionnaire

Les adénopathies sont la forme de tuberculose ganglionnaire la plus fréquente. La présentation est en général unilatérale et cervicale. Une localisation multiple d'adénopathies traduit une tuberculose plus importante, plus souvent associée à des signes généraux (fièvre, perte de poids)

et à une localisation pleuropulmonaire concomitante. Ces formes plus généralisées sont en particulier décrites au cours du sida (20).

### **2.2.3. Tuberculose osseuse**

La plus fréquente localisation ostéoarticulaire est la spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott. Elle correspond à une atteinte vertébrale et discale avec formation d'abcès froids paravertébraux pouvant entraîner des déformations rachidiennes et des tassements vertébraux ainsi que des complications neurologiques par compression (20).

### **2.2.4. Pleurésie et péricardite tuberculeuse**

Ce sont des formes rares en France. Les pleurésies et péricardites tuberculeuses sont classiquement décrites dans les semaines ou mois suivant une primo-infection. Cependant ces atteintes séreuses peuvent être concomitantes d'une tuberculose pulmonaire active ou d'une miliaire (20).

### **2.2.5. Tuberculose neuroméningée**

La méningite tuberculeuse se présente sous la forme d'une méningite d'installation plutôt progressive sur quelques semaines, isolée, ou associée à des signes neurologiques focaux, avec en particulier une atteinte évocatrice de la base du crâne. Le début est souvent insidieux (fièvre, anorexie, vomissements, céphalées) avec des troubles du comportement (irritabilité, apathie) qui sont parfois les seules manifestations à attirer l'attention, et plus tardivement des signes neurologiques (convulsions, paralysie oculomotrice, trouble de la conscience, coma) (20). Le diagnostic de certitude est posé sur la base de la présence de bacilles tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) soit à l'examen direct soit à la culture (22).

### **2.2.6. Tuberculose urogénitale**

Une tuberculose rénale peut survenir quelle que soit la forme de tuberculose. Souvent il est retrouvé de façon concomitante une localisation pulmonaire qui n'est pas nécessairement active. On observe des anomalies d'autant plus importantes que l'évolution de l'infection est prolongée : modifications des structures urinaires qui paraissent rétrécies et rigides, avec une moindre capacité à se déformer, des calcifications (20). En l'absence d'amélioration (corticothérapie adjuvant d'un traitement antibiotique), le recours à la chirurgie peut être

nécessaire. Chez l'homme elle peut atteindre les deux reins, la vessie, la prostate, les canaux déférents, l'épididyme et les testicules. Chez la femme, l'atteinte la plus fréquente est la salpingite (22).

## **VI- Dépistage et diagnostic de la tuberculose**

Le diagnostic de la tuberculose peut être évoqué devant des signes généraux de la maladie, des signes cliniques respiratoires ou extra-respiratoires. Une fois le diagnostic instauré, des mesures d'isolement sont prises avant la mise en place du diagnostic de certitude.

Le diagnostic de la tuberculose diffère selon la localisation et les signes de la maladie. Il existe plusieurs outils de diagnostic.

### **1. Examen clinique**

Une tuberculose maladie est suspectée lorsque les signes généraux et/ou les signes respiratoires ou extra-respiratoires persistent depuis plus de trois semaines malgré un traitement antibiotique général. Or ces signes peu spécifiques sont souvent négligés ce qui retarde le diagnostic. Une tuberculose doit être soupçonnée chez les patients immunodéprimés ou provenant d'un pays à forte prévalence.

Toute suspicion de tuberculose maladie doit conduire à des examens plus approfondis (25).

### **2. Diagnostic bactériologique**

#### **2.1. Prélèvements**

Les prélèvements analysés sont en majorité d'origine respiratoire.

Chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire, l'examen se pratique le plus souvent à partir des expectorations. En effet, quand la toux est productive, l'expectoration est préférable au tube gastrique. Les prélèvements d'aspect salivaires ne conviennent pas. Le prélèvement d'expectoration doit se faire de préférence le matin à jeun au lever (BK crachats). Si le malade ne crache pas, on a recours au tubage gastrique, réalisé le matin à jeun avant le lever, pour prélever du liquide gastrique qui contient les sécrétions respiratoires dégluties pendant la nuit (BK tubage) (20).

Comme les émissions de bacilles de la tuberculose sont intermittentes, les examens bactériologiques doivent être répétés. Le nombre de prélèvements optimal est de 3 (1 par jour, 3 jours consécutifs) à réaliser avant la mise en route du traitement de la tuberculose (26).

## **2.2. Méthodes conventionnelles**

### **2.2.1. Examen microscopique**

Depuis plus de 125 ans, l'examen microscopique direct demeure un outil très simple, rapide et peu coûteux renseignant sur la présence de BAAR dans les échantillons biologiques. Dans la démarche diagnostique de tuberculose pulmonaire associée à des signes clinico-radiologiques, voire histologiques, il permet le diagnostic des tuberculoses pulmonaires bacillifères et donc contagieuses permettant ainsi de conforter voire d'imposer l'isolement respiratoire du patient et de dépister les éventuels contacts (27).

Pour mettre en évidence les bacilles de la tuberculose à l'examen microscopique, on utilise la propriété d'acido-alcool-résistance des mycobactéries, après les avoir colorés à la fuschine (coloration de Ziehl-Neelsen) ou avec un fluorochrome (coloration à l'auramine). La spécificité de l'examen microscopique est bonne mais non absolue, le caractère d'acido-alcool-résistance étant commun à toutes les mycobactéries, il ne permet donc pas de faire la distinction entre bacilles de la tuberculose et mycobactéries atypiques.

L'examen microscopique est peu sensible. Il n'est positif que lorsque la concentration bacillaire est au moins égale à 10 000 bacilles par ml de produit soumis à l'examen. Son manque de sensibilité fait qu'il est peu contributif dans les formes extrapulmonaires, chez les enfants et les patients co-infectés par le VIH (28).

Malgré ces faiblesses, l'examen microscopique est essentiel car il permet de faire, en quelques heures seulement, un diagnostic très probable des tuberculoses les plus contagieuses et donc de prendre très rapidement les mesures de prévention adéquates (29).

### **2.2.2. Culture en milieu solide ou liquide**

Tous les prélèvements, qu'ils soient positifs ou négatifs à l'examen direct, doivent être mis systématiquement en culture.

La culture reste la méthode de référence dans le diagnostic de la tuberculose. Sa spécificité est absolue et sa sensibilité meilleure que celle de la microscopie et des méthodes moléculaires.

Elle permet de confirmer les cas, de porter le diagnostic des tuberculoses à microscopie négative et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées.

Sur milieu solide de Lowenstein-Jensen (LJ), milieu le plus couramment utilisé, les colonies de bacilles de la tuberculose (complexe *M. tuberculosis*) sont détectés en moyenne en 21 à 28 jours, en 15 jours si le prélèvement est très riche en bacilles (examen microscopique positif) mais parfois en 42 jours ou plus si le prélèvement est paucibacillaire (examen microscopique négatif) (30).

Les bacilles sont à croissance lente, poussant en 3 à 6 semaines. Depuis les années 1990, l'utilisation de milieux de culture liquide se développe et permet de raccourcir les délais (20).

Avec les milieux de culture liquides (milieu MGIT [*Mycobacterial Growth Indicator Tube*], milieu Bact/AlertMP, milieu MB Redox), la détection de la multiplication bactérienne se fait en moyenne en 8 ou 14 jours pour le complexe *M. tuberculosis* selon que les prélèvements soient à l'examen microscopique positifs ou négatifs.

L'inconvénient de ces systèmes réside dans un pourcentage de contamination plus élevé par rapport aux cultures LJ et leur coût élevé fait qu'ils sont très peu utilisés dans les pays en voie de développement où la tuberculose est endémique (28).

### **2.2.3. Identification des cultures**

La différenciation du complexe *tuberculosis* des mycobactéries atypiques est capitale ; leur prise en charge fait appel à des protocoles thérapeutiques différents. L'identification des mycobactéries du complexe *tuberculosis* se fait classiquement par la détermination des caractères biochimiques ou culturels nécessitant plusieurs semaines d'incubation. Actuellement cette caractérisation peut se faire par des tests antigéniques ou moléculaires beaucoup plus rapides (28).

L'identification antigénique est une technique immunochromatographique détectant une protéine spécifique de *M. tuberculosis*. Il peut être effectué sur des cultures en milieu solide ou liquide, il ne nécessite pas de matériel particulier, il est très simple à effectuer et le résultat est obtenu en 15 minutes (31).

L'identification des souches par hybridation avec des sondes complémentaires de séquences génomiques spécifiques constitue aujourd'hui le moyen le plus utilisé pour identifier le complexe *tuberculosis* en culture et différencier les mycobactéries atypiques en quelques heures

(32). Cette hybridation peut se faire sur des colonies en milieu solide ou des cultures liquides après ou sans amplification génique. Appliqués directement sur les prélèvements à microscopie positive, leur sensibilité reste insuffisante (28).

### **2.3. Méthodes moléculaires de diagnostic de la tuberculose**

Les avancées dans le diagnostic de la tuberculose ont fait que les techniques moléculaires, de par leur sensibilité et leur rapidité, sont de plus en plus utilisées. Il s'agit de techniques d'amplification génique (TAG), qui consistent à détecter et amplifier une séquence nucléique spécifique du complexe *M. tuberculosis*. Ce sont des tests puissants dont le seuil théorique de sensibilité est d'une molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) (ou d'ARN (acide ribonucléique)) par échantillon. La spécificité de ces techniques est également élevée et peut être améliorée par l'introduction d'étapes d'hybridation sur l'amplifiat obtenu. Les TAG ont la potentialité d'identifier spécifiquement les bacilles de la tuberculose directement sur les prélèvements à visée diagnostique. Elles sont rapides car elles s'affranchissent du temps de multiplication des bacilles et ne reposent que sur des réactions enzymatiques.

Les TAG ont de meilleurs résultats quand elles sont appliquées sur les échantillons respiratoires. Pour les prélèvements extrapulmonaires, la détection peut être faussement négative cause de la présence d'inhibiteurs d'amplification (biopsie, LCR, ...), de la nature paucibacillaire des prélèvements et des difficultés d'extraction de l'ADN bactérien (28).

Malgré les améliorations successives apportées, ces tests se sont en routine avérés moins performants que la culture.

Leur sensibilité est de 95 à 100% lorsque les tests sont appliqués aux prélèvements riches en BAAR (à examen microscopique positif), et tombe à 50 à 70% lorsque les tests sont appliqués aux prélèvements pauvres en BAAR (examen microscopique négatif). Leur spécificité est en moyenne de 97% (29).

Cependant à l'heure actuelle, ces techniques de biologie moléculaire, rapides et fiables, ne peuvent pas remplacer la culture et ne sont pas encore en pratique courante dans tous les pays. Ainsi, les méthodes bactériologiques conventionnelles restent la référence (14).

## 2.4. Mesure de la sensibilité aux antibiotiques

La réalisation d'un antibiogramme est justifiée pour tout isolement de *M. tuberculosis*. Les antibiotiques à tester en première intention sont isoniazide, rifampicine et éthambutol. La méthode des proportions est la méthode de référence. Cette méthode décrite par Canetti, Rist et Grosset (33) consiste à ensemercer des milieux Lowenstein contenant une concentration critique d'antibiotique définie comme la concentration nécessaire pour inhiber au moins 95 % des souches sauvages et des milieux témoins sans antibiotique avec un inoculum constant. Ceci de façon à dénombrer les colonies sur les différents milieux et à calculer ainsi le pourcentage de mutants résistants (34). Développée à l'origine sur milieu solide de LJ, la méthode a été adaptée à l'utilisation en milieu liquide ce qui permet de réduire considérablement les délais d'obtention des résultats. En milieu liquide ce délai se situe entre deux et quatre semaines contre sept à dix semaines pour le milieu solide (35).

La concordance d'un antibiogramme en milieu liquide avec les méthodes de référence est globalement bonne mais pour tous les antibiotiques, on observe des faux-sensibles et des faux-résistants. En cas de récurrence de tuberculose ou si le malade provient d'une zone de forte prévalence de résistance primaire, la technique en milieu liquide comporte des risques de résultats faussement sensibles à l'isoniazide et à la rifampicine (29).

## 3. Radiographie pulmonaire

Les anomalies radiologiques comportent trois aspects principaux : les opacités nodulaires, parfois confluentes, les infiltrats et les cavernes.

Les lésions siègent préférentiellement dans les lobes supérieurs et dans le segment apical des lobes inférieurs.

Il est parfois difficile de savoir s'il s'agit de lésions récentes ou de séquelles tuberculeuses, l'analyse des éléments cliniques et radiologiques et la comparaison avec les clichés anciens sont parfois nécessaires.

C'est un examen incontournable mais non spécifique qui permet le plus souvent de conforter le diagnostic. La fiabilité a été mise en doute d'une part en raison de l'aspect non spécifique des lésions radiologiques et, d'autres part, en raison de la mauvaise reproductibilité de la lecture entre divers observateurs (36).

Bien qu'étant l'examen d'imagerie de première intention, la radiographie thoracique n'est cependant pas suffisante. Le scanner thoracique (ou tomodensitométrie) permet une meilleure analyse des lésions. Il est indiqué en présence d'images suspectes ou minimales chez un patient à risque ainsi que pour détecter des lésions de petite taille dont la clinique est fortement évocatrice de tuberculose sans preuve bactériologique, ou en présence d'adénopathies médiastinales, de tuberculose miliaire ou lors de complications (14).

#### **4. Tests immunologiques de diagnostic de la tuberculose**

L'intradermoréaction à la tuberculine et, depuis les années 2000, les tests à libération d'interféron gamma sont des tests qui visent à mettre en évidence une mémoire immunitaire.

##### **4.1. IntraDermoRéaction (IDR)**

L'intradermoréaction (IDR) mise au point par Charles Mantoux en 1907 est le plus vieux test utilisé pour le diagnostic de la tuberculose latente. Ce test consiste à injecter un extrait antigénique appelé, dérivé protéique purifié, obtenu à partir des souches de *M. tuberculosis* qui présente plus de 200 antigènes communs avec le *M. bovis*, le vaccin bilié de Calmette et Guérin (BCG) et certaines mycobactéries environnementales.

Les indications de réalisation d'une IDR sont l'enquête autour d'un cas de tuberculose, le dépistage ou la surveillance des personnes fréquemment exposées à la tuberculose (examen d'embauche et de suivi des professionnels exposés), le test pré vaccinal chez l'enfant de plus de 4 semaines.

Les contre-indications à l'IDR sont un antécédent de réaction allergique majeure à l'un des composants du produit ou lors d'une administration précédente. De plus, lorsqu'un antécédent de tuberculose est clairement identifié, l'IDR est inutile et risque de provoquer des réactions importantes au site d'injection alors que le diagnostic est déjà établi par ailleurs (20).

L'IDR est réalisée par une injection intradermique à la face antérieure de l'avant-bras d'un volume de 0,1 ml de la solution liquide de tuberculine (Tubertest®). La lecture du résultat s'effectue idéalement à la 72<sup>ème</sup> heure par la mesure du diamètre en millimètres de l'induration qui s'est développée autour du point d'injection.

Pour aider à l'interprétation d'un résultat IDR, le tableau ci-dessous présente la correspondance entre un diamètre d'induration et une situation épidémiologique particulière.

IDR diamètre d'induration en millimètres (mm)	BCG < 10 ans	BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
IDR < 5 mm	<b>IDR négative</b> Tuberculose infection ancienne ou récente peu probable Pas de traitement <sup>(1)</sup> Surveillance à 3 mois		
5 mm ≤ IDR ≤ 9 mm	<b>IDR positive</b> En faveur d'une réaction due au BCG Pas de traitement Surveillance à 3 mois	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection E : avis spécialisé <sup>(2)</sup> A : pas de traitement	En faveur d'une tuberculose infection, mais non en faveur d'une infection récente E : traitement* A : pas de traitement
10 mm ≤ IDR ≤ 14 mm	<b>IDR positive</b> En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé <sup>(3)</sup>	En faveur d'une tuberculose infection E : traitement* A : traitement* si contexte en faveur d'une infection récente	
IDR ≥ 15 mm	<b>IDR positive</b> E : en faveur d'une tuberculose infection récente A : tuberculose infection probablement récente Traitement*		

\*Traitement d'une tuberculose infection après avoir éliminé une tuberculose maladie. Le traitement pris en référence est la bithérapie isoniazide + rifampicine sur une durée de 6 mois.  
 (1) Chez l'enfant, l'attitude suivante peut être envisagée, en particulier en l'absence de vaccination : traitement 3 mois puis IDR ; si négative et radiographie pulmonaire normale = stop ; si positive = traitement jusqu'au sixième mois.  
 (2) Les facteurs qui augmentent le risque de contamination et qui peuvent intervenir dans la décision de traitement sont la durée du contact, sa proximité avec le cas et l'âge (nourrisson, enfant de moins de 4 ans, adolescent).  
 (3) Si virage probable ⇒ traitement ; si virage incertain ⇒ décision de traitement ou surveillance simple appréciée au cas par cas.

**Tableau 3 : Aide à l'interprétation de l'IDR pour la précision thérapeutique chez les enfants de moins de 15 ans (E) et l'adulte de 15 ans et plus (A) en fonction de la date de vaccination BCG**  
(20)

La détermination du seuil de positivité de l'IDR et son interprétation doit tenir compte du statut vaccinal du patient mais aussi de plusieurs autres facteurs, notamment le contexte épidémiologique de la population concernée et la promiscuité. En effet, dans les zones à forte endémicité de tuberculose, la majorité des IDR positives sont le témoin d'une authentique infection tuberculeuse à *M. tuberculosis*. Dans ce cas, le seuil de positivité est estimé à 5 mm. Au contraire lorsque la prévalence de la tuberculose est faible, le risque qu'une IDR positive soit le reflet d'un contact avec *M. tuberculosis* est plus faible avec un seuil de positivité plus élevé. Ainsi, à chaque résultat pris à l'échelon individuel, l'interprétation d'un même diamètre d'induration peut varier selon le sujet concerné et les circonstances de réalisation (37).

En France, d'après les recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Public (CSHP), il est admis que l'IDR est positive dans trois cas de figure :

- En cas de diamètre supérieur à quinze millimètres quel que soit le statut vaccinal ;
- En cas de diamètre supérieur à dix millimètres si la dernière vaccination par le BCG date de plus de 10 ans ;
- Enfin, si le diamètre est supérieur à cinq millimètres alors que le sujet n'a jamais été vacciné par le BCG

Quoique simple, sensible et peu coûteux, ce test présente certaines insuffisances. L'IDR peut être faussement positive sans qu'il s'agisse d'une infection tuberculeuse. Les causes habituelles en sont l'infection par des mycobactéries non tuberculeuses de l'environnement et le BCG. Par exemple, 65% des IDR positives en France sont liées à une vaccination par le BCG (38). A l'inverse, toute déficience, même transitoire, de l'état immunitaire peut négativer un test tuberculique positif. Pour toutes ces raisons, le résultat du test doit toujours être interprété en fonction du contexte particulier du patient.

De plus un deuxième test tuberculique, pratiqué une ou plusieurs semaines après le premier, peut réveiller une immunité ancienne (infection tuberculeuse, BCG, mycobactéries non tuberculeuses) et entraîner une augmentation de taille de 3 à 6 mm du deuxième test. On parle d'effet « booster ». Pour tenir compte de ces valeurs il est conseillé de pratiquer un deuxième test une semaine après le premier chez les personnes qui présentent un résultat inférieur à 10 mm. Seule la deuxième valeur sera considérée comme résultat de base (39) en cas de vaccination par le BCG, d'infections à mycobactéries atypiques ou suite à un effet « booster » induit par la répétitivité de l'IDR chez un sujet antérieurement « négatif ».

Chez les patients présentant une tuberculose-maladie la sensibilité à l'IDR varie entre 75 et 90 %. 10 à 25 % des adultes présentant une tuberculose-maladie ont une IDR faussement négative. Ce pourcentage est de l'ordre de 10 % chez les immunocompétents. Les valeurs sont plus faibles chez les sujets présentant des tuberculose-maladies sévères, ou en fonction de l'immunodépression sous-jacente. La spécificité du test cutané varie entre 35 et 100 % selon les populations testées (38).

Ces contraintes (situations de dépression immunitaire, conditions de réalisation, de lecture et d'interprétation de l'IDR) peuvent être considérées comme un obstacle dans la lutte contre la tuberculose.

#### 4.2. Les tests « interféron »

Les difficultés inhérentes au test cutané à la tuberculine (IDR) ont suscité, depuis une dizaine d'années, un vif intérêt pour le développement de tests *in vitro* de l'exploration de l'immunité cellulaire.

Deux tests de ce type sont disponibles en France : il s'agit du Quantiferon TB Gold® et du T-SPOT TB® (40). Ces tests mesurent l'interféron gamma sérique (IFN- $\gamma$ ). Ils sont basés sur le fait que les lymphocytes T d'un individu infectés par *M. tuberculosis* relarguent l'IFN- $\gamma$  lorsqu'ils sont mis en contact avec des antigènes spécifiques de la tuberculose.

Les antigènes utilisés pour ces tests sont deux protéines retrouvées chez les mycobactéries du complexe tuberculeux et sont absentes chez les différentes souches du BCG. Elles sont toutefois également retrouvées chez cinq espèces de mycobactéries atypiques.

Un relargage élevé d'IFN- $\gamma$  indique une sensibilisation des lymphocytes à *M. tuberculosis* mais ne peut faire la distinction entre infection tuberculeuse latente et tuberculose maladie, tout comme l'IDR à la tuberculine (41). De plus ces tests semblent avoir de meilleures performances que l'IDR pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse en population vaccinée (29).

Outre l'obtention d'un résultat rapide, disponible dans un délai maximum de 24 heures, ces tests présentent d'autres avantages. A la différence de l'IDR, les tests sont réalisables à l'occasion d'une seule consultation puisqu'un seul prélèvement sanguin suffit, et il est possible de tester simultanément les réponses à plusieurs antigènes. Il permet d'éviter l'effet amplificateur, ou hypersensibilité réactivée, lié aux IDR répétés (37).

## **B- TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE**

### **I- Prise en charge de la tuberculose sensible**

#### **1. Traitement de la tuberculose infection latente (traitement préventif)**

En France en cas de tuberculose infection latente, une chimioprophylaxie est recommandée chez les enfants de moins de 15 ans, chez les adultes récemment infectés et les personnes immunodéprimées. Dans les pays en voie de développement, la tuberculose infection latente n'est pas traitée.

Une tuberculose latente sera recherchée chez les patients à risque (immunodéprimé, entourage d'un patient bacillifère) et diagnostiqués selon les procédures habituelles (IDR, test à l'interféron positifs). Après que le diagnostic de la tuberculose maladie aura été strictement éliminé, deux schémas seront proposés chez l'adulte (17) (25) :

- Isoniazide, à raison de 5 mg/kg/jour en monothérapie pendant 6 à 9 mois (42) (et jusqu'à douze mois chez les immunodéprimés) ;
- Bithérapie avec rifampicine et isoniazide pendant trois mois, en privilégiant les associations fixes.

Selon les études, ce traitement permettrait de réduire l'incidence de la tuberculose maladie de 60 à 75 % (43).

Avant d'instaurer une chimioprophylaxie, des examens cliniques, radiologiques et bactériologiques excluant une tuberculose maladie doivent être effectués. En effet, l'utilisation à tort d'une mono- ou d'une bithérapie provoquerait la sélection de souches résistantes au traitement (25).

#### **2. Principes du traitement antituberculeux**

##### **2.1. Une polychimiothérapie**

Une lésion tuberculeuse comporte 2 populations bacillaires différentes

- Une population très riche, présente dans les cavernes, dont la multiplication rapide est responsable du développement de colonies d'emblée résistantes à chacun des antibiotiques, ce qui interdit la monothérapie et justifie une phase initiale de traitement intensif basé sur l'administration simultanée de plusieurs antibiotiques.
- Une population à multiplication plus lente, présente dans les foyers caséux solides et dans les macrophages, moins accessibles aux antibiotiques et pouvant être à l'origine de rechutes. L'éradication de ces bacilles nécessite une phase de consolidation prolongée sur plusieurs mois (44).

Le traitement de la tuberculose comporte toujours une association de plusieurs antituberculeux, d'où la dénomination de polychimiothérapie. Cette polychimiothérapie a plusieurs intérêts. D'une part la combinaison de plusieurs agents ayant des mécanismes d'action variés permet d'agir sur les différents types de bacilles (extra- ou intracellulaires et à multiplication lente ou active). D'autre part, elle permet de prévenir la sélection de mutants résistants, évitant ainsi les échecs de traitement (45).

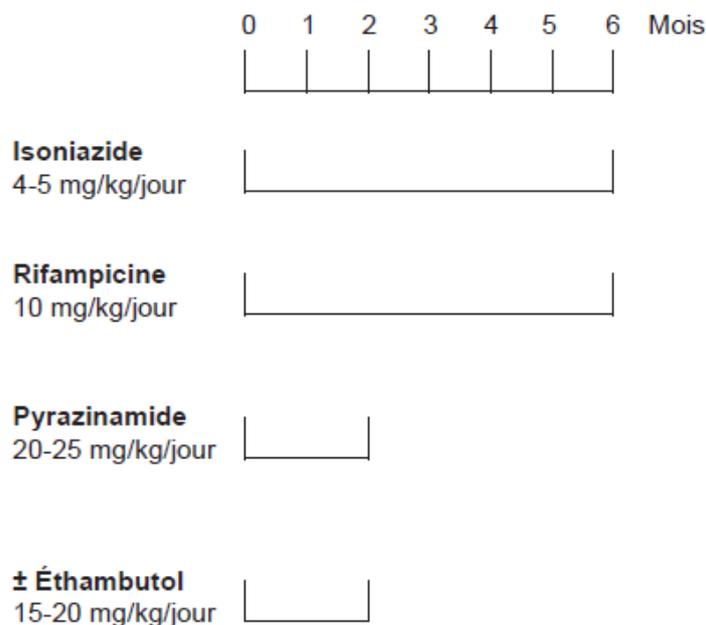
## 2.2. Schéma thérapeutique d'un traitement standard de tuberculose maladie

Alors que la plupart des infections bactériennes sont guéries après une semaine de traitement, la tuberculose nécessite, elle, **au moins six mois de traitement**. Cette durée de traitement est due à la présence de bacilles à métabolisme ralenti et sporadique, notamment dans les macrophages et le granulome, qui sont plus difficiles à tuer que les bacilles en multiplication. Ces bacilles, « tolérants » à un traitement antibiotique, peuvent persister dans l'organisme et être à l'origine de rechutes après traitement.

Pour éviter cela, tous les schémas thérapeutiques comprennent une phase **initiale** (ou intensive) et une phase d'**entretien**.

Une phase initiale ou intensive qui dure deux mois et qui sert à détruire rapidement les bacilles de *M. tuberculosis*, à prévenir l'apparition de bacilles résistants et à faire disparaître la contagiosité.

Ensuite une phase d'entretien ou de continuation est mise en place. Cette étape sert à stériliser les lésions et prévenir ainsi les rechutes. Le traitement est instauré si possible après l'obtention des résultats de l'antibiogramme.



**Figure 11 : Schéma standard du traitement de la tuberculose de l'adulte**

(25)

En France le traitement standard recommandé par le CSHP pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire dure 6 mois. Il comprend une phase initiale de deux mois associant quatre antituberculeux de première ligne : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB) suivi d'une phase d'entretien où deux antibiotiques sont maintenus pendant les quatre mois suivants : INH et RMP (figure 9). Avec ce schéma standard, la guérison d'une tuberculose à bacilles sensibles est obtenue dans 95 % des cas (25).

Tout au long du traitement les posologies sont à vérifier pour les ajuster à l'évolution du poids (20) (tableau 4).

Médicaments	Posologie quotidienne (maximum)
Isoniazide (INH) <b>PO ou IV</b>	A : 4-5 mg/kg (300 mg)
	E : 10-15 mg/kg (300 mg)
Rifampicine (RMP) <b>PO ou IV</b>	A : 10 mg/kg (600 mg)
	E : 10-20 mg/kg (600 mg)
Ethambutol (EMB) <b>PO ou IV</b>	A : 15-20 mg/kg (1600 mg)
	E : 15-20 mg/kg (1000 mg)
Pyrazinamide (PZA) <b>PO ou IV</b>	A : 20-25 mg/kg (2000 mg)
	E : 15-30 mg/kg (2000 mg)

PO : per os ; IV : intraveineux

<sup>1</sup> les posologies adultes commencent à partir de l'âge des 15 ans. Les enfants de poids supérieur à 40 kg sont considérés en posologie adulte.

