



HAL
open science

Médicaments et molécules innovantes en développement pour la prise en charge de la tuberculose

Léo Faïon

► **To cite this version:**

Léo Faïon. Médicaments et molécules innovantes en développement pour la prise en charge de la tuberculose. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02459238

HAL Id: dumas-02459238

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459238>

Submitted on 29 Jan 2020

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

Pour obtenir le diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Médicaments et molécules innovantes en développement
pour la prise en charge de la tuberculose**

**Présentée par
Léo Faïon**

**Soutenue publiquement le 6 décembre 2019
devant le jury composé de**

M. Patrick Dallemagne	Professeur / UFR santé/ Université de Caen Normandie	Président du jury
M. Christophe Rochais	Professeur / UFR santé/ Université de Caen Normandie	Examineur
Mme Laurence Lerouge	Docteur / Pharmacienne / Canisy	Examineur

Thèse dirigée par le Pr Christophe Rochais

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie

MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique - HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine - HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas - HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe - HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) - HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre - HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde - HDR	Toxicologie

LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban - HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique Biochimie clinique	Parasitologie, Mycologie médicale,
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie - HDR thérapeutique du patient	Chimie analytique, Nutrition, Education
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie - HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers
 <u>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</u>	
PRICOT Sophie	Anglais
 <u>PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)</u>	
SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Tout d'abord je souhaite remercier le Pr Christophe Rochais, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de m'avoir accompagné et soutenu face à la procrastination. Merci de m'avoir suivi tout au long de mon parcours de pharmacie des premiers TD de PACES jusqu'à la thèse.

J'aimerais également remercier le Pr Patrick Dallemagne, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, et pour m'avoir orienté dans mon parcours professionnel lorsque j'en avais besoin.

Je souhaite bien évidemment remercier Mme Laurence Lerouge, pour avoir accepté de participer à cette soutenance de thèse, finissant logiquement une aventure débutée il y a huit ans de cela lorsque tu m'as orienté vers la pharmacie.

J'ai également une pensée pour le Dr Marion Flipo de la faculté de Lille, qui m'a conseillé ce sujet de thèse, qui me suit au jour le jour dans mes travaux et qui est d'un soutien sans faille. Je suis très reconnaissant pour tout.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire de U1177 à Lille, qui forme une équipe merveilleuse et que j'ai la chance de côtoyer tous les jours. Le Pr. Nicolas Willand, pour m'avoir pris dans son projet lorsque je désespérais du mien. Je remercie ici tout particulièrement Aurore Dreneau, tu m'as tenu jusqu'à la ligne d'arrivée grâce à des sandwiches et qui fait une excellente co-travailleuse tous les jours ! (même si tu n'as aucun goût pour les chaussures), Baptiste Villemagne, tu as été un des premiers contacts au labo et tu as su m'aider quand j'en avais besoin, tu es toujours là pour moi, surtout pour me rappeler subtilement que je serai peut-être un jour utile à la science mais surtout qui rit à mes blagues et ça, ça fait plez.

En dehors du labo mais dans la même click j'aimerais remercier Nico qui, même si on a eu un premier contact relativement explosif, est devenu un camarade de jeu. Sophie bien sûre qui n'est toujours pas venue chez moi ! Béa qui court plus vite que son ombre et Mélanie qui fait une aussi bonne coureuse que spectatrice !

Je veux aussi remercier tous les camarades de pharma, et il y a du monde, qui ont été là pendant toutes ces années, à mes côtés, et sur mon dos, mais surtout à mes côtés.

Je souhaite commencer par les camarades de LAN ! Bien évidemment il y a Victor Gallien avec deux L, qui fut un camarade de TP formidable, et qui par sa grande taille m'a bien aidé ! Un camarade de jeu et un ami que j'avais la chance d'apercevoir à la fac une à deux fois par an, lorsque tu te perdais.

Sam Sacquet ! Qui m'a suivi aussi lors des TP et des soirées et des LAN ! fin stratège et chevalier d'honneur de l'ordre de la saloperie ! Mon 1^{er} et meilleur camarade de memes !

Valentin Kervadec, la force tranquille ! Je fais encore des cauchemars de nos affrontements sur Rise of Nation ! Affrontement... soyons honnête, ça ressemblait plus à l'Allemagne contre la Belgique qu'à autre chose. Mon 1^{er} camarade de Pharma, tu m'as soutenu en PACES avec ton expérience !

Il y a ensuite les camarades de loisir pharma et de ldp ! Toujours là en soirée, du BBQ de rentrée à celui de sortie, du gala à la soirée de Noël. Que ce soit à la brouette ou à l'appart de DADA toujours les mêmes !

Daniel Lin. Comment ne pas commencer par toi Dada ! Merci pour tout ! Pour toi dans la journée, pour ton dark toi en soirée, pour ton appart que tu nous ouvrais si souvent et où j'ai pu dormir de temps en temps. Pour tous les souvenirs ! Notre remontée avec une seule chaussure, l'aventure du buisson (attention il y en a deux) !

Guillaume Turgis, dit Guigui. Un ami qui sait être là quand on en a besoin, un joueur de l'équipe du New Port et un bon ! Je te remercie pour tous ces moments, à ton appart ou en soirée comme à la fac.

Colline Gallerand, j'ai toujours eu du mal à écrire ton nom, et j'en suis encore désolé ! La plus gentille du groupe, toujours à attendre celui qui traînait à la sortie, alors que la faim nous rongait.

Adrien Gainville, rappelle-moi de ne plus jamais jouer avec toi au trou duc ok ? C'était vraiment sympa ces midis à jouer aux cartes, mais si j'ai appris quelque chose à tes côtés c'est que je ne dois faire confiance à personne, et surtout pas à toi, en cas d'attaque zombies.

Adrien Labridy, ou labridich pour les intimes. Quel weekend ! Et tu sais de quoi je parle ! Ça a bien fait une transition, la fin des années pharma et le début de nouvelles aventures !

Marie Dubois et Maxime Malvault, le couple parfait, perdu vers Rouen, j'espère que l'incendie n'est pas trop horrible à vivre.

Ludivine, quel beau mariage. Merci d'avoir été toujours là en cours, quand je venais et que je désespérais de ne voir personne, je savais que tu serais là.

Et je n'oublie pas non plus tous les autres caennais que je ne cite pas directement avant, Tanguy, Johanna, Lise... et bien d'autres qui ont rendu mon parcours de pharma plus agréable.

Je voudrais aussi remercier les amis lillois, qui ont la chance de ne pas être du laboratoire ! Merci Clémence, Marie et Alex, pour les soirées gin, ou limo si on veut. Les gueules de bois et les lendemains difficiles. Les mots dans l'ascenseur à 8h du matin, et les chansons à 5h. Merci à Pauline, pour me rappeler que Caen n'est jamais très loin où qu'on aille.

Merci également aux amis du master de Caen, à Nassima et Amanda pour être cool ! Et d'avoir rendu le master bien plus sympa, à Reynald, pour tes conseils sur ma coiffure.

Je veux bien évidemment remercier ma famille sans qui je ne serais pas là aujourd'hui, et sans qui je n'aurais pas eu la chance de faire cette thèse. Merci à Anna qui est toujours là pour écouter mes chansons et qui est capable de les avoir dans la tête pendant une bonne semaine. Merci à Celia pour m'accueillir chez elle si souvent, et pour avoir relu si attentivement cette thèse. Merci enfin à mes parents qui en plus d'avoir relu attentivement et plusieurs fois ce document sont toujours là et qui ont essayé de me motiver à écrire cette thèse aussi souvent que possible.

Table des matières

Liste des figures	14
Liste des abréviations.....	16
Introduction.....	17
Histoire de la tuberculose	17
Epidémiologie de la tuberculose	18
Classification.	20
La paroi cellulaire	21
Le complexe Mycolic acid - Arabinogalactan-Peptidoglycan complex (MAPc)	22
Peptidoglycane.....	22
Arabinogalactane	23
Acides mycoliques.....	23
Structure des acides mycoliques.....	23
Biosynthèse des acides mycoliques (Figure 9).....	25
L'infection	27
Biologie de l'infection.....	28
Diagnostique de la Tuberculose pulmonaire	29
Aspect clinique	29
Analyse	29
Le test immunologique.....	30
Les différents types de tuberculoses.....	30
Tuberculose extra pulmonaire et miliaire	30
Tuberculose miliaire	30
Tuberculose ganglionnaire	30
Tuberculose osseuse	31
Tuberculose pleurésie et péricardite.....	31
Tuberculose neuroméningée	31
Tuberculose urogénitale.....	31
Tuberculose digestive.....	31
La vaccination.....	32
Le BCG	32
Traitements de la tuberculose.....	32
Traitement de première intention	32
L'isoniazide.....	33
La rifampicine.....	36
Le pyrazinamide	37
L'éthambutol.....	38
Traitement de seconde intention.....	39
Antituberculeux groupe II	40
Aminosides	40
La capréomycine	41
Antibiotique du groupe III : Les fluoroquinolones	42

Groupe IV : les bactériostatiques oraux.....	43
L'acide para-aminosalicylique (PAS)	43
Ethionamide (ETH) et prothionamide (PTH)	45
Cyclosérine et térizidone	46
Antibiotiques du groupe V	46
Thiacétazone et isoxyl	46
Linézolide (LZD)	47
Clofazimine	48
Amoxicilline et acide clavulanique.....	48
Imipénem et méropénèm.....	49
Clarithromycine	49
Bédaquiline.....	50
Délamanide.....	51
Résistances aux antibiotiques	51
<i>Composés en phase clinique.....</i>	55
Composés antituberculeux en phase III	55
Prétomanide (PA-824) et Delamanide (OPC-67683)	55
Bédaquiline (TMC207)	57
Rifapentine	59
Composés en phase II	60
SQ109	61
PBTZ169 (macozinone)	62
Sutézolid (PNU-100480)	63
Delpazolide (LCB01-037)	64
Telacebec (Q203).....	65
Auranofine.....	66
Composés en Phase I	67
SPR720.....	67
TBI-223	69
TBI166.....	70
GSK656 (GSK070).....	71
BTZ-043.....	72
OPC-167832.....	73
TBA-7371	74
<i>Molécules futures</i>	75
Molécules en essais précliniques	75
Contézolide.....	75
TBAJ-587 et TBAJ-876.....	76
Sanfetrinem	77
GSK-286	78
Spectamidine Lee 1810	78
<i>Molécules en développements : Lead</i>	80
TB47.....	80
CPZEN-45	81
Smart-420.....	82

TAM16	83
Benzoxadiazole	83
GSK-693	84
NID-304 et NID-349	85
C12 (TCA1)	86
Bortézomib	87
SQ641	88
Combinaisons en développement	88
Développement précoce : Hit to lead	90
Les amino-urées (8918)	91
BRD4592	92
Sulfolane	92
Inhibiteur de protéines kinase	93
Simvastatine	94
Inhibiteurs de la signalisation et de la persistance DosRST	95
Inhibiteurs de la malate synthase	96
Inhibiteurs de monophosphate déshydrogénase (IMPDH)	96
Nouveaux vaccins en développement	98
Vaccin en phase III	99
Vaccae	99
VPM1002	100
Mycobacterium indicus pranii (MIP)	100
Vaccin en phase II	101
DAR-901	101
M72 + AS01E	101
H56/IC31	101
Ruti	102
M.TBVAC	102
ID93 GLASE-SE	103
TB-FLU 04L	103
Vaccin en phase I	104
Ad5-AG85A	104
ChAdOx1.85A	104
<i>Bibliographie</i>	<i>107</i>

Liste des figures

Figure 1. Représentation d'une jeune femme atteint de tuberculose. R. Cooper 1912 ⁵	17
Figure 2. Evolutions des découvertes de molécules anti-tuberculose ⁶	18
Figure 3. Répartition de l'incidence de la tuberculose à travers le monde en 2017 ⁸	19
Figure 4. Coloration de bacille de <i>M. tuberculosis</i> par la coloration de Ziehl-Neelsen ¹²	21
Figure 5. Structure de l'enveloppe mycobactérienne ¹⁷	22
Figure 6. Structure des peptidoglycanes ¹⁶	23
Figure 7. Structure générale et simplifiée des acides mycoliques ²¹	24
Figure 8. Liste des acides mycoliques existants ²¹	24
Figure 9. Biosynthèse des acides mycoliques et acheminement jusqu'à la paroi ²¹	25
Figure 10. Structures du nicotinamide, de l'isoniazide et de la vitamine B3	33
Figure 11. Bioactivation de l'isoniazide par KatG et formation de l'adduit INH-NADH actif contre <i>M. tuberculosis</i> ⁴³	35
Figure 12. Structure de la rifampicine	36
Figure 13. Structures du pyrazinamide et de l'acide pyrazinoïque	37
Figure 14. Structure de l'éthambutole	38
Figure 15. Structure de l'amikacine	40
Figure 16. Structure de la capréomycine	41
Figure 17. Structures de la lévofloxacine, moxifloxacine et gatifloxacine	42
Figure 18. Structures de l'acide para-aminosalicylique et de l'acide para-aminobenzoïque	43
Figure 19. Mécanisme d'action de l'acide para-aminosalicylique ⁶⁴	44
Figure 20. Structures de l'éthionamide et du prothionamide	45
Figure 21. Structures de la cyclosérine, de la D-alanine et de la térizidone	46
Figure 22. Structure de la thiacétazone et isoxyl	46
Figure 23; Structure du linézolide	47
Figure 24. Structure de la Clofazimine	48
Figure 25. Structures de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique	48
Figure 26. Structures de l'imipénem et du méropénem	49
Figure 27. Structure de la Clarithromycine	49
Figure 28. Structure de la bédaquiline	50
Figure 29. Structure du délamanide	51
Figure 30. Carte représentant le pourcentage de bactérie MDR parmi les cas de tuberculoses reportées entre 2002 et 2018 ⁸	52
Figure 31. Graphique représentant le nombre de cas de tuberculoses résistantes en millier de cas au cours du temps ⁸	53
Figure 32. Structures du métronidazole, du delamanide et du prétonamide	55
Figure 33. Bioactivation du prétonamide chez la bactérie	56
Figure 34. Structure de la bédaquiline	57
Figure 35. Action de la bédaquiline sur FOF1-ATP synthase ⁷⁷	58
Figure 36. Structure de la rifapentine	59
Figure 37. Structure du SQ109	61
Figure 38. Synthèse sur support solide des analogues de l'éthambutol ⁹³	61
Figure 39. Mécanisme d'action de SQ109 ⁹⁴	62
Figure 40. Structure de PBTZ169	62
Figure 41. Structure du sutézolide	63
Figure 42. Structure du Delpazolide	64
Figure 43. Structure du telacebec	65
Figure 44. Mécanisme d'action du telacebec ¹⁰⁸	66
Figure 45. Structure de l'auranofine	66

Figure 46. Structure de SPR720.....	67
Figure 47. Docking de SPR720 dans la Gyrase B mycobacterienne ¹¹³	68
Figure 48. Structure de TBI-223.....	69
Figure 49. Structure de la clofazimine et du Tb166.....	70
Figure 50. Structure de GSK656 dérivé du 3-aminométhylbenzoxaborole (droite).....	71
Figure 51. Structure de BTZ-043.....	72
Figure 52. Structure de OPC-167832.....	73
Figure 53. Structure de TBA-7371.....	74
Figure 54. Structure du MRX-I et du linézolide.....	75
Figure 55. Structure de TBAJ-587 et TBAJ-876.....	76
Figure 56. Structure du sanfetrinem.....	77
Figure 57. Structure de GSK-286.....	78
Figure 58. Structure de Lee1810 et de la spectinomycine.....	78
Figure 59. Structure du TB47.....	80
Figure 60. Structure du CPZEN-45.....	81
Figure 61. Structure de Smart-420.....	82
Figure 62. Structure de TAM16.....	83
Figure 63. Structure du composé dérivé du benzoxadiazole.....	83
Figure 64. Structure de GSK-693.....	84
Figure 65. Structures de NID-304 et NID-349.....	85
Figure 66. Structure du TCA1.....	86
Figure 67. Structure du bortézomib.....	87
Figure 68. Docking du bortezomib dans ClpP1P2 de M.tb ¹⁵¹	88
Figure 69. Structures de SQ641 (gauche) et de la capuramycine (droit).....	88
Figure 70. Structure de l'amino-urée 8918.....	91
Figure 71. Structure de BRD4592.....	92
Figure 72. Structure du sulfolane.....	92
Figure 73; Structure de IMB-YH-8.....	93
Figure 74. Structure de la simvastatine.....	94
Figure 75. Structures de HC101A, HC102A et HC103A.....	95
Figure 76. Structure des inhibiteurs de IMPDH décrits dans la littérature ¹⁷³	97
Figure 77. Structure du fragment identifié, de la molécule améliorée et de sa cocrystallisation dans IMPDH ¹⁷³	98
Figure 78. Pipeline des vaccins en essais cliniques ¹⁷⁸	99

Liste des abréviations

ACP : Acyl Carrier Protein

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion.

ADN : Acide desoxyribo nuclefique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Adénosine MonoPhosphate

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BAAR : Bacille Acido-Alcool-Résistante

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BTZ : benzothiazole

ClpP1P2 : protéases caséinolytiques mycobactériennes P1 et P2

CMI : concentration moyen inhibitrice

D-galf : D-galactofuranosyle

D-araf : D-arabinofuranosyle

DIV : Disque InterVertébral

DPA : DécaPrénylphosphoryl Arabinose

DSENO : Dose Sans Effet Nocif Observé

ETH : Ethionamide

EthA : Ethinoamide Activator

EthR : Ethionamide repressor

FAS I : Fatty Acid Synthase I

FAS II : Fatty Acid Synthase II

FGD1 : glucose-6-phosphate déshydrogénase

HAD : Hydroxyacyl-ACP Déshydratase

INH : Isoniazide

KasA/B : Ketoacyl-ACP Synthases A et B

LeurS : Leucyl-tRNA Synthétase

LHD : Laboratory of Host Defenses

LZD : Linézolide

M.tb : Mycobatérium tuberculosis

MabA : Mycolic acide biosynthase A

MAGP : mycolyl-arabinogalactan-peptidoglycan

MAPc : Mycolic acid - Arabinogalactan-Peptidoglycan complex

MDR : Mutli Drug Resistantes

MenA : Ménaquinone A

MenG : Ménaquinone G

NADH : Nicotinamide Adénine Dinuclefotide

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinuclefotide Phosphate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : Acide Para-Aminosalicylique

Pks13 : polyketide synthase 13

Pnca : Pyridine nucleotide cycle A

PZA : Pyrazinamide

PTH : Pprothionamide

QcrB : Ubiquinol-cytochrome C réductase

RIF : Rifampicine

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

TrxR : Thiorédoxine Réductase

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

XDR : Extensively Drug Resistantes

Introduction

Histoire de la tuberculose

La tuberculose est une vieille pathologie, on a retrouvé des traces de cette maladie sur des momies datant de 4000 ans avant J.C. Dans la Grèce antique la maladie est connue sous le terme de « phtisis », qui dérive du mot grec dépérir¹.

On estime son apparition vers 8000 ans avant J.C., au même moment que le début de l'agriculture et la sédentarisation des populations. On pense qu'il est nécessaire d'avoir une population comprise entre 180 et 440 personnes pour un développement pérenne de la pathologie². La maladie était sûrement sporadique et d'une importance mineure dans les premiers temps de son histoire, et ce pendant des millénaires. L'épidémie s'est lentement propagée à travers le monde avec les mouvements de population et la colonisation de sites distants³. C'est au début des années 1600 que la véritable épidémie débute. L'incidence ne fait alors qu'augmenter pendant plus de 200 ans. Entre 1851 et 1910, en Angleterre, 4 millions de personnes décèdent de la tuberculose, soit plus d'un tiers des personnes de 15 à 34 ans et la moitié des personnes de 20 à 24 ans, la maladie est alors nommée la voleuse de jeunesse⁴ et est largement crainte par les populations. Elle se retrouve largement représentée dans de nombreux supports comme le tableau de R. Cooper présenté dans la Figure 1 .



Figure 1. Représentation d'une jeune femme atteint de tuberculose. R. Cooper 1912⁵

Le bacille, *Mycobactèrium tuberculosis* (*M.tb*) responsable de la pathologie est identifié en 1882 par Robert Koch, à une époque où la théorie des germes n'est pas encore acceptée par la communauté scientifique. À cette époque le monde est dépourvu d'arme capable de traiter efficacement la maladie, et le sanatorium est alors la seule solution, bien qu'en réalité très peu efficace.

Le tournant de la lutte contre la tuberculose arrive en 1944 lorsque qu'est réalisée la première injection de streptomycine sur une patiente souffrant d'un stade avancé de tuberculose ce qui conduit à son total rétablissement en 5 mois. Dans les années 1950 les antibiotiques offrent alors une réelle avancée dans la lutte contre la tuberculose (Figure 2).

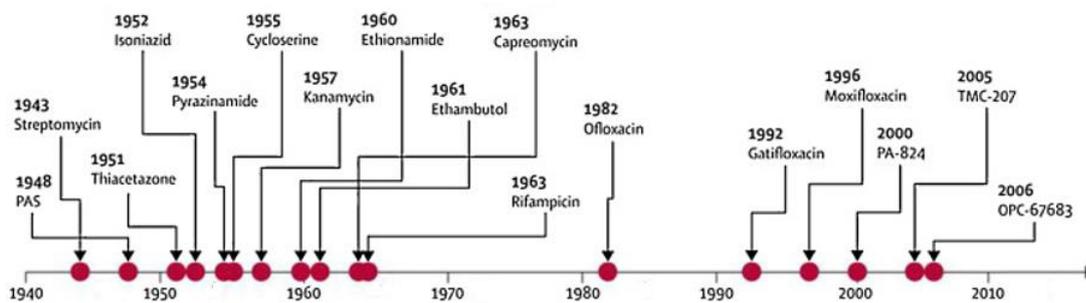


Figure 2. Evolutions des découvertes de molécules anti-tuberculose⁶.

À l'heure actuelle la tuberculose est toujours présente à travers le monde et l'émergence de résistances en fait une réelle menace pour des populations qui n'envisagent plus cette pathologie comme une maladie dangereuse. Pourtant en 1993 l'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare la tuberculose comme « urgence mondiale ». En effet une recrudescence de la tuberculose apparaît depuis les années 1990⁷.

Epidémiologie de la tuberculose

La tuberculose est, encore à l'heure actuelle, un des problèmes de santé publique les plus importants, et ce à travers le monde. Le Global Tuberculosis Report publié en 2017 par l'OMS fait état de 1,3 millions de décès attribuables à la tuberculose durant l'année 2016. À ce chiffre se rajoute les 374 000 morts dans le cadre d'une co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la tuberculose. Durant l'année 2016, 6,3 millions de nouveaux cas furent identifiés, ce qui correspond à 61% de l'incidence qui s'élève à 10,4 millions de personnes.

Ces chiffres font que la tuberculose se place comme la maladie infectieuse la plus mortelle à travers le monde, dépassant le VIH depuis 2014.

La répartition géographique de cette infection n'est pas homogène, la moitié des cas (47%) proviennent d'Inde, de Chine et de Russie. Une grande partie de l'infection se situe également en Afrique subsaharienne.

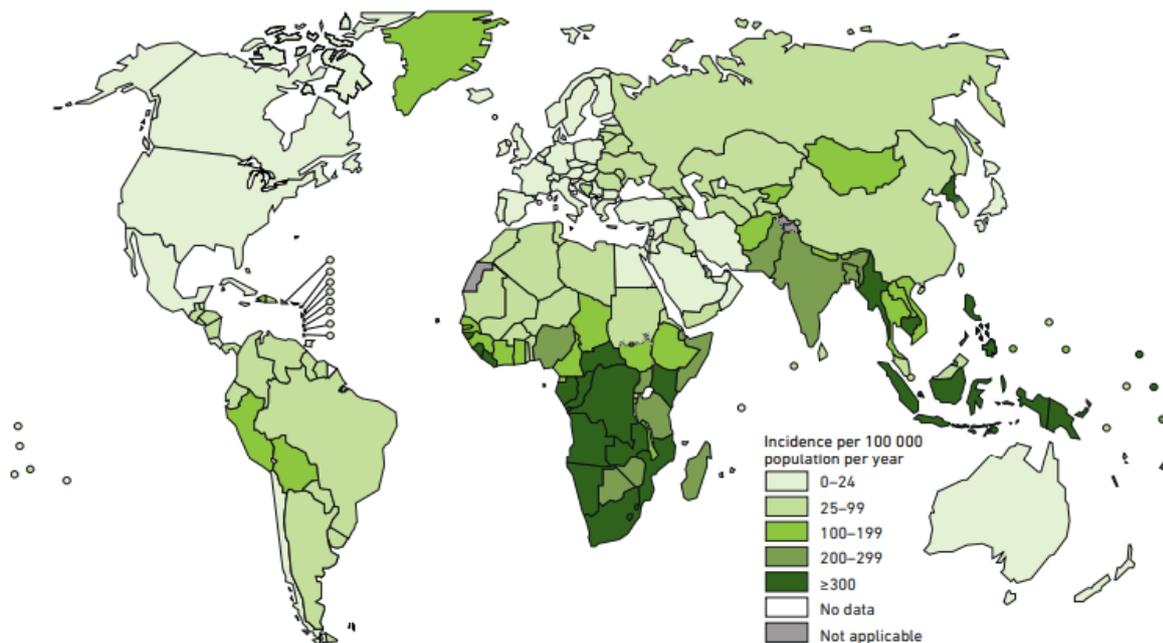


Figure 3. Répartition de l'incidence de la tuberculose à travers le monde en 2017⁸

Environ un tiers de la population mondiale est porteuse de la tuberculose latente, cela représente approximativement 2 milliards de personnes. Cela signifie qu'ils sont porteurs du bacille, leur système immunitaire contient la maladie et aucun symptôme n'est présent.

Les facteurs de risque à l'heure actuelle sont principalement d'origine sociale et comportementale mais également génétique ou bien encore liés à une infection par le VIH. Il existe un lien très fort entre les conditions de vie et la tuberculose. L'immense majorité des cas intervient dans des pays en voie de développement. La malnutrition est également un très fort facteur de risque ainsi que l'âge. Les personnes âgées sont plus atteintes que la population générale. Enfin la co-infection *M.tb*-VIH est un réel problème, chaque pathologie rendant l'autre plus dangereuse. L'effet des deux entraîne une diminution rapide du système immunitaire, ce qui augmente le risque de décès par la tuberculose.

Classification.

Il existe environ 150 espèces au sein du genre mycobacterium, seul genre de la famille Mycobactriacae⁹. La plus emblématique des mycobactéries étant *Mycobacterium tuberculosis* car il s'agit du pathogène responsable de la tuberculose chez l'homme. Ce n'est cependant pas le seul pathogène de ce genre, *M. leprae*, qui cause la lèpre, et *M. ulcerans*, responsable de l'ulcère de Buruli, sont également des pathogènes. D'autres espèces sont également bien connues comme *M. bovis* ou encore *M. smegmatis* puisque largement étudiées en laboratoire.

Tableau 1. Phylogénie de *M. tuberculosis*

Règne	Bacteria
Embranchement	Actinobacteria
Ordre	Actinomycetales
Sous ordre	Corynebacterineae
Famille	Mycobacteriaceae
Genre	Mycobacterium

Dans de rares cas la tuberculose peut être déclenchée par d'autres pathogènes que *M.tb* dont, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. microti*, *M. orygis* et *M. mungi*¹⁰.

Le genre mycobacterium regroupe des bacilles droits ou incurvés, immobiles. Ces bacilles sont acido-alcool-résistants (BAAR), leurs parois présentent des acides mycoliques qui, comme nous le verrons, sont des acides gras spécifiques comprenant entre 60 et 90 atomes de carbone. Enfin leurs génomes ont un pourcentage de guanine-cytosine compris entre 62 et 70%.

Les mycobactéries ne sont ni des Gram positives ni des Gram négatives, en effet elles possèdent des caractéristiques des deux familles, et ne réagissent pas au test de Gram à cause de leurs acido-alcool-résistances.

Leur coloration passe par la coloration de Ziehl-Neelsen. Ce test permet de mettre en évidence les BAAR. Elle passe par l'utilisation de la fuchsine à chaud, pour colorer les bactéries, ensuite il y a une étape de décoloration par trempage des lames dans une solution d'acide puis d'alcool, toutes les bactéries non BAAR se décolorent. Enfin on utilise du bleu de méthylène qui va colorer les autres organismes présents dans le milieu¹¹.

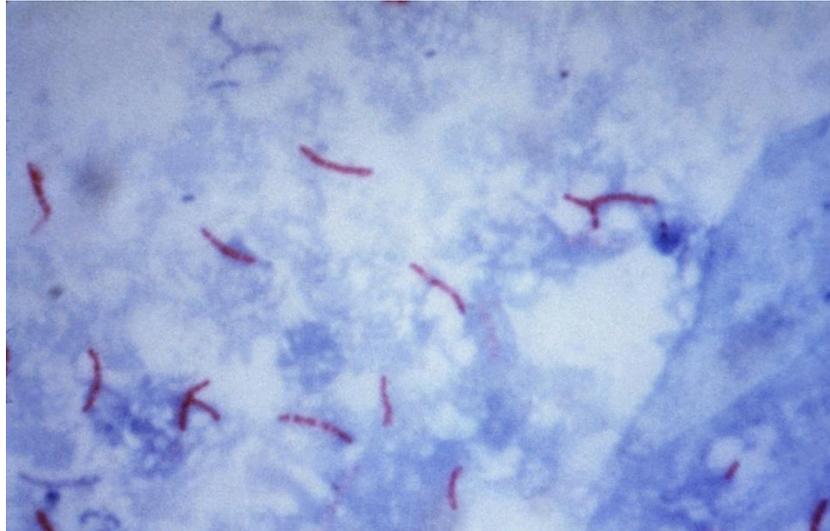


Figure 4. Coloration de bacille de *M. tuberculosis* par la coloration de Ziehl-Neelsen¹²

La paroi cellulaire

Une des principales caractéristiques de *M. tuberculosis* est sa paroi, qui est spécifique du genre mycobacterium. C'est grâce à cette paroi que la bactérie va pouvoir survivre et se répliquer dans les cellules hôtes, et ce malgré un environnement extrêmement hostile. La bactérie va pouvoir survivre dans les macrophages, ce qui représente un milieu d'une extrême violence puisque destiné à tuer tout organisme phagocyté. Elle agit comme un mur quasi infranchissable, et aussi comme principal facteur de virulence¹³. Cette paroi est également un des plus gros défis lors du développement de composés antituberculeux¹⁴.