**Tableau 4 : Antituberculeux pour le traitement standard chez l'adulte (A) et chez l'enfant (E) <sup>1</sup>**

## **II- Les différents antituberculeux et leur mode d'action**

Le panel des antituberculeux est spécifique et très limité. Actuellement, ils peuvent être divisés en molécules de première et seconde ligne. Les molécules de première ligne sont les médicaments de choix, utilisés dans le traitement standard, à savoir l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide ; les molécules de seconde ligne correspondent, elles, à toutes les autres molécules destinées à traiter les tuberculoses résistantes aux antituberculeux de première ligne.

Selon l'OMS ou World Health Organization, les antituberculeux peuvent être aussi classés en cinq groupes, en fonction de leur efficacité, tolérance et classe pharmacologique. Dans cette classification, le premier groupe équivaut aux molécules de première ligne (34).

Groupes	Molécules
<b>Groupe 1 : 1<sup>ère</sup> ligne</b>	Isoniazide Rifampicine Ethambutol Pyrazinamide
<b>Groupe 2 : injectables</b>	Kanamycine Amikacine Capréomycine Streptomycine
<b>Groupe 3 : fluoroquinolones</b>	Moxifloxacine Lévofloxacine Ofloxacine
<b>Groupe 4 : 2<sup>ème</sup> ligne orale bactériostatique</b>	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Terizidone Acide p-aminosalicylique (PAS)
<b>Groupe 5 : activité douteuse (non recommandés par l’OMS)</b>	Thioacétazone Clofazimine Linézolide Clarithromycine Amoxicilline/acide clavulanique Imipénème/cilastatine Isoniazide à forte dose (16 -20 mg/kg/j)

**Tableau 5 : Classification des antituberculeux selon l'OMS**

(46)

Nous détaillerons ci-après les molécules du groupe 1. Les molécules appartenant aux autres groupes seront, quant à elles, développées en deuxième partie (B-2)

## 1. Les antituberculeux de « première ligne » (17) (45) (47)

### 1.1. Isoniazide (INH)

L'isoniazide (INH) est commercialisé sous forme de comprimés à 50 et 150 mg, ampoules IV ou IM à 500 mg sous le nom de Rimifon®. Il est utilisé aux doses de 4 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte et 10 à 15 mg/kg/jour chez l'enfant en début de traitement sans dépasser 300 mg/jour. L'isoniazide est l'antituberculeux le plus utilisé. C'est un hydrazide de l'acide isonicotinique, son activité a été décrite en 1952. Il fut synthétisé 40 ans plus tôt à partir d'isonicotinate d'éthyl et d'hydrazine par Meyer et Mally en 1912 (48).

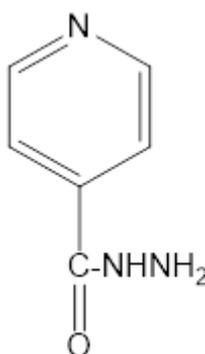
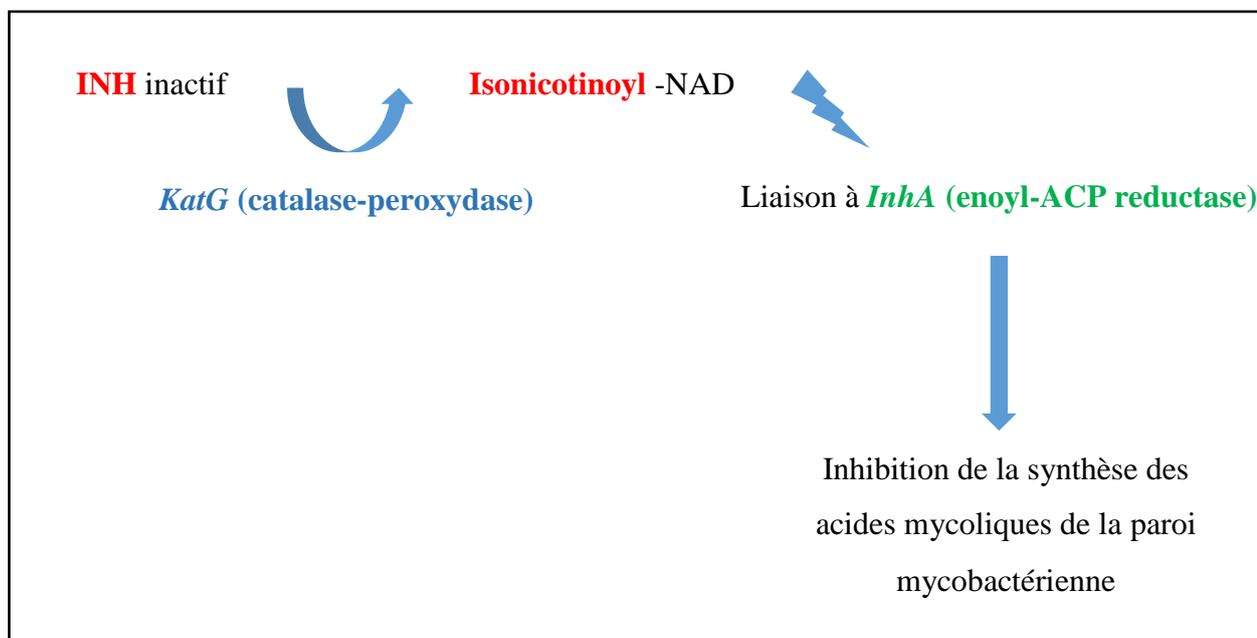


Figure 12 : Structure chimique de l'isoniazide

L'isoniazide est une prodrogue qui doit être activée par la catalase-peroxydase (codée par le gène *katG*) (figure 13). La *katG* active l'isoniazide en radical isonicotinoyl. Ce radical isonicotinoyl réagit avec les coenzymes nucléodiques pyridine cellulaires NAD(P)H/NAD(P)<sup>+</sup>/NAD(P)<sup>•</sup> pour former des complexes isonicotinoyl-NAD. Ce complexe isonicotinoyl agit comme un puissant inhibiteur de *InhA*, l'enoyle-ACP réductase de *M.tuberculosis*, responsable de la biosynthèse des acides mycoliques (48).

L'isoniazide forme un adduit avec le NAD<sup>+</sup> sous l'action d'une enzyme bactérienne catalase-peroxydase *katG* (figure 13). Cet adduit agit comme un puissant inhibiteur de *InhA*, l'enoyle-ACP réductase de *M. tuberculosis*, responsable de la biosynthèse des acides mycoliques (48).



**Figure 13 : Schéma du mécanisme d'action de l'isoniazide**

Il est fortement bactéricide sur les bacilles à multiplication active (cavernes) et les bacilles intracellulaires. L'isoniazide est peu ou pas actif sur les bacilles de foyers caséux.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) sont comprises entre 0,01 et 0,5 µg/ml. Il est admis qu'environ 50 % des souches sont sensibles à 0,06 µg/ml et 80 % à 0,1 µg/ml. C'est l'antituberculeux pour lequel la résistance primaire est la plus importante.

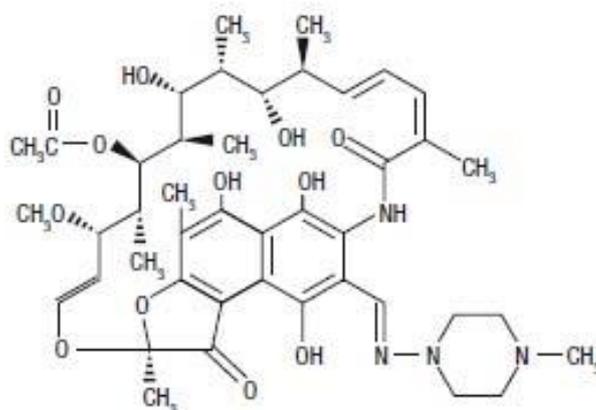
Sur le plan pharmacocinétique, il est métabolisé au niveau hépatique, notamment par acétylation, et on distingue parmi les malades des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides. Pour obtenir des concentrations efficaces et non toxiques, il peut être nécessaire de réduire la posologie chez les premiers, et de l'augmenter chez les derniers (49).

Ses principaux effets indésirables sont digestifs (nausées), hépatiques (avec élévation transitoire des transaminases pouvant donner une hépatite médicamenteuse nécessitant l'arrêt du médicament). Des neuropathies périphériques (surtout en cas de carence en vitamine B6), et des troubles neuropsychiques ont aussi été observés.

Il est déconseillé d'utiliser l'isoniazide durant l'allaitement.

## 1.2. Rifampicine (RMP)

La rifampicine est commercialisée sous les noms de Rifadine® (gélule 300 mg et suspension buvable) et Rimactan® (gélule 300 mg), elle est utilisée à la dose de 10 mg/kg/jour.



**Figure 14 : Structure chimique de la rifampicine**

Découverte en 1964 et introduite sur le marché en 1967, la rifampicine a radicalement changé le traitement de la tuberculose. Elle fait partie du groupe de rifamycines. Une autre molécule de la famille des rifamycines peut être rencontrée, la rifabutine qui possède un spectre d'activité plus large ; elle est utilisée chez les sujets en traitement pour le VIH.

Le mécanisme d'action de la rifampicine et de toute la famille des rifamycines en général, s'explique par l'inhibition de l'ARN polymérase au niveau de la sous-unité bêta, responsable du blocage de l'initiation de la chaîne de transcription de l'ADN en ARN.

La rifampicine exerce une action bactéricide sur les bacilles intracellulaires et sur les bacilles extracellulaires. Elle a donc une action sur les bacilles quiescents et sur les bacilles en multiplication contrairement à l'isoniazide. Elle est la molécule antituberculeuse ayant la meilleure activité stérilisante et son ajout dans le schéma standard a permis de raccourcir le traitement à neuf mois.

La rifampicine est administrée par voie orale ou par voie intraveineuse. Son absorption digestive est quasi-complète. Le pic de concentration plasmatique est obtenu entre 1 et 4 heures après administration. C'est une molécule qui subit un effet de premier passage hépatique intense avec formation d'un dérivé biologiquement actif. La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique microsomal (CYP 3A4, 2C9, 2C19) et de ce fait elle interagit avec de nombreux médicaments (antirétroviraux, corticoïdes, oestroprogestatifs, anticoagulants oraux, antiépileptiques, antifongiques azolés ...).

La tolérance à la rifampicine est généralement bonne. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des troubles digestifs avec des nausées et vomissements qui peuvent être palliés par une administration au cours du repas.

Elle peut également induire des phénomènes immuno-allergiques observés surtout lors des prises discontinues du médicament dans 5% des cas. Ces réactions sont bénignes dans la majorité des cas, avec un érythème de la face et un prurit associé à une hyperhémie conjonctivale qui cède spontanément. Les réactions cutanées graves comme le syndrome de Lyell sont exceptionnelles.

Enfin, la rifampicine colore les excréta (urine, larmes, selles...) en rouge orangé (49). Le patient doit être informé de ces effets. Cette coloration permet également de contrôler la bonne prise du traitement.

### 1.3. Ethambutol (EMB)

L'éthambutol (Dexambutol®, cp à 500 mg et Myambutol®, cp à 400 mg et solution injectable 1000 mg) est utilisé à la posologie de 15 à 20 mg/kg/jour.

C'est un dérivé synthétique appartenant à la famille des éthyldiamines (ou éthylènediamines) et utilisé sous la forme d'isomère optique pur de configuration SS.

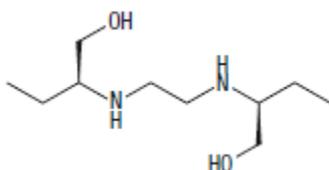


Figure 15 : Structure chimique de l'éthambutol

L'éthambutol possède une double action. D'une part il inhibe la synthèse de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane composants de la paroi bactérienne. D'autre part, en dégradant cette paroi bactérienne, il améliore la pénétration des autres antituberculeux, comme la rifampicine.

L'éthambutol agit sélectivement sur les mycobactéries typiques humaines et bovines et atypiques. Son action vise les bacilles des cavernes et les bacilles intramacrophagiques.

Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux. Les résistances primaires à l'éthambutol sont inférieures à 1% (50). Pour éviter l'émergence de résistances acquises en monothérapie, l'éthambutol sera toujours associé à un ou plusieurs antituberculeux. Lors de la

phase initiale du traitement, il permettrait d'éviter la sélection de mutants en cas de suspicion de résistance à l'isoniazide.

L'éthambutol est un antituberculeux globalement bien toléré par les patients. Toutefois, il présente un risque de toxicité au niveau du nerf optique qui justifie un suivi attentif du traitement. Ces effets indésirables se manifestent soit par une névrite optique rétrobulbaire, soit par une toxicité rétinienne (51).

#### 1.4. Pyrazinamide (PZA)

Le pyrazinamide (Pirilène®, comprimés à 500 mg) est utilisé à la posologie de 20 à 25 mg/kg/jour.

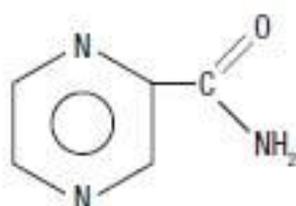


Figure 16 : Structure chimique du pyrazinamide

Comme l'INH, le pyrazinamide est un dérivé du nicotinamide. Le pyrazinamide était connu depuis 1952 mais avait été rapidement abandonné en raison de sa toxicité hépatique. De nombreuses longues études ont conduit à le réhabiliter dans les années 1980.

C'est une prodrogue qui nécessite une activation par une pyrazinamidase codée par le gène *pncA*. Le résultat est une accumulation d'acide pyrazinoïque, forme active sur les bacilles « semi-dormants » dans un environnement à pH acide mais pas à pH neutre (52). Cette activité en milieu acide est la particularité du pyrazinamide. En effet, il agit sur les bacilles de *M. tuberculosis* en milieu acide (intramacrophagiques), non éliminés par les autres antituberculeux. Cet environnement acide est produit en cas d'inflammation due aux bacilles tuberculeux. Cependant, même à pH acide, le pyrazinamide tue lentement et de façon incomplète *M. tuberculosis*.

Son mode d'action est encore mal connu, la cible pourrait être le complexe FAS-I impliqué dans la synthèse des acides gras à courte chaîne de la paroi (34).

Son introduction dans le traitement de base de la tuberculose a permis de réduire la durée de traitement de 9-12 mois à 6 mois.

C'est un des antituberculeux les moins bien tolérés, et est à l'origine des fréquents effets indésirables. Parmi ceux les plus fréquemment retrouvés, la toxicité hépatique est l'effet le plus redouté, d'autant plus que les autres antituberculeux sont hépatotoxiques. Il est d'ailleurs contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou d'insuffisance rénale. Cette toxicité est toutefois réduite avec des posologies de 20 à 25 mg/kg/jour et avec des traitements qui n'excèdent pas deux mois. Des arthralgies sont également constatées dues à une hyperuricémie induite par le métabolite actif (acide pyrazinoïque) qui entre en compétition avec l'acide urique au niveau de la sécrétion tubulaire de celui-ci. Cette hyperuricémie peut favoriser la survenue de crise de goutte. Une photosensibilisation en cas d'exposition au soleil peut aussi être observée.

## **2. Les associations à doses fixes**

Pour améliorer l'observance et éviter le développement de bacilles résistants, il faut privilégier les associations fixes d'antibiotiques combinés sous une seule forme galénique. A chaque comprimé correspond une composition en milligrammes des différents antituberculeux. Les formes combinées amènent parfois à s'écarter un peu de la posologie moyenne recommandée, en restant néanmoins dans les limites fixées par l'OMS. Cependant, l'adaptation posologique étant impossible avec ces formes, les formes galéniques classiques sont préférentiellement utilisées pour les cas nécessitant des schémas particuliers.

En France, les associations disponibles sont le Rifater® qui contient l'isoniazide, la rifampicine et la pyrazinamide, et le Rifinah® qui associe l'isoniazide et la rifampicine.

## **Partie 2 : L'EMERGENCE DES RESISTANCES AUX ANTITUBERCULEUX ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

---

### **A- GENERALITES SUR LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ET DEFINITIONS**

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle se développe *via* la sélection naturelle par une mutation aléatoire ou échange de gènes résistants (transfert horizontal) entre les bactéries.

Le phénomène de résistance aux antituberculeux a été décrit pour la première fois en 1948 soit quelques années après la découverte de la streptomycine pour le traitement de la tuberculose. La sélection de mutants résistants a été identifiée comme cause d'échec de la thérapeutique. De nos jours et de par le monde, ce n'est pas tant la monorésistance aux médicaments antituberculeux qui fait l'objet de graves préoccupations mais le plus grand souci réside dans la multirésistance à la combinaison de médicaments antituberculeux utilisés dans des protocoles thérapeutiques standards (53).

#### **I- Résistance naturelle**

Les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les autres mycobactéries sont par contraste avec la plupart des autres bactéries d'intérêt médical, naturellement résistantes aux principales familles d'antibiotiques comme les  $\beta$ -lactamines, les macrolides, les cyclines, les sulfamides et les glycopeptides. Les mycobactéries atypiques présentent également une résistance naturelle à la plupart des antibiotiques efficaces sur *M. tuberculosis* tels que l'isoniazide, le pyrazinamide, l'éthambutol, l'acide p-aminosalicylique (PAS) (54).

La faible perméabilité de la paroi mycobactérienne est, en général, mise en cause pour expliquer le haut niveau de résistance naturelle des mycobactéries. En effet, cette imperméabilité naturelle est liée à la structure de la paroi, très dense et très riche en lipides dont les acides mycoliques. Mais cette très faible imperméabilité ne peut expliquer à elle seule le haut niveau de résistance

à certains antibiotiques ( $\beta$ -lactamines, cyclines...). D'autres mécanismes naturels sont impliqués et potentialisés par la faible perméabilité. La production d'enzymes hydrolysant les antibiotiques, comme les  $\beta$ -lactamases de classe A à activité « pénicillinase » et d'enzymes modifiant les aminosides de type aminoglycosyl acétyltransférases, a été décrite chez *M. tuberculosis* (54).

## II- Acquisition de la résistance

La résistance acquise aux antibiotiques chez les mycobactéries est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques et n'est transférable d'une souche à l'autre. Il n'a pas été décrit de plasmides ou de transposons de résistance. La résistance n'est pas transférable entre les mycobactéries présentes chez un même patient, mais elle se transmet à toute la descendance de la bactérie mutée. Chez les souches résistantes à plusieurs antibiotiques, il est clair que chacune des résistances est acquise indépendamment des autres, le plus souvent de façon successive en fonction des antibiotiques utilisés pour le traitement (55).

Les mutations apparaissent donc spontanément, avec une fréquence différente selon l'antibiotique, du fait du taux de mutation naturelle de l'ADN génomique. Cela explique la sélection de mutants résistants lorsqu'un de ces antibiotiques est utilisé en monothérapie, et ceci d'autant plus que la lésion est riche en bacilles (54).

## III- Résistance primaire ou secondaire

Deux types de résistances médicamenteuses ont été individualisés.

La résistance **primaire** correspond à la résistance d'une souche de *M. tuberculosis* isolée chez une personne qui n'a jamais reçu d'antituberculeux ou pendant moins d'un mois.

La résistance **secondaire** ou **acquise** se définit par la résistance d'une souche de *M. tuberculosis* chez un patient traité avec des antituberculeux pendant un mois et plus. La résistance acquise est la conséquence de la sélection de mutants résistants aux antibiotiques lors de traitements mal conçus, mal surveillés ou mal suivis et ce quelle que soit la raison (53).

## IV- Mécanismes d'émergence et de sélection de mutants

Dans une population bactérienne dite « sauvage » ou « sensible », il existe une proportion de mutants résistants. Cette proportion varie d'un antibiotique à l'autre par exemple, la fréquence de mutation de l'isoniazide est  $10^{-6}$  alors qu'elle est de  $10^{-8}$  pour la rifampicine. Dans une caverne contenant  $10^8$  bacilles, il y a donc en théorie un bacille résistant à la rifampicine avant tout traitement. La survenue de chaque mutation étant indépendante, la probabilité de développer un double mutant résistant à l'isoniazide et à la rifampicine lors d'une bithérapie est égale au produit des fréquences de chaque mutation prise isolément, soit  $10^{-6} \times 10^{-8} = 10^{-14}$ , ce qui en fait un événement peu probable.

Lors de l'exposition à un antibiotique en monothérapie, les bacilles sensibles à cet antibiotique sont tués alors que les mutants résistants, qui possèdent un avantage sélectif, continuent de se multiplier et deviennent progressivement majoritaires. On dit que l'antibiotique exerce une pression de sélection. Si l'antibiotique est bactéricide, comme l'isoniazide ou la streptomycine, cette pression de sélection est forte et les mutants résistants sont rapidement sélectionnés. Si l'antibiotique est bactériostatique, comme l'éthambutol, la pression de sélection est faible et les mutants tardent à émerger.

Par conséquent un traitement bien mené avec plusieurs antituberculeux utilisés à des concentrations thérapeutiques, c'est-à-dire supérieures à la CMI, permet d'éviter cette sélection (54).

### 1. Mécanisme de résistance de l'isoniazide

L'isoniazide (INH) possède une puissante activité bactéricide contre *M. tuberculosis* en inhibant la synthèse de la paroi mycobactérienne, ce qui entraîne la mort cellulaire. Les mécanismes de résistance à l'INH sont particulièrement complexes car ils impliquent plusieurs gènes.

De nombreuses mutations ont été mises en évidence, mais seulement deux sont à l'origine des principales résistances en clinique. Les mutations ou les délétions partielles du gène *katG* impliqué dans la transformation de l'INH en produit actif et la mutation du gène *inhA* impliqué dans la synthèse des acides mycoliques (figure 17).

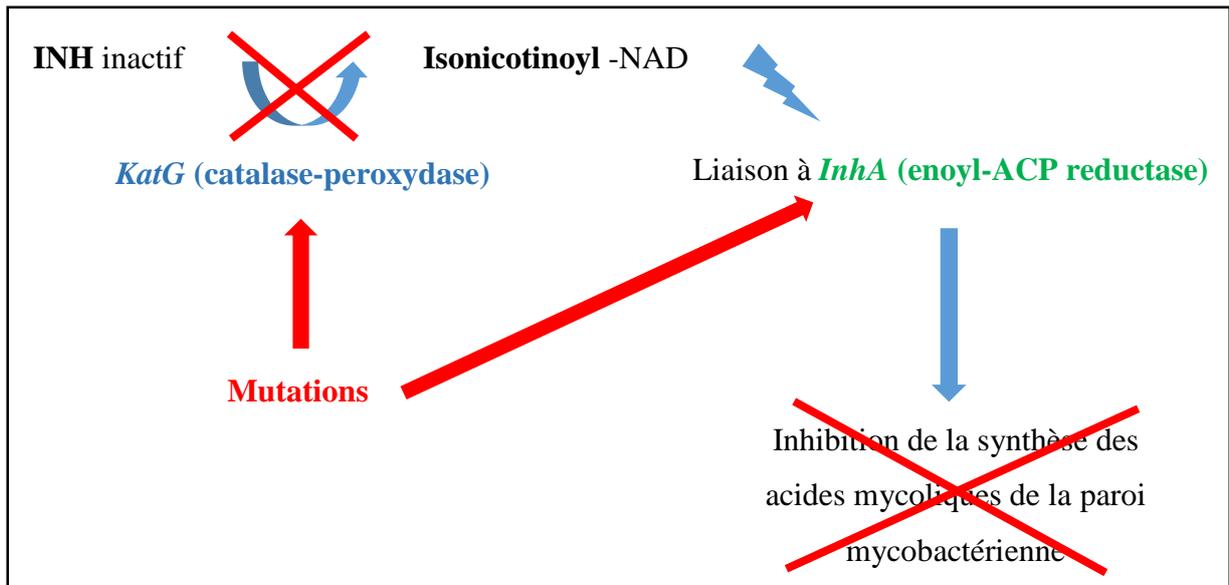


Figure 17 : Mécanismes de résistance de l'isoniazide (1)

Environ 80 % des souches résistantes à l'INH portent des mutations ponctuelles ou des délétions partielles voire complètes du gène *katG* donnant un haut niveau de résistance à l'INH. De 8 à 15 % des souches possèdent des mutations dans le promoteur du gène *inhA*, et de 0 à 5 % des souches dans le gène *inhA* lui-même. Ces mutations se traduisent par un bas niveau de résistance. Moins de 5 % des souches résistantes à l'INH ne possèdent pas de mutations dans *katG*, *inhA* ou son promoteur (figure 18).

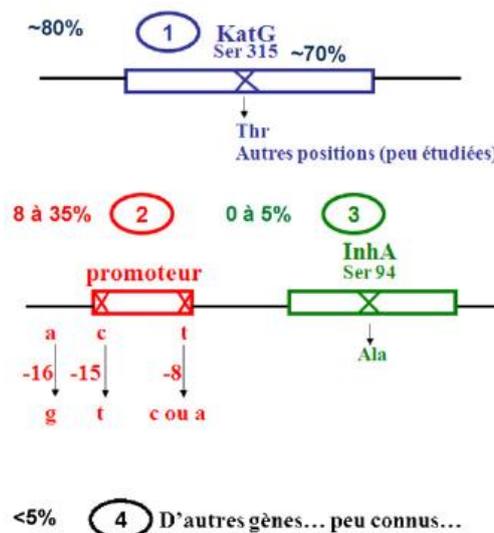


Figure 18 : Mécanismes de résistance à l'isoniazide (2)

## 2. Mécanisme de résistance de la rifampicine

La rifampicine se fixe à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase et empêche l'initiation de la transcription. Il perturbe ainsi la synthèse des ARN messagers de la mycobactérie.

Il peut y avoir une mutation ponctuelle dans la région *rpoB* codant pour la sous-unité bêta de l'ARN polymérase. Il en résulte une diminution de l'affinité de l'ARN polymérase pour la rifampicine (56).

## V- Les résistances multiples

### 1. La tuberculose multirésistante

La tuberculose multirésistante appelée TB-MDR à partir de l'abréviation anglo-saxonne (*Multi-Drug Resistant tuberculosis*) est définie comme une maladie causée par une souche de *Mycobacterium tuberculosis* résistant au moins aux deux antituberculeux majeurs les plus efficaces utilisés dans le traitement de première ligne (isoniazide et rifampicine) (53).

Les tuberculoses multirésistantes sont évidemment plus difficiles à traiter puisqu'elles nécessitent l'utilisation d'antituberculeux de seconde ligne moins efficaces, plus toxiques et durant une période plus longue. Le taux de réussite du traitement chez les patients atteints de TB-MDR se situe entre 60 et 75 % selon les molécules de seconde ligne utilisées alors qu'il est de 95 % chez les patient atteints d'une tuberculose sensible (57).

### 2. La tuberculose ultrarésistante

Une souche est dite ultrarésistante ou XDR (*eXtensively Drug-Resistant tuberculosis* ou TB-XDR) en cas de résistance *in vitro* à l'isoniazide, à la rifampicine, à une fluoroquinolone **et** à au moins un des agents injectables de seconde intention: amikacine, kanamycine ou capréomycine (58).

Le pronostic des tuberculoses XDR est beaucoup plus sombre et le taux de réussite au traitement chute à 30-50 %.

### **3. La tuberculose pré-ultrarésistante**

Entre la tuberculose multirésistante (TB-MDR) et la tuberculose ultrarésistante (TB-XDR), il existe la tuberculose pré-ultrarésistante (TB-préXDR) qui peut être définie comme une tuberculose multirésistante avec en plus une résistance à une fluoroquinolone **ou** à un agent injectable (59).