La paroi des mycobactéries est particulière dans le monde du vivant, elle est extrêmement riche en lipide, ceux-ci représentent plus de 60% de la masse de la paroi bactérienne¹⁵. L'enveloppe est constituée de trois parties majeures. 1 : La membrane cytoplasmique qui est un ensemble de lipides qui forme une bicouche dans laquelle viennent s'insérer diverses protéines, structure classiquement retrouvée chez toutes les bactéries. 2 : un complexe d'acides mycoliques, d'arabinogalactanes et de peptidoglycane (mAGP), et 3 : une capsule riche en polysaccharides¹⁶ (Figure 5)

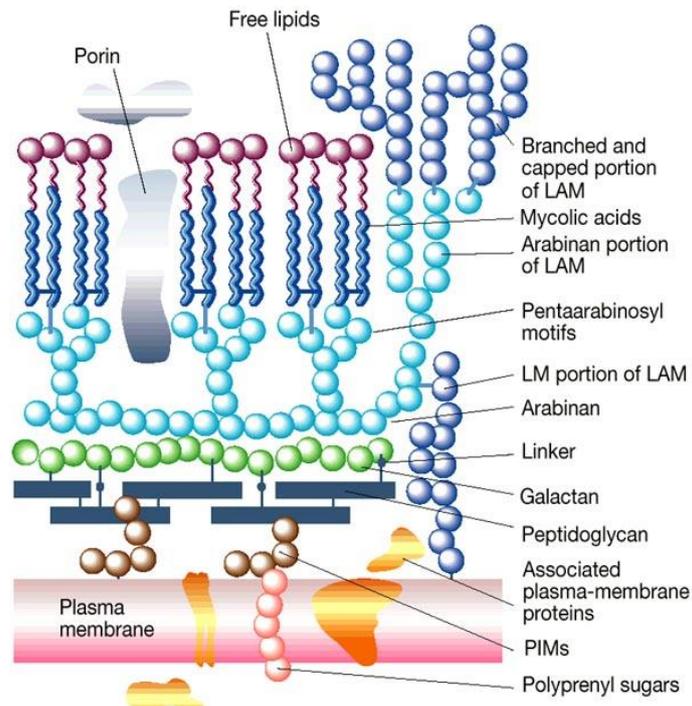


Figure 5. Structure de l'enveloppe mycobactérienne¹⁷

La membrane plasmique, ou membrane interne, est une structure classique, une bicouche lipidique, qui se retrouve dans tout le monde vivant. Elle possède des protéines, assurant l'échange des ions et autres molécules entre l'intérieur et l'extérieur de la bactérie.

La partie intermédiaire, constituée du complexe mAGP, est particulière au sein du monde vivant. Elle fut caractérisée entre les années 1950 et 1975 comme une matrice insoluble constituée d'un assemblage de peptidoglycane lié à de l'arabinogalactane et estérifiée à la partie distale avec un acide mycolique¹⁸.

Le complexe Mycolic acid - Arabinogalactan-Peptidoglycan complex (MAPc)

Il s'agit d'une macromolécule essentielle de la paroi bactérienne, formée d'acides mycoliques, d'arabinogalactanes et de peptidoglycane liés de manière covalente formant une énorme molécule entourant entièrement la cellule bactérienne.

Peptidoglycane

Les peptidoglycane sont retrouvés dans d'autres bactéries que les mycobactéries, il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'un composant essentiel à *M. tuberculosis*. Il s'agit d'un polymère d'oligosaccharides formé à partir d'unités disaccharides de N-acétyl-glucosamine et d'acides N-glycolyl-muramiques, reliés entre elles par des liaisons osidiques, réticulées par de petits peptides¹⁹. (Figure 6)

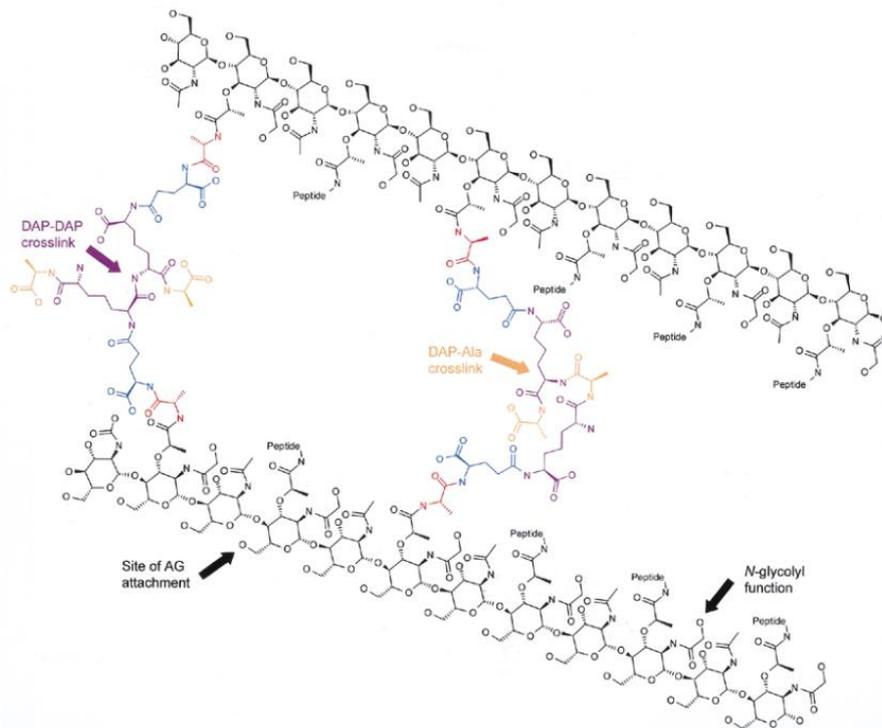


Figure 6. Structure des peptidoglycane¹⁶

Arabinogalactane

Le polysaccharide majeur du squelette pariétal mycobactérien est un hétéropolysaccharide. L'arabinogalactane, est constitué de résidu D-arabinofuranosyle (D-araf) et D-galactofuranosyle (D-Galf). L'arabinogalactane et le peptidoglycane sont reliés par un pont phosphodiester.

Acides mycoliques

Structure des acides mycoliques

Les acides mycoliques sont des acides gras spécifiques et essentiels au genre mycobactérium. Il s'agit d'homologues de longueurs variés, entre 60 et 90 atomes de carbone, produits par toutes les mycobactéries. Leur forme est caractéristique, ils ont une chaîne α -ramifiée et β -hydroxylée (Figure 7). Cette structure provient d'une condensation de type Claisen entre des acides gras classiques produits par le cycle FAS I (Fatty Acid Synthase I) et d'une chaîne méromycolique venant du cycle de biosynthèse FAS II (Fatty Acid Synthase II)²⁰, leur biosynthèse sera plus amplement détaillée dans la partie suivante.

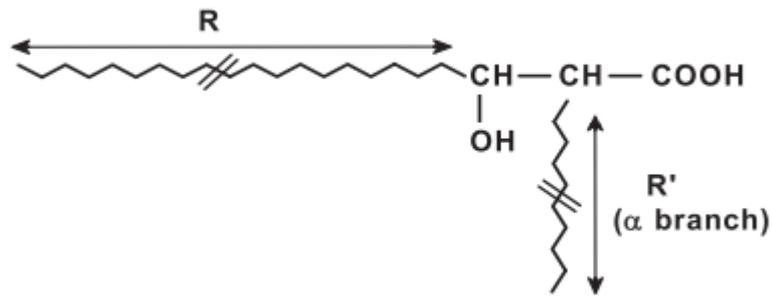


Figure 7. Structure générale et simplifiée des acides mycoliques²¹

La chaîne bêta, appelée chaîne méromycolique, est la plus grande (représentée par R dans le schéma). C'est elle qui sera diversement substituée afin de produire les différents types d'acides mycoliques existants.

Il existe quatre types d'acides mycoliques. La forme la plus abondante est l'acide α -mycolique, avec deux cyclopropanes²². Il existe également trois formes moins fréquentes, les méthoxy-mycoliques fonctionnalisés par un groupement méthoxy, les céto-mycoliques fonctionnalisés par une cétone et les acides hydroxy-mycoliques fonctionnalisés par un groupement alcool²¹. (Figure 8)

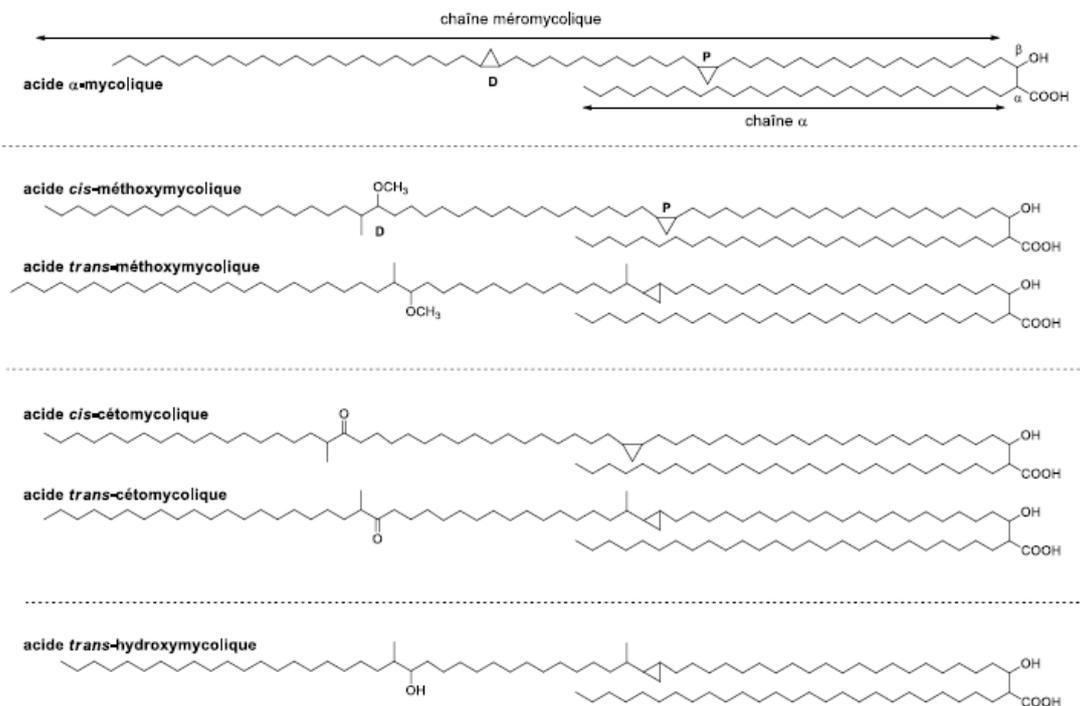


Figure 8. Liste des acides mycoliques existants²¹

Constituant majeur de la paroi bactérienne, aussi bien pour leur architecture que pour leur perméabilité, les acides mycoïques offrent à la bactérie sa spécificité au sein du monde vivant.

Biosynthèse des acides mycoïques (Figure 9).

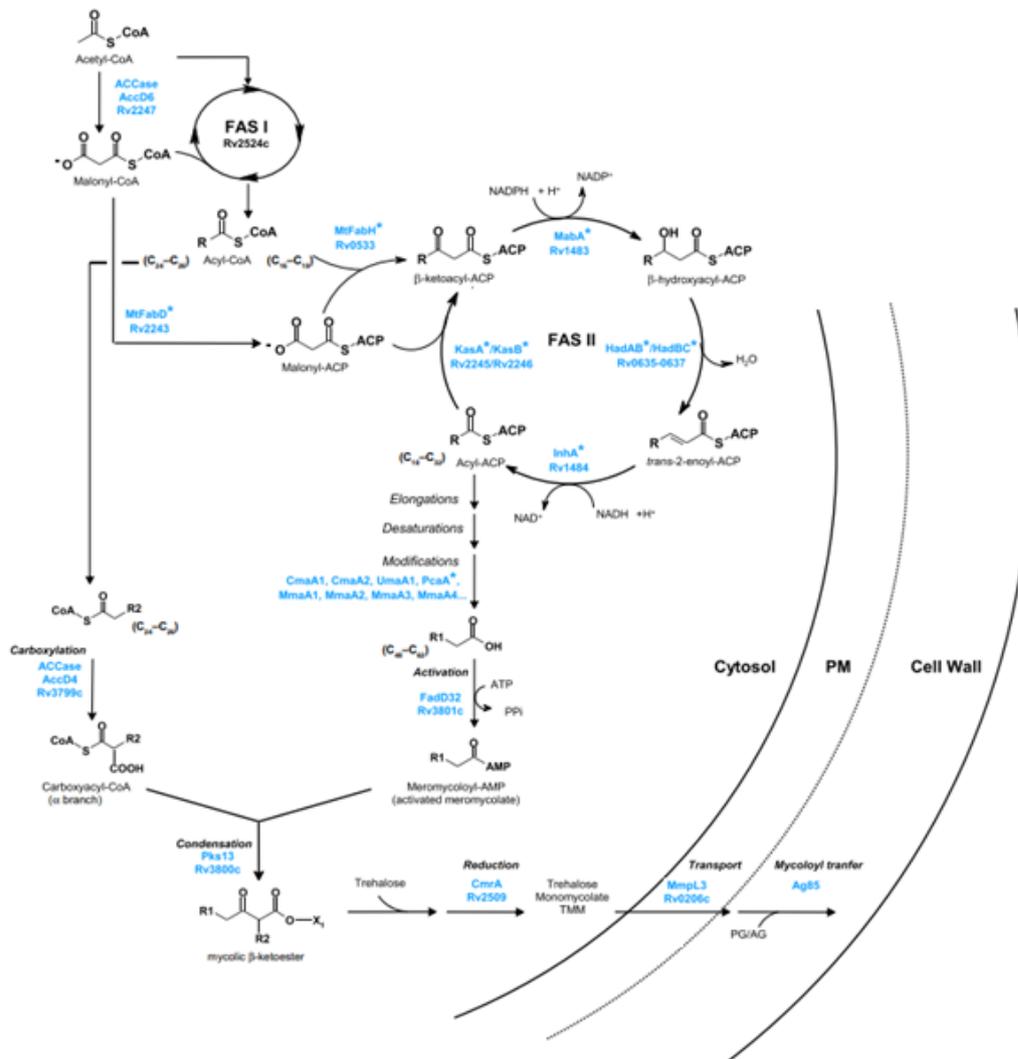


Figure 9. Biosynthèse des acides mycoïques et acheminement jusqu'à la paroi²¹

La biosynthèse des acides mycoïques s'articule autour de deux cycles de biosynthèse, les cycles FAS I et FAS II. Ces deux cycles présentent la même séquence réactionnelle, conduisant à l'ajout de deux atomes de carbone à chaque itération du cycle. Cette séquence est la suivante : condensation, réduction, déshydratation et de nouveau réduction.