## **VI- Situation épidémiologie de la multirésistance dans le monde**

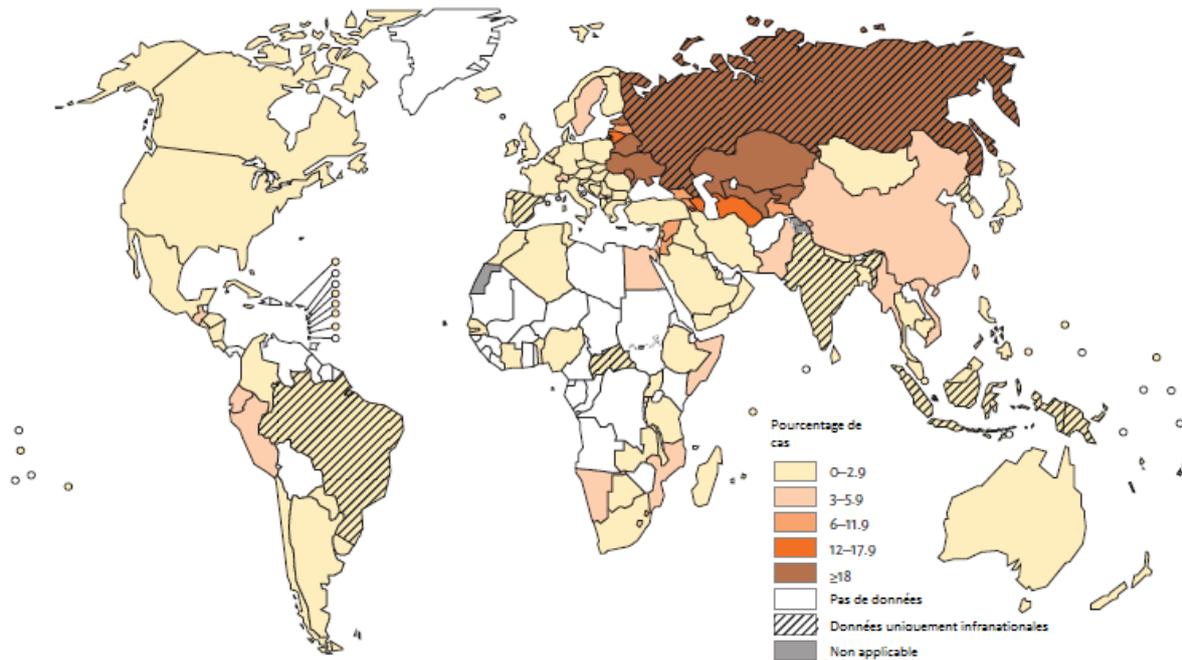
L'émergence de la résistance aux médicaments antituberculeux dans un grand nombre de pays est devenue un problème majeur de santé publique et constitue un obstacle au contrôle efficace de la tuberculose. L'incidence de la tuberculose multirésistante varie considérablement d'une population et d'une région à une autre.

Au niveau mondial, en 2014, on estime à 480 000 le nombre de nouveaux cas de TB-MR soit 3,3 % des cas avec 190 000 décès causés par la TB-MDR et 20 % des patients traités précédemment sont atteints de TB-MDR, pourcentage qui a peu varié ces dernières années (60). En 2014, les patients tuberculeux pour qui la pharmacorésistance a été évaluée ont été plus nombreux que jamais auparavant. En effet, 58 % des patients traités précédemment et 12 % des nouveaux cas ont été testés, contre 17 % et 8,5 % respectivement en 2013. Cette amélioration est en partie due à l'adoption de tests moléculaires rapides (61).

La proportion des cas de multirésistance sur l'ensemble des cas de tuberculose varie selon les régions, de 0 à 15 %.

Comme le montre la figure 19, les proportions les plus élevées s'observent en Europe de l'Est, en Russie, en Asie Centrale, en Inde et dans certaines provinces de Chine (62). Près de 60 % de ces cas sont retrouvés dans ces régions (63).

En 2015, la tuberculose ultrarésistante a été signalée par 105 pays. On estime que parmi les cas de tuberculose multirésistante, 9,7 % sont en fait des tuberculoses ultrarésistantes (61).



**Figure 19 : Pourcentage de nouveaux cas de tuberculoses avec multirésistance**

(9)

Ce sont souvent des régions où l'incidence de la tuberculose est élevée, souvent aussi des régions où le taux de guérison de la majorité des malades est inférieur aux attentes de l'OMS (85 %), et où le taux de rechute est élevé traduisant l'incapacité relative du programme local à assurer la guérison de la majorité des malades. Les pays occidentaux et les régions de faible prévalence connaissent, en revanche, en général des taux des multirésistances bas, inférieurs à 1 à 2 %.

Dans toutes les régions du monde, la proportion de cas multirésistants est plus élevée chez les malades ayant déjà reçu un traitement antituberculeux dans le passé et qui rechutent. Dans les pays occidentaux à faible incidence de TB-MDR, de tels cas s'observent plus souvent chez les migrants provenant de pays où la prise en charge de la tuberculose est déficiente et ne correspond pas aux standards préconisés par les organisations internationales (64).

## VII- Surveillance de la résistance aux antituberculeux en France

En France, la surveillance de la résistance aux antituberculeux est assurée par deux réseaux distincts et complémentaires. Depuis 1995 le réseau des laboratoires des Centres hospitalo-universitaires (Groupe Azay-Mycobactéries) recueille annuellement et transmet au centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA) les résultats des tests de sensibilité aux antituberculeux de première ligne ainsi que les caractéristiques cliniques et démographiques des malades. De plus il existe la surveillance de la tuberculose à bacilles multirésistants menée depuis 1992 par le CNR-MyRMA grâce au réseau national de tous les laboratoires d'analyses médicales pratiquant la mycobactériologie (65).

Ce contrôle a permis d'évaluer la fréquence de la résistance aux antituberculeux. En 2008, chez les malades déjà traités (résistance secondaire), la fréquence de la résistance à au moins un antituberculeux de première ligne était de 25 %. La fréquence de la résistance à l'isoniazide était de 16,4 % et celle de la rifampicine de 13,5 %. Chez les nouveaux patients (résistance primaire), la fréquence de la résistance à au moins un antituberculeux de première ligne était de 9,9 %, elle n'a pratiquement pas évolué depuis 1995. Comme dans beaucoup de pays, la fréquence de la résistance à l'INH (5,9 %) est nettement plus élevée que celle de la RMP (1,2 %). En 2008, 58 cas de tuberculose MDR ont été déclarés par le réseau CNR-MyRMA, soit 1,2 % du total des cas de tuberculose recensés par ce réseau. Plus de la moitié des cas de TB-MDR concernait des malades qui n'avaient jamais été traités et plus de 80 % des malades étaient nés hors de France (essentiellement en Europe de l'EST, Afrique sub-saharienne et Asie). Le nombre de cas de tuberculose XDR enregistrés par le CNR-MyRMA a varié de 0 à 2 par an entre 2000 et 2008. En 2009, quatre cas ont été enregistrés (66).

## **B- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA TUBERCULOSE MULTIRESISTANTE**

### **I- Recommandations dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante**

Une TB-MDR doit être évoquée en cas de non réponse au traitement, en cas de rechute ou de récurrence, si le patient est séropositif et/ou s'il provient d'une région à forte endémie de TB-MDR.

En cas de suspicion, il est nécessaire de retracer l'historique thérapeutique du patient (antituberculeux reçus, durée d'utilisation, observance, antibiogramme du cas-source) et de réaliser des tests de sensibilité étendus le plus rapidement possible. Si l'état clinique du patient le permet, il est préférable d'attendre les résultats de ces tests avant de concevoir un traitement approprié (46).

#### **1. Tests de détection des mutations de résistance**

La détection rapide des souches de *M. tuberculosis* multirésistantes (MDR), voire ultrarésistantes (XDR) représente une des avancées majeures dans le diagnostic de la tuberculose. En pratique, la détection moléculaire de la résistance à la rifampicine est utilisée pour la recherche des souches multirésistantes. Cette résistance est généralement associée à celle de l'isoniazide dans de nombreux pays où la monorésistance à la rifampicine reste rare. De plus cette détection est simple puisqu'elle repose sur l'étude d'une séquence de 81pb du gène *rpoB* où sont localisées les mutations chez près de 95% des souches rifampicine résistantes.

Actuellement, les tests commercialisés s'appuient sur deux approches distinctes associant l'identification de l'espèce *M. tuberculosis complexe* et la détermination de la résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide.

La première approche utilise une technique d'amplification génique suivie d'une hybridation inverse sur bandelette et la seconde utilise le principe de la *polymerase chain reaction* (PCR) en temps réel (Gene Xpert MTB/RIF) (28).

Les méthodes d'hybridation sur bandelettes (LPA) sont basées sur des techniques d'hybridation reverse et s'avèrent très fiables pour la détection des souches multirésistantes en mettant en évidence des mutations dans les gènes de résistance à la rifampicine et/ou à l'isoniazide. Parmi ces tests on cite INNO-LiPA Rif.TB détectant la résistance à la rifampicine, génotype MTBDR<sub>plus</sub> détectant la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide et génotype MTBDR<sub>sl</sub> détectant la résistance aux antituberculeux de seconde ligne, les fluoroquinolones, les aminoglycosides et l'éthambutol (67).

Le Gene Xpert MTB/RIF est une PCR en temps réel automatisée, il détecte simultanément le complexe *M. tuberculosis* et la résistance à la rifampicine et fournit des résultats précis en moins de deux heures permettant d'instaurer le même jour un traitement approprié au patient (68). En plus de sa rapidité, cette technique présente une meilleure sensibilité que les méthodes de PCR conventionnelles. Elle est supérieure à 95 % quand il s'agit de prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif et varie entre 65 et 77 % en cas d'examen microscopique négatif. La spécificité de ce test est très élevée (97 à 100 %).

A ce titre, le test Gene Xpert MTB/RIF est fortement recommandé par l'OMS comme test de diagnostic initial chez les patients suspects de TB-MDR ou d'une tuberculose associée au VIH (69). Mais plusieurs points doivent être discutés, tels que le coût trop élevé, l'approvisionnement régulier, la disponibilité ininterrompue surtout dans les pays à faible revenu. Tous ces facteurs entrent en compte dans ces pays et limitent la rentabilité de ce test (28).

L'OMS souligne que ces tests ne peuvent remplacer les besoins en culture et antibiogramme conventionnel, seuls capables de suivre l'évolution bactériologique sous traitement et de détecter les résistances aux antibiotiques autres que la rifampicine

Si le test révèle une tuberculose multirésistante, il est recommandé de commencer le traitement en attendant le résultat complet de l'antibiogramme conventionnel toujours considéré comme la norme de référence pour confirmer la résistance (35).

## 2. Les antituberculeux utilisés en cas de tuberculose multirésistante (70)

Ces antituberculeux sont utilisés en cas de résistance à un ou plusieurs antituberculeux de première ligne. Les différentes structures des antituberculeux de deuxième ligne sont détaillées en annexe 2.

Groupes	Molécules
<b>Groupe 1 : 1<sup>ère</sup> ligne</b>	Ethambutol Pyrazinamide Rifabutine
<b>Groupe 2 : injectables</b>	Kanamycine Amikacine Capréomycine Streptomycine
<b>Groupe 3 : fluoroquinolones</b>	Moxifloxacine Lévofloxacine Ofloxacine
<b>Groupe 4 : 2<sup>ème</sup> ligne orale bactériostatique</b>	Ethionamide Prothionamide Cyclosérine Terizidone Acide p-aminosalicylique (PAS)
<b>Groupe 5 : activité douteuse (non recommandés par l’OMS)</b>	Thioacétazone Clofazimine Linézolide Clarithromycine Amoxicilline/acide clavulanique Imipénème/cilastatine Isoniazide à forte dose (16 -20 mg/kg/j)

Tableau 6 : médicaments disponibles pour le traitement de la TB-MR

Tous les médicaments de première ligne sont dans le groupe 1, à l'exception de la streptomycine, qui est classée avec les autres agents injectables dans le groupe 2.

Tous les médicaments des groupes 2 à 5 (à l'exception de la streptomycine) sont des traitements de deuxième ligne ou de réserve.

Les choix des antibiotiques antituberculeux tiennent compte :

- Des données disponibles sur leur activité microbiologique vis-à-vis de *M. tuberculosis*, de leurs propriétés pharmacologiques, de leurs données d'efficacité et de tolérance dans la tuberculose ;
- Des stratégies d'utilisation de combinaisons de traitements basées sur les conduites à tenir élaborées dans le domaine de la tuberculose (notamment recommandations de l'OMS)
- De leur accessibilité et de leur mise à disposition (statut réglementaire).

### **2.1. Antituberculeux oraux de première ligne**

Ce groupe est composé des antituberculeux les plus puissants et les mieux tolérés développés dans la première partie.

Si l'isoniazide et la rifampicine ne sont pas efficaces contre la TB-MDR, le pyrazinamide et l'éthambutol sont à nouveau utilisés pour le traitement de deuxième ligne lorsqu'on estime que leur efficacité peut être préservée. La résistance au pyrazinamide n'est ni facile à acquérir, ni facile à repérer par antibiogramme. L'éthambutol n'est plus vraiment introduit en routine pour le traitement de la TB-MDR mais il reste efficace pour prévenir l'apparition d'une résistance à d'autres médicaments actifs. Pour les patients dont les souches sont résistantes à de faibles concentrations d'isoniazide mais sensibles à des concentrations élevées, l'utilisation d'isoniazide à forte dose peut présenter certains avantages (quand il est utilisé à forte dose, l'isoniazide est considéré comme un médicament du groupe 5). Les rifamycines plus récentes, comme la rifabutine ne doivent pas être utilisées en cas de résistance à la rifampicine en raison du fort taux de résistance croisée présent dans cette famille (36).

### **2.2. Antituberculeux injectables**

Il convient d'administrer un agent injectable du groupe 2 à tous les patients chez lesquels on a mis en évidence ou on suspecte une pharmacosensibilité.

Parmi les aminosides, la kanamycine ou l'amikacine sont les premiers choix pour l'utilisation d'un agent injectable étant donné les taux élevés de résistance à la streptomycine chez les patients atteints de tuberculose pharmacorésistante.

En effet, la streptomycine qui est le premier antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose, est maintenant classée dans les antibiotiques de deuxième ligne comme la kanamycine, l'amikacine et capréomycine. Ces aminosides (streptomycine, kanamycine et amikacine) agissent sur la synthèse protéique. La cible principale est le ribosome et en particulier la sous-unité 30S. La liaison au ribosome entraîne l'inhibition de la traduction de l'ARNm en protéines et conduit donc à une altération de la synthèse des protéines. Leur activité bactéricide ne s'exerce que sur les bacilles extracellulaires en multiplication. Ces molécules provoquent des effets indésirables caractéristiques de la famille des aminosides : oto-néphrotoxicité et présentent des résistances croisées.

De plus, ces deux agents peu onéreux, ont une plus faible ototoxicité que la streptomycine et ont été utilisés à grande échelle pour le traitement de la tuberculose pharmacorésistante partout dans le monde. On considère que l'amikacine et la kanamycine sont très semblables et qu'elles sont associées à une très forte fréquence de résistance croisée. Si un isolat résiste à la fois à la streptomycine et à la kanamycine, ou si les données montrent des taux élevés de résistance à l'amikacine et à la kanamycine, il convient d'employer la capréomycine (Capastat®), disponible sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) (46). Cette structure très différente des aminosides agit, elle aussi, sur la synthèse des protéines entraînant les mêmes effets indésirables (70).

### **2.3. Les fluoroquinolones (FQ)**

Cette famille d'antibiotiques est couramment utilisée dans le traitement de nombreuses infections respiratoires et urinaires. Certaines fluoroquinolones (lévofloxacine, ofloxacine) sont actives sur l'ADN gyrase de *M. tuberculosis* et sont de ce fait couramment utilisées hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en cas de multirésistances.

Tous les patients devraient recevoir un médicament du groupe 3 si la souche est sensible ou s'il est suspecté que l'agent pourrait être efficace. La ciprofloxacine n'est plus recommandée pour traiter la tuberculose pharmacosensible ou pharmacorésistante. Actuellement, les fluoroquinolones les plus puissantes sont les suivantes dans l'ordre décroissant, sur la base de leur activité in vitro et de tests sur les animaux : moxifloxacine = lévofloxacine > ofloxacine

(71). Bien que l'ofloxacin soit souvent utilisée en raison de son coût, les FQ plus récentes (moxifloxacin et lévofloxacin) sont plus efficaces et ont des profils similaires en termes d'effets indésirables. De plus les fluoroquinolones de nouvelle génération peuvent avoir une certaine efficacité contre les souches résistantes à l'ofloxacin. La moxifloxacin ou la lévofloxacin sont les fluoroquinolones à privilégier (36). Cependant dans les régions aux ressources limitées, l'ofloxacin est un choix acceptable dans le traitement de la TB pharmacorésistante sensible à l'ofloxacin. Les données sur l'utilisation à long terme des FQ étant limitées, la vigilance dans la surveillance est de mise pour toutes les molécules de cette famille.

## 2.4. Les agents du groupe 4

### ➤ Ethionamide (Trécator®) et le prothionamide

Ces molécules de la famille des thionamides sont des prodrogues, analogues de structure de l'isoniazide ayant une activité bactériostatique contre la tuberculose en inhibant la synthèse des acides mycoliques. La pharmacocinétique des deux principes actifs est très semblable, mais le prothionamide est mieux toléré. Leurs effets indésirables gastro-intestinaux, hépatiques et neurologiques limitent leur prescription (36).

On introduit souvent l'éthionamide ou le prothionamide dans le schéma thérapeutique en raison de leur faible coût ; toutefois ces molécules présentent une résistance croisée complète entre elles et une résistance croisée partielle avec l'isoniazide (46).

L'éthionamide est disponible en France sous ATU nominative.

### ➤ Acide Para-AminoSalicylique (PAS)

L'activité bactériostatique du PAS a été découverte dans les années 40, juste après la streptomycine. Dès 1952, il constitue, avec la streptomycine et l'isoniazide, le traitement recommandé de la tuberculose. C'est un agent bactériostatique utile pour prévenir la résistance à d'autres médicaments. Diverses formulations ont été utilisées mais elles ont été progressivement abandonnées en raison de l'apparition d'antituberculeux plus efficaces et de ses effets indésirables : troubles digestifs fréquents et atteintes hépatiques graves liées à la formation en milieu acide d'un métabolite hépatotoxique.

Suite à l'émergence de tuberculoses résistantes aux antituberculeux usuels, l'utilisation du PAS a été autorisée aux Etats-Unis au milieu des années 1990 sous une forme gastro-résistante visant à réduire ses effets indésirables digestifs et hépatiques.

Le Granupas® (granulés gastro-résistants) a obtenu l'AMM en octobre 2014 par la Commission européenne pour l'adulte et pour l'enfant, en association avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose multirésistante chez les adultes et les enfants âgés de 28 jours et plus, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique est impossible pour des raisons de résistance et d'intolérance (72). C'est le premier médicament ayant cette indication. Cette nouvelle formule de granulés est mieux absorbée que les comprimés à enrobage gastro-résistant, mais doit être prise avec du jus de fruit car un pH acide est nécessaire pour faciliter l'absorption. Le PAS est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont gastro-intestinaux. L'hypothyroïdie, les réactions cutanées d'hypersensibilité et la neurotoxicité sont également fréquentes (73).

#### ➤ La cyclosérine et le thérizidone

La thérizidone (qui n'est pas disponible en France) est une combinaison de deux molécules de cyclosérine ; ces deux substances devraient donc être considérées comme un seul et même médicament. Ce sont des analogues de l'alanine qui interfèrent dans la synthèse du peptidoglycane de la paroi. Au dosage habituel, la térizidone et la cyclosérine ont un effet bactériostatique. La distribution tissulaire est bonne y compris dans le LCR. Son introduction dans le traitement doit être progressive et l'ajustement posologique se fera en fonction des dosages sanguins afin d'éviter l'accumulation. Les deux médicaments sont très toxiques pour le système nerveux central (la cyclosérine plus que la térizidone) et peuvent déclencher des crises épileptiques partielles ou tonico-cloniques à des concentrations sériques élevées. Des troubles psychotiques et des pensées suicidaires ont été signalés même chez des patients qui recevaient des concentrations sériques appropriées (36).

La cyclosérine est disponible en France sous forme d'ATU nominative.

## **2.5. Les agents du groupe 5**

Les médicaments du groupe 5 (appelés parfois « médicaments de troisième ligne ») ne sont pas recommandés par l'OMS pour une utilisation de routine dans la tuberculose multirésistante en raison de leur efficacité incertaine. Ils peuvent être utilisés dans les cas où il est impossible de concevoir des schémas thérapeutiques adéquats avec les médicaments des groupes 1 à 4, comme

chez les patients atteints de tuberculose ultrarésistante. Dans ce cas ils doivent être utilisés en consultation avec un expert.

Ce groupe 5 comprend des  $\beta$ -lactamines (amoxicilline-clavulanate et imipénème/cilastine), le linézolide, la clofazimine, la clarithromycine et la thiocétazone.

### Les $\beta$ -lactamines

De façon générale, elles sont inefficaces sur *M. tuberculosis* car rapidement hydrolysées par la  $\beta$ -lactamase BlaC. L'amoxicilline-acide clavulanique a montré une activité bactéricide, dans quelques études, *in vitro*, vis-à-vis de *M. tuberculosis*. Des auteurs ont rapportés une activité bactéricide précoce comparable à celle des fluoroquinolones et inférieure à celle de l'isoniazide. D'autres études ont infirmé cet aspect. La place de cette association, dans le traitement des tuberculoses multirésistantes, est à préciser dans d'autres essais (36)

Parmi les carbapénèmes, méropénème associé à l'acide clavulanique a montré une activité potentielle contre les souches sensibles mais aussi les souches résistantes (74).

L'imipénème-cilastatine est un agent injectable dont le prix est élevé et l'efficacité non établie.

### Le linézolide (LZD)

*In vitro*, LZD a révélé une excellente activité anti-mycobactérienne pour *M. tuberculosis*, incluant les souches résistantes. *In vivo*, chez la souris, il a montré un très bon pouvoir bactéricide au niveau de la rate et des poumons. Il se présente comme une molécule de deuxième ou de troisième ligne pour les tuberculoses résistantes (MDR ou XDR) et se révèle efficace dans une combinaison d'antituberculeux avec une stérilisation des cultures des crachats entre 20 jours et deux mois, qui restent négatives jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement avec des guérisons de l'ordre de 62,5 à 100 % selon les séries. Les durées de ces traitements par LZD s'étalent de quatre à dix-huit mois. Malheureusement, son utilisation est limitée par ses effets indésirables (75).

### La clofazimine

Cette molécule commercialisée sous le nom de Lamprène® avait été abandonnée dans l'utilisation antituberculeuse potentielle pour être finalement utilisée dans le traitement des formes multibacillaires de la lèpre. La tuberculose multirésistante a donné un regain d'intérêt pour ce composé. La clofazimine a montré une activité contre les souches résistantes de

*M. tuberculosis*, tant dans les études *in vitro* qu'*in vivo*. Malgré cela, il y a encore un manque de données cliniques important dans son rôle pour ce traitement (76) (77).

#### La clarithromycine

Il a été démontré *in vitro* une très faible activité de la clarithromycine contre *M. tuberculosis* avec une CMI d'environ 16 mg/l, ce qui est largement plus haut que ce que l'on peut atteindre au niveau des concentrations tissulaires. Des études sur des modèles murins ont également été effectuées, retrouvant des résultats variés. La clarithromycine réduirait la mortalité de la souris ayant reçu une dose létale intraveineuse de *M. tuberculosis* normosensible, mais n'a pas d'activité bactéricide ou bactériostatique démontrée.

Bien que l'efficacité de la thioacétazone contre la tuberculose soit reconnue, ce médicament figure dans le groupe 5 car son rôle dans le traitement de la TB-MDR n'est pas bien établi. Elle présente une résistance croisée avec certains autres agents antituberculeux et est bactériostatique.

### 3. Principe du traitement de la tuberculose pharmacorésistante et schémas thérapeutiques

#### 3.1. Principes généraux

Le traitement des tuberculoses résistantes est long (18 mois après négativation des cultures) et le schéma thérapeutique proposé actuellement repose sur l'association de **cinq** médicaments sélectionnés parmi les médicaments potentiellement efficaces.

Le traitement de la tuberculose multirésistante n'est pas standardisé, chaque pays devrait concevoir une stratégie thérapeutique appropriée en fonction des données disponibles de la surveillance de la pharmacorésistance et de la fréquence d'utilisation des antituberculeux dans les pays (78) (79). Cependant l'OMS recommande que ce traitement réponde à certaines règles en particulier l'utilisation d'un agent injectable et d'une fluoroquinolone qui constituent la base du schéma thérapeutique (80).

De plus il est souhaité que ce traitement soit divisé en une phase intensive (de **8 mois** minimum et au moins 4 mois après négativation des cultures), au cours de laquelle au moins **cinq** médicaments sont utilisés dont pyrazinamide et au moins quatre médicaments de deuxième ligne considérés comme efficaces, dont un agent injectable (78) (81). Cette phase est suivie d'une phase d'entretien (de **12 à 18 mois**) où l'agent injectable est arrêté.

L'agent injectable est utilisé au minimum 6 mois et au moins 4 mois après la conversion de la culture. La durée est guidée par la culture, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant un minimum de 20 mois et au moins 18 mois après la négativation de la culture (79). Dans les cas chroniques avec des dommages pulmonaires, une extension du traitement à 24 mois est préconisée (36)

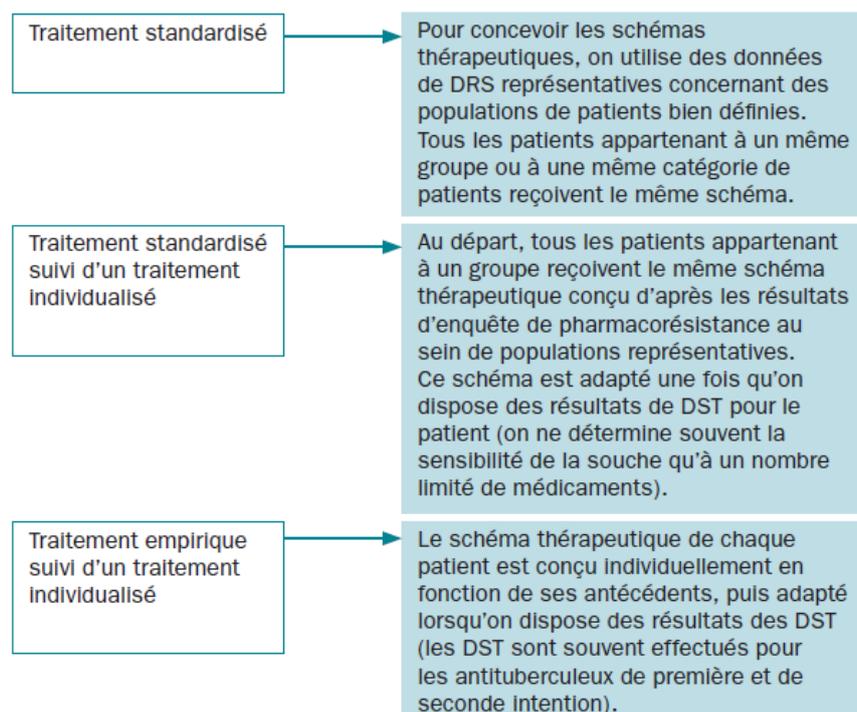
En cas de tuberculose multirésistante sensible aux fluoroquinolones, l'administration d'aminoside pourra être interrompue 3 mois après la négativation des cultures.

Par contre, en cas de résistance aux fluoroquinolones, l'administration de l'aminoside doit être prolongé pendant au moins 6 mois à 1 an après la négativation des cultures.

L'utilisation d'une approche individualisée qui passe en revue les cultures, les frottis, les radiographies et l'état clinique du patient peut également aider à décider de poursuivre ou non un agent injectable de plus que la recommandation ci-dessus.

Un changement de la thérapie intermittente est envisagé avec l'agent injectable lorsque des signes de toxicité sont remarqués (la recommandation est de trois prises de traitement par semaine chez les patients ayant déjà eu 6 mois de traitement par un ou des agents injectables).

Plusieurs démarches thérapeutiques sont possibles et résumées dans ce tableau



**Tableau 7 : Démarches thérapeutiques possibles dans le cas d'une tuberculose multirésistante**

(46)

Les schémas thérapeutiques standardisés pour le traitement de la TB-MDR se sont révélés extrêmement efficaces dans les pays où les médicaments utilisés n'avaient pas été largement employés et où les taux de résistance aux antituberculeux de deuxième ligne étaient faibles. A l'inverse les schémas thérapeutiques standardisés se révèlent moins efficaces lorsque des médicaments antituberculeux de deuxième ligne ont été massivement utilisés et dans les régions où les taux de résistance sont élevés (82).

Les schémas personnalisés permettent d'éviter d'administrer aux patients des médicaments auxquels leur souche est résistante. Ils offrent aussi de grands avantages lorsque le taux de

résistance aux médicaments de deuxième ligne est élevé, et qu'il peut donc s'avérer impossible de mettre au point un schéma standardisé qui convienne à tous les cas de TB-MDR.

Quel que soit le choix du traitement, les schémas thérapeutiques doivent utiliser au moins **quatre** médicaments dont l'efficacité est certaine ou quasi certaine. Si les preuves de l'efficacité d'un médicament ne sont pas manifestes, il peut être inclus dans le schéma thérapeutique, mais le succès de celui-ci ne doit pas dépendre de ce médicament. Il est fréquent de débiter avec l'administration **de plus** de quatre médicaments si le profil de résistance n'est pas connu, si l'efficacité d'un ou plusieurs agents peut être mise en doute ou si le patient présente une tuberculose bilatérale étendue.

Le traitement administré quotidiennement et sous supervision directe est préconisé (78).