Le cycle FAS I n'est pas spécifique des mycobactéries, il se retrouve chez les mammifères, les champignons et les autres bactéries. Ce cycle de biosynthèse s'articule autour d'une seule iso-enzyme multifonctionnelle, constituée d'une seule chaîne polypeptidique²³. C'est le cycle

qui va initier la synthèse des acides gras chez la bactérie, elle les forme à partir d'acétyl-CoA et de malonyl-CoA. Lors du passage dans ce cycle, les acides gras sont liés de manière covalente à la Coenzyme A, formant ainsi des acyl-Coenzymes A.

Le système FAS-I s'articule autour d'une seule enzyme multifonctionnelle, organisée autour d'une seule chaîne polypeptidique,²³ constituée de plusieurs domaines catalytiques. Il permet la synthèse *de novo* de deux types d'acides gras : les acyl-CoA C22-26 qui formeront la chaîne α et les acyl-CoA C16-20, précurseurs des chaînes méromycoliques²⁴.

Le cycle FAS II n'est pas capable de réaliser une synthèse *de novo* des acides gras, il prend en charge les acides gras provenant de FAS I. Ce cycle, FAS II, s'articule autour de quatre enzymes distinctes que sont KasA/KasB (Ketoacyl-ACP Synthases A et B), MabA (Mycolic acid biosynthase A), HAD (Hydroxyacyl-ACP Déshydratase) et InhA (Nommée ainsi à cause de l'abréviation de l'isoniazide, un inhibiteur de InhA, qui est INH, cette abréviation venant elle-même de isonicotinyl hydrazine qui est un autre nom de l'isoniazide).

Contrairement au cycle FAS I les acides gras pris en charge par FAS II sont liés à l'ACP (Acyl Carrier Protein). Il s'agit d'une protéine largement représentée dans le monde du vivant.

Kas A/B catalyse une réaction de condensation de Claisen, c'est cette réaction qui initie le cycle, et la synthèse d'acides gras à très longues chaînes. Elles sont codées par deux gènes kasA (Rv2245) et kasB (Rv2246) qui sont présents sur le même opéron. Les deux enzymes ont 67% d'identité. Il semble que KasA initie la synthèse alors que KasB se charge de l'élongation pour des acides gras de plus grandes tailles. Les deux enzymes fonctionnent indépendamment²⁴.

MabA est l'enzyme responsable de la seconde étape du cycle FAS II. Elle est codée par le gène maba, présent sur le même opéron que inha. Son rôle est de catalyser la réduction NADPH-dépendante des dérivés 3-cétoacyles-ACP en 3-hydroxyacyles-ACP, il s'agit d'une protéine essentielle à la survie de la bactérie²⁵. Le fond de la poche de fixation du substrat de MabA contient de nombreux acides aminés hydrophobes (tryptophane 145, isoleucine 147, isoleucine 198, phénylalanine 205) il s'agit là d'une spécificité de MabA par rapport aux autres KAR (β -ketoacyl-ACP réductase) connues à ce jour. Le site de fixation du substrat est une zone dynamique, des études structurelles de cette protéine ont décrit le mouvement

entre une forme ouverte «active» qualifiée de Holo (avec NADP) et d'une forme apo «inactif» fermée (sans NADP)²⁶.

Had catalyse la déshydratation des résidus 3-hydroxyacyles-ACP et trans-2-énoyl-ACP. L'enzyme se présente sous forme d'un hétéromère, il existe trois monomères différents, HadA, HadB et HadC. HadB va former un hétéromère avec HadA ou HadC pour former soit HadAB, soit HadBC²⁷. Comme pour Kas, les deux formes interviennent à des moments différents de l'élongation des acides gras. HadAB agit dès les premières étapes d'élongation alors que HAdBC agit lors des dernières étapes.

La dernière enzyme du cycle est InhA est une énoyl-réductase NADH dépendante (NADH : Nicotinamide Adénine Dinucleotide). Elle se présente parfois sous forme dimérique mais plus souvent tétramérique. Elle fut découverte en 1994.

Chaque itération du cycle apporte deux carbones supplémentaires au cétoacyl-ACP. En répétant cette opération la bactérie produit des acides gras à très longues chaînes qui sont appelés des méroacides, et qui sont la base du bras méromycolique des acides mycoliques.

L'acide méromycolique va être activé par FadD32, une acide gras ligase essentielle pour la croissance des mycobactéries. Elle est encodée par le cluster fadD32-pks13-accD4²⁸. Elle va former une liaison entre acide méromycolique et l'adénosine monophosphate (AMP), c'est une étape clef pour la formation des acides mycoliques²⁹.

La dernière étape lors de la formation des acides mycoliques est la condensation entre la chaîne méromycolique et la chaîne alpha, cette étape est contrôlée par l'enzyme Pks13 (polyketide synthase 13) qui est une acyl-transférase codée par le cluster fadD32-pks13-accD4, tout comme fadD32. La réaction est une condensation de Claisen.

Suite à la réaction, il se forme un acide mycolique toujours lié à l'ACP. Il y a alors des étapes de maturation et de positionnement des acides gras dans la membrane avant que les acides mycoliques soient parfaitement fonctionnels.

L'infection

La primo-infection tuberculeuse est le plus souvent asymptomatique, ou bien provoque des symptômes non spécifiques en général discrets, comme une fièvre ou une légère asthénie.

Dans de rares cas la primo infection va évoluer vers une tuberculose active, mais dans la majorité des cas la tuberculose va devenir latente pendant de nombreuses années avant de se réactiver profitant d'un contexte favorable (SIDA, malnutrition, âge avancé ou encore stress)³⁰.

La primo infection survient après l'ingestion par voie respiratoire de l'agent infectieux *M.tb*. Celui-ci est transporté dans des micro-gouttelettes en suspension dans l'air qui se forment lors d'une toux, d'un chant ou encore d'autres manœuvres respiratoires forcées effectuées par des personnes atteintes de la tuberculose pulmonaire active. Ces gouttelettes, contenant quelques bactéries, peuvent rester dans l'air pendant plusieurs heures après leur production. Lors de leur ingestion par voie respiratoire elles viennent se placer au niveau des alvéoles pulmonaires.

L'infection peut rester sous forme latente toute la vie de l'individu, mais dans certain cas, entre 5 et 10%, il se produit une réactivation de l'infection, c'est ce qu'on appelle la tuberculose active. C'est sous cette forme que la tuberculose est contagieuse.

Biologie de l'infection

L'infection par *M. tuberculosis* peut se résumer en trois étapes :

- La prise en charge du pathogène par les macrophages,
- La réponse immunitaire adaptative et la formation concomitante des granulomes,
- La réactivation de l'infection (Phase non obligatoire).

Lors de la primo infection et de l'ingestion des micro-gouttelettes infectées la réponse immunitaire innée qui se met en place. La première étape est la prise en charge des pathogènes par les macrophages alvéolaires ce qui induit une phase pro-inflammatoire qui conduit au recrutement de cellules mononucléaires provenant des vaisseaux sanguins environnants. Ces cellules ainsi recrutées sont les constituants des futurs granulomes.

La réponse immunitaire innée ne suffisant souvent pas, cela va déclencher une réponse immunitaire adaptative. Les cellules présentatrices d'antigènes vont migrer vers les ganglions lymphatiques. Cela va déclencher la prolifération clonale de cellules T CD4, T CD8, lymphocytes B.

L'accumulation des cellules sur le site de l'infection autour des macrophages infectés va former peu à peu les granulomes tuberculeux, des structures qui consistent en un noyau de macrophages infectés entourés par des macrophages mousseux et d'autres phagocytes mononucléaires, le tout entouré d'un manteau de lymphocytes associés à des structures fibreuses de collagène. Cela rend le tout imperméable, et les bactéries présentes dans ces structures sont en anaérobiose, ce qui les fait rentrer dans un stade latent³¹.

Diagnostique de la Tuberculose pulmonaire

Aspect clinique

Il existe plusieurs types d'infections due à *M.tb*. Dans la majorité des cas il s'agit d'une infection pulmonaire, c'est la forme classique, elle se présente dans environ trois cas sur quatre. Il s'agit d'une forme contagieuse. Les signes cliniques comprennent une altération de l'état général avec une asthénie, amaigrissement et anorexie.

Les signes cliniques respiratoires mettant sur la piste d'une tuberculose pulmonaire sont :

- Toux de plus en plus fréquente au cours des semaines, et ne cédant pas aux traitements symptomatiques,
- Hémoptysies (rejet de sang par la bouche provenant des voies aériennes) dans 10 % des cas,
- Dyspnée dans les cas avancés,
- Une douleur thoracique est rarement présente,
- L'examen clinique du thorax est négatif, ce qui va en contradiction avec les signes cliniques et radiologiques.

La tuberculose pulmonaire est suffisamment grave pour que le diagnostic soit évoqué pour toutes toux ne cédant pas aux traitements symptomatiques et s'aggravant dans le temps sur une période de trois semaines ou plus.

Analyse

Le diagnostic se fait par détection directe des bactéries, cela se fait le plus souvent par analyse des crachats au microscope pour chercher des BAAR mis en évidence par coloration de Ziehl-Neelsen. La culture cellulaire est une méthode plus efficace, mais plus longue, 3 à 8

semaines sur gel, et deux semaines en phase liquide. Cette technique permet de réaliser un antibiogramme pour rechercher d'éventuelles résistances.

Il existe également depuis quelques années l'automate Xpert *M.TB/RIF*, il est recommandé par l'OMS depuis 2010 pour le diagnostic des formes pulmonaires chez l'adulte et depuis 2013 pour les tuberculoses chez les enfants³². Il est très efficace, rapide, et permet de détecter d'éventuelles résistances à la rifampicine, en détectant une mutation dans le gène *rpoB*.

Le test immunologique

Il s'agit d'un test classique de détection de la tuberculose, mais il ne suffit pas pour réaliser le diagnostic.

Les différents types de tuberculoses

Tuberculose extra pulmonaire et milliaire

La bactérie peut se développer dans d'autres organes et déclencher une tuberculose dite « extra-pulmonaire ». Il en existe de toutes sortes, elles peuvent être associées ou non à une forme pulmonaire. Elles peuvent être ganglionnaires, osseuses, neuroméningées, urogénitales ou digestives. Elles sont en général non contagieuses quand non associées à une tuberculose pulmonaire, mais il existe des exceptions comme la tuberculose laryngée qui est hautement contagieuse.

Tuberculose miliaire

C'est une infection généralisée, qui se diffuse par voie hématogène suite à l'érosion d'une liaison tuberculeuse dans un vaisseau sanguin³³, et qui se présente sous la forme de multiples granulomes. Cette forme apparaît classiquement peu de temps après une primo infection, ou bien lors d'un stade avancé de tuberculose pulmonaire. Des facteurs de risque existent, comme l'alcoolisme, la cirrhose, ou encore un cancer.

Tuberculose ganglionnaire

C'est la forme de tuberculose extra pulmonaire la plus fréquente, elle s'attaque généralement aux ganglions cervicaux, et ce de manière unilatérale. Dans le cas contraire, non cervicale et/ou adénopathies multiples, il s'agit de formes plus graves, généralement associées à une localisation pleuropulmonaire. Ces formes sont décrites, en général, lors d'un sida.

Tuberculose osseuse

La localisation la plus fréquente est la spondylodiscite tuberculeuse, aussi connue sous le nom de mal de Pott. Elle se caractérise par l'atteinte du disque intervertébral (DIV) et des deux vertèbres adjacentes. C'est une maladie grave, de par l'atteinte neurologique qui peut être importante et définitive³⁴. En l'absence d'une autre atteinte tuberculeuse, c'est l'analyse microbiologique de la biopsie osseuse qui fait office de diagnostic.

Tuberculose pleurésie et péricardite

L'infection de la plèvre et du péricarde se font le plus souvent par suffusion, c'est-à-dire par passage des liquides biologiques à travers les membranes. Cette forme de la pathologie survient dans les semaines ou mois après la primo infection.

Tuberculose neuroméningée

Comme toutes les méningites, cette forme tuberculeuse est très grave, et met en jeu le pronostic vital du patient. Son évolution est lente, sur quelques semaines, et progressive avec un début non spécifique, marqué par des fièvres, une anorexie, des vomissements mais également des signes comportementaux comme une irritabilité ou encore à l'inverse une apathie. C'est seulement plus tardivement qu'apparaissent les signes neurologiques : convulsion, paralysie, coma.

Tuberculose urogénitale

La tuberculose rénale peut apparaître en concomitance avec toutes les formes de tuberculose, on trouve d'ailleurs une localisation pulmonaire concomitante qui peut être asymptomatique. Au niveau des symptômes, elle apparaît comme une cystite. Elle peut entraîner des lésions génitales.

Tuberculose digestive

Cette forme de tuberculose apparaît suite à la déglutition de sécrétions contaminées par des bacilles tuberculeux. Le tube digestif peut être atteint dans son intégralité, de la bouche jusqu'à l'anus. Elle se présente sous forme d'ulcération ou bien de masses d'allure tumorale. Les complications de cette pathologie sont graves : hémorragie, perforation, fistulation et des troubles sévères de malabsorption.

La tuberculose digestive peut également se présenter sous forme d'une hépatite granulomateuse, habituellement asymptomatique.

La vaccination

Le BCG

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) est le vaccin le plus couramment utilisé contre la tuberculose. Entre 1905 et 1918, Calmette et Guérin ont mené des recherches sur les mécanismes de l'infection tuberculeuse. Ils ont démontré que de petites doses de bacilles d'animaux infectés et affaiblis pouvaient être utilisées comme vaccin protecteur contre la tuberculose chez les bovins et diverses espèces de singe. Alors, ils ont ensuite cultivé le bacille et ont découvert que la culture successive affaiblissait le bacille. Le vaccin fut finalement développé en 1921³⁵ en utilisant une souche atténuée de *M. bovis*.

Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, l'injection est faite par voie intradermique. Il sert à protéger les enfants des formes agressives de la tuberculose : la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire. Il n'a que peu d'action au niveau de la protection des adultes. Il n'est plus obligatoire pour les enfants depuis 2007 en France, avec pour exception la Guyane et Mayotte où la vaccination en période néonatale est maintenue. Son utilisation reste largement recommandée, sauf en cas d'infection par le VIH, qui contre indique la prise de ce vaccin, par risque de pathogénicité, la bactérie étant capable d'induire une infection si le système immunitaire est défaillant.

Aujourd'hui le vaccin se révèle être moins efficace qu'à ses débuts, c'est pourquoi une équipe de chercheurs de l'institut Pasteur de Lille étudie les souches originelles qui avaient été conservées au musée Pasteur dans l'espoir de pouvoir soit les faire repousser soit de séquencer leur génome pour comprendre d'où peut venir cette baisse d'efficacité³⁶.

De nouveaux vaccins sont également en cours de développement.

Traitements de la tuberculose.

Traitement de première intention

Le traitement de première intention de la tuberculose dure 6 mois et se sépare en deux phases. La première, la phase initiale, qui dure deux mois est un cocktail constitué de quatre antibiotiques : l'éthionamide (ETH), la rifampicine (RIF), l'isoniazide (INH), et le pyrazinamide (PZA). Ce traitement est suivi par la seconde phase, la phase de continuation, qui est une association de deux antibiotiques l'INH et la RIF. La phase de continuation peut être maintenue plus longtemps si besoin. Cette phase peut s'étendre parfois jusqu'à deux ans.

Ce traitement présente des effets secondaires, qui seront détaillés dans la partie suivante, ce qui nuit à l'observance ; cela entraîne une efficacité partielle du traitement, qui n'est efficace que dans 83% des cas³².

La très longue durée du traitement et l'accumulation des effets secondaires rend l'observance d'autant plus compliquée. L'observance du traitement est une des variables les plus importantes, car comme dans toutes les stratégies antibiotiques la réussite du traitement est déterminée par la totale extermination de la souche bactérienne dans l'organisme. D'autant plus dans la tuberculose où la bactérie est présente à la fois sous forme active et sous forme latente. La rechute peut donc survenir après la fin d'un traitement mal suivi.

Les quatre antibiotiques de cette stratégie de première intention sont tous classés dans la liste modèle de l'OMS des médicaments essentiels puisqu'ils offrent un réel bénéfice dans le traitement de la tuberculose.³⁷

Il existe aussi des formulations contenant les quatre antibiotiques afin de faciliter la prise journalière comme Rifater³⁸.

L'isoniazide

L'isoniazide, ou acide isonicotinique hydrazide est un des composés antituberculeux de première intention, la première publication parlant de son effet contre la tuberculose date de 1952. Il dérive du nicotinamide, un analogue de la vitamine B3, une molécule découverte dans les années 1930, et qui est également un médicament encore utilisé aujourd'hui.

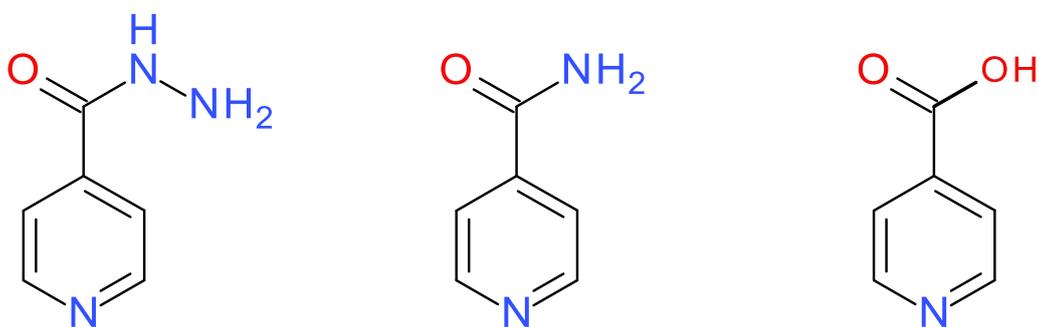


Figure 10. Structures du nicotinamide, de l'isoniazide et de la vitamine B3

L'avancée médicale fut tellement importante qu'il fut libéré sur le marché la même année³⁹.

Un des avantages de l'isoniazide, qui a accéléré sa diffusion, est sa facilité d'accès par voie

synthétique, avec un coût de production très bas au niveau industriel. De plus son action est extrêmement puissante avec une CMI de 0,15-0,44 μm^{40} .

L'isoniazide n'est actif que contre les mycobactéries (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*) et concentre son action sur les bactéries en phase de multiplication, il ne sera donc pas actif contre les formes latentes. L'isoniazide est une pro-drogue, il n'est pas actif par lui-même. Il va devoir être métabolisé par la bactérie pour gagner son activité.⁴⁰

La molécule rentre dans la cellule par diffusion passive grâce à des porines présentes au niveau de l'enveloppe bactérienne⁴¹. Une fois dans la cellule l'INH va être pris en charge en milieu aérobie par KatG, une enzyme bactérienne multifonctionnelle catalase-peroxidase., qui va activer INH par peroxydation ce qui va conduire à la formation d'espèces radicalaires très réactives^{40,42}. L'espèce ainsi formée va pouvoir réagir avec le NADH pour former l'adduit INH-NADH qui est responsable de l'inhibition d'InhA et donc de l'action antibactérienne en tant que telle. En effet l'inhibition d'InhA, qui est une des quatre enzymes du cycle FASII présentées précédemment, va entraîner une chute de la production des acides mycoliques et donc la mort de la bactérie.

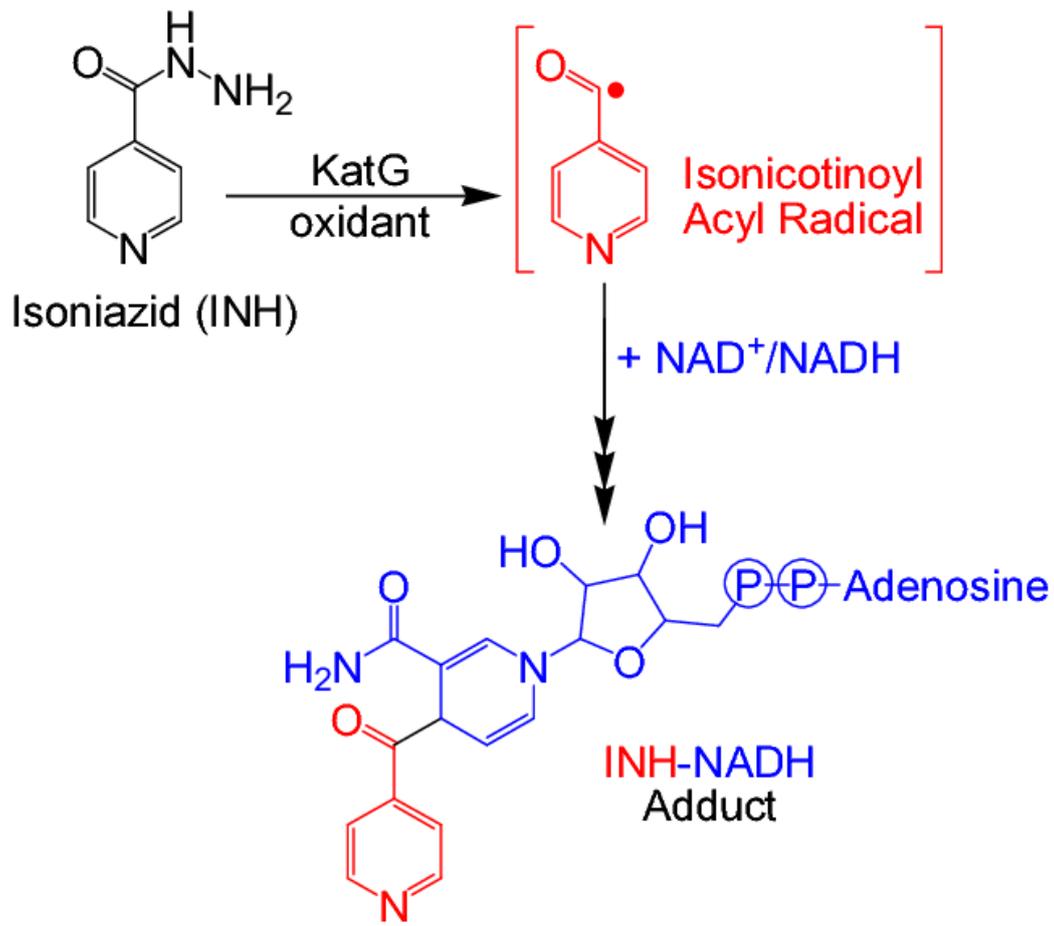


Figure 11. Bioactivation de l'isoniazide par KatG et formation de l'adduit INH-NADH actif contre *M. tuberculosis*⁴³

La posologie appliquée en France lors du traitement de la tuberculose est de 5 mg/kg/jour³⁰. Les effets indésirables les plus graves sont au niveau hépatique dus à la libération d'hydrazine lors de sa métabolisation au niveau hépatique. Cela se traduit le plus souvent par une simple élévation des transaminases mais qui peut aller jusqu'à l'hépatite cytolytique dans 1% des cas. Il y a également des effets secondaires neurologiques tels que des neuropathies périphériques dans 2% des cas. Il y a également des effets secondaires plus rares comme des convulsions, des insomnies ou encore l'apparition de psychoses.

La rifampicine

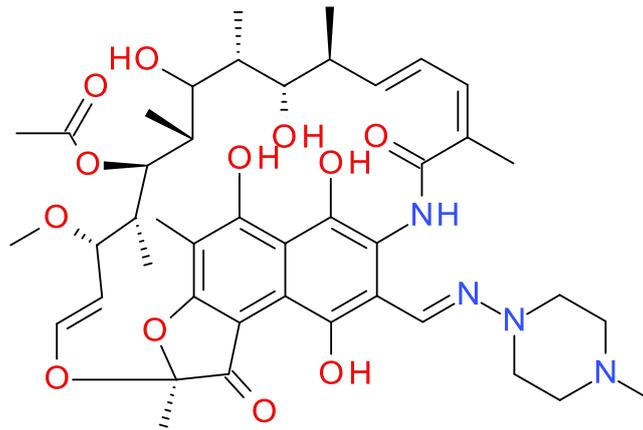


Figure 12. Structure de la rifampicine

La rifampicine, de la famille des rifamycines, est un antibiotique largement utilisé. Il s'agit d'un macrocycle à 24 chaînons, s'articulant autour d'un noyau naphthalène. Elle fut obtenue pour la première fois en 1966 par hémisynthèse à partir de la rifamycine qui est produite par *Amycolatopsis rifamycinica* anciennement nommée *Amycolatopsis mediterranei*.⁴⁴

La rifampicine est un des antituberculeux les plus importants, il fut introduit sur le marché en 1972⁴⁵. Extrêmement efficace contre *M.tb*, l'activité antibactérienne de la rifampicine est rapide et a permis d'écourter le traitement de 18 à 6 mois.^{46,47}

La rifampicine est bactéricide aux doses prescrites et ce dans toutes les voies d'administration (*per os*, IV). De plus elle est active sur les bactéries en phase de multiplication et les bacilles intracellulaires en phase quiescente. La rifampicine est également active sur *Mycobacterium leprae* et *Mycobacterium bovis*. Son action est si importante pour la réussite du traitement, qu'une des raisons principales de l'échec du traitement et l'issue fatale de la maladie, est la résistance à la rifampicine⁴⁸.

La rifampicine se lie de façon covalente à la sous-unité bêta, codée par le gène *rpoB*, de l'ARN polymérase. Cette liaison inhibe l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien et la formation de l'ensemble des ARN messagers, des ARN de transfert et des ARN ribosomiaux. La rifampicine a peu d'action sur l'ARN polymérase humaine.

La posologie est de 10mg/kg/jour pour le traitement d'un adulte³⁰. Les effets indésirables les plus fréquents sont la coloration orangée des sécrétions (urine, salive, crachat, larme...) mais aussi des effets indésirables digestifs comme des nausées, des douleurs abdominales. On

note aussi des rushes cutanés ou encore de sévères réactions immunologiques, elles sont rares mais peuvent être très graves (thrombocytopénie, anémie hémolytique...)⁴⁹.

Le point le plus important lors de la prise de rifampicine est la surveillance des effets inducteurs enzymatiques. En effet la rifampicine s'est révélée être un puissant inducteur des cytochromes P450, ce qui conduit à un nombre élevé d'interactions médicamenteuses. Plusieurs dizaines de médicaments voient leur concentration plasmatique diminuer significativement lors d'une co-administration avec la rifampicine comme le Vérapamil, la simvastatine ou encore les benzodiazépines en général.⁵⁰

Le pyrazinamide

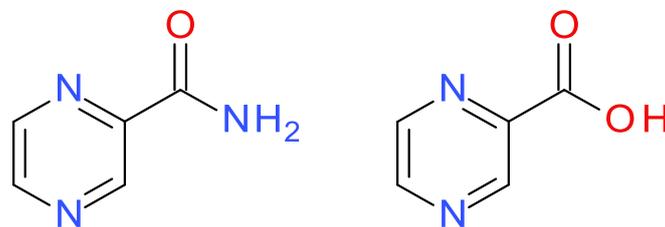


Figure 13. Structures du pyrazinamide et de l'acide pyrazinoïque

Le pyrazinamide est un analogue du nicotinamide (comme l'isoniazide précédemment présenté). Il fut synthétisé en 1936 mais son action antituberculeuse ne fut identifiée qu'en 1952^{51,52}. Pendant longtemps ce médicament ne fut utilisé qu'en seconde intention dans le cadre de la lutte contre la tuberculose car hépatotoxique à haute dose. Ce n'est qu'à la fin des années 1970 qu'il fut introduit en première ligne suite à la découverte de son effet en combinaison avec l'INH qui permet de diminuer les doses en dessous de 30 mg/kg/jour et d'éviter ces effets indésirables^{49,53}.

Il s'agit d'un antibiotique très important de par son efficacité sur les bacilles semi-dormants résidents dans un milieu acide⁵⁴. Son action a permis de réduire considérablement les temps de traitement en agissant de manière synergique avec la rifampicine.

Bien que le mécanisme d'action du pyrazinamide reste incertain, on sait qu'il s'agit d'un pro-médicament. Il doit être métabolisé en acide pyrazinoïque afin d'être actif dans la bactérie⁵¹. Il rentre dans la bactérie par diffusion passive mais aussi possiblement par transporteur actif⁵⁵. Dans le cytoplasme il est hydrolysé en acide pyrazinoïque par Pnca (Pyridine

nucleotide cycle A)⁵⁶. Ensuite plusieurs mécanismes sont décrits pour expliquer son action anti bactérienne.