### **3.2. Choix des molécules antituberculeuses**

Le schéma thérapeutique va dépendre dans tous les cas des antécédents de tuberculose des patients et des résultats des tests de sensibilité, et seuls les médicaments dont l'efficacité est hautement probable peuvent être prescrits.

Si les résultats de l'antibiogramme ne sont pas connus, un schéma empirique est administré en sélectionnant les médicaments que le patient n'a jamais reçus et ceux dont la prévalence de résistance dans la population est faible. Le traitement sera ensuite individualisé au vu des résultats de l'antibiogramme.

Pour les nouveaux cas de TB-MDR, les molécules les plus puissantes doivent être privilégiées, ainsi dans les cas où la souche est sensible au pyrazinamide, il faut l'utiliser. Le pyrazinamide peut être utilisé sur la durée totale du traitement s'il est jugé efficace.

Il convient ensuite d'administrer un agent injectable du groupe 2. Aucun agent injectable de seconde ligne (kanamycine, amikacine et capréomycine) ne se révèle avoir une efficacité supérieure à un autre. De ce fait, en raison de son faible coût, la kanamycine peut être préférée. L'amikacine peut être utilisée à la place de la kanamycine. La capréomycine s'est montrée efficace dans les cas de résistance à la kanamycine.

Tous les patients doivent également recevoir un médicament du groupe 3 : la moxifloxacine et la lévofloxacine sont à privilégier, étant plus actives que l'ofloxacine.

Enfin, un ou des médicaments du groupe 4 sont ajoutés au schéma thérapeutique : souvent l'éthionamide ou le prothionamide sont préférés en raison de leur faible coût et de leur efficacité. En effet, l'éthionamide aurait une meilleure efficacité que la cyclosérine, elle-même supérieure à l'acide para-aminosalicylique (PAS). Toutefois, ces médicaments sont, rappelons-le, associés à une certaine résistance croisée avec l'isoniazide.

Aussi le PAS ne devrait être prescrit que si le protocole comporte un nombre insuffisant de molécules ou en cas de contre-indication, d'intolérance ou de résistance supposée à la cyclosérine et à l'éthionamide.

Si deux agents du groupe 4 s'avèrent nécessaires, la cyclosérine est ajoutée en association avec l'éthionamide/prothionamide ou le PAS. L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux et d'hypothyroïdie associés à l'association éthionamide/prothionamide et PAS étant élevée, elle n'est utilisée que si trois agents, éthionamide ou prothionamide, cyclosérine et PAS sont nécessaires (78).

Les médicaments du groupe 5 ne sont pas recommandés par l'OMS pour le traitement courant de la tuberculose multirésistante, car leur contribution à l'efficacité des polychimiothérapies n'est pas bien connue. Cependant, on peut les utiliser dans les situations où il est impossible de constituer des schémas thérapeutiques appropriés avec les médicaments des groupes 1 à 4 (78).

Pour les cas de TB-MDR déjà traitées par des médicaments de seconde ligne ou s'il existe une résistance et/ou une exposition antérieure à l'antibiotique injectable, le PAS et la capréomycine seront utilisés.

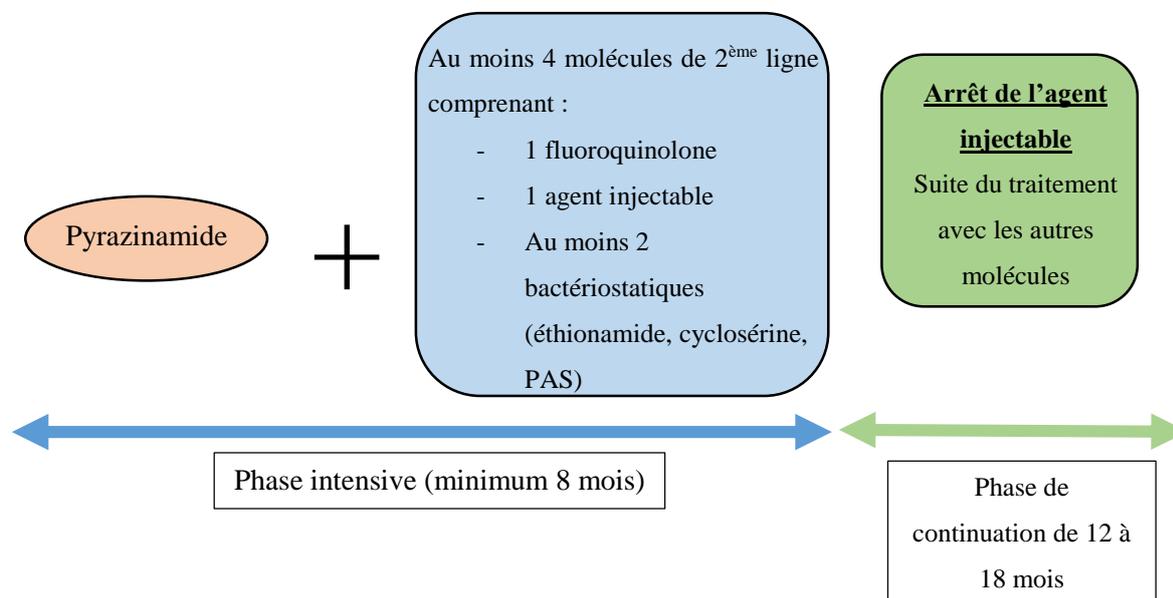


Figure 20 : Schéma thérapeutique de prise en charge de la TB-MDR selon l'OMS

#### 4. Les adaptations à la situation française

Les recommandations ci-dessus doivent être adaptées à la situation française où les tests de sensibilité aux antituberculeux peuvent être mis en œuvre pour chaque cas de tuberculose MDR. Le choix du régime thérapeutique tient compte au cas par cas de l'origine géographique du patient, de son histoire clinique, des traitements antérieurs reçus ainsi que de leur tolérance, des co-morbidités associées et, bien sûr, des résultats des tests génotypiques et phénotypiques (antibiogrammes).

Quand on le peut, on privilégie fluoroquinolones et aminosides, les deux classes d'antibiotiques les plus actives sur les souches MDR. On y associe si possible, pyrazinamide, éthambutol et éthionamide. Les autres antibiotiques sont utilisés lorsqu'un ou plusieurs des précédents sont inactifs et dans ce cas :

- La cyclosérine est préférée au PAS ;
- Le linézolide peut être utilisé mais avec prudence compte tenu de son profil de sécurité d'emploi ;

- La bédaquiline est réservée aux patients porteurs de souches XDR, pré-XDR ou dont les intolérances médicamenteuses aboutissent à un profil de traitement équivalent ;
- L'association pénème-amoxicilline acide-clavulanique n'est utilisée qu'en dernier ressort lorsque le choix est très restreint.

La durée du traitement, de 18 à 24 mois, est modulée par l'analyse de la gravité des lésions, du délai de négativation des expectorations, du nombre mais surtout du niveau d'efficacité de chacun des antibiotiques administrés et de leurs effets secondaires et enfin de l'état d'immunodépression du patient.

L'évolution de la tuberculose multirésistante est moins favorable que celle de la tuberculose à germe sensible et dépend en grande partie de la durée du traitement et de la qualité du suivi et de la prise en charge.

## **II- Suivi du traitement**

### **1. Surveillance de l'efficacité du traitement**

Il est important de suivre régulièrement les patients traités, de les encourager et de les motiver pour garantir l'**observance** du traitement et la guérison. L'administration du traitement sous observation directe (TOD), le soutien et l'éducation du patient, l'information de la famille, ainsi qu'une prise en charge rapide et efficace des effets indésirables des médicaments sont les éléments clés pour la réussite du traitement (68).

L'efficacité du traitement est basée sur une évaluation clinique régulière et sur les résultats de laboratoire. Les définitions de la guérison et de l'échec thérapeutique sont détaillées dans le tableau 8.

Résultat	Définition
Guérison	Traitement complet sans preuve de l'échec et trois ou plusieurs cultures consécutives prises à 30 jours d'intervalle qui sont négatives après la phase intensive. Si une culture seulement est notifiée comme positive au cours de cette période et qu'on n'observe aucune preuve concomitante de détérioration clinique, le patient peut encore être considéré comme guéri, sous réserve que cette culture positive soit suivie de trois cultures négatives consécutives au minimum, réalisées sur des échantillons prélevés à intervalles de 30 jours au moins
Traitement terminé	Traitement complet sans preuve de l'échec, mais il manque les résultats bactériologiques c'est-à-dire trois ou plusieurs cultures consécutives prises au moins 30 jours d'intervalle négatives après la phase intensive
Échec du traitement	Traitement arrêté ou nécessité d'un changement du régime permanent d'au moins deux médicaments antituberculeux en raison de l'absence de conversion bactériologique (négativation) à la fin de la phase intensive, ou une inversion bactériologique (repositivation) dans la phase de continuation après conversion bactériologique (négativation), ou une preuve supplémentaire de la résistance acquise aux fluoroquinolones, ou à des médicaments injectables de deuxième ligne, ou des effets indésirables des médicaments

**Tableau 8 : Résultat du traitement de la tuberculose multirésistante selon l'OMS**

(68)

Avant l'initiation du traitement, un bilan initial doit être effectué. Ces résultats des examens cliniques et biologiques permettront d'adapter la posologie des antituberculeux qui doivent être adaptés au poids du patient.

Ce bilan initial doit comporter une créatinémie, car la majorité des antituberculeux sont éliminés par voie rénale et une uricémie, le pyrazinamide étant excrété en compétition avec l'acide urique. Le détail de la surveillance de routine d'un patient sous antituberculeux se trouve en annexe 3.

La surveillance de l'efficacité du traitement se base sur (44):

- L'examen clinique : le médecin doit apprécier l'amélioration des signes cliniques de la maladie et rechercher d'éventuels EI avec notamment la surveillance de la température, du poids et de la symptomatologie fonctionnelle ;
- La radiographie du thorax : il est recommandé d'effectuer une radiographie thoracique en fin de traitement. Un contrôle radiologique se justifie à 2 mois de traitement pour s'assurer de l'évolution favorable mais n'est pas absolument indispensable ;
- Les examens bactériologiques doivent être réalisés à 2 et 6 mois de traitement antituberculeux
  - o La négativation bactériologique de l'expectoration est généralement obtenue au cours des 2 premiers mois de traitement,

- Dans le cas contraire, l'observance thérapeutique du malade doit être vérifiée ainsi qu'une éventuelle résistance du BK, sur les données de l'antibiogramme,
- Les bascilloscopies et les cultures d'expectorations doivent être effectuées tous les mois avant la conversion des cultures et au moins tous les 2 mois par la suite.
- Si l'observance thérapeutique est confirmée et en l'absence de résistance du BK, le traitement initial sera maintenu et la recherche de BK dans les crachats sera répétée à la fin du 3<sup>ème</sup> mois. Le traitement d'entretien sera démarré à la négativation de cet examen ;
- En cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative :
  - L'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et radiologique ;
- En cas de tuberculose extrapulmonaire :
  - L'efficacité du traitement s'apprécie sur l'évolution clinique et sur différents examens complémentaires (biologie, imagerie) jugés nécessaires par le spécialiste concerné.

***Surveillance minimale du traitement d'une tuberculose pulmonaire***

	Initiale	J10-15	M1	M2	M4	M6	M9	M12-18
<i>Consultation</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Examen bactériologique</i>	X	X Si isolement		X Si isolement		X		
<i>Radio thorax</i>	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Transaminases</i>	X	X	X	X				
<i>Uricémie</i>	X							
<i>Créatinémie</i>	X		X					
<i>Examen ophtalmique (si éthambutol)</i>		X	X					

**Tableau 9 : Schéma du suivi thérapeutique de la tuberculose pulmonaire**

## 2. Surveillance de l'observance

Une excellente observance est primordiale pour la réussite du traitement antituberculeux ; or la durée de la polychimiothérapie et ses effets indésirables résultent parfois en une mauvaise adhérence du patient à son traitement. Cette non-observance retarde d'une part la guérison du patient et favorise la sélection et la dissémination de souches résistantes aux antibiotiques.

L'observance peut être améliorée par diverses mesures :

- Prise en charge par un praticien spécialisé et implication des autres acteurs de santé par accompagner le patient ;
- Identification et prise en compte des éventuels obstacles à l'observance du patient (socioculturels, professionnels, pathologies associées...) ;
- Information du patient et mise en place de programmes d'éducation thérapeutique participatifs
- Utilisation des associations à doses fixes ;
- Signalement au CLAT (Centre de Lutte Anti-Tuberculeuse) des patients non observants ou suspectés de mauvaises observances (83) (84)
- Mise en place dans certains cas (rechutes, résistances, inobservance...) d'un traitement de courte durée sous supervision directe durant la phase initiale, pour s'assurer que les malades prennent correctement le traitement. Cette surveillance est généralement effectuée par un professionnel de santé ou un aidant formé et encadré par les services de santé (stratégie DOTS pour *Directly Observed Treatment Short Course*).

L'OMS estime que d'un point de vue santé publique, un traitement incomplet ou mal suivi est pire que pas de traitement du tout. Cet état de fait a motivé le développement de nouvelles approches dans le traitement de la tuberculose. La stratégie DOTS recommandée par l'OMS depuis 1995 est très utilisée dans les pays en voie de développement. Plusieurs études ont prouvé que le traitement directement supervisé était associé à un taux plus élevé de guérison (85). Au cours de ce traitement, les patients sont hospitalisés ou se rendent chaque jour au centre de soins le plus proche pour y recevoir leurs médicaments. L'analyse des expectorations permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique. La mise en place de cette stratégie est suivie d'une diminution nette de l'incidence de la tuberculose, d'une réduction des résistances secondaires et a fait la preuve de son efficacité notamment dans certains pays en développement.

Le traitement habituel de la tuberculose n'est pas efficace dans le cas de tuberculose multirésistante et la DOTS s'avère inadéquate chez les patients ayant une TB-MR d'emblée.

L'étude rétrospective d'Espinal et al. (86) réalisée par la section des maladies transmissibles de l'OMS dans six pays différents a bien illustré cet état de fait. Les échecs de traitement et la mortalité parmi les nouveaux traitements ainsi que parmi les protocoles de retraitement étaient plus importants en cas de TB-MDR. La DOTS pourrait favoriser l'émergence de TB-MDR par deux mécanismes

- Soit par sélection de TB-MDR secondaires si les bacilles sont d'emblée résistants à l'INH ou à la rifampicine et à un autre antibiotique du schéma initial ;
- Soit parce que l'application indiscriminée de la DOTS à partir d'un certain seuil de prévalence de la TB-MDR dans la population favorise l'émergence de TB-MDR.

La détection d'au moins 70 % des cas de TB-MDR et la guérison d'au moins 80 % d'entre eux pourrait éviter cet effet pervers. Pour cela, la DOTS doit être appliquée dans tout pays où la tuberculose est présente afin de limiter le risque d'apparition des résistances au cours des traitements des tuberculoses à bacilles initialement sensibles. Une nouvelle stratégie dénommée DOTS *plus* est préconisée dans les pays où la DOTS ou les recommandations équivalentes est suivie, et en cas de persistance de la TB-MDR.

### **3. Surveillance de la tolérance et des effets indésirables**

La recherche des effets indésirables du traitement se base sur la clinique. Les examens biologiques ne sont pas systématiques mais orientés par les anomalies observées.

Les effets indésirables dus aux différents médicaments entrant dans la stratégie de lutte contre la tuberculose multirésistante sont nombreux et variés, notamment par rapport aux molécules antituberculeuses classiques. C'est en partie pour cela qu'ils ne sont toujours pas utilisés en première ligne contre une tuberculose classique. Un suivi du patient dans sa globalité se révèle donc indispensable.

Ces effets indésirables sont fréquents et dépendent fortement de la posologie utilisée. Ils diminuent avec le temps mais peuvent être sévères et nécessiter l'adjonction de traitements complémentaires symptomatiques voire même la modification du régime thérapeutique.

On peut citer :

- Les lésions cutanées (prurit, éruptions voire nécrose épidermique toxique beaucoup plus fréquente chez les patients séropositifs)

- Les symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs et vomissements)
- Les troubles de l'audition ou de l'équilibre et néphrotoxicité (dus aux agents injectables)
- La neuropathie périphérique (paresthésie, myalgies, faiblesse et ataxie) due essentiellement à la cyclosérine et traitée efficacement par la pyroxidine
- Les douleurs ostéoarticulaires résultant de l'accumulation d'acide urique due au pyrazinamide (l'acide salicylique permet de soulager les symptômes alors que l'allopurinol est inefficace)
- La perte d'électrolytes due surtout aux médicaments injectables
- L'hypothyroïdie provoquée par l'association du PAS et de l'éthionamide
- Les convulsions, les symptômes psychotiques et la dépression.

## **Partie 3 : PLACE D'UN NOUVEL ANTITUBERCULEUX : LA BEDAQUILINE (SIRTURO®)**

---

### **I- Caractéristiques générales de la molécule**

#### **1. Découverte de la bédaquiline**

La Bédaquiline (BDQ), commercialisée sous le nom de Sirturo® par le laboratoire Janssen (Janssen Pharmaceuticals, Belgique), était précédemment connue comme TMC207 et R207910 pendant les différentes étapes de son développement.

Il s'agit de la première molécule d'une nouvelle classe d'antituberculeux, les diarylquinoléines, présentant une activité bactéricide sur *Mycobacterium tuberculosis*. L'activité antimycobactérienne des diarylquinolines a été découverte en 1996 par criblage à haut débit de plus de 70 000 molécules synthétisées sur une souche de mycobactérie non pathogène et à croissance rapide, *Mycobacterium smegmatis* (87). Lors de ce criblage, différents composés intéressants ont été identifiés dont le « hit » présenté ci-dessous, de dénomination chimique : 1-(6-bromo-2-méthoxy-3-quinoly)-4-diméthylamino-1,2-diphényl-butan-2-ol.

#### **2. Structure et mécanisme d'action**

La bédaquiline est la première molécule de la classe des diarylquinoléines. Cette famille chimique se différencie des autres classes antimycobactériennes par sa structure originale. L'hétérocycle central, quinoléine, est fonctionnalisé par une chaîne latérale (en 3') responsable de l'activité antimycobactérienne. Cette chaîne aminée avec une fonction alcool tertiaire possède deux substituants aromatiques et est caractérisée par la présence de deux centres stéréogènes adjacents. L'isomère de configuration R,S est celui utilisé en thérapeutique (88).

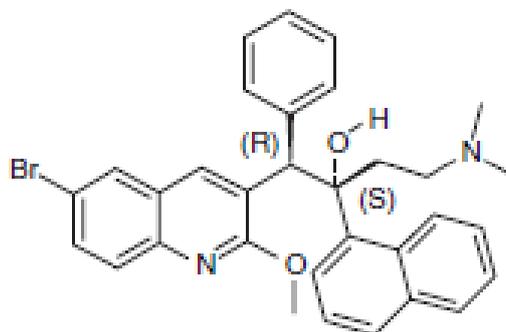


Figure 21 : Structure de la bédaquiline (1R,2S)-1-(6-bromo-2-méthoxy-3-quinolyl)-4-diméthylamino-2-(1-naphtyl)-1-phényl-butan-2-ol)  
(89)

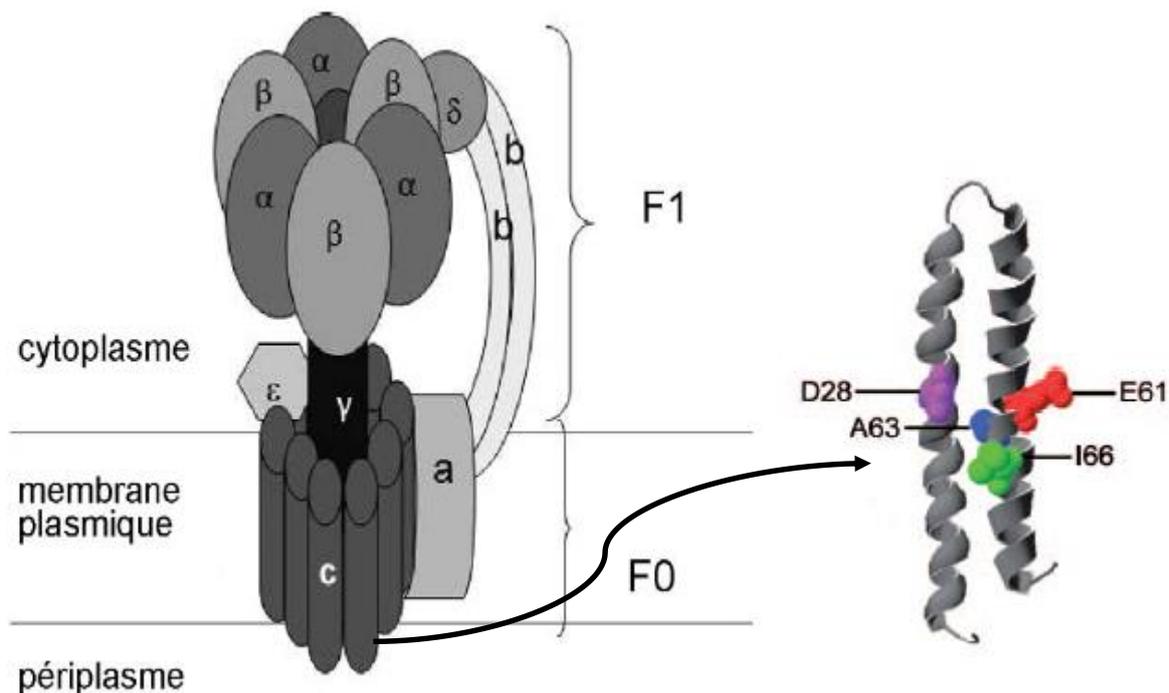
La bédaquiline inhibe de façon spécifique l'ATP (adénosine 5'-triphosphate) synthase de *M. tuberculosis*. Parmi toutes les molécules antituberculeuses approuvées, la bédaquiline est le seul médicament qui cible le métabolisme énergétique des mycobactéries (90).

L'ATP est une protéine de membrane fondamentale dans le métabolisme énergétique et est essentielle à la survie de toutes les cellules, y compris chez les mycobactéries. Le site de production de l'ATP se trouve à l'intérieur de la membrane des mitochondries mycobactériennes. Il est formé de l'association de deux domaines structuraux F<sub>0</sub> et F<sub>1</sub> : F<sub>1</sub> responsable de la synthèse d'ATP et F<sub>0</sub> qui assure le passage des protons à travers la membrane cytoplasmique (figure 22). Le domaine F<sub>0</sub> est composé de 3 sous-unités (a, b, c<sub>12</sub>) (91) et le domaine F<sub>1</sub> de 5 sous-unités (α, γ, β, δ, ε).

La forme protonée de la bédaquiline se lie avec une forte affinité au domaine F<sub>0</sub> de l'ATP synthase au niveau d'une poche formée à l'interface des sous-unités « c » transmembranaires. Cette liaison intervient au niveau de l'acide aminé Glu-61 résidu impliqué dans le transport de proton nécessaire au fonctionnement de l'ATP synthase et bloque ainsi son processus.

C'est par la sélection *in vitro* de mutants de *M. tuberculosis* résistants à la bédaquiline, possédant tous une mutation dans le gène *atpE* (codant la sous-unité C et plus précisément au niveau des acides aminés 28, 59, 61, 63 et 66) (87), que le mécanisme d'action de la bédaquiline a été élucidé. Toutes les mutations caractérisées à ce jour à partir des mutants de l'ATP synthase

résistants à la bédaciline sont localisées au voisinage de ces résidus aminoacides 28, 59, 61, 63 et 66, ce qui confirme que l'antibiotique se lie à l'ATP synthase au niveau de cette région (92).



**Figure 22: Représentation schématique de l'ATP synthase de *M. tuberculosis***

L'inhibition de l'ATP synthase entraîne des effets bactéricides tant sur les bacilles tuberculeux en répliation que sur les bacilles dormants. Comme précisé ci-dessus, l'ATP synthase est une enzyme nécessaire pour tous les organismes supérieurs, et qui est très conservée. Par chance la bédaciline a une sélectivité bien plus élevée pour l'ATP synthase des mycobactéries que pour l'ATP synthase humaine, ce qui devrait théoriquement limiter la toxicité de la molécule.

De par son mécanisme original, la bédaciline est à la fois active sur les souches sensibles et sur les souches multirésistantes de *M. tuberculosis* avec des CMI's qui varient de 0,008 µg/ml à 0,12 µg/ml. Il est aussi actif sur d'autres mycobactéries pathogènes comme *M. bovis* et *M. ulcerans* ainsi que sur la plupart des mycobactéries atypiques (93).

Le TMC207 n'a pas d'activité démontrée sur les autres bactéries. Sa CMI pour *Corynebacterium* et *Helicobacter pylori* est de 4,0 µg/ml. Pour *E. coli* elle est supérieure à 32 µg/ml (89).

### 3. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la bédaquiline ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients adultes atteints de tuberculose multirésistante.

#### Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont généralement obtenues environ 5 heures après la prise. La  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe augmentent proportionnellement jusqu'aux doses étudiées les plus élevées (700 mg en dose unique et 400 mg une fois par jour répartie en doses multiples). L'administration de la bédaquiline avec de la nourriture augmente la biodisponibilité relative d'environ 2 fois comparé à l'administration à jeun. Ainsi, elle doit être prise **au cours d'un repas** pour améliorer sa biodisponibilité orale.

#### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de la bédaquiline est > 99,9 % dans toutes les espèces testées, y compris chez l'homme. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite *N*-monodesméthyl (M2 faiblement actif) chez les humains est d'au moins 99,8%. Chez l'animal, la bédaquiline et son métabolite actif *N*-monodesméthyl (M2) sont largement distribués dans la plupart des tissus, avec cependant un faible passage au niveau du cerveau.

#### Métabolisme

Elle est métabolisée au niveau du foie majoritairement en un dérivé *N*-déméthylé par les isoenzymes du CYP450. Ce métabolite a une activité antibactérienne 5 fois moins élevée que la bédaquiline (94).

#### Élimination

Sur la base des études précliniques, la majeure partie de la dose administrée est éliminée dans les fèces. L'excrétion rénale est négligeable (< 0,001%).

Les demi-vies moyennes d'élimination de la bédaquiline et de son métabolite actif *N*-monodesméthyl (M2) sont respectivement de 5,5 mois et 5,3 mois. Cette longue phase d'élimination terminale reflète vraisemblablement la libération lente de la bédaquiline et de M2 à partir des tissus périphériques.

#### **4. Posologie et mode d'administration**

La bédaquiline doit être administrée en association avec un traitement de deuxième ligne comportant au moins 3 antituberculeux actifs, d'après les tests de sensibilité réalisés au cours des 6 mois précédents et compte tenu des recommandations de traitement de la tuberculose multirésistante en vigueur (93).

Chez les adultes ( $\geq 18$  ans), la posologie retenue dans le cadre des essais cliniques est de :

- 400 mg (4 comprimés de 100 mg) une fois par jour pendant deux semaines ;
- Suivi de 200 mg (2 comprimés de 100 mg) trois fois par semaine pendant 22 semaines.

Les prises doivent être espacées d'au moins 48 h et la dose de 600 mg sur une période de 7 jours ne doit pas être dépassée.

La durée totale du traitement est de 6 mois soit 24 semaines. Le traitement doit être pris avec de l'eau au cours d'un repas.

Après 6 mois, le traitement antituberculeux associé doit être prolongé conformément aux recommandations de traitement de la tuberculose multirésistante en vigueur.

##### Populations particulières :

**Insuffisance rénale :** les études ont été principalement faites chez les patients ayant une fonction rénale normale. L'élimination rénale de bédaquiline sous forme inchangée est négligeable ( $<0,001\%$ ). Dans ce cas, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (93).

**Insuffisance hépatique :** une étude a été réalisée avec administration d'une dose unique chez des sujets ayant une insuffisance hépatique modérée. La nécessité ou non d'ajustement posologique chez ces patients est en cours d'évaluation (93).

#### **II- Efficacité et tolérance**

Les données d'efficacité et de tolérance de la bédaquiline ont pu être établies en grande majorité par les résultats des essais de phase II (C208 et C209) que nous présentons ci-après.

## 1. Revue des études cliniques

Comme dans n'importe quel développement de médicament, des études précliniques chez différentes espèces (souris, rat, cobaye, lapin, chien et singe) ont été réalisées pour évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de la bédaquiline. Puis plusieurs essais de phase I permettant d'apprécier les paramètres pharmacocinétiques, les éventuels effets indésirables et les interactions de la bédaquiline chez l'adulte sain ont été menés.

Dans le plan de développement de la bédaquiline, deux études de phase IIa (C202 et C208 étape 1) et deux études de phase IIb (C208 étape 2 et C209) ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TMC207.

L'approbation de la FDA (*Food Drug Administration*), pour l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de la bédaquiline, était basée sur deux essais cliniques de phase II (C208 et C209)

- C208 étape 1 (phase IIa) et C208 étape 2 (phase IIb)
- C209 (phase IIb)

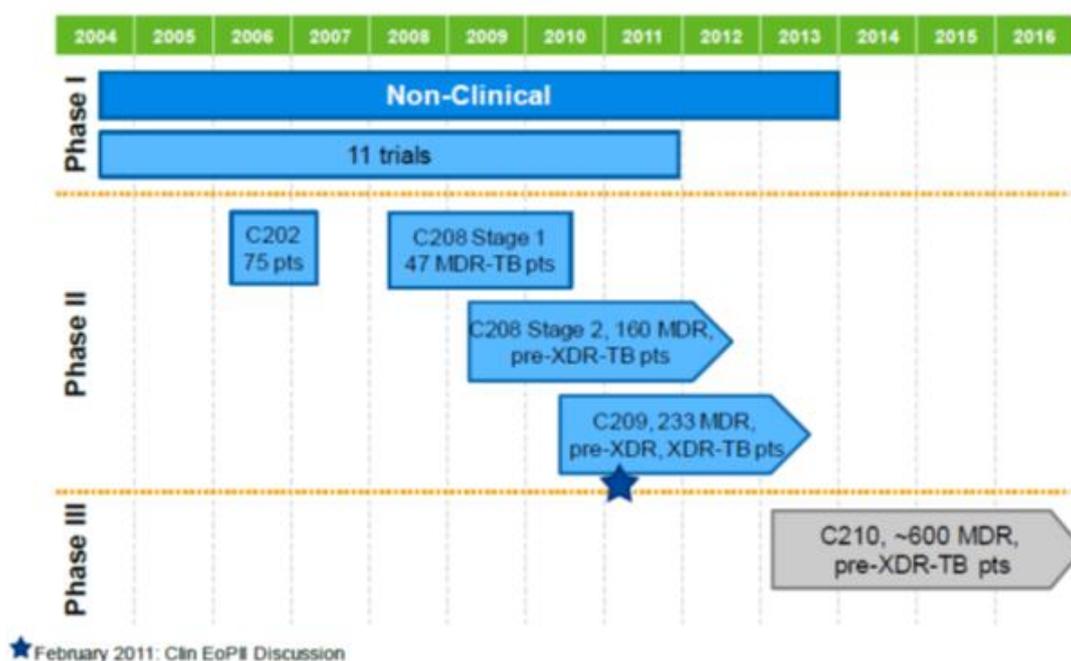


Figure 23 : Plan de développement de la bédaquiline (TMC207)

**1.1. Un essai de phase IIa : Etude C202 « *Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis ; Rustomjee et al., 2008* » (96)**

Dans le modèle murin, l'effet bactéricide du TMC207 est supérieur à celui de l'isoniazide et de la rifampicine. De plus, son utilisation dans les traitements de deuxième ligne a montré une augmentation de l'effet bactéricide chez la souris. Ces résultats suggèrent que le TMC207 peut être en mesure de raccourcir le traitement antituberculeux et peut être efficace chez les patients atteints de tuberculose sensible aux médicaments ou pharmacorésistante.

Cette étude de phase II ouverte et randomisée a été menée en Afrique du Sud chez 75 patients naïfs de tout traitement, présentant une tuberculose pulmonaire sensible avec frottis d'expectorations positifs.

Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité bactéricide précoce (en anglais l'EBA pour *Early Bactericidal Activity*).

La bédaquiline a été administrée oralement une fois par jour aux doses de 25, 100 ou 400 mg. L'isoniazide à la dose de 300 mg/jour et la rifampicine à la dose de 600 mg/jour ont été utilisés comme traitement de référence sur une période de 7 jours.

A la fin des sept jours, les patients ont reçu un traitement antituberculeux standard conformément aux recommandations nationales.

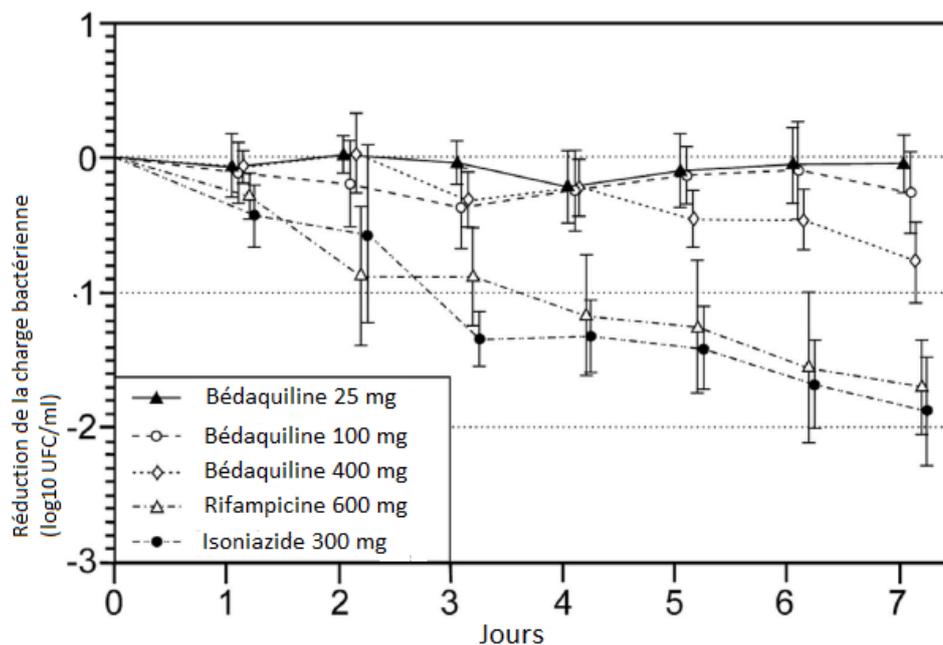


Figure 24 : Essai C202 : activité bactéricide de la bédaquiline

(96)

Les auteurs ont montré que le TMC207 avait une activité bactéricide chez les sujets naïfs de tout traitement avec frottis pulmonaires positifs à la tuberculose. Même si aucune des doses du TMC207 n'a démontré de réponse claire dans les premiers jours de traitement, une baisse de l'inoculum a été observée à partir du 4<sup>ème</sup> jour pour le groupe TMC207 400 mg (figure 24). Comme prévu, l'INH a montré une réponse bactéricide précoce à partir du premier jour, et une réponse similaire a également été trouvée avec la RMP. Aucun effet indésirable grave n'a été attribué aux médicaments de l'étude (96).

## 1.2. Etude C208

L'étude C208 s'est déroulée en 2 phases qui peuvent être considérées comme deux essais séparés. En effet, l'étape 2 de l'étude C208 fut initiée seulement après l'analyse des huit premières semaines de l'étape 1. Les patients de l'étape 1 ne sont pas autorisés à participer à l'étape 2 et l'analyse de chaque étape est faite de manière indépendante.

### 1.2.1. Etude C208 Etape 1 « *The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis, Diacon et al., 2009* » (97)

#### Objectifs

Cette première partie avait pour objectif d'évaluer la tolérance, la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique de la bédaquiline prise pendant 2 mois et de comparer son activité antibactérienne à celle du placebo.

#### Méthode

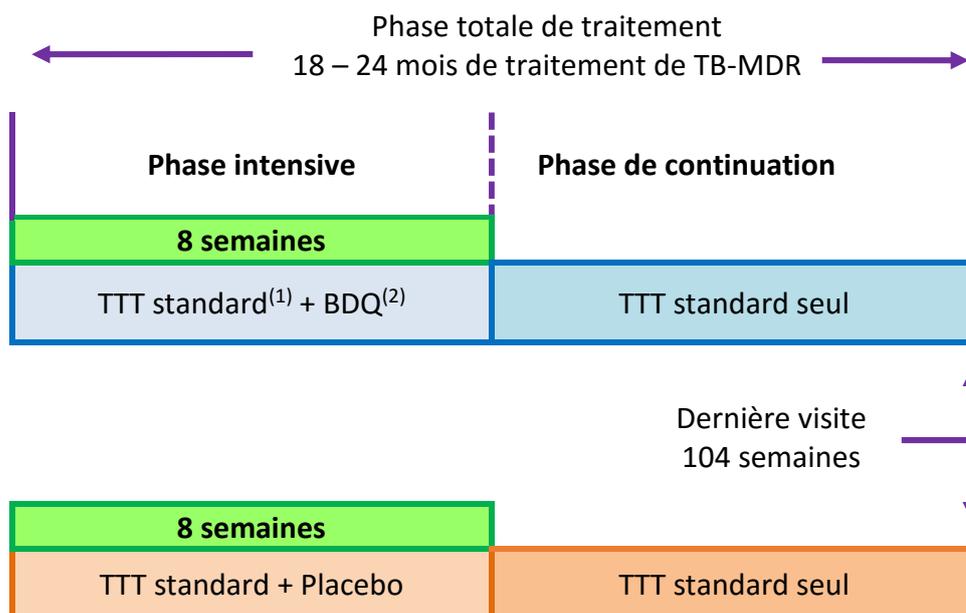
C'est une étude de phase IIa, de 8 semaines, multicentrique contrôlée par placebo, en double aveugle, menée auprès de patients hospitalisés en Afrique du Sud, pour qui une tuberculose multirésistante avait été confirmée.

Un total de 47 sujet a été inclus avec une répartition au hasard dans le groupe TMC207 (23 patients) et dans le groupe placebo (24 patients).

- Schéma de l'étude

Le groupe bédaquiline a reçu le schéma classique, 400 mg par jour par voie orale pendant 14 jours, puis 200 mg trois fois par semaine pendant 6 semaines. Le traitement de fond a été poursuivi pendant presque deux ans.

Les deux groupes ont reçu un traitement antituberculeux standard composé de cinq médicaments de deuxième ligne, comprenant : éthionamide, pyrazinamide, ofloxacine, kanamycine et cyclosérine ou térizidone. Cette thérapie pouvait être modifiée par l'investigateur en fonction des résultats des tests de sensibilité, en cas d'effets indésirables graves ou de défaut d'approvisionnement en médicaments (figure 25).



(1) Traitement standard avec cinq antituberculeux de deuxième ligne

(2) Bédaciline à la posologie de 400 mg par jour pendant 2 semaines puis 200 mg trois fois par semaine pendant 6 semaines

**Figure 25 : Schéma thérapeutique de l'essai C208 étape 1**

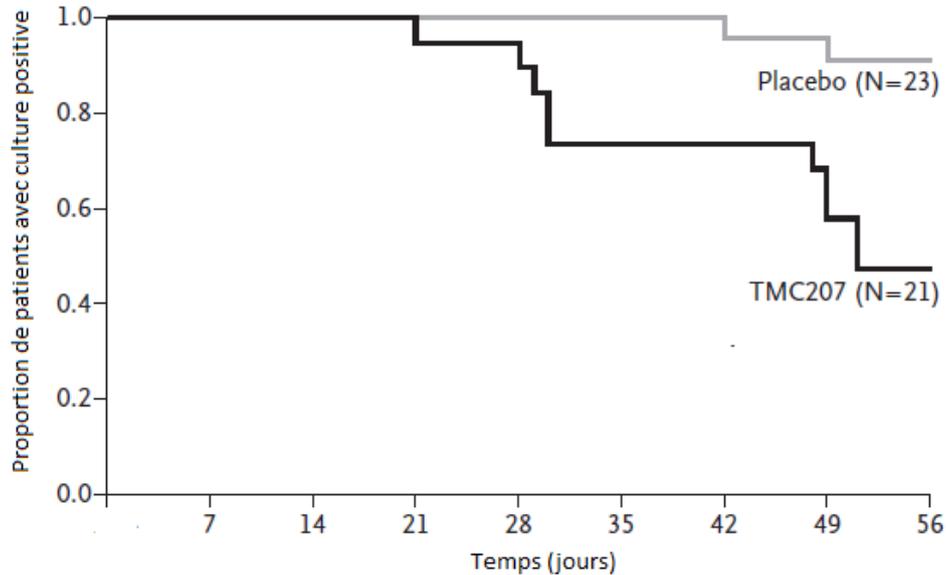
Des examens cliniques avec ECG et radiographie du thorax étaient programmés régulièrement. Des examens microscopiques et des cultures d'expectorations en milieu liquide MGIT 960, Becton Dickinson étaient réalisés avant traitement puis toutes les semaines pendant les huit premières semaines et aux semaines 10, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, et 104 (98).

### Résultats

Parmi les 47 sujets, tous d'Afrique du Sud, 74,5 % étaient des hommes. La moyenne d'âge des sujets était de 33 ans. Pour les patients ayant une caractérisation complète de l'état de résistance, 31 sujets (66 %) étaient infectés par une souche MDR et 6 sujets (12,8 %) par une souche pré-XDR.

- **Efficacité**

Par rapport au placebo, l'ajout du TMC207 au schéma thérapeutique standard, dans la tuberculose multirésistante, a abouti à un taux de négativation du prélèvement en culture plus rapide durant les huit premières semaines (figure 26). En effet, il était de 48 % dans le groupe TMC207 (10 patients sur 21) et de 9 % dans le groupe placebo (2 patients sur 23).



**Figure 26 : Proportion des patients avec cultures d'expectorations positives sur milieu liquide MGIT960 après 8 semaines de traitement**

(97)

Pendant la période de traitement de 8 semaines, l'inoculum moyen a diminué plus rapidement dans le groupe TMC207 que dans le groupe placebo, et cette réduction a dépassé en tous points celle du groupe placebo. Le taux de frottis négatifs pour les BAAR à la semaine 4 était de 57 % pour le groupe placebo et 77 % pour le groupe TMC207 et à la semaine 8 de 68 % pour le groupe placebo et 84 % pour le groupe TMC207.

- Tolérance

Les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Les plus communs étaient : nausées, surdité unilatérale, arthralgie, hémoptysie, hyperuricémie, douleurs dans les extrémités, rougeurs et douleur de la poitrine.

Cependant, des nausées ont été rapportées dans une proportion significativement plus élevée pour les patients du groupe TMC207 (26 % vs 4 %).

La plupart des effets indésirables observés étaient d'intensité légère à modérée connus pour se produire fréquemment chez les patients atteints de tuberculose ou chez les patients suivant un traitement médicamenteux standard de la tuberculose multirésistante.

Aucune modification régulière ou cliniquement pertinente de la fréquence cardiaque n'a été observée au cours de l'étude. Une augmentation de l'intervalle QTc a été observée dans les deux groupes de traitement, mais a été plus prononcée dans le groupe TMC207. Aucune des valeurs absolues de l'intervalle QTc n'étaient supérieures à 500 ms, et aucun effet indésirable n'a été associé à des modifications électrocardiographiques (97).

Deux décès (2/21) ont été rapportés dans le groupe TMC207 ainsi que deux (2/23) dans le groupe placebo.

- Pharmacocinétique

La majorité des patients avait des concentrations plasmatiques moyennes de TMC207 à l'état d'équilibre au-dessus de la cible de 600 ng/ml pendant toute la période de dosage (97).

### Conclusion

Dans cette étude la proportion des arrêts de traitement était élevée notamment en raison des contraintes liées à l'essai (examens fréquents) et des nombreux effets indésirables associés au traitement standard. Malgré cela, l'activité antimycobactérienne de la bédaquiline chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante est démontrée.

La négativation des cultures est obtenue plus rapidement et le risque d'acquisition de résistances supplémentaires est plus faible lorsque la bédaquiline est ajoutée à la thérapie standard.

Les résultats sur la tolérance et l'efficacité de la bédaquiline contre *M. tuberculosis* dans cette étude valident l'ATP synthase comme étant une nouvelle cible dans le traitement de la tuberculose.

### **1.2.2. Etude C208 Etape 2 « *Use of bedaquiline (TMC207) for treatment of MDR-TB, Diacon et al., 2014* » (99)**

#### Objectifs

L'objectif de la seconde partie de l'essai était de démontrer la supériorité de la bédaquiline par rapport au placebo.

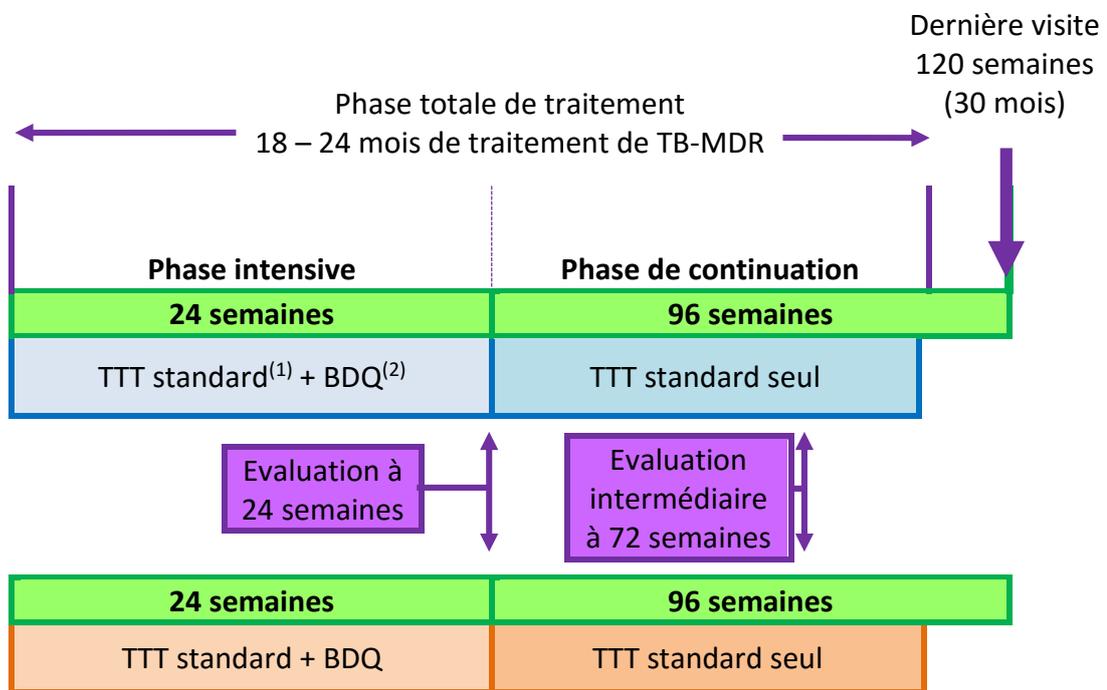
#### Méthode

C'est une étude de phase IIb multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, en double aveugle, chez des patients récemment diagnostiqués avec un frottis d'expectorations positif à

TB-MDR et pré-XDR pulmonaire. Un total de 160 patients a été inclus dans l'étude, avec une répartition au hasard dans le groupe bédaquiline (79 sujets) et le groupe placebo (81 sujets).

- Schéma de l'étude

Le groupe bédaquiline a reçu le schéma classique, 400 mg par jour par voie orale pendant 14 jours, puis 200 mg trois fois par semaine pendant 22 semaines. Le traitement de fond a été poursuivi durant 12 à 18 mois supplémentaires (au moins 12 mois après la première culture négative), avec une évaluation finale à la semaine 120 (soit 6 mois après la fin du traitement à l'étude).



(1) Traitement standard avec cinq antituberculeux de deuxième ligne

(2) Bédaquiline à la posologie de 400 mg par jour pendant 2 semaines puis 200 mg trois fois par semaine pendant 22 semaines

**Figure 27 : Schéma thérapeutique de l'essai C208 étape 2**

Les deux groupes ont reçu un traitement antituberculeux standard composé de cinq médicaments de deuxième ligne, comprenant kanamycine, cyclosérine ou térazidone, éthionamide, pyrazinamide, ofloxacine. La majorité des patients (80 %) avait au moins 3 médicaments du traitement de fond actifs.

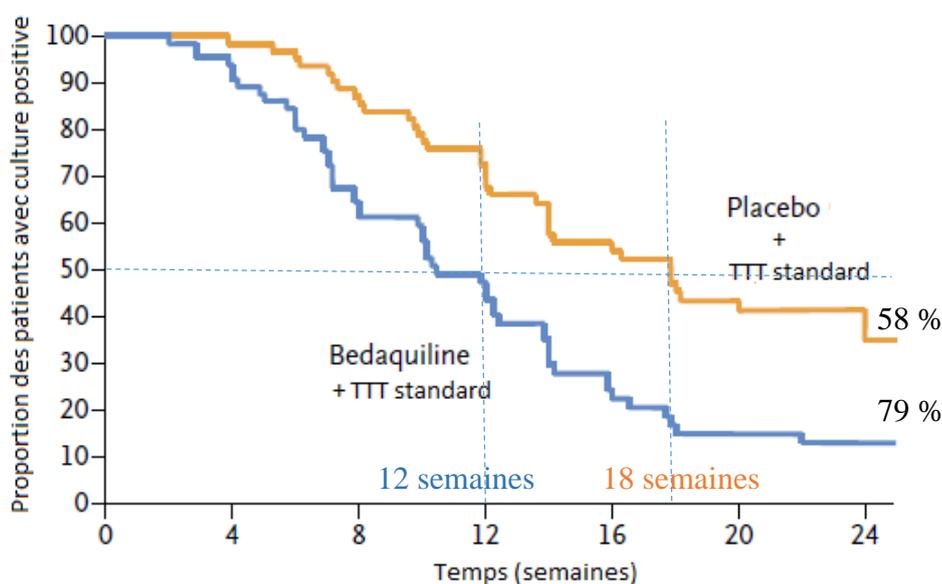
## Résultats

Parmi les 160 sujets, 61,3 % étaient des hommes. La moyenne d'âge des sujets était de 34 ans, 35 % étaient d'origine ethnique noire et 15 % étaient infectés par le VIH. Pour les patients ayant une caractérisation complète de l'état de résistance, 76 % étaient infectés par une souche MDR et 24 % par une souche pré-XDR.

L'analyse a porté sur les résultats de 132 patients, 66 dans chaque groupe de traitement. Les autres patients ont dû être exclus pour les raisons suivantes : absence de tuberculose multirésistante (12 sujets), présence d'une tuberculose ultrarésistante (7 sujets) ou absence de culture d'expectorations positive avant traitement (11 sujets).

- Efficacité

Le critère principal d'efficacité était le délai de négativation des cultures d'expectorations (c'est-à-dire l'intervalle entre la première prise de TMC207 et la première des deux cultures en milieu liquide négatives consécutives à partir d'expectorations prélevées à au moins 25 jours d'intervalle) pendant le traitement par TMC207 ou par placebo.



**Figure 28 : Essai C208-partie 2. Proportion des patients avec culture d'expectoration positive après 24 semaines de traitement.**

(99)

Il a été retrouvé dans le groupe bédaquiline une conversion plus rapide des cultures, 83 jours contre 125 jours pour le groupe placebo ainsi qu'un taux plus élevé de négativation des expectorations (79 % *versus* 58 %) à la fin des 24 semaines.

Dans le groupe TMC207, aucune différence, ou seulement des différences mineures, du délai de négativation des cultures et des taux de négativation des cultures, ont été observées entre les patients atteints de TB pré-XDR-TB et les patients atteints de TB-MDR.

Le pourcentage de sujets répondeurs à la semaine 72 était de 71,2 % dans le groupe bédaquiline *versus* 56,1 % dans le groupe placebo. A la semaine 120, il a été retrouvé 62,1 % de sujets répondeurs dans le groupe TMC207 contre 43,9 % dans le groupe placebo.

- Développement de co-résistances

L'analyse de l'émergence de résistances au traitement de fond a été réalisée chez seulement 12 patients du groupe bédaquiline et 31 patients du groupe placebo. Ces résultats semblent montrer une diminution de l'apparition de résistances dans le groupe bédaquiline par rapport au groupe placebo mais sont difficilement interprétables au vu des faibles effectifs.

- Tolérance

Cinq patients dans chaque groupe ont eu un événement de type torsade de pointe ou allongement de l'intervalle QT durant l'étude. L'analyse de l'étude a montré une augmentation de l'allongement QTc plus importante dans le groupe bédaquiline par rapport au groupe placebo (avec une différence approximative de 10 ms) sans qu'il soit rapporté d'arythmies cardiaques graves telles que tachycardies ventriculaires ou torsades de pointe.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : nausées (38 % / 32 %), arthralgies (33 % / 22 %), hyperuricémies (24 % / 32 %), céphalées (28 % / 12 %), vomissements (25 % / 26 %), hémoptysies (18 % / 11 %) pour le TMC207/placebo.

Des augmentations des transaminases ont été plus fréquemment observées dans le groupe bédaquiline (ALAT : 24,4 % *versus* 7,5 % ; ASAT : 50 % *versus* 38,8 %).

- Décès

Un nombre plus important de décès a été rapporté dans le groupe TMC207 (10/79) par rapport au groupe placebo (4/81). Dans le groupe TMC207, les cinq décès dus à la tuberculose sont survenus chez des patients dont le statut des cultures d'expectorations à la dernière visite était « en absence de négativation ». Les causes de décès chez les autres patients traités par TMC207

étaient une intoxication alcoolique, une hépatite/cirrhose hépatique, un choc septique/une péritonite, un accident vasculaire cérébral et un accident de la route. Un des dix décès du groupe TMC207 (celui par intoxication alcoolique) est survenu au cours des 24 semaines de traitement. Les neuf autres décès dans le groupe traité par TMC207 sont survenus après la fin du traitement TMC207 (entre 86 et 911 jours après l'arrêt du traitement par TMC207). Le déséquilibre du nombre de décès observé entre les deux groupes de traitement est inexplicable. Pendant l'essai, aucun antécédent d'allongement significatif de l'intervalle QT ou de dysrythmie cliniquement significative n'ont été mis en évidence chez les patients décédés (100).

### Conclusion

L'ajout de la bédaquiline au traitement standard, composé de cinq molécules, chez des patients atteints de tuberculose multirésistante, a permis dans un premier temps une conversion plus rapide des cultures et un taux plus élevé de négativation en 24 semaines en comparaison aux patients ayant reçus le placebo. Cet effet est resté important durant les 120 semaines avec plus de cultures d'expectorations négatives et un risque réduit d'évolution vers une souche plus résistante (99).

1.3. **Etude C209 « *To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smer-positive Pulmonary MDR-TB* » (101)**

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de recueillir des données de sécurité et de tester l'activité de la bédaquiline sur un plus grand nombre d'individus, y compris des patients atteints de tuberculose pré-XDR ou XDR et des patients infectés par le VIH sous antirétroviraux, afin de soumettre une demande d'AMM accélérée.

Méthode

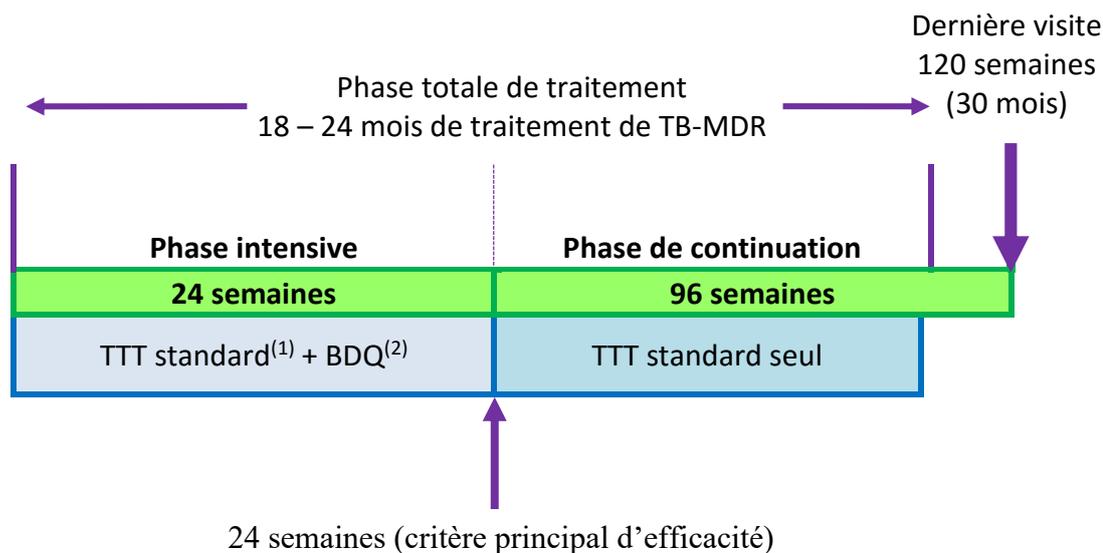
C'est une étude de phase IIb, randomisée, ouverte, à un seul bras, menée dans 11 pays chez 233 sujets multirésistants nouvellement diagnostiqués ou non, non naïfs de tout traitement, qui ont présenté un frottis d'expectoration positif dans les 6 mois précédents l'inclusion. Cette étude a inclus des patients avec les trois catégories de résistance (MDR, pré-XDR, XDR)

Le critère principal d'efficacité était le délai de négativation des cultures d'expectorations pendant le traitement par TMC207.