Il pourrait s'agir d'une acidification du cytoplasme bactérien. Dans la cellule le pH est maintenu à 7 par la bactérie⁵⁷, à ce pH l'acide pyrazinoïque se déprotone ($pK_a = 2,9$). Il est alors pris en charge par les pompes d'efflux. À l'extérieur de la cellule il se reprotone partiellement. Il va alors pouvoir rentrer à nouveau par diffusion passive dans la cellule bactérienne pour y relarguer des protons. Ce processus se répétant, le pH de la bactérie va chuter ce qui va entraîner sa mort.

Une autre hypothèse propose une accumulation du PZA au niveau intracellulaire, ce qui conduirait à perturber l'équilibre oxidoréductif de la cellule, ou encore à perturber le potentiel de membrane. Il pourrait également s'agir en parallèle d'une inhibition de la production des acides gras par FAS I⁵⁸

L'effet indésirable le plus sérieux est l'hépatite cytolytique, mais il n'est pas certain que ce soit dû uniquement au PZA puisqu'il est toujours administré en combinaison. On peut également noter des effets articulaires, cutanés ou encore digestifs.

L'éthambutol

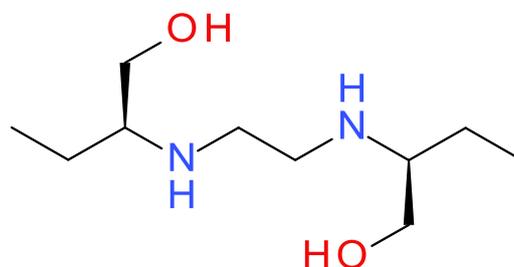


Figure 14. Structure de l'éthambutole

L'éthambutol est un antibiotique spécifique des mycobactéries, il est efficace contre les mycobactéries humaines et bovines et sur quelques formes atypiques. Le composé fut découvert en 1961.⁵⁹ Son action passe par l'inhibition de la formation de l'arabinogalactane chez la bactérie qui est un des constituants de la paroi bactérienne⁶⁰. Sa cible est une arabinosyl transférase, nommée EmbB qui est responsable de la polymérisation des arabinogalactanes.⁶¹ Il est très important car il potentialise l'effet des autres antituberculeux ce qui prévient l'apparition de souches multirésistantes.

Le composé est bactériostatique, particulièrement sur les bacilles extracellulaires.

La stéréochimie est très importante pour l'efficacité de ce composé, en effet la forme dextro (S,S) est la plus active, 12 fois plus active que la forme méso (R,S)⁶².

La majorité des résistances à l'éthambutol viennent de mutation du gène embb qui code pour l'arabinosyl transférase sur laquelle agit l'etambutol.

La dose chez l'adulte est de 15 à 20 mg/kg/jour. La diffusion est bonne et rapide. L'EMB est globalement bien toléré, mais certains effets secondaires justifient l'arrêt de son utilisation notamment la névrite optique rétrobulbaire qui peut apparaître entre 40 et 360 jours après le début du traitement. Les symptômes sont une dyschromatopsie, suivie d'une baisse de l'acuité visuelle jusqu'à pouvoir atteindre la cécité irréversible. Cet effet secondaire est amplifié par l'utilisation concertée d'Etambutol et d'isoniazide⁴⁹.

Traitement de seconde intention

Bien que globalement efficace, le traitement de première intention n'est pas suffisant pour lutter contre la tuberculose, surtout avec l'apparition de plus en plus fréquente de souche résistante à cette quadrithérapie. C'est pour cela qu'il existe depuis longtemps des traitements de seconde intention.

Il est à noter que si ces médicaments sont relégués en seconde intention c'est l'immense majorité du temps dû à leur plus faible efficacité, leur plus grande toxicité, le nombre plus fréquent d'effets indésirables. Ils peuvent aussi être plus coûteux, moins faciles d'utilisation, surtout les injectables. L'OMS classe en quatre groupes les antituberculeux de seconde intention (Tableau 2. Classification des antituberculeux Tableau 2).

Il y a deux grandes catégories de souches résistantes, les Mutli Drug Résistantes (MDR) qui sont résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine et les Extensively Drug Résistantes (XDR) qui en plus de cela sont également résistantes à au moins une fluoroquinolone et au moins un des trois médicaments de deuxième intention injectables (amikacine, capréomycine ou kanamycine).

Tableau 2. Classification des antituberculeux

Groupe II : antituberculeux injectables	Streptomycine kanamycine amikacine capréomycine
Groupe III : fluoroquinolones	lévofloxacine moxifloxacine gatifloxacine ofloxacine
Groupe IV : antituberculeux bactériostatiques oraux	éthionamide prothionamide cyclosérine térizidone acide para-aminosalicylique (PAS) sodium para-aminosalicylate (PAS-Na)
Groupe V : Antituberculeux dont les données d'efficacité et/ou de tolérance à long terme dans le traitement de la TB-MR sont limitées.	Bédaquiline Delamanide Linézolide Clofazimine Amoxicilline/ acide clavulanique Imipenem/cilastatine Méropenem Isoniazide à forte dose Thioacétazone Clarithromycine

Antituberculeux groupe II

Ce groupe possède quatre antibiotiques, tous injectables. Ces composés sont l'amikacine, la streptomycine A et la kanamycine qui sont trois aminosides, et la capréomycine, qui est un glycopéptide.

Aminosides

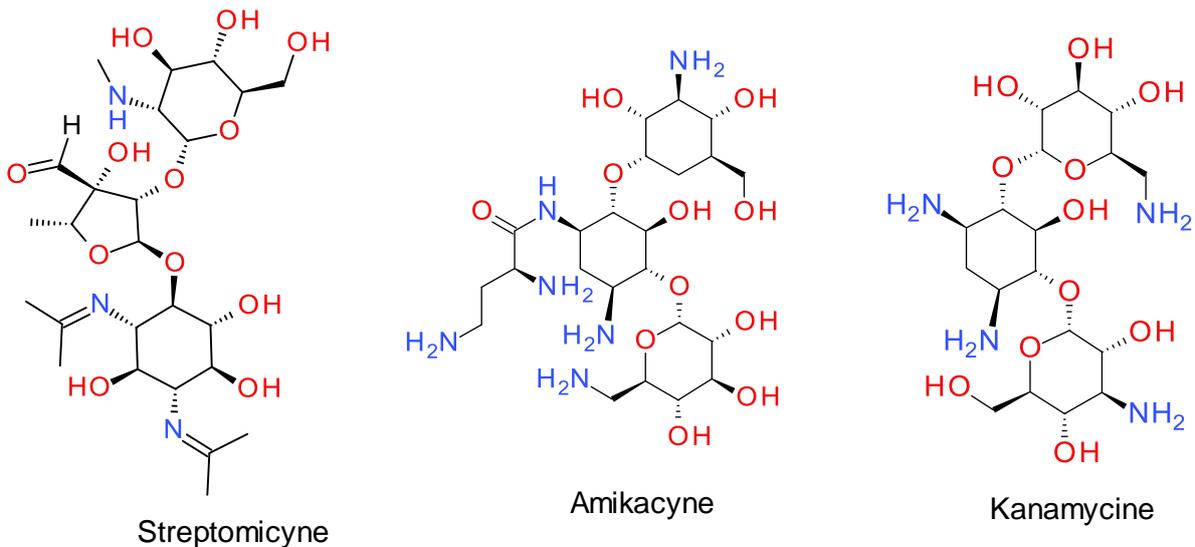


Figure 15. Structure de l'amikacine

Ce groupe de médicaments comporte la streptomycine, l'amikacine et la kanamycine.

Durant son utilisation, il faut surveiller les fonctions auditives et rénales à cause de ses effets secondaires.

Antibiotique du groupe III : Les fluoroquinolones

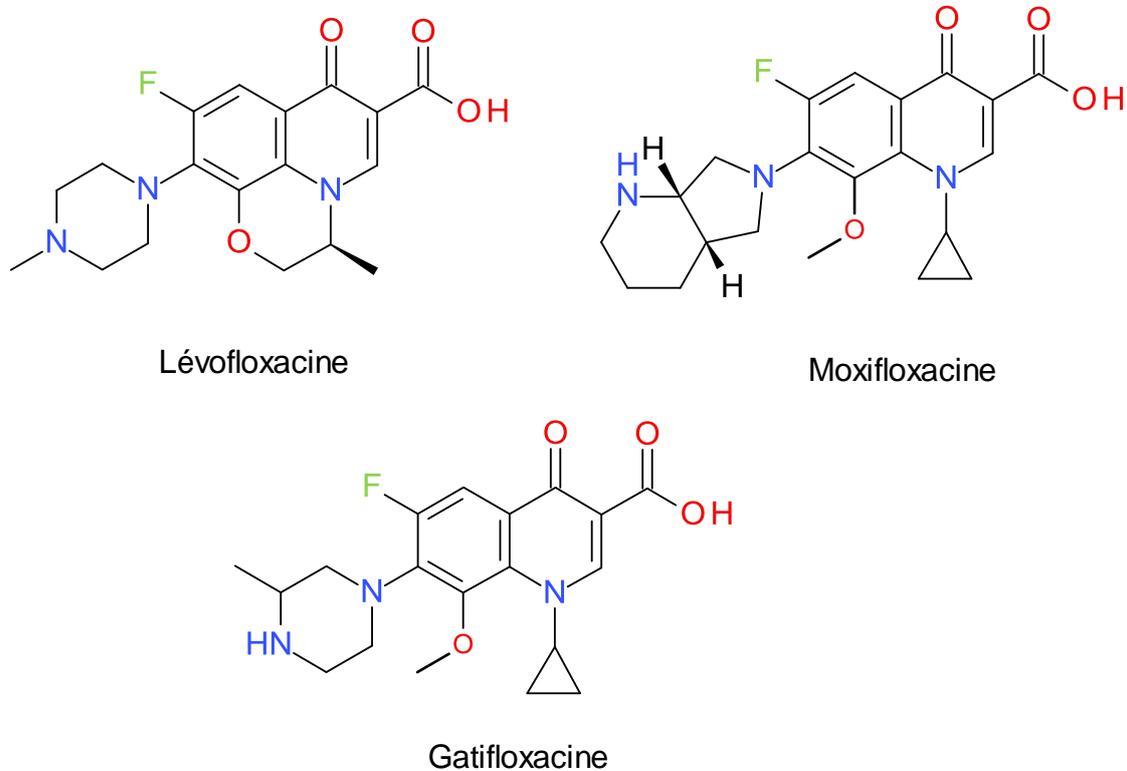


Figure 17. Structures de la lévofloxacin, moxifloxacin et gatifloxacin

Il s'agit du groupe III des agents antituberculeux, ce sont des molécules largement utilisées en seconde intention dans le cadre de la lutte contre la tuberculose.

Ces agents sont dérivés de l'acide nalidixique, lui-même dérivé de la chloroquine.

Chez *M. TB* les fluoroquinolones ne ciblent que l'ADN-gyrase. En effet, ces médicaments sont aussi utilisés lors du traitement d'autres infections, et classiquement elles ciblent l'ADN gyrase et/ou la topoisomérase IV. Cependant *M.tb* est dépourvu de topoisomérase IV, ce qui fait de l'ADN-gyrase leur seule cible possible. *In fine* la synthèse de l'ADN bactérien est stoppée ce qui entraîne l'effet antibiotique.

Les fluoroquinolones pénètrent dans la bactérie par un phénomène de diffusion passive, et ce malgré la très faible perméabilité de la paroi de *M.tb*. Cette famille d'agents antibiotiques possède une forte action bactéricide sur *M.tb*, les moxifloxacines et la gatifloxacin ont une activité bactéricide comparable à celle de l'INH.

Les effets secondaires des fluoroquinolones sont faibles au long court. On remarque cependant des soucis digestifs avec des nausées et vomissements mais aussi une photosensibilisation dans certains cas.

Groupe IV : les bactériostatiques oraux

L'acide para-aminosalicylique (PAS)

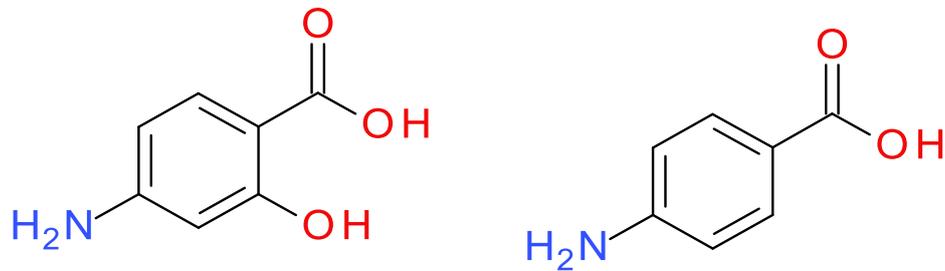


Figure 18. Structures de l'acide para-aminosalicylique et de l'acide para-aminobenzoïque

L'acide para-aminosalicylique (acide 4-amino-2-hydroxybenzoïque), est une molécule qui n'est plus largement utilisée de nos jours. Il fut introduit sur le marché en 1946 comme traitement de seconde intention. Il était utilisé plus précocement comme traitement de 1^{ère} intention, mais l'arrivée sur le marché de produits plus actifs et moins toxiques a permis sa relégation en produit de seconde intention⁶³. Aujourd'hui il est utilisé comme traitement des tuberculoses MDR .

Bien que son utilisation dure depuis plus de 60 ans, le mécanisme d'action exact reste encore à élucider. En 2013 il a été montré qu'il s'agissait d'une prodrogue qui interagit avec la dihydrofolate réductase, qui est impliquée dans la biosynthèse des folates chez la bactérie.