Schéma de l'étude

- 400 mg de TMC207 par jour pendant 2 semaines
- Puis 200 mg de TMC207 trois fois par semaine pendant 22 semaines
- Suivi d'une période de 96 semaines avec le traitement standard

La bédaquiline était prise à la même posologie que dans l'étude C208, pendant 24 semaines et en association avec des antituberculeux de seconde ligne, poursuivi selon les recommandations nationales du traitement de la TB-MDR du pays où se déroulait l'essai et les patients étaient suivis deux ans après la dernière dose de bédaquiline.



(1) Traitement standard avec cinq antituberculeux de deuxième ligne

(2) Bédaquiline à la posologie de 400 mg par jour pendant 2 semaines puis 200 mg trois fois par semaine pendant 22 semaines

**Figure 29 : Schéma thérapeutique de l'essai C209**

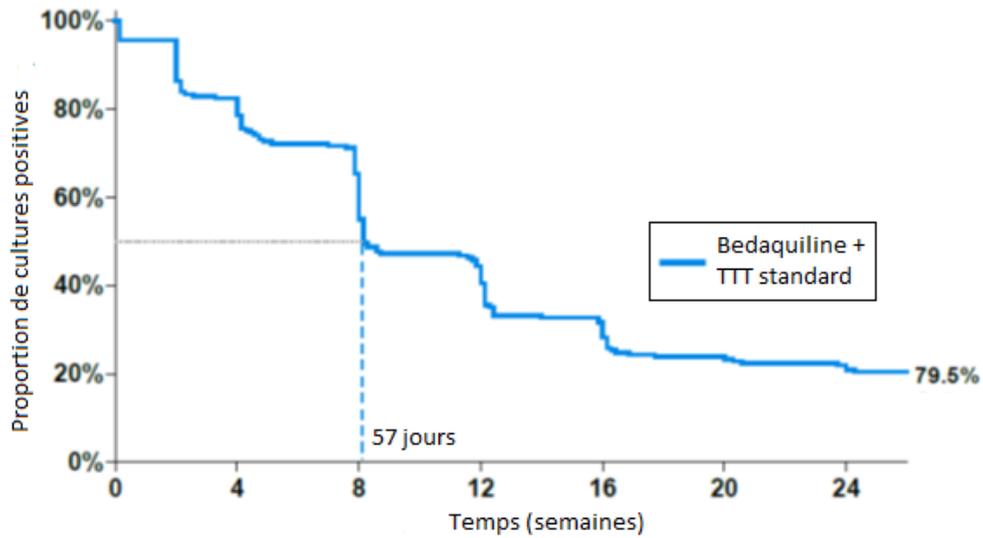
(95)

### Résultats

Parmi les 233 sujets, 64,4 % étaient des hommes. La moyenne d'âge des sujets était de 34,6 ans. On retrouvait 93 sujets multirésistants (39,9 %), 44 sujets en état de pré-ultrarésistance (18,9 %) et enfin 37 sujets ultrarésistants à la tuberculose (15,9 %).

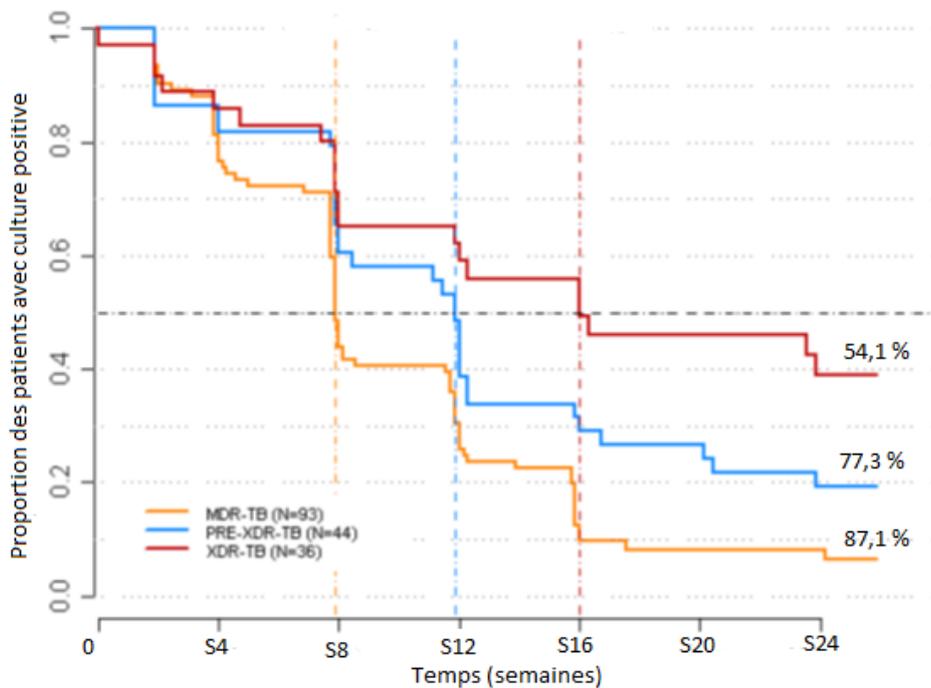
- Efficacité

A la semaine 24, une négativation des cultures d'expectorations a été observée chez 79,5 % des sujets (figure 30).



**Figure 30 : Proportion de sujets avec une conversion positive des cultures**  
(95)

Le taux de conversion des cultures dépendait du niveau de résistance. En effet, les taux de négativation à la semaine 24 ainsi qu'à la semaine 120 ont été plus élevés chez les patients qui présentaient un degré de résistance plus bas.



**Figure 31 : Essai C209. Proportion des patients avec cultures d'expectorations positives après 24 semaines de traitement**

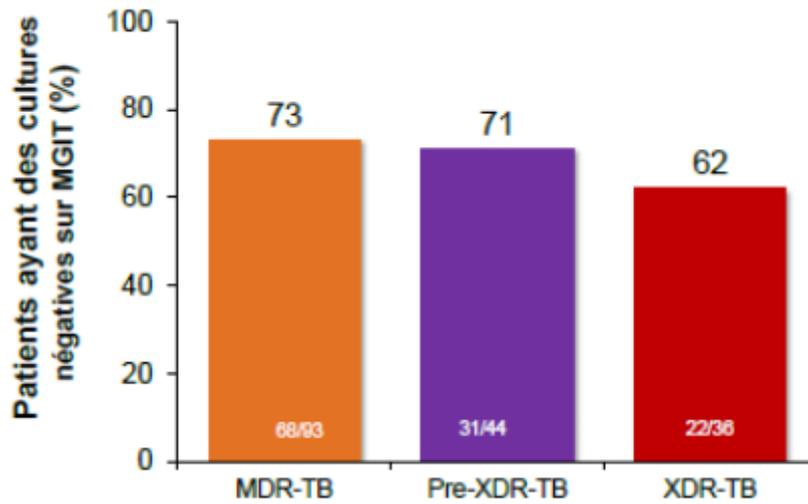


Figure 32 : Réponse au traitement en fonction du type de résistance de la souche à la fin de l'étude

A la semaine 120, une négativation des cultures d'expectorations a été observée chez 148/205 (72,2 %) patients. Les taux de négativation à la semaine 120 ont été plus élevés chez les patients atteints de TB-MDR (73,1 % ; 68/93), que chez les patients pré-XDR (70,5 % ; 31/44) et plus faibles chez les patients atteints de TB-XDR (62,2 % ; 23/37)

	<i>Fin de l'étude</i> (perdus de vue = échec)	<i>Classification OMS</i>	
<i>Répondeurs</i>	148 (72 %)	<b>Guérison</b>	125 (61 %)
		<b>Complété leur TTT</b>	3 (1 %)
<i>Non répondeurs</i>			
• <i>Absence de conversion de culture</i>	15 (7 %)	<b>Echec du TTT</b>	32 (16 %)
• <i>Retour à une culture positive après avoir été négative</i>	7 (3 %)	<b>Transférés / défaut</b>	31 (15 %)
• <i>Abandonné l'étude mais avec une culture négative</i>	21 (10 %)		
• <i>Décès</i>	14 (7 %)	<b>Décès</b>	14 (7 %)

**Tableau 10 : Bilan de l'étude C209**  
(100)

Sur les 163 patients qui étaient répondeurs à la semaine 24, 139 étaient toujours répondeurs à la semaine 120.

Sur les 42 patients non-répondeurs à la semaine 24, une négativation des cultures confirmée après la semaine 24 a été observée chez 9 patients et a été maintenue jusqu'à la semaine 120.

Aux semaines 24 et 120, les taux de réponse étaient plus élevés chez les patients dont le traitement de fond comportait au moins trois substances potentiellement actives *in vitro*.

Contrairement à l'étude C208, le traitement standard par antituberculeux de seconde ligne était individualisé mais les molécules choisies étaient souvent les mêmes que celles du schéma utilisé dans l'essai C208. Dans la majorité des cas le traitement de fond était composé d'un aminoglycoside, d'une fluoroquinolone (ofloxacine chez 52,4 % des patients) et d'autres antituberculeux. Un peu plus de la moitié (56 %) des patients inclus avaient au moins trois médicaments actifs dans leur traitement de fond.

- Tolérance

La majorité des patients (91 %) ont eu au moins un EI et 19,3 % ont eu un EI de grade 3 ou plus. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 %) après les 24 semaines de traitement par la bédaciline ont été les suivants (figure 33) : hyperuricémie (13,7 %), arthralgie (12,4 %) et nausées (11,6 %).

Catégorie EI, n (%)	Phase de traitement contenant la BDQ N=233	Phase de traitement total* N=233
Tout EI	212 (91)	219 (94)
Tout EI de grade ≥3	45 (19)	78 (33)
Tout EI de grade ≥4	5 (2)	24 (10)
Tout EI possiblement relié à la BDQ	77 (33)	77 (33)
Tout EI ayant conduit à l'arrêt de la BDQ	6 (3)	6 (3)
Tout EI ayant conduit à l'arrêt du TF	49 (21)	73 (31)

\*Inclut les 24 semaines de traitement avec la BDQ

**Tableau 11 : Catégories d'EI retrouvés lors de l'étude C209 à la semaine 24 et à la fin du traitement**

L'administration concomitante de bédaciline et d'autres médicaments responsables de l'allongement de l'intervalle QT a entraîné un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT, proportionnel au nombre de médicaments allongeant l'intervalle QT composant l'association thérapeutique.

Les patients avec au moins deux autres médicaments responsables d'un allongement de l'intervalle QT ont eu une augmentation moyenne maximale de l'intervalle QTc par rapport aux valeurs initiales de 30,7 ms, avec pour un patient un intervalle QTc d'une durée excédant 500 ms.

En utilisant la bédaciline de façon concomitante avec la clofazimine (médicament allongeant l'intervalle QT), on observe une augmentation moyenne de l'intervalle QTc à la semaine 24 plus importante chez les 17 sujets qui ont pris la clofazimine (31,9 ms = variation moyenne par rapport à la valeur de référence) (tableau 12).

Moyenne  $\Delta$ QTc à la semaine 24, ms

<i>BDQ sans clofazimine</i>	<b>12,3</b> (1,2 %) (n=177)
<i>BDQ + clofazimine</i>	<b>31,9</b> (5,7 %) (n=17)

**Tableau 12 : Evaluation du QTc avec ou sans clofazimine après 24 semaines de traitement**

Aucun cas documenté de torsade de pointe ou d'arythmie ventriculaire sérieuse n'ont été rapportés.

- Décès

A la fin de l'étude, sur les 233 patients inclus 12 étaient décédés durant l'étude et 4 durant la période de suivi. La cause du décès la plus fréquente, telle que rapportée par l'investigateur, était la tuberculose (9 patients). A l'exception d'un patient, tous ceux qui sont décédés de la tuberculose n'avaient pas obtenu de négativation ou avaient rechuté. Les causes du décès étaient variées.

### Conclusion

L'ajout de la bédaquiline au traitement standard chez des patients lourdement traités (pré-XDR et XDR) a permis d'obtenir un taux de cultures négatives de 79,5 % et 72 % respectivement à 21 et 120 semaines. De plus le traitement incluant la bédaquiline fut généralement bien toléré ; la plupart des EI étaient de grade 1 ou 2. L'augmentation de l'intervalle QT est facilement contrôlé avec un monitoring clinique de routine.

## **2. Résumé des données d'efficacité**

Dans l'étude C208 étape 2, le critère principal de jugement était le délai de négativation des cultures d'expectorations à 24 semaines de traitement par bédaquiline ou placebo (défini par l'intervalle en jours entre la première prise de Sirturo® ou de placebo et la date de la première des deux cultures négatives consécutives d'expectorations prélevées à au moins 25 jours d'intervalle). La supériorité de la bédaquiline a été démontrée *versus* placebo sur critère principal de jugement.

La supériorité de la bédaquiline a également été démontrée sur des critères secondaires, tel que le pourcentage de négativation des cultures à la semaine 24.

Le pourcentage de guérison à la semaine 120 selon les critères de l'OMS a été de 57,6 % (38/66) dans le groupe bédaquiline contre 31,8 % (21/66) dans le groupe placebo.

Les données complémentaires de l'étude C209 confortent les résultats de l'étude C208 sans apporter un niveau de preuve optimal.

### **3. Profil de sécurité d'emploi de la bédaquiline**

Les premières études sur l'administration journalière de doses croissantes de bédaquiline chez des volontaires sains ont montré dans l'ensemble une bonne tolérance.

Les effets indésirables de la bédaquiline ont été identifiés à partir des données compilées des études cliniques de phase IIb (contrôlées et non contrôlées) regroupant 335 patients ayant reçu le TMC207 en association à d'autres médicaments antituberculeux. L'évaluation des liens de causalité n'a pas été limitée à ces essais mais a pris en compte les données de tolérance aussi des études de phase I et IIa. Les EI les plus fréquents (>10,0% des patients) pendant le traitement par TMC207 dans les essais contrôlés étaient : nausées, arthralgies, céphalées, vomissements et sensations de vertiges (93).

Les EI du TMC207 rapportés au cours des essais contrôlés chez 102 patients traités par TMC207 sont décrits dans le tableau 13.

Ils sont listés par classe de systèmes organes et par catégorie de fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ).

Classe de système organes	Catégorie de fréquence	EI
<b>Affections du système nerveux</b>	Très fréquent	Céphalées, sensations de vertiges
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent	Allongement du QT à l'ECG
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquent	Diarrhées
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Fréquent	Augmentations des transaminases*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Très fréquent	Arthralgies
	Fréquent	Myalgies

\*la terminologie « augmentation des transaminases » inclut augmentation des Aspartate AminoTransférase (ASAT), augmentation des Alanines AminoTransférase (ALAT) et fonction hépatique anormale

**Tableau 13 : Effets indésirables rapportés dans les essais contrôlés au cours du traitement par TMC207 (bédaquiline)**  
(93)

### 3.1. Description des effets indésirables particuliers

#### Cas de décès

Fait remarquable, un déséquilibre dans le nombre de décès a été mis en évidence entre les patients traités par bédaquiline ou par placebo dans une des études de phase IIb contrôlée (C208 étape 2). Un nombre plus important de décès a été rapporté dans le groupe TMC207 (10/79) par rapport au groupe placebo (4/81).

Un décès est survenu pendant l'administration de TMC207. Dans les 9 autres cas, la médiane de survenue du décès était de 344 jours après la dernière prise de TMC207. Dans le groupe TMC207, la cause de décès la plus fréquente, telle que rapportée par l'investigateur, était la tuberculose (5 patients). Chez les autres patients, les causes de décès étaient variées. Cette surmortalité est inexplicée. Aucun lien entre le décès et la conversion des cultures d'expectorations, la rechute, la sensibilité aux autres médicaments antituberculeux, le statut VIH ou la gravité de la maladie n'a été observé.

De plus, parmi les patients décédés, il n'y avait pas eu d'allongement du QTc > 60 ms pendant le traitement, ni des valeurs de QTc supérieures à 500 ms (102).

Tous ces décès sont survenus chez des patients sans négativation des cultures d'expectorations à la dernière visite.

Un total de 36 décès, soit 7,4 % (36/485) sur l'ensemble des sujets participants aux études (7,9 % (30/380) TMC207 et 5,7 % (6/107) placebo), a été signalé au cours de l'ensemble du programme de développement clinique de la bédaquiline. Ce sur-risque de décès (sans explications clairement établies) doit être explicité et demande une attention particulière de la part des autorités compétentes.

Les pathologies, autres que la tuberculose, rencontrées chez les patients sous TMC207 ne suffisent sans doute pas à expliquer cet écart. Tous les décès ont été considérés comme des événements indésirables sans lien avec la bédaquiline. Le lien de causalité ne peut être clairement évalué avec les données fournies dans les résultats actuels.

#### Effets cardiovasculaires

L'intervalle QT est la représentation électrocardiographique de la dépolarisation ventriculaire et de la repolarisation qui suit. Etant donné que la durée de repolarisation dépend de la fréquence cardiaque, l'intervalle QT doit être corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc). La valeur normale chez la femme doit être inférieure à 450 ms et chez l'homme, inférieure à 440 ms. On estime que le risque de torsades de pointes est significatif lorsque l'intervalle QTc est supérieur à 500 ms. Il n'y a cependant pas de valeur seuil de l'intervalle QTc en dessous de laquelle le risque serait absent.

Un allongement supérieur du QTc (intervalle QT corrigé) dans les groupes TMC207 était significatif mais non supérieur à 500 ms sauf dans l'étude C209 où les sujets recevaient d'autres médicaments potentiellement responsables d'un allongement du QTc pour le traitement de la tuberculose.

Ce risque d'allongement de l'intervalle QT identifié peut être problématique en cas d'association à d'autres médicaments allongeant le QT (moxifloxacine, clofazimine). Si la co-administration de ces médicaments avec la bédaquiline s'avère nécessaire, une surveillance clinique incluant une évaluation régulière des ECG est recommandée.

#### Tolérance hépatique

Dans les essais cliniques, des augmentations des taux de transaminases ont été observées au cours de l'administration du TMC207 associé à un traitement de fond (93). Les patients doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement étant donné que l'augmentation des enzymes hépatiques a été d'apparition lente et progressive au cours des 24 semaines.

### **3.2. Surveillance du traitement**

La FDA recommande que :

- Un électrocardiogramme (ECG) soit réalisé avant l'initiation du traitement et à la semaine 2, 12, et 24 après le début du traitement par bédaquiline.
- Un dosage plasmatique du calcium, potassium et magnésium soit pratiqué à l'initiation du traitement. En cas d'anomalie (hypocalcémie, hypomagnésémie ou hypokaliémie), une correction de la carence devra être effectuée.

L'ECG devra être étroitement surveillé chez les patients :

- Utilisant d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT, y compris les fluoroquinolones, les macrolides ou la clofazimine
- Ayant des antécédents de torsades de pointes, de syndrome congénital du QT long, d'hypothyroïdisme, de bradycardie, d'insuffisance cardiaque
- Ayant une hypocalcémie, hypomagnésémie ou hypokaliémie

Le TMC207 devra être arrêté ainsi que tous les autres traitements pouvant allonger l'intervalle QT si le patient développe :

- Une arythmie ventriculaire cliniquement significative
- Un intervalle QTc supérieur à 500 ms (confirmé par plusieurs ECG)

## **4. Interactions médicamenteuses**

### **4.1. Médicaments inducteurs/inhibiteurs enzymatiques**

La bédaquiline est métabolisée par le CYP450 3A4. Son exposition est réduite lorsqu'elle est associée à un inducteur du CYP450 3A4 (tel que la rifampicine) et elle est augmentée lorsqu'elle est associée à un inhibiteur du CYP450 3A4 (tel que le kétoconazole).

L'administration concomitante du TMC207 avec le kétoconazole pendant 4 jours chez des volontaires sains a augmenté l'exposition ( $ASC_{24h}$ ) de la bédaquiline de 22 %. L'administration concomitante du TMC207 avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP450 3A4 pendant plus de 14 jours doit donc être évitée.

Lors d'une étude d'interactions entre le TMC207 et la rifampicine chez des volontaires sains, l'exposition ( $ASC_{24h}$ ) de la bédaquiline était réduite de 52 % ainsi que son métabolite M2 de

25 %. L'association du TMC207 à la rifampicine ou à d'autres inducteurs du CYP450 3A4 doit donc être évitée (93).

#### **4.2. Médicaments allongeant l'intervalle QTc**

Au vu des troubles cardiaques que peut donner le TMC207, il est important de connaître les effets potentiels des autres médicaments utilisés en deuxième ligne, pouvant entraîner, de manière directe ou indirecte, un risque supplémentaire sur la fonction cardiovasculaire.

Dans une étude d'interactions avec le kétoconazole, il a été observé un effet sur le QTc plus important après des doses répétées d'une co-administration de TMC207 et de kétoconazole qu'après des doses répétées de deux médicaments administrés séparément. Un effet additif ou synergique sur l'allongement du QT du TMC207 lorsqu'il est co-administré avec d'autres médicaments qui allongent le QT ne peut être exclu.

L'analyse *a posteriori* des résultats de l'étude clinique de phase IIb en ouvert (C209) réalisée chez des patients présentant une tuberculose multirésistante montre que les augmentations moyennes du QTc à la semaine 24 étaient plus importantes chez les 17 patients qui ont utilisé la clofazimine (tableau 12) (93).

#### **4.3. Médicaments anti-rétroviraux**

Lors de l'étude d'interaction entre la bédaquiline et le lopinavir/ritonavir, l'exposition à la bédaquiline était augmentée de 22 %. Cependant, l'effet de cette interaction est probablement sous-estimé.

La co-administration du TMC207 avec la névirapine n'a pas modifié de manière cliniquement significative l'exposition à la bédaquiline. Les données cliniques sur l'utilisation concomitante de ces agents antirétroviraux et du TMC207 chez les patients co-infectés VIH/TB-MDR ne sont pas disponibles (93).

#### **4.4. Autres antituberculeux**

L'association du TMC207 avec l'isoniazide/pyrazinamide chez des volontaires sains n'a pas entraîné de modification significative de l'exposition (ASC) à la bédaquiline, à l'isoniazide ou au pyrazinamide. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans ces cas. Dans une étude chez des patients atteints de tuberculose multirésistante (99), le TMC207 utilisé en association

avec l'éthambutol, la kanamycine, le pyrazinamide, l'ofloxacine ou la cyclosérine n'a pas entraîné de modification substantielle de la pharmacocinétique de ces médicaments.

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée à ce jour avec les autres antituberculeux.

### **III- Stratégies thérapeutiques de l'association de la bédaquiline avec les autres antituberculeux**

La prise en charge de la tuberculose est bien codifiée et fait l'objet de recommandations nationales (78) et internationales (65) régulièrement mises à jour.

Les patients atteints de TB-MDR avec des souches résistantes aux fluoroquinolones ou aux médicaments injectables de deuxième ligne (kanamycine, amikacine, capréomycine) représentent une préoccupation majeure étant donné que ce sont les deux classes médicamenteuses de deuxième ligne les plus efficaces. Dans de tels cas, la bédaquiline peut avoir un rôle crucial à jouer pour renforcer un régime thérapeutique, ce qui porte le nombre de médicaments susceptibles d'être efficaces à un minimum de quatre, et ainsi éviter l'acquisition de résistances et la progression vers la tuberculose ultrarésistante.

Le groupe d'expert de l'OMS a donc proposé des recommandations provisoires, incluant la bédaquiline, chez les patients adultes infectés par la tuberculose multirésistante, dans les conditions suivantes (102) :

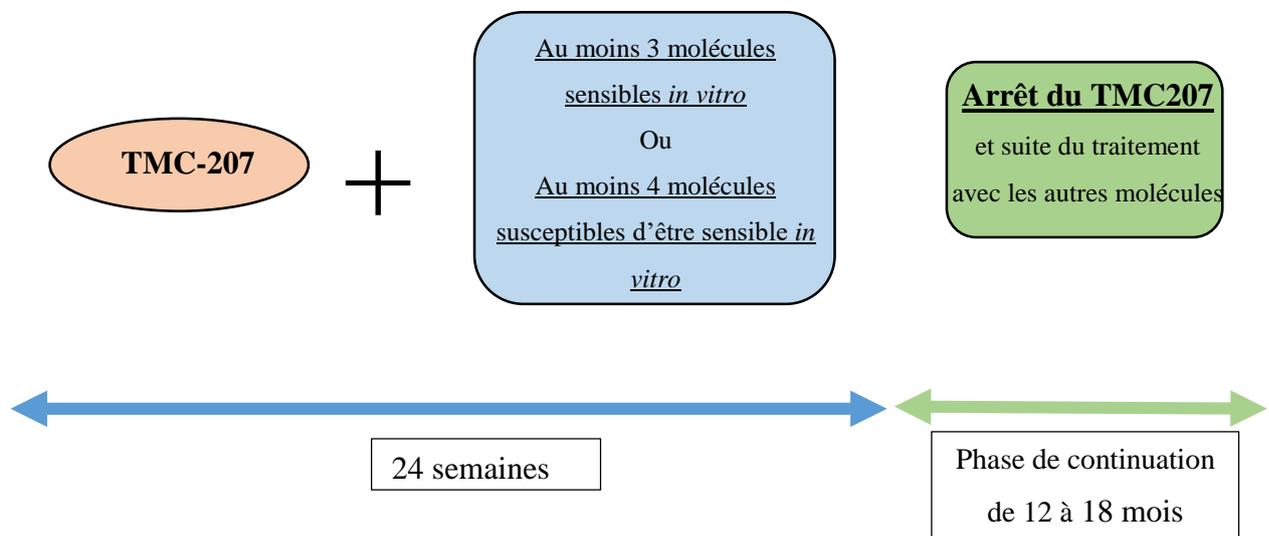
- Quand une stratégie thérapeutique efficace contenant quatre médicaments de deuxième ligne en plus du pyrazinamide, conformément aux recommandations de l'OMS, ne peut être envisagée en raison d'intolérances ou de résistances.
- Dans les tuberculoses pré-XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de quatre médicaments efficaces.
- Dans les tuberculoses XDR (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable) pour diminuer le recours aux médicaments du groupe 5 dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas la bédaquiline pourrait être utilisée avec ou à la place d'un médicament du groupe 5.

De plus il est recommandé que (102) :

- Un processus de prise de décision dûment informé par les patients devrait être suivi (consentement éclairé du patient)
- La bédaquiline doit être utilisée avec prudence chez les personnes atteintes du VIH, ainsi que chez les patients avec des co-morbidités (comme le diabète) ou les personnes

ayant déclaré consommer de l'alcool ou des drogues, en raison de très peu d'informations.

- La bédaquiline soit utilisée pendant une durée maximale de 6 mois à la bonne posologie (400 mg par jour pendant les deux premières semaines, suivie de 200 mg trois fois par semaine pour les 22 semaines restantes).
- La bédaquiline ne soit pas ajoutée à un traitement en échec.
- Une surveillance de l'électrocardiogramme soit faite (impératif)
- Une surveillance clinique et une gestion des co-morbidités (en particulier cardiaque et hépatique) soit mise en place.
- La notification spontanée des effets indésirables des médicaments soit renforcée au niveau des pays et qu'une pharmacovigilance active soit établie entre les groupes patients traités avec ce médicament.
- En l'absence d'un test spécifique de sensibilité à la bédaquiline, la résistance soit surveillée par l'évaluation des concentrations minimales inhibitrices.
- Une surveillance soit mise en place pour la résistance aux autres médicaments antituberculeux.



**Figure 33 : Schéma thérapeutique chez des sujets multirésistants pré-XDR ou XDR si résistance à une fluoroquinolone ou si le schéma PZA + 4 molécules ne peut être conçu**

## **IV- Analyse des données actuellement disponibles sur l'utilisation de la bédaquiline (Mars 2016)**

### **1. Un médicament sous ATU**

Le TM207 dispose déjà d'une AMM aux Etats-Unis depuis décembre 2012. La FDA a approuvé l'utilisation de la bédaquiline pour le traitement de la TB-MDR avec une procédure accélérée suite aux résultats de l'essai C208-étape 2. Cet accord rapide a surtout considéré l'absence d'alternatives thérapeutiques dans cette maladie.

L'EMA (*European Medicines Agency*), a accordé une AMM européenne conditionnelle pour le TMC207 en mars 2014. Pour obtenir une AMM définitive, Janssen s'est engagé à fournir des données de phase III (étude C210) afin « d'étayer encore plus le rapport bénéfice/risque de Sirturo® et de déterminer son usage optimal ». Il s'agit notamment de préciser les traitements pouvant être utilisés en association ainsi que la durée de traitement.

Cependant le Sirturo® n'ayant pas encore obtenu d'AMM en France, son utilisation dans notre pays est actuellement soumise à une Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) depuis le 31/03/2011. D'abord par ATU nominative, l'ANSM lui a octroyé une ATU de cohorte en février 2014, applicable en mars 2014. De par son statut, l'utilisation de la bédaquiline fait l'objet d'une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée depuis le 06/12/2011 d'un Protocole d'Utilisation Temporaire et un recueil d'information (PUT) permettant d'assurer le suivi et la surveillance des patients traités.

Le PUT permet d'apporter aux prescripteurs toutes les informations pertinentes sur l'utilisation du médicament, d'organiser la surveillance des patients et de recueillir des informations relatives à l'efficacité et à la sécurité d'emploi du médicament dans des conditions réelles d'utilisation.

## 2. Discussion sur le rapport bénéfice/risque dans l'utilisation de la bédaquiline

La bédaquiline paraît être une molécule prometteuse. Du fait de son mécanisme d'action nouveau, il n'y a pas de résistance croisée décrite avec les autres antituberculeux. Elle garde donc toute son activité sur les souches *M. tuberculosis* résistantes aux antituberculeux qu'elles soient multi- ou ultrarésistantes. *In vitro*, elle fait partie des molécules actives sur les bacilles dormants ce qui en fait une molécule potentiellement utile pour l'infection tuberculeuse latente.

Chez l'homme, les premiers essais ont prouvé que malgré son effet bactéricide retardé, elle permettait de stériliser plus rapidement les cultures d'expectorations de patients atteints de tuberculoses multirésistantes.

Son utilisation risque d'être restreinte étant métabolisée par le CYP P450. Par conséquent il ne sera pas recommandé de l'administrer avec des agents de la famille des rifamycines (Rifampicine). Même si elle ne semble pas interagir avec les antirétroviraux testés, son utilisation chez les patients VIH reste un inconvénient majeur.

Le déséquilibre important du nombre de décès recensé dans les études doit amener à une extrême prudence en particulier sur les anomalies électrolytiques et sur l'augmentation de l'intervalle QTc. L'analyse détaillée des caractéristiques et facteurs de risque des sujets n'a pas révélé de déséquilibres pertinents pour expliquer la hausse de la mortalité observée dans le bras TMC207.

De plus, d'autres événements indésirables non identifiés sont susceptibles de survenir à long terme, étant donné la longue demi-vie exceptionnellement longue (5,5 mois). Seuls les essais de phase III pourront établir son innocuité au-delà de six mois de traitement.

Parmi les traitements pouvant être co-administrés avec le TMC207, nous avons vu que certains d'entre eux pouvaient avoir un impact direct ou indirect sur l'allongement de l'intervalle QT. En effet, des perturbations électrolytiques telles qu'une hypomagnésémie, une hypokaliémie ou une hypocalcémie, ou la survenue d'une hypothyroïdie, pouvaient aggraver le risque d'allongement de l'intervalle QT et ainsi la risque de torsade de pointe. Il sera donc important de discuter de la meilleure stratégie antituberculeuse à adopter chez ces patients en impasse

thérapeutique, mais surtout de n'utiliser le TMC207 que lorsque le sujet ne peut être traité par le schéma recommandé par l'OMS.

Selon l'OMS, les zones géographiques les plus atteintes par la tuberculose sont l'Asie du Sud-Est et l'Afrique. En France, les taux de déclarations sont 10 fois plus élevés chez les personnes nées à l'étranger que chez celles nées en France

La population cible pour l'utilisation de la bédaquiline sera donc majoritairement une population migrante. Cette population qui présente une TB-MDR ou une TB-XDR en raison de traitements antérieurs mal conduits est souvent en situation précaire. De plus, les personnes peuvent présenter d'autres pathologies graves telles que le VIH, hépatite, cirrhose ce qui peut entraîner une aggravation des effets indésirables de la bédaquiline. Tous ces facteurs rendront le suivi extrêmement difficile.

Il est important de souligner que la transposabilité des résultats des études C208 et C209 à la pratique française n'est pas assurée puisque les modalités de prise en charge des patients atteints de tuberculoses pulmonaires multirésistantes sont différentes de celles des études. Les fluoroquinolones majoritairement utilisées dans ces études (notamment ofloxacine) ne correspondent pas à celles recommandées en France (moxifloxacine ou lévofloxacine).

Par ailleurs peu de données documentent l'activité de la bédaquiline chez les patients atteints d'une tuberculose pré-XDR ou XDR puisqu'ils ont été exclus de l'étude C208 et que seulement 19 % (soit 44 patients) avait une souche pré-XDR et 16 % (soit 37 patients) avaient une souche XDR dans l'étude C209 dont la méthodologie non comparative ne permet pas de statuer sur l'efficacité de la bédaquiline.

La revue prescrire émet un grand doute concernant la mise sur le marché de la bédaquiline qu'il juge prématurée, au vu des résultats d'essais cliniques obtenus ainsi que du manque d'études sur les tuberculoses à résistances étendues (pré-XDR et XDR) (103). Dans le seul essai comparatif disponible (C208), la mortalité a été plus importante avec la bédaquiline. Avant même sa commercialisation et son utilisation sur une plus large échelle, son profil d'effets indésirables est chargé, avec notamment des troubles de la conduction cardiaque, des infections, des atteintes hépatiques et pancréatiques. En somme les données ne permettent pas de cerner la balance bénéfices-risques. Avec l'utilisation de la bédaquiline au bout d'un an et demi, les patients non contagieux ont été plus nombreux, mais au terme du suivi, jusqu'à trois ans, la

mortalité a été plus élevée. Il n'y a guère que dans les cas où le choix des antibiotiques actifs est très restreint, qu'il paraît raisonnable d'envisager l'emploi de la bédaquiline, dans le cadre d'une recherche clinique pour cerner sa balance bénéfices/risques, notamment en cas de résistance plus étendue.

Malgré des délais d'éradication bactérienne plus courts, ce surcroît de mortalité observé dans les études et inexpliqué à ce jour restreint l'AMM de Sirturo® aux « patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance »

A ce jour, nous ne connaissons pas bien l'effet au long cours du TMC207 sur l'organisme et surtout sur la fonction cardiovasculaire au long court, ce qui ne peut qu'inciter à la plus grande prudence dans son utilisation.

## V- Etudes en cours

Une étude de phase III (C210) à l'intérieur de l'étude STREAM, contrôlée *versus* placebo en double-aveugle et randomisée est en cours, comparant le traitement standard de 18 à 24 mois pour la TB-MDR à un traitement abrégé de 9 mois basé sur les résultats d'une étude effectuée au Bangladesh (104). L'objectif principal est de démontrer, chez 600 patients atteints d'une tuberculose MDR et pré-XDR, la supériorité du traitement par bédaquiline et thérapie de fond par rapport au placebo pendant 36 semaines. Les taux de rechutes sont mesurés six et douze mois après la fin du traitement (105). Les premiers résultats de cette étude sont attendus en juillet 2016.

En ce qui concerne la TB à bacilles sensibles aux antituberculeux, des études sont en cours de réalisation par la *Global Alliance for TB Development*.

Une étude de phase II vient d'être lancée en mars 2016 permettant d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, la tolérance et l'activité antimycobactérienne chez une population pédiatrique (de 0 à 18 ans) ayant une TB-MDR confirmée ou probable (106).

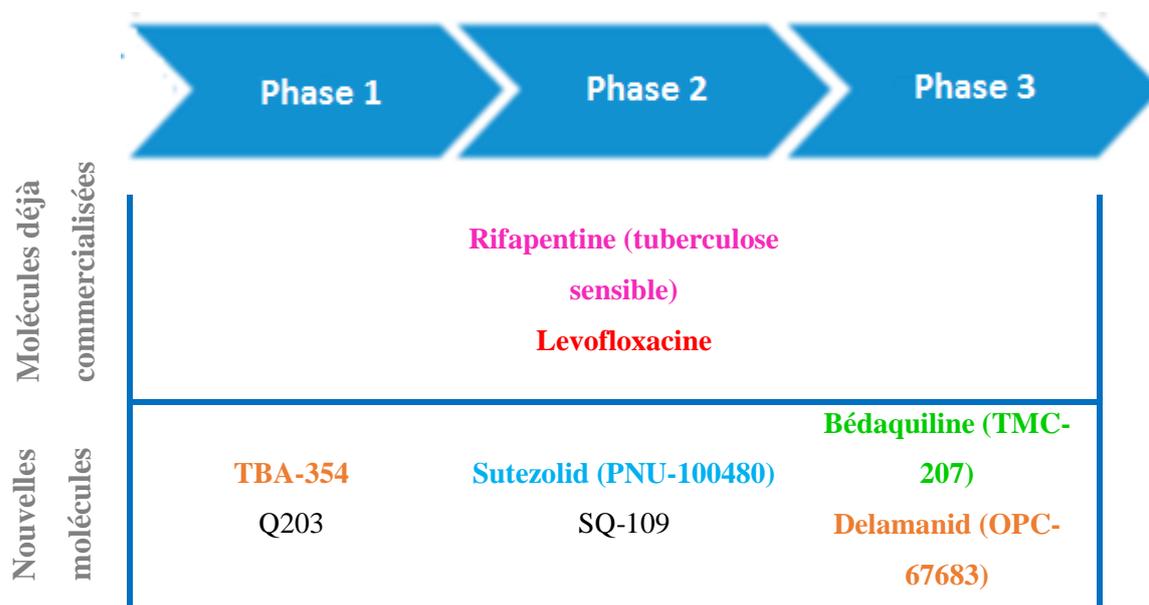
## VI- Perspectives de développement de nouveaux antituberculeux

Si on fait exception de la rifapentine (utilisée aux Etats-Unis depuis 2010), le dernier antituberculeux parmi les composés actuellement utilisés a été identifié dans les années 60 (rifabutine, AMM en 1965), le traitement isoniazide-rifampicine-pyrazinamide-éthambutol étant utilisé depuis les années 70. La découverte de nouvelles molécules pour traiter la tuberculose est donc une étape cruciale pour gérer l'émergence des souches résistantes et pour pouvoir soigner les malades.

Les caractéristiques de l'antibiotique idéal pour lutter contre la tuberculose sont (107) :

- Une activité spécifique sur *M. tuberculosis*, ou au moins sur les mycobactéries
- Une activité sur les souches sensibles et résistantes de *M. tuberculosis*
- Un nouveau mécanisme d'action et une nouvelle cible
- Une éradication complète de la bactérie *via* une activité sur les bacilles en phase de dormance
- Une forte activité permettant de réduire la durée du traitement

- Pas d'activité antagoniste avec les autres antituberculeux mais une activité synergique ou additive
- Une action bactéricide
- Une demi-vie longue
- Pas d'interaction avec les antirétroviraux utilisés dans le traitement contre le VIH
- Une administration par voie orale
- Des coûts de production faibles



Classes chimiques : fluoroquinolones, rifamycine, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline

Figure 34 : Les nouveaux antituberculeux en développement

En annexe 5 se trouvent les structures des antituberculeux en développement.

## 1. Une nouvelle utilisation des molécules existantes

### 1.1. Les rifamycines

La **rifapentine** est une rifamycine qui a le même mode d'action et les mêmes mécanismes de résistance que la rifampicine. Elle induit, elle aussi, le CYP3A4 mais contrairement à la rifampicine, elle a une très longue demi-vie (14 h environ) qui permet une prise intermittente.

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi ainsi que son efficacité dans le traitement de la tuberculose pulmonaire sensible.

Les premiers résultats montrent que l'efficacité de la rifapentine à une dose journalière de 10 mg/kg est comparable à celle de la rifamycine (10 mg/kg/jour) en association avec un traitement standard (isoniazide, éthambutol et pyrazinamide aux doses standards) (108). De plus, une étude évaluant différents dosages (10, 15 ou 20 mg/kg/jour) de rifapentine a été conduite. Les résultats montrent que l'utilisation de la rifapentine à la place de la rifampicine à fortes doses, administrée quotidiennement et pendant la phase intensive augmente l'activité antimicrobienne de la thérapie antituberculeuse (109).

Dans le traitement de l'infection de la tuberculose latente, l'association rifapentine (900 mg) + isoniazide (900 mg) une fois par semaine pendant 3 mois s'est révélée aussi efficace que l'isoniazide une fois par jour pendant 9 mois et a permis de diminuer la proportion des arrêts de traitement (17,9 % versus 30 %) (110).

L'évaluation de l'utilisation de **rifampicine** à fortes doses permettant de réduire la durée de traitement chez les patients atteints de tuberculose sensible a été réalisée. De premiers résultats ont été rapportés en Mars 2015 montrant qu'une dose de 35 mg/kg par jour de rifampicine en complément d'un traitement standard aux doses standards réduisait le temps nécessaire à la conversion des cultures (111). Dans ce même essai, un groupe de patients a reçu la rifampicine à une dose de 20 mg/kg/jour en association à la moxifloxacine. Les résultats ne montrent pas d'amélioration significative du temps de conversion des cultures. De plus de nombreux effets indésirables de grade 3 ont été constatés dans les deux groupes mais des forts taux d'EI hépatiques ont été observés chez les patients ayant reçu la rifampicine à 35 mg/kg/jour. D'autres études s'avèrent nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de fortes doses de rifampicine dans le but de diminuer la durée du traitement antituberculeux.

## 1.2. Les fluoroquinolones

Les résultats de trois études de phase III ont été publiés fin 2014. Ils avaient pour objectif de savoir si la gatifloxacine (utilisée aux USA) et la moxifloxacine (fluoroquinolones de troisième génération) permettent de réduire la durée de traitement de la tuberculose sensible de six à quatre mois. Dans ces essais, le traitement standard est comparé à un schéma thérapeutique contenant une fluoroquinolone (112). Cependant, ces trois essais se sont révélés décevants. On ne peut pas recommander un traitement de quatre mois pour une tuberculose pulmonaire à

cultures d'expectorations positives. De plus, l'inclusion d'une FQ en remplacement de l'éthambutol ou de l'isoniazide est associé à un haut risque de rechute par rapport au traitement standard de six mois.

## **2. Perspectives : les nouveaux antituberculeux à l'étude**

### **2.1. Les nitroimidazoles**

Les molécules de cette famille sont des dérivés du métronidazole dont deux ont une activité antituberculeuse significative : le PA-824 et le delamanid (OPC-67683) (113).

#### **Pretomanid ou PA-824**

C'est une nitro-imidazo-oxazine active à la fois sur les populations aérobies et anaérobies.

Son mode d'action est complexe et n'est pas encore complètement élucidé.

C'est une prodrogue qui après activation inhiberait la synthèse des protéines et des lipides de la paroi bactérienne.

Comme la bédaquiline, le PA-824 est actif sur les souches de *M. tuberculosis* résistantes aux antituberculeux qu'elles soient MDR ou XDR et est actif sur les bacilles dormants à fortes posologies (114). L'activité stérilisante est très différente selon les antituberculeux avec lesquels il est associé. Une étude a confirmé la forte activité bactéricide précoce sur 14 jours du PA-824 avec la moxifloxacine et le pyrazinamide. Cette combinaison s'est avérée aussi active que la quadrithérapie standard (115). Un essai clinique de phase III est en cours afin d'évaluer l'efficacité sur quatre à six mois de cette association chez des patients atteints de tuberculose sensible et multirésistante (116).

#### **Delamanid (OPC-67683)**

Son mécanisme d'action est identique au PA-824. Elle est cependant 20 fois plus active que PA-824 avec des CMI variant de 0,006 à 0,024 µg/ml sur des souches sensibles et résistantes de *M. tuberculosis*.

En novembre 2013, le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé sa commercialisation conditionnelle dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante lorsqu'une stratégie thérapeutique standard ne peut être conduite efficacement en raison d'intolérance ou de résistance.

Chez l'homme, l'activité bactéricide précoce de différentes doses de délamanid a été estimée dans deux essais de 7 et 14 jours. Après deux jours de traitement, une diminution importante des Unités Formant Colonies (UFC) est constatée (117). Un autre essai de phase II a démontré que delamanid, utilisée à la posologie de 200 mg/jour pendant deux mois et en association avec une thérapie de fond optimisée, était efficace dans le traitement de la tuberculose multirésistante.

Un essai de phase III est en cours avec des résultats attendus en 2017. Il vise à déterminer l'efficacité d'un traitement de six mois par délamanid associé aux antituberculeux de seconde ligne *versus* placebo (118). Deux autres essais sont en cours afin d'évaluer son utilisation chez des enfants ayant une tuberculose MDR.

### **TBA-354**

Pour la première fois depuis six ans, un nouvel antituberculeux rentre en phase I d'essai clinique : le TBA. Cette molécule appartient également à cette famille des nitroimidazoles est une classe d'antituberculeux efficace dans le traitement des tuberculoses sensibles et résistantes. TBA-354 apparaît comme être la nouvelle génération de nitroimidazole.

## **2.2. Les oxazolidinones**

Le chef de fil est le linezolide. Il agit en inhibant la synthèse protéique par liaison à la sous unité 50S ribosomal, empêchant ainsi la formation du complexe d'initiation. Son activité antituberculeuse est intéressante mais son utilisation en clinique est limitée par une importante toxicité lors d'un usage prolongé.

Le **sutezolid (PNU-100480)** dans cette famille, présente une CMI trois fois plus basse (0,12 - 0,25 mg/ml) et s'avère plus actif dans des modèles murins. Si son activité est confirmée chez l'homme sa place exacte devra être confirmée dans le cadre de combinaisons de nouveaux antituberculeux. Aucun nouveau résultat sur cette molécule n'a été enregistré depuis 2 ans.

## **2.3. Les diamines – SQ109**

Le **SQ109** est une 1,2-diéthyl diamine, dérivé de l'éthambutol. Il inhibe la synthèse de la paroi des mycobactéries mais sa cible exacte n'est pas encore connue. *In vitro*, il présente une excellente activité contre des souches sensibles de *M. tuberculosis* et des souches résistantes à l'éthambutol, à la rifampicine et à l'isoniazide avec des CMI entre 0,16 et 0,64 µg/ml (119). Lors des trois essais de phase I, le SQ109 jusqu'à la dose de 300 mg/kg/jour était bien toléré.

La diffusion tissulaire était très bonne et la demi-vie était de 60 h environ. Une étude de phase IIa durant 14 jours a permis d'évaluer l'activité bactéricide du SQ109 seul ou en association avec la rifampicine chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire récemment diagnostiquée.

Les résultats montrent une bonne tolérance sur une durée de 14 jours qu'il soit utilisé seul ou en association avec la rifampicine. Cependant le SQ109 n'apporte pas de bénéfices dans les thérapies standards contre les tuberculoses sensibles lorsqu'il est utilisé à la place de l'éthambutol.

#### **2.4. Q203**

Le Q203 est une imidazopyridine qui a montré *in vitro* une activité temps-dépendant sur les souches de *M. tuberculosis* sensibles, MDR et XDR, qu'elles soient intra- ou extracellulaires. *In vivo*, cette molécule induit une réduction significative de la charge bactérienne pulmonaire. Son mécanisme d'action s'exercerait par une inhibition du complexe du cytochrome bc1 du BK (120). Un essai de phase I est en cours afin d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique chez des volontaires sains. Les premiers résultats sont attendus en mars 2016 (121).

### **3. Les nouvelles associations d'antituberculeux à l'étude**

L'étude **NC-002** de phase IIb a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association moxifloxacine/pretomanid/pyrazinamide après huit semaines de traitement chez 207 patients nouvellement diagnostiqués avec une tuberculose sensible ou ayant une tuberculose MDR à expectorations positives. Les résultats montrent que cette nouvelle combinaison possède une activité bactéricide après deux mois que ce soit pour les cas des tuberculoses sensibles et de tuberculoses MDR. De plus l'action bactéricide est plus importante avec cette association qu'avec la thérapie standard (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) dans le traitement de la tuberculose sensible. Un essai de phase III est donc en cours depuis février 2015 (essai STAND) implanté dans 16 pays. L'étude comporte cinq groupes afin d'étudier la dose optimale de pretomanid (100 ou 200 mg) et la durée du traitement (4 ou 6 mois) chez des patients atteints de tuberculose pharmacosensible.

L'essai **NC-005** a été lancé en octobre 2014 afin de tester toutes les combinaisons possibles de traitement incluant bédaquiline, pretomanid et pyrazinamide chez les patients avec une tuberculose sensible. La moxifloxacine est ajoutée chez les patients atteints de tuberculose multirésistante. Cet essai se déroule sur huit semaines et les résultats sont attendus courant 2016 (122).

L'étude **NIX-TB** débutée en avril 2015 évalue l'efficacité et la tolérance sur six mois de l'association bédaquiline, pretomanid et linezolide chez les patients atteints de tuberculose XDR, le but étant d'évaluer l'incidence de l'échec au niveau bactériologique, clinique ou de rechute.

Deux essais de phase II et III viennent de débiter fin 2015. Le premier (phase III) appelé l'essai **endTB** trial en partenariat avec Médecins Sans Frontières évalue une nouvelle association de cinq antituberculeux par voie orale pour le traitement de la tuberculose MDR. Ce schéma inclut un nouvel antituberculeux (bédaquiline ou delamanid), moxifloxacine ou lévofloxacine, le pyrazinamide, le linézolide ou la clofazimine ou les deux dans diverses combinaisons en comparaison avec un schéma thérapeutique standard. Le deuxième dénommé l'essai **TB-PRACTECAL** (phase 2) évalue sur six mois l'association bédaquiline, pretomanid et linezolide avec ou sans la moxifloxacine ou la clofazimine pour le traitement des tuberculoses MDR ou XDR chez les adultes (9).

## CONCLUSION

---

L'émergence des cas de tuberculoses MDR et XDR dans le monde ayant pour conséquence une augmentation des cas importés en France met en évidence la nécessité urgente d'un traitement efficace et bien toléré pour ces formes particulières de tuberculose. Un regain d'intérêt pour la recherche de nouvelles molécules pouvant agir sur ces souches est ainsi apparu depuis quelques années.

Dans ce travail, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la place d'un de ces nouveaux médicaments dans la prise en charge de la tuberculose MDR, la bédaquiline (Sirturo®)

La bédaquiline a montré une activité très prometteuse *in vitro* et dans le modèle animal contre les souches de *M. tuberculosis*, et ce quel que soit leur profil de résistance aux antituberculeux. Ces résultats ont été confirmés dans les premiers essais cliniques réalisés chez des patients atteints de tuberculose à bacilles MDR et XDR avec notamment une réduction du délai de conversion des cultures. Toutefois, la surmortalité et l'allongement de l'intervalle QT observés chez les patients traités par bédaquiline dans ces études sont des éléments préoccupants. Le bénéfice global et à long terme reste à démontrer.

En conséquence, au vu des risques potentiels pouvant être encourus par l'administration de bédaquiline, il est recommandé de l'utiliser uniquement chez les patients qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques. La FDA a approuvé la bédaquiline dans le traitement de la tuberculose multirésistante en association à d'autres antituberculeux de deuxième ligne chez l'adulte lorsqu'un traitement alternatif est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

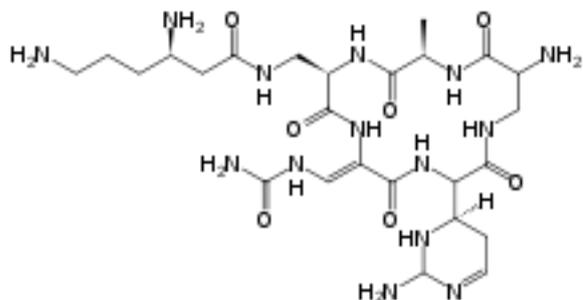
D'autres études sont nécessaires pour déterminer son rôle dans la gestion du traitement de la tuberculose MDR mais surtout pour évaluer sa tolérance au long court. Les résultats des études de phase III sont en attente.

**ANNEXES**

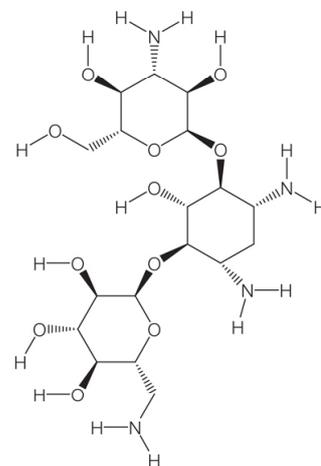
---



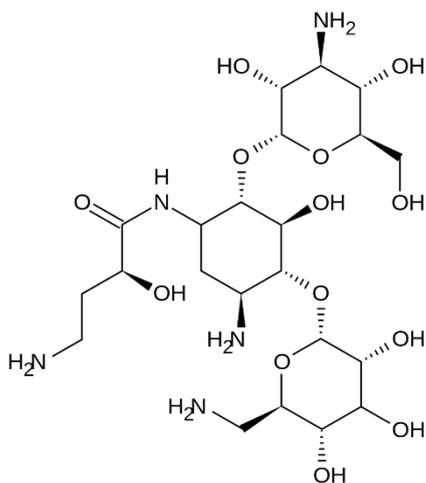
**ANNEXE 2 : STRUCTURE CHIMIQUE DES ANTITUBERCULEUX DES DEUXIEME LIGNE**



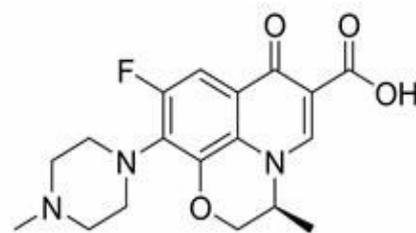
Capréomycine



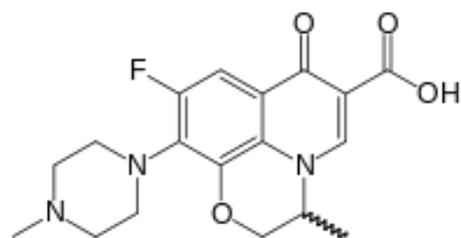
Kanamycine



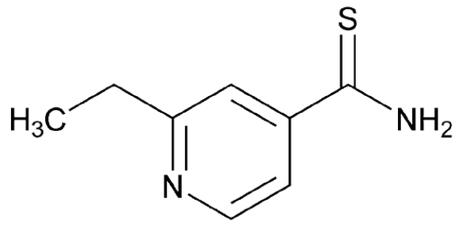
Amikacine



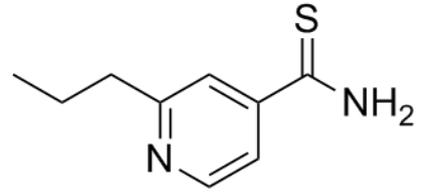
Levofloxacin



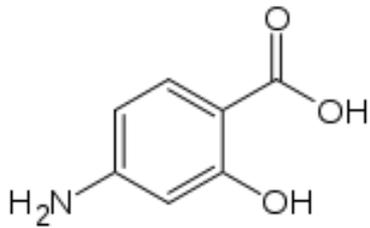
Ofloxacin



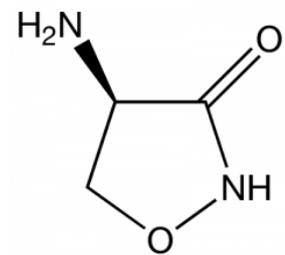
Ethionamide



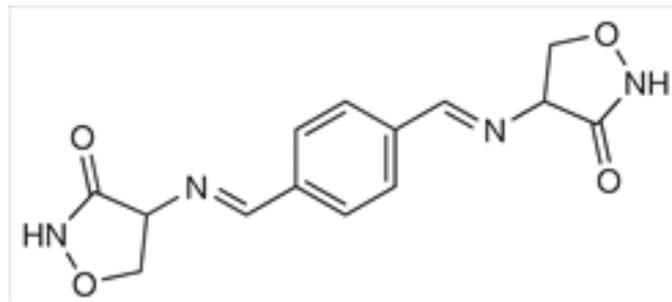
Prothionamide



Acide para-aminosalicylique



Cyclosérine



Térizidone

**ANNEXE 3 : SURVEILLANCE DE ROUTINE DU PATIENT SOUS ANTITUBERCULEUX**

<b>EVALUATION</b>	<b>FREQUENCES</b>
<b>Evaluation par un clinicien</b>	<p>Pendant la phase intensive : tous les jours pendant les premières semaines si le patient est hospitalisé et au moins chaque semaine si le patient n'est pas hospitalisé. La surveillance doit être faite jusqu'à ce que le traitement soit bien toléré. Une fois stable, le patient est vu une ou deux fois par mois.</p> <p>Pendant la phase d'entretien : évaluation mensuelle, sauf s'il est nécessaire de voir le patient plus souvent.</p>
<b>Evaluation de l'adhésion et de la tolérance au traitement</b>	Tous les jours, durant les rencontres planifiées en vue de la stratégie DOT.
<b>Frottis et culture</b>	Tous les mois jusqu'à la fin du traitement.
<b>Poids</b>	Au début de la prise en charge puis tous les mois.
<b>DST (« Drug Sensitive Testing », tests de pharmacosensibilité aux antituberculeux)</b>	A l'initialisation du traitement et pour toute culture positive pendant le traitement.
<b>Créatinine sérique Potassium sérique</b>	A l'initialisation du traitement, puis deux fois par mois les deux premiers mois et tous les mois en suite tant que le patient est traité par un agent injectable. Pour les patients diabétiques et/ou co-infectés par le VIH, une évaluation toutes les une à trois semaines tout au long du traitement par l'agent injectable sera nécessaire.
<b>TSH (Thyroid Stimulating Hormone)</b>	Tous les six mois si le patient reçoit l'éthionamide (ou prothionamide) et/ou PAS et tous les trois mois chez les patients VIH positifs. De plus, l'évaluation sera aussi indiquée toutes les fois où des signes d'hypothyroïdies seront présents.
<b>Enzymes hépatiques sériques</b>	A l'initialisation du traitement puis tous les mois pendant la phase intensive chez les patients recevant du pyrazinamide. Tous les trois mois par la suite. Un suivi mensuel sera nécessaire pour les patients infectés par le VIH. Pour les patients souffrant d'hépatite virale, l'évaluation sera faite une fois par semaine durant le premier mois puis toutes les une à quatre semaines.
<b>Dépistage VIH</b>	A l'initialisation du traitement et à répéter tous les cinq mois dans les zones à haute prévalence du VIH.
<b>Test de grossesse</b>	A l'initialisation du traitement pour les femmes en âge de procréer et à répéter si c'est indiqué.
<b>NFS</b>	Si le patient est traité par le linézolide, l'évaluation sera effectuée à l'initialisation du traitement puis de façon hebdomadaire ou si besoin au vu des symptômes.