Son effet proviendrait de son analogie structurale avec l'acide para-aminobenzoïque, qui est un précurseur essentiel dans la biosynthèse des folates. C'est grâce à cette analogie structurale que le PAS va pouvoir être pris en charge par la dihydroptérate synthase, puis par la dihydrofolate synthase. Cela conduit à la production d'hydroxyle-dihydrofolate. Ce dernier va agir comme un anti-métabolite pour la bactérie, l'empêchant de former le tétrahydrofolate. (Figure 19)

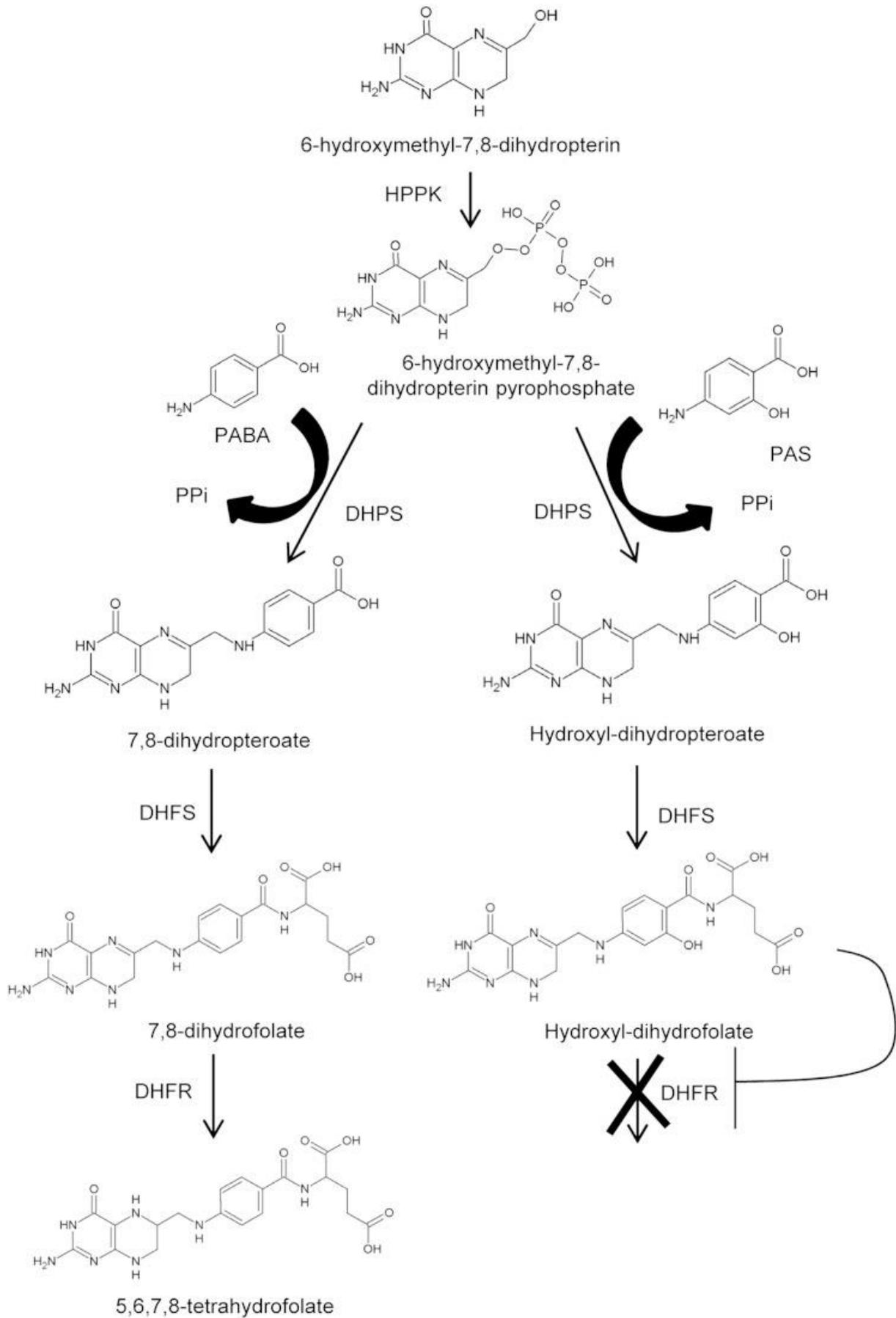


Figure 19. Mécanisme d'action de l'acide para-aminosalicylique⁶⁴

Il est prescrit dans le cas de MDR à très haute dose, puisque l'on prescrit 100mg/kg/jour en deux à trois prises, avec un maximum de 10g/jour³⁰. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs (30% des cas) notamment avec des dyspepsies, des vomissements, et des diarrhées. On note également des effets indésirables liés à une hypersensibilité cutanée, dans 10% des cas. Il existe aussi des effets plus rares comme des accidents hémolytiques, des troubles endocriniens au niveau de la thyroïde⁴⁹.

Ethionamide (ETH) et prothionamide (PTH)

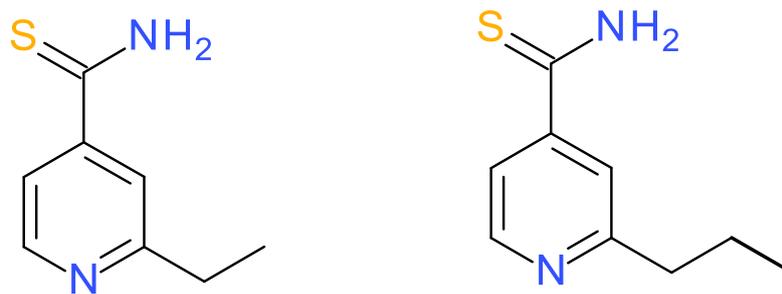


Figure 20. Structures de l'éthionamide et du prothionamide

Il s'agit de deux composés, très similaires, ne variant que d'un méthyle, utilisés en seconde intention dans le cadre du traitement de la tuberculose, malgré leurs bonnes valeurs de CMI (1,5 – 3 μ M).

ETH et PTH sont deux prodrogues, ils ciblent après bioactivation l'enzyme InhA, qui est une des quatre enzymes du cycle FASII présentées précédemment. Leur bioactivation se réalise grâce à EthA (Ethionamide Activator) qui va venir former un complexe ETH-NADH et PTH-NADH. C'est sous cette forme que le produit va être actif. L'ETH et le PTH pénètrent dans la cellule par diffusion passive.⁶⁵

Cette utilisation en seconde ligne se justifie par le grand nombre d'effets secondaires, comparativement à l'INH qui inhibe la même cible : InhA. La grande toxicité est hépatique⁶⁶ ce qui justifie l'arrêt du traitement. En plus on note des effets gastro-intestinaux très fréquents, voire systématiques. Ils sont également tératogènes, ce qui est très problématique au regard des durées de traitements qui peuvent souvent coïncider avec une grossesse.

Cyclosérine et térizidone

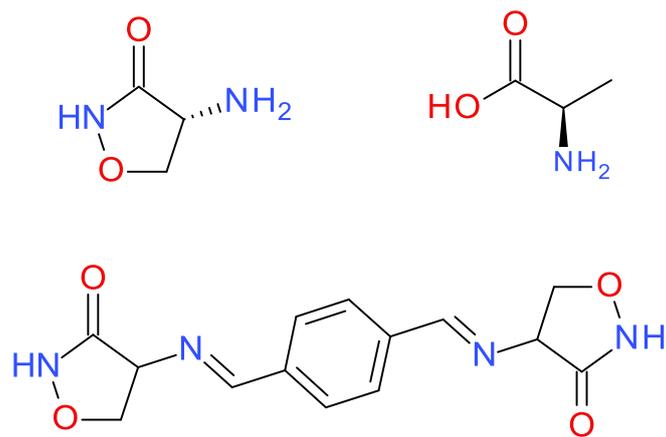


Figure 21. Structures de la cyclosérine, de la D-alanine et de la térizidone

La cyclosérine est un composé datant de 1952, extrait de *Streptomyces orchidaceus*⁶⁷. Il s'agit d'un analogue de la D-alanine. Il agit par compétition avec l'acide aminé, ce qui permet l'inhibition de la D-alanyl-D-alanine synthétase, alanine racémase et alanine perméase, qui sont toutes les trois présentes dans la synthèse du peptidoglycane, un composé essentiel pour la bactérie.

La posologie est de 10-15 mg/kg/jour chez l'adulte³⁰. Les effets secondaires se manifestent au niveau du système nerveux central provoquant des convulsions ou encore des troubles psychiatriques⁴⁹ ce qui justifie une évaluation psychiatrique avant le traitement.

Antibiotiques du groupe V

Thiacétazone et isoxyl

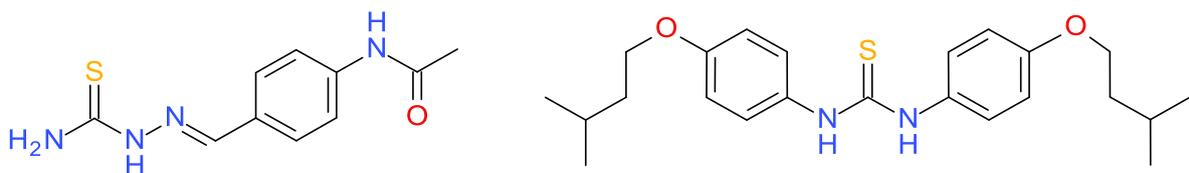


Figure 22. Structure de la thiacétazone et isoxyl

Isocyl et thiacétazone sont deux prodrogues, également activées par EthA mais qui, une fois activées, vont venir inhiber HadAB ou HadBC. Elles possèdent toutes les deux un motif thiourée, nécessaire à leur bioactivation^{68,69}.

L'inhibition de cette enzyme passe par la formation d'une liaison covalente, après avoir été S-oxydée les produits formés vont venir former un pont disulfure avec la cystéine 61 de l'enzyme. Cela va bloquer la synthèse des acides gras qui sont essentiels pour la bactérie.

Les effets secondaires sont gastro-intestinaux et hépatiques. Il y a aussi des effets hématologiques qui peuvent être graves lors d'une coinfection par le VIH.

Linézolide (LZD)

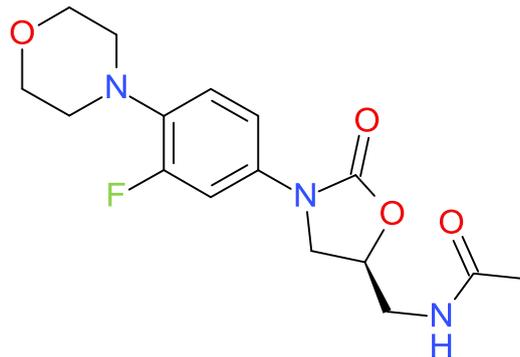


Figure 23; Structure du linézolide

Il s'agit d'un antibiotique de synthèse, de la famille des oxazolidinones, qui agit sur la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur le ribosome (partie 23S de la sous-unité 50S)⁷⁰. Cependant il est également capable de bloquer, de manière moins efficace, la synthèse protéique humaine ce qui entraîne de graves effets secondaires limitant son action au traitement des bactéries MDR-TB et XDR-TB. Ses effets secondaires apparaissent dans 75% des cas. Il peut s'agir de neuropathies périphériques ou optiques, d'anémies, d'acidoses lactiques et de troubles gastriques⁴⁹.

Clofazimine

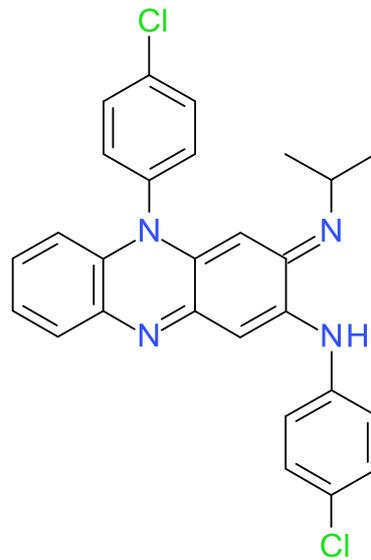


Figure 24. Structure de la Clofazimine

La clofazimine a été synthétisée en 1957⁷¹, et est utilisée mondialement dans le traitement de la lèpre⁷², mais peut également servir dans le cadre du traitement de la tuberculose. Il s'agit d'un bactériostatique. Son mécanisme d'action vis-à-vis de *M.tb* est encore incertain, il pourrait s'agir d'une action sur le cycle cellulaire d'oxydoréduction et de déstabilisation de la paroi bactérienne.

De nombreux effets secondaires limitent cette molécule au MDR-TB et XDR-TB. Il y a de fréquents troubles gastro-intestinaux, des effets cutanés et la décoloration de certains fluides produits par le corps.

Amoxicilline et acide clavulanique

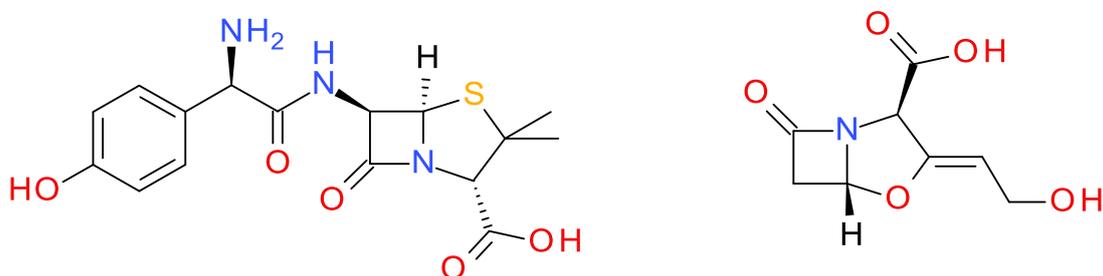


Figure 25. Structures de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique

L'amoxicilline est une aminopénicilline, elle agit donc sur les peptidoglycanes. Il s'agit d'un antibiotique largement utilisé dans de nombreuses pathologies bactériennes, gram+ et gram-. La résistance à cet antibiotique passe par la surexpression des bêta-lactamases,

enzymes capables de dégrader le cycle bêtalactame, nécessaire à l'activité. L'acide clavulanique est donc co-administré afin d'inhiber les bêtalactamases, et ce de manière covalente. Son utilisation est limitée dans le cadre du traitement de la tuberculose car son action contre la bactérie n'est pas très efficace.

Imipénem et méropénem

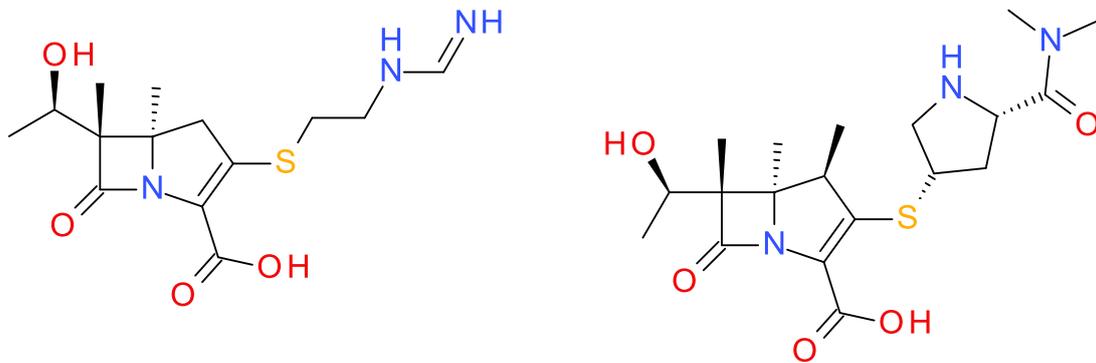


Figure 26. Structures de l'Imipénem et du méropénem

Il s'agit d'une bêtalactamine, de la classe des carbapénèmes⁷³. Ils peuvent aussi être administrés avec l'acide clavulanique. Ces deux antibiotiques ciblent la synthèse des peptidoglycanes, mais inhibent aussi la L,D transpeptidase Ldt_{MT2}. Ces deux antibiotiques sont intéressants car sont actifs sur les bactéries résistantes⁷⁴.