	<p>Pour les patient VIH-positifs sous azidothymidine (antirétroviral), une évaluation mensuelle sera initialement instaurée puis si besoin au vu des symptômes.</p> <p>Si le patient n'est ni sous linézolide ni sous azidothymidine (AZT), ce suivi ne sera pas indiqué en routine.</p>
<b>Test d'audition ou de l'équilibre</b>	Pratiquement toujours dus aux agents injectables. Un audiogramme sera effectué en début de traitement puis tous les mois durant la phase intensive. De plus à chaque visite il faudra interroger le patient concernant une éventuelle modification de son audition.
<b>Test de vision</b>	Pour les patients sous linézolide ou éthambutol, effectuer le test d'Issihara à l'initialisation du traitement. Répéter ce test pour toute suspicion de changement dans la perception des couleurs.
<b>Consultation psycho-sociale</b>	A l'initialisation et durant le traitement, par du personnel formé.

---

## ANNEXE 4 : FICHE DEMANDE D'ATU NOMINATIVE



## DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

Q11ADOC025 v02

**Tous les champs sont obligatoires.** Veillez à la lisibilité des informations.

Document à faxer à l'ANSM, à la direction concernée.

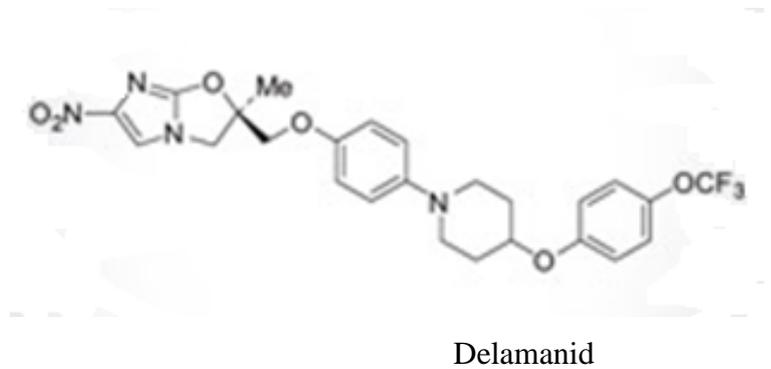
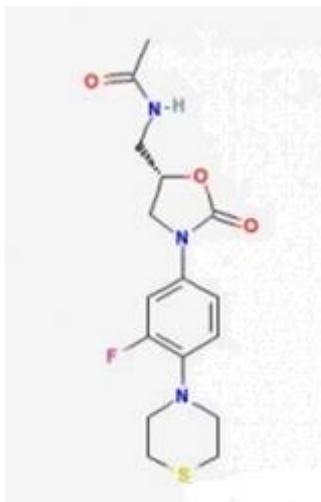
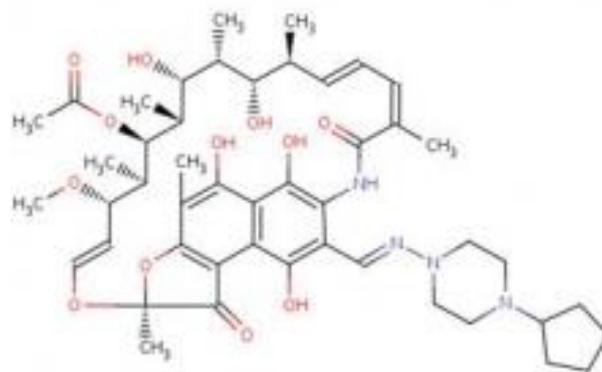
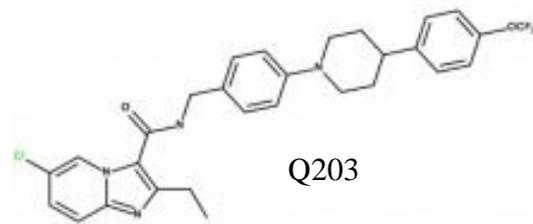
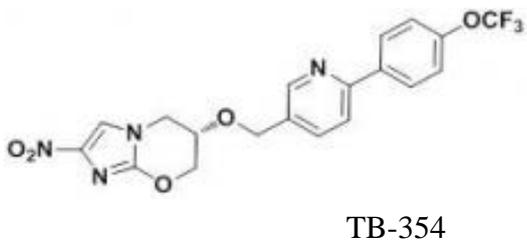
Pour garantir le traitement de votre demande dans les meilleurs délais, utilisez ce formulaire électronique disponible sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

Onco/Hémato/Néphro	01 55 87 34 82	Cardio/Endocrino/Gynéco/Uro	01 55 87 30 53
Neuro/Psy/Antalgie/Rhumato/Pneumo/ORL/Oph	01 55 87 33 32	Anti-infectieux/Gastro-Hépat/Dermato/Mal.métab.rares	01 55 87 34 02
Médicaments Dérivés du Sang (MDS) et analogues recombinants/immunosérums/vaccins			01 55 87 34 92

<p><b>► Patient</b></p> <p>NOM (3 prem. lettres) <input type="text"/> PRENOM (2 prem. lettres) <input type="text"/></p> <p>Date de naissance(JJ/MM/AAAA) <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p><b>► Médicament demandé</b></p> <p>NOMDCI <input type="text"/></p> <p>Forme et dosage <input type="text"/></p> <p>Posologie <input type="text"/></p> <p>Durée demandée <input type="text"/></p> <p>Association thérapeutique prévue ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>Si oui, laquelle <input type="text"/></p> <p><b>► Informations supplémentaires en cas de renouvellement</b></p> <p>Date de début du traitement (JJ/MM/AAAA) <input type="text"/></p> <p>Données relatives à l'efficacité du traitement instauré <input type="text"/></p> <p>Des effets indésirables ont-ils été observés ?  <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui ► Précisez (nature, intensité, durée...)  <input type="text"/></p> <p>Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p>	<p><b>► Indication/Pathologie/Domaine thérapeutique pour lesquels est demandée l'ATU</b></p> <p><input type="text"/></p> <p><b>► Justification de la demande</b> (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, ...) Joindre toutes pièces utiles.</p> <p><input type="text"/></p>
<p><b>Partie réservée au médecin prescripteur</b></p> <p>NOM <input type="text"/> Service <input type="text"/></p> <p>Tél <input type="text"/> Date, signature et cachet</p> <p>Fax <input type="text"/></p> <p>Email <input type="text"/></p> <p>Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.</p>	<p><b>Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé</b></p> <p>NOM <input type="text"/> Date, signature et cachet</p> <p>Tél <input type="text"/></p> <p>Fax <input type="text"/></p> <p>Email <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Initiation  <input type="checkbox"/> Renouvellement ► n° ATU précédente <input type="text"/></p>

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

**ANNEXE 5 : STRUCTURE CHIMIQUE DES ANTITUBERCULEUX EN COURS D'ESSAIS CLINIQUES**



# PERMIS D'IMPRIMER

FACULTÉ DE PHARMACIE

UNIVERSITÉ DE  
  
**RENNES 1**

n° 4

NOM et Prénom : BEAUD MARION

## TITRE DE LA THESE

TUBERCULOSE MULTIRÉSISTANTE : STRATÉGIES  
THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES ET PLACE DE LA  
BE DAQUINE (SIRTURO®)

- 4 AVR. 2016

Rennes, le 25/03/16.

Le Président de thèse :

A. Guyon

Le Directeur de thèse :

Mme Nadia Michale  
MF AUEL

VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes 1.

D. Riv  
D. ALIS

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Locht C. Tuberculose [Internet]. Inserm. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/tuberculose>
2. Mycobacterium [Internet]. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/mycobacterium1.htm>
3. Mycobactéries [Internet]. Biomnis. [cité 7 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MYCOBACTERIES.pdf>
4. Freys G. Microbiologie médicale / Fritz H. Kayser, Erik C. Böttger, Rolf M. Zinkernagel... [et al.] ; traduction de la 11e édition allemande par Guy Freys, .... 2008.
5. Mostowy S, Behr MA. The Origin and Evolution of Mycobacterium tuberculosis. Clin Chest Med. juin 2005;26(2):207-16.
6. Carlier N. Mycobactéries non tuberculeuses -. Rev Mal Respir. 2013;5:695-7.
7. Grosjean J, Clavé D, Archambaud M, Pasquier C (bactériologiste). Bactériologie et virologie pratique/ Jérôme Grosjean, Danielle Clavé, Maryse Archambaud... [et al.]. 2011.
8. Mjid M, Cherif J, Ben Salah N, Toujani S, Ouahchi Y, Zakhama H, et al. Épidémiologie de la tuberculose. Rev Pneumol Clin. avr 2015;71(2-3):67-72.
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015.
10. Lot F, Pinget R, Cazein F, Pillonel J, Leclerc M, Haguy H, et al. Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France. Europe. 2009;23(1):39.
11. Belghiti FA, Antoine D. Epidémiologie de la tuberculose en France en 2013. Bull Épidémiol Hebd. 2015;(9-10):164-71.
12. Antoine D, Che D. Épidémiologie de la tuberculose en France: bilan des cas déclarés en 2008. Bull Epidemiol Hebd. 2010;27(28):289-93.
13. Fiche de déclaration obligatoire de la tuberculose / Comment signaler et notifier la tuberculose ? [Internet]. [cité 15 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Tuberculose/Comment-signaler-et-notifier-la-tuberculose/Fiche-de-declaration-obligatoire-de-la-tuberculose>
14. Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H, et al. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. Rev Pneumol Clin. avr 2015;71(2-3):73-82.

15. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales / E. Pilly. ALINEA PLUS. 2014.
16. Avril J-L, Dabernat H, Denis F, Monteil H. Bactériologie clinique / Pr Jean-Loup Avril, Pr Henry Dabernat, Pr François Denis... [et al.]. 2000.
17. Vaubourdolle M, Porquet D. Infectiologie / collection dirigée par Michel Vaubourdolle ; 2013.
18. Nicod LP. Immunology of tuberculosis. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(25/26):357.
19. Nauciel C, Vildé J-L. Bactériologie médicale/ Charles Nauciel, ... Jean-Louis Vildé, .... 2005.
20. Billy C, Perronne C. Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte. *EMC - Mal Infect*. mai 2004;1(2):81-98.
21. Valin N, Chouaïd C. La tuberculose en France en 2010 : épidémiologie, clinique et microbiologie. *Rev Mal Respir*. févr 2012;29(2):267-76.
22. Mazza-Stalder J, Nicod L, Janssens J-P. La tuberculose extrapulmonaire. *Rev Mal Respir*. avr 2012;29(4):566-78.
23. Toloba Y, Diallo S, Maïga Y, Sissoko BF, Keïta B. Miliare tuberculeuse au Mali pendant la décennie 2000–2009. *Rev Pneumol Clin*. févr 2012;68(1):17-22.
24. Andreu J, Mauleón S, Pallisa E, Majó J, Martinez-Rodriguez M, Cáceres J. Miliary lung disease revisited. *Curr Probl Diagn Radiol*. sept 2002;31(5):189-97.
25. Abiteboul D, Antoun F, Bessa Z, Billy C, Dautzenberg B, Decludt B, et al. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. *Rev Mal Respir*. 2003;20:7S3-7S4.
26. Brändlia O, Prod'homb G, Rochatc T, Zellwegerd J-P. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. *Rev Mal Respir*. 2003;21:294-7.
27. Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet-Populaire F. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *Rev Médecine Interne*. déc 2014;35(12):794-800.
28. Slim-Saidi L, Mehiri-Zeghal E, Ghariani A, Tritar F. Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*. avr 2015;71(2-3):110-21.
29. Truffot-Pernot C, Veziris N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Rev Mal Respir*. oct 2011;28(8):1034-47.
30. Truffot-Pernot C, Veziris N, Sougakoff W. Diagnostic moderne de la tuberculose. *Presse Med*. nov 2006;35(11).
31. Ismail NA, Baba K, Pombo D, Hoosen AA. Use of an immunochromatographic kit for the rapid detection of Mycobacterium tuberculosis from both cultures. *Int Union Tuberc Lung Dis*. 2009;13(8):1045-7.

32. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1 juill 2009;56(2):103-11.
33. Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. *Rev Tuberc Pneumol*. 1963;27:217-72.
34. Maugein J, Chemoul A. La résistance aux antituberculeux. *Rev Francoph Lab*. 2010;2010(422):43-50.
35. Vincent V. Diagnostic bactériologique de la tuberculose. *Rev Francoph Lab*. 2013;2013(449):38-43.
36. Varaine F, Rich M. Tuberculosis - practical guide for clinicians, nurses, laboratory technicians and medical auxiliaries- 2014 édition -.
37. Billy C, Lévy-Bruhl D. Vaccin BCG et place de l'intradermoréaction en 2006. *Rev Médecine Interne*. mars 2007;28(3):151-60.
38. Herrmann J-L, Simonney N, Lagrange P-H. Avantages et limites des tests sanguins in vitro lymphocytes T/interféron gamma comparativement au test intradermique à la tuberculine pour le diagnostic de tuberculose. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. oct 2006;46(6):543-7.
39. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):15-21.
40. Fraisse P. Diagnostic des infections tuberculeuses latentes (sujets sains, sujets immunodéprimés ou amenés à l'être). *Rev Mal Respir*. févr 2012;29(2):277-318.
41. Heym B, Chinet T. Méthodes diagnostiques de l'infection tuberculeuse en 2007: intradermoréaction à la tuberculine ou interféron- $\gamma$ ? *Rev Médecine Interne*. mars 2007;28(3):147-50.
42. mondiale de la Santé O. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (ITL). 2014 [cité 5 nov 2015]; Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/137335>
43. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1860-6.
44. Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H, Azzabi S, Baccar MA, El Gharbi L, et al. Traitement de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin*. avr 2015;71(2-3):122-9.
45. Veziris N, Aubry A, Truffot-Pernot C. Argumentation sur la durée des traitements antituberculeux. *Presse Médicale*. nov 2006;35(1-12):1745-51.
46. Rich M, World Health Organization. Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes mise à jour d'urgence pour 2008. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2009.
47. Arbex MA, Varella M de CL, Siqueira HR de, Mello FAF de. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations-part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36(5):626-40.

48. Brossier F. Mécanisme d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne. *J Anti-Infect.* déc 2011;13(4):217-27.
49. Faure S. Antituberculeux. *Actual Pharm.* 2009;48(484):45-8.
50. Eyquem A, Alouf J, Montagnier L, Boudène C. *Traité de microbiologie clinique.* 2005.
51. Perriot J, Chambonnet é., Eschalier A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Rev Mal Respir.* avr 2011;28(4):542-55.
52. Zhang Y. Mode of action of pyrazinamide: disruption of Mycobacterium tuberculosis membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother.* 30 sept 2003;52(5):790-5.
53. Benfenatki N. La Tuberculose multirésistante. *Rev Médecine Interne.* déc 2009;30:S268-72.
54. N. Veziris, cambau E, Sougakoff W, Robert J, Jarlier V. Résistance aux antituberculeux. *Arch Pédiatrie.* 2005;12(supplément 2):S102-9.
55. Heym B, Honore N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Schurra C. Implication of multidrug resistance for the futur of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study.
56. Bostanabad SZ, Bahrmand A, Titov LP, Taghikhani M. Identification of mutations in the rpoB encoding the RNA polymerase beta subunit in rifampicine-resistant Mycobacterium tuberculosis strains from Iran. *Tuberk Toraks.* 2007;55:370-7.
57. Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh M-LN, Goble M, et al. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mai 2004;169(10):1103-9.
58. Tuberculose multirésistante: traitement empirique, faute d'évaluation solide. *Rev Prescrire.* mai 2014;34:331-70.
59. Banerjee R, Allen J, Westenhause J, Oh P, Elms W, Desmond E, et al. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in California, 1993–2006. *Clin Infect Dis.* 15 août 2008;47(4):450-7.
60. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2013.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
61. Organisation Mondiale de la Santé. *Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde* [Internet]. 2015 [cité 9 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2015\\_executive\\_summary\\_fr.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_executive_summary_fr.pdf?ua=1)
62. Migliori GB, Centis R, Lange C, Richardson MD, Sotgiu G. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives: *Curr Opin Pulm Med.* févr 2010;1.

63. Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N, et al. Worldwide Emergence of Extensively Drug-resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* mars 2007;13(3):380-7.
64. Zellweger J-P. La tuberculose multirésistante : extension, menace et solutions. *Rev Mal Respir.* oct 2011;28(8):1025-33.
65. HCSP. Tuberculoses à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge [Internet]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2014 déc [cité 16 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=484>
66. Veziris N, Robert J. Résistance aux antituberculeux et impasse thérapeutique. *médecine/sciences.* nov 2010;26(11):976-80.
67. Ho PL, Yam WC, Leung CC, Yew WW, Mok TY, Chan KS, et al. Molecular tests for rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad Med.* 1 juin 2015;21 Suppl 4.
68. Tritar F, Daghfous H, Ben Saad S, Slim-Saidi L. Prise en charge de la tuberculose multirésistante. *Rev Pneumol Clin.* avr 2015;71(2-3):130-9.
69. World Health Organization, others. Tuberculosis diagnosis Xpert MTB/RIF Test. WHO endorsement and recommendations. 2015.
70. Arbex M, Varella M, De Siqueira H, De Mello F. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second-line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010;36(5):626-56.
71. Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, et al. Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *CHEST J.* 2003;124(4):1476-81.
72. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la commission de transparence- GRANUPAS [Internet]. [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
73. Acide para-aminosalicylique (Granupas) - tuberculose multirésistante : beaucoup d'effets indésirables et une efficacité incertaine. *Rev Prescrire.* mai 2014;34(367):340-1.
74. Hugonnet J-E, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE, Blanchard JS. Meropenem-Clavulanate Is Effective Against Extensively Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 27 févr 2009;323(5918):1215-8.
75. Marigot-Outtandy D, Perronne C. Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation.* juin 2009;18(4):334-42.
76. Xu H-B, Jiang R-H, Tang S-J, Li L, Xiao H-P. Role of clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective observational cohort assessment. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2014;69(3):e1-e1.

77. Janulionis E, Sofer C, Song H-Y, Wallis RS. Lack of Activity of Orally Administered Clofazimine against Intracellular Mycobacterium tuberculosis in Whole-Blood Culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 8 janv 2004;48(8):3133-5.
78. Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis 2011. World Health Organization; 2011.
79. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013.
80. Zellweger J-P. Gestion des tuberculoses multirésistantes. *Rev Mal Respir.* oct 2011;28(8):1025-33.
81. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis 2013 revision [Internet]. [cité 19 janv 2016]. Disponible sur: [www.who.int](http://www.who.int)
82. Association Médicale Mondiale avec le soutien de The Lilly MDR-TB partnership. cours sur la tuberculose multirésistante TB-MR. 2008.
83. Haute Autorité de Santé. La prise en charge de votre maladie, la tuberculose, ALD n°29. 2007;
84. Ministère de la santé. Programme de lutte contre la tuberculose en France 2007-2009. 2007;
85. Chaulk C, Kazandjian VA, for the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis: Consensus statement of the public health tuberculosis guidelines panel. *JAMA.* 25 mars 1998;279(12):943-8.
86. Espinal MA, Kim S, Suarez PG, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: Treatment outcomes in 6 countries. *JAMA.* 17 mai 2000;283(19):2537-45.
87. Guglielmetti L, Robert J. Bédaquiline : de l'in vitro aux essais cliniques d'un nouvel antituberculeux. *J Anti-Infect.* juin 2015;17(2):60-6.
88. Lounis N, Guillemont J, Veziris N, Koul A, Jarlier V, Andries K. R207910 (TMC207) : un nouvel antibiotique pour le traitement de la tuberculose. *Médecine Mal Infect.* juill 2010;40(7):383-90.
89. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs J-M, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science.* 2005;307(5707):223-7.
90. Matteelli A, Carvalho AC, Dooley KE, Kritski A. TMC207: the first compound of a new class of potent anti-tuberculosis drugs. *Future Microbiol.* juin 2010;5(6):849-58.
91. Sougakoff W. Nouvelles cibles bactériennes pour les mycobactéries. *Antibiotiques.* sept 2009;11(3):164-70.
92. Petrella S, Cambau E, Chauffour A, Andries K, Jarlier V, Sougakoff W. Genetic Basis for Natural and Acquired Resistance to the Diarylquinoline R207910 in Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 août 2006;50(8):2853-6.

93. Bedaquiline TMC207 - Resume caracteristiques produit [Internet]. [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
94. Lakshmanan M, Xavier AS. Bedaquiline – The first ATP synthase inhibitor against multi drug resistant tuberculosis. *J Young Pharm.* déc 2013;5(4):112-5.
95. Anti-infective Drugs Advisory Committee Meeting TMC207 (Bedaquiline) Treatment of patients with MDR-TB [Internet]. [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf>
96. Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, Venter A, Reddy C, Patientia RF, et al. Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 août 2008;52(8):2831-5.
97. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2397-405.
98. Diacon AH, Donald PR, Pym A, Grobusch M, Patientia RF, Mahanyele R, et al. Randomized Pilot Trial of Eight Weeks of Bedaquiline (TMC207) Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Long-Term Outcome, Tolerability, and Effect on Emergence of Drug Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2012;56(6):3271-6.
99. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *N Engl J Med.* 21 août 2014;371(8):723-32.
100. Bedaquiline (TMC207) - résumé caractéristiques du produit [Internet]. [cité 23 févr 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
101. To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB [Internet]. [cité 8 mars 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00910871?term=c209&rank=3&sect=X301256&view=results#evnt>
102. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. [Internet]. 2013 [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154134/>
103. Bédaquiline (Sirturo), un antituberculeux dangereux à mieux évaluer. *Rev Prescrire.* mai 2014;34(367):337-40.
104. Van Deun A, Maug AKJ, Salim MAH, Das PK, Sarker MR, Daru P, et al. Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 2010;182(5):684-92.

105. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of TMC207 in Patients With Pulmonary Infection With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis [Internet]. [cité 28 févr 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600963>
106. Pharmacokinetic Study to Evaluate Anti-mycobacterial Activity of TMC207 in Combination With Background Regimen (BR) of Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Medications for Treatment of Children/Adolescents Pulmonary MDR-TB [Internet]. [cité 25 mars 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354014?term=bedaquiline&rank=4>
107. Cole ST, Alzari PM. Towards new tuberculosis drugs. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(5):1321-4.
108. Dorman SE, Goldberg S, Stout JE, Muzanyi G, Johnson JL, Weiner M, et al. Substitution of Rifapentine for Rifampin During Intensive Phase Treatment of Pulmonary Tuberculosis: Study 29 of the Tuberculosis Trials Consortium. *J Infect Dis.* 1 oct 2012;206(7):1030-40.
109. Dorman SE, Savic RM, Goldberg S, Stout JE, Schluger N, Muzanyi G, et al. Daily Rifapentine for Treatment of Pulmonary Tuberculosis. A Randomized, Dose-Ranging Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2015;191(3):333-43.
110. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2155-66.
111. Boeree M, Hoelscher M. High-Dose Rifampin, SQ109 and Moxifloxacin for Treating TB: The PanACEA MAMS-TB Trial [Internet]. [cité 6 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.croiconference.org/sessions/high-dose-rifampin-sq109-and-moxifloxacin-treating-tb-panacea-mams-tb-trial>
112. Merle CS, Fielding K, Sow OB, Gninafon M, Lo MB, Mthiyane T, et al. A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis. *N Engl J Med.* 23 oct 2014;371(17):1588-98.
113. Veziris N. Les nouveaux antituberculeux (2) : nouvelles molécules. *J Anti-Infect.* sept 2013;15(3):133-40.
114. Lenaerts AJ, Gruppo V, Marietta KS, Johnson CM, Driscoll DK, Tompkins NM, et al. Preclinical Testing of the Nitroimidazopyran PA-824 for Activity against Mycobacterium tuberculosis in a Series of In Vitro and In Vivo Models. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 juin 2005;49(6):2294-301.
115. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *The Lancet.* 2012;380(9846):986-93.
116. Shortening Treatment by Advancing Novel Drugs - [Internet]. [cité 4 mars 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02342886>

117. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1 juill 2011;15(7):949-54.
118. Safety and Efficacy Trial of Delamanid for 6 Months in Patients With Multidrug Resistant Tuberculosis [Internet]. [cité 4 mars 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01424670?term=opc-67683>
119. Protopopova M. Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. *J Antimicrob Chemother.* 15 sept 2005;56(5):968-74.
120. Pethe K, Bifani P, Jang J, Kang S, Park S, Ahn S, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat Med.* sept 2013;19(9):1157-60.
121. A Dose-Escalation Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Doses of Q203 in Normal, Healthy, Male and Female Volunteers [Internet]. [cité 6 mars 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02530710>
122. A Phase 2 Open Label Partially Randomized Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Bedaquiline, Moxifloxacin, PA-824 and Pyrazinamide in Adult Subjects With Drug-Sensitive or Multi Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. [Internet]. [cité 6 mars 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193776?term=bedaquiline&rank=8>

**BRIAND, Marion - Tuberculose multirésistante : stratégies thérapeutiques actuelles et place de la bédaquiline (Sirturo®)**

145 feuilles., 34 illustrations., 13 tableaux. 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2016 ; N° .

D'après les données de l'OMS, le nombre de nouveaux cas de tuberculoses s'élève en 2014 à 9,6 millions, cette maladie étant responsable de 1,5 millions de décès. Avec un demi-million de cas de tuberculoses multirésistantes (TB-MDR) émergeant chaque année, la nécessité de découvrir de nouvelles molécules pour renforcer l'arsenal thérapeutique actuel, est plus que nécessaire.

La bédaquiline, développée par les laboratoires Janssen, est le chef de file d'une nouvelle classe d'antibiotiques, les diarylquinoléines. C'est le premier antituberculeux autorisé par la FDA depuis 40 ans dans les TB-MDR. La bédaquiline paraît être une molécule prometteuse grâce à son mécanisme d'action innovant sur l'ATP-synthase des mycobactéries.

Deux études de phase IIb (C208 étape 2, C209) ont montré un délai et un taux de négativation des cultures d'expectorations significativement supérieur dans les groupe TMC207 par rapport aux groupes placebo.

Chez les patients atteints de tuberculose multirésistante, l'ajout de bédaquiline semble efficace sur des critères bactériologiques. Cependant, les études réalisées ont montré un profil d'effets indésirables inquiétant (allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, des atteintes hépatiques et pancréatiques) et la mortalité est augmentée dans les groupe bédaquiline par rapport au groupe placebo. Sa balance bénéfices-risques reste à évaluer.

Il est donc nécessaire d'évaluer la tolérance à long terme et de rester vigilant sur les effets indésirables. Une étude de phase III est en cours.

Rubrique de classement : INFECTIOLOGIE

Mots-clés : *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculose multirésistante, Bédaquiline, TMC207, antituberculeux, inhibiteur ATP-synthase

Mots-clés anglais MeSH : *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, multi drug-resistant, bédaquiline, TMC207, antibacterials , ATP synthase inhibitor

Président : Madame Anne GOUGEON

Assesseurs : Madame Michèle DAVID [directrice de thèse]

JURY : Monsieur Pierre-Yves DONNIO

Madame Pauline DELMASURE