Clarithromycine

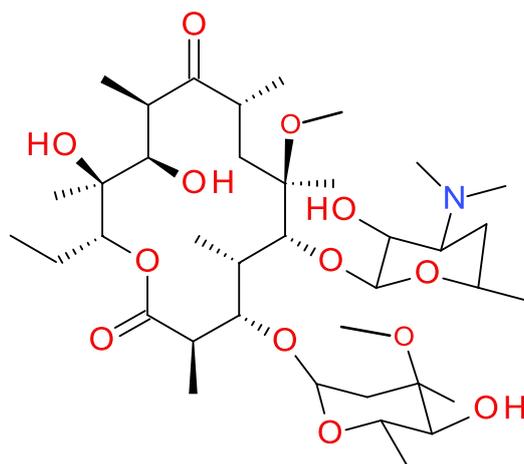


Figure 27. Structure de la Clarithromycine

La clarithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides, elle agit par liaison à la sous-unité ribosomale 50S ce qui bloque la synthèse des protéines bactériennes⁷⁵. Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A. Il y a beaucoup d'effets secondaires

notamment gastro-intestinaux, hépatiques, ainsi qu'un allongement du QT pouvant provoquer des torsades de pointes.

Bédaquiline

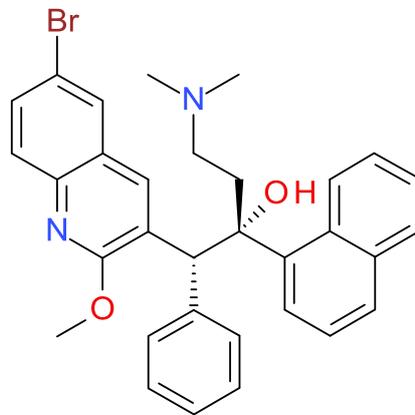


Figure 28. Structure de la bédaquiline

La bédaquiline, aussi connue sous le nom de TMC 207, fut acceptée par la FDA le 28 décembre 2012, 41 ans après la rifampicine en 1971⁷⁶.

Le mécanisme d'action est innovant, il passe par l'inhibition de l'ATP synthase, en se liant à la partie c de la sous-unité F_1F_0 -ATP-synthase ce qui empêche la rotation et le transfert de proton, qui est nécessaire au bon fonctionnement de l'enzyme⁷⁷.

Elle est bactéricide sur les bactéries répliquatives et dormantes, ce qui est un gros avantage dans la prise en charge de la tuberculose.⁷⁸

La bédaquiline n'est pas dénuée de toxicité, et des cas de morts non expliquées et d'allongement du QT ont été rapportés⁷⁹. De plus elle conduit à des effets secondaires moins graves tels que des nausées et vomissements, des arthralgies et des céphalées. À noter également l'élévation des transaminases qui peut être problématique dans certains cas.

Le composé dispose actuellement d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)³², et son profil sera complété dans la partie sur les composés en phase clinique.

Délamanide

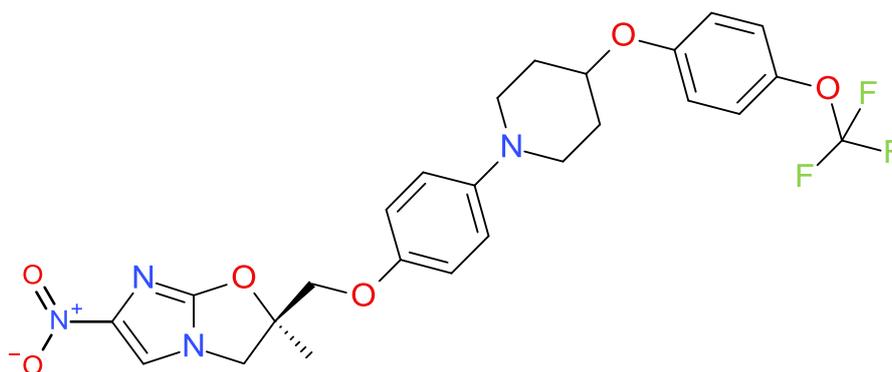


Figure 29. Structure du délamanide

Le délamanide est un nitro-dihydro-imidazoxazole, qui est une famille de plus en plus étudiée dans le cadre du traitement de la tuberculose. Il a obtenu une ATU en 2014 dans le cadre du traitement de la tuberculose⁸⁰. Il s'agit d'une prodrogue, qui une fois métabolisée va agir sur la synthèse des acides mycoliques, constituant majeur de la paroi bactérienne. Cette molécule est bioactivée par la Ddn, une nitroréductase bactérienne dépendante de la déazaflavine. Ce composé sera traité plus en détail dans la partie portant sur des essais cliniques.

Résistances aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un problème qui est aussi vieux que l'utilisation de ceux-ci. Elle fut caractérisée pour la tuberculose en 1947 avec la description de la résistance à la streptomycine, soit trois ans après sa première utilisation⁸¹. Il existe plusieurs stades de résistance. La tuberculose MDR-TB, pour Multi Drug Resistant TuBerculosis, est définie par la résistance à l'isoniazide et à la rifampicine. L'OMS a référencé 153 119 cas de tuberculoses MDR en 2016³². Les XDR-TB sont une forme de MDR-TB qui résistent également aux fluoroquinolones et au moins à une des trois molécules injectables (classe II, amikacine, capréomycine et kanamycine).

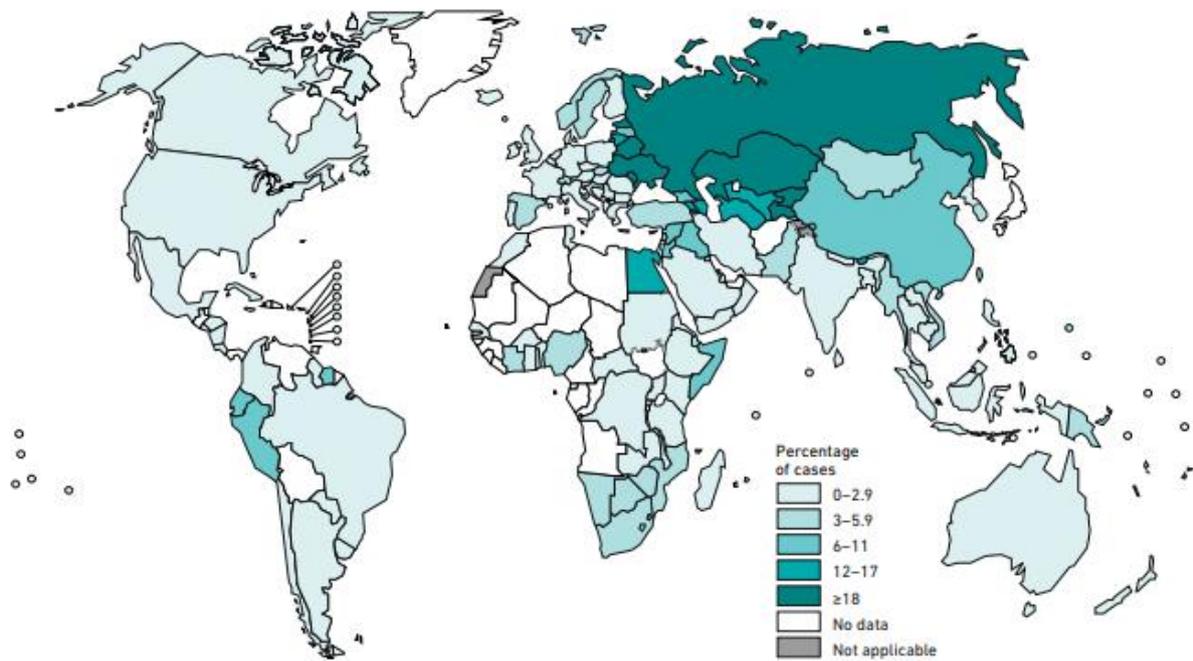


Figure 30. Carte représentant le pourcentage de bactérie MDR parmi les cas de tuberculoses reportées entre 2002 et 2018⁸.

L'apparition de résistances est intimement liée à l'utilisation d'antibiotiques, cette résistance apparaît le plus classiquement suite à un traitement non amené jusqu'au terme entraînant la multiplication des bactéries les plus à même de survivre à une antibiothérapie.

La résistance de *M.tb* lors d'un traitement antituberculeux vient des mutations spontanées et aléatoires de son génome. La fréquence de ces mutations est d'environ 10^{-6} à 10^{-8} , ce qui signifie qu'il y aura une mutation apportant de la résistance tous les millions à centaine de millions de bactéries⁸².

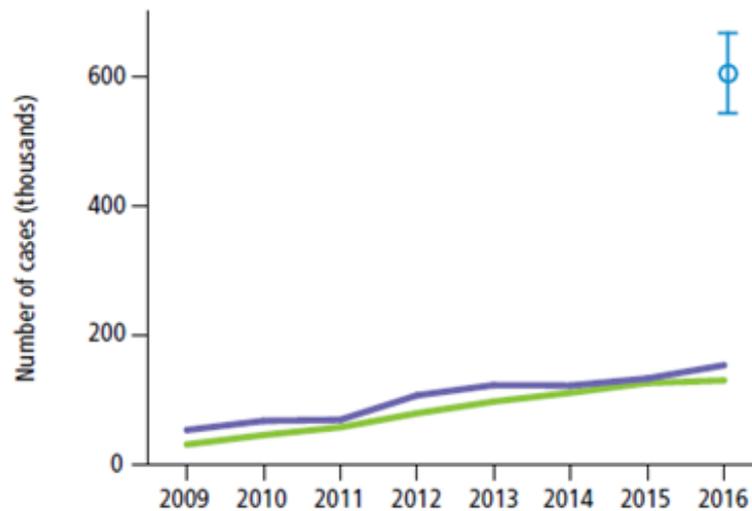


Figure 31. Graphique représentant le nombre de cas de tuberculoses résistantes en millier de cas au cours du temps⁸

La quantité de ces résistances augmente chaque année, passant d'environ 50 000 cas en 2009 à environ 150 000 en 2016 de cas identifiés. Le nombre de cas estimés est quant à lui d'environ 600 000 en 2016³².

Il s'agit d'un problème de santé publique de plus en plus important, et cette augmentation des résistances justifie un travail de recherche intensif afin de développer de nouveaux outils pour lutter contre ces souches résistantes.

Ces innovations font l'objet de cette thèse, elles seront présentées en deux parties, d'abord, les molécules faisant l'objet d'études cliniques et étant donc dans un stade avancé de développement. Et dans une seconde partie les composés en phase préclinique avec une étude par cible d'intérêt.

Composés en phase clinique

Les essais cliniques sont des études réalisées sur des humains afin de déterminer l'efficacité et la tolérance des nouveaux traitements, il s'agit des dernières études à réaliser avant l'attribution de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Ces études se séparent en trois phases.

Composés antituberculeux en phase III

La phase III est la dernière des phases, les composés présents dans ces études sont les plus à même d'atteindre le statut de médicament. Cette phase s'effectue sur un grand échantillon de malades, il cherche à déterminer l'efficacité du traitement en comparaison aux traitements existants. Deux des trois composés actuellement en phase III ont d'ores et déjà une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) ce qui permet leur utilisation en clinique, en attente de l'AMM.

Prétomanide (PA-824) et Delamanide (OPC-67683)

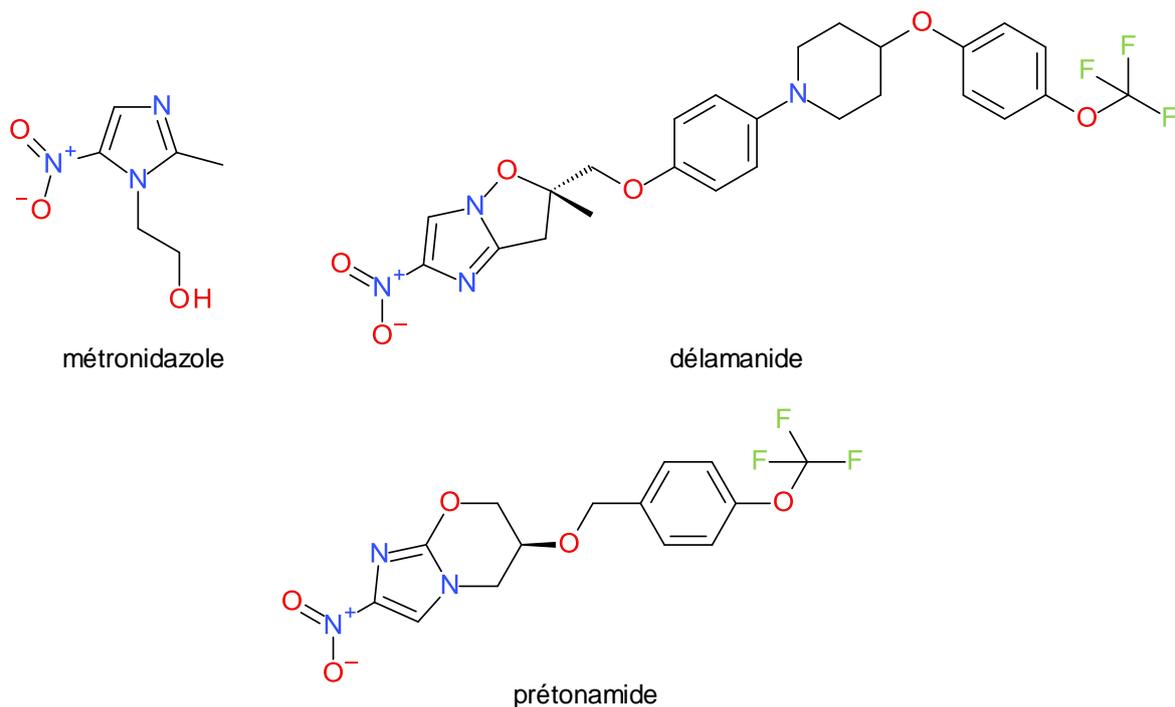


Figure 32. Structures du métronidazole, du delamanide et du prétonamide

Le prétomanide et le délamanide sont des nitroimidazolés, ayant un mécanisme d'action original. Il s'agit de dérivés du métronidazole⁸³.

Le prétomanide présente une CMI de 0,13 μM vis-à-vis de H_{37}Rv ⁸⁴. Le délamanide quant à lui a une CMI de 0,02–0,12 μM ⁸⁵.

Le prétomanide et le délamanide sont des prodrogues qui présentent une action sur deux voies métaboliques d'importance pour la bactérie : la chaîne respiratoire et la formation des acides mycoliques. Ils sont actifs à la fois sur les bactéries en répllication et en latence.

Comme toutes les prodrogues le composé n'est pas actif par lui-même, il nécessite une bioactivation dans la bactérie. Cette bioactivation se fait par l'enzyme Ddn de *Mycobacterium tuberculosis*, une nitroréductase dépendante de la déazaflavine. Cette enzyme, aussi nommée Rv3547, est codée par le gène Rv3547. Elle appartient à la grande famille des oxydoréductases à la flavine. Le rôle physiologique de la Ddn est mal défini. Il se peut que son action soit liée à la réduction de la biliverdine, une molécule qui se forme lors de la dégradation de l'hème.

Durant la réduction du PA-824 et de l'OPC67683, la déazaflavine F420-H₂ va être oxydée en F420 pour ensuite être régénérée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (FGD1).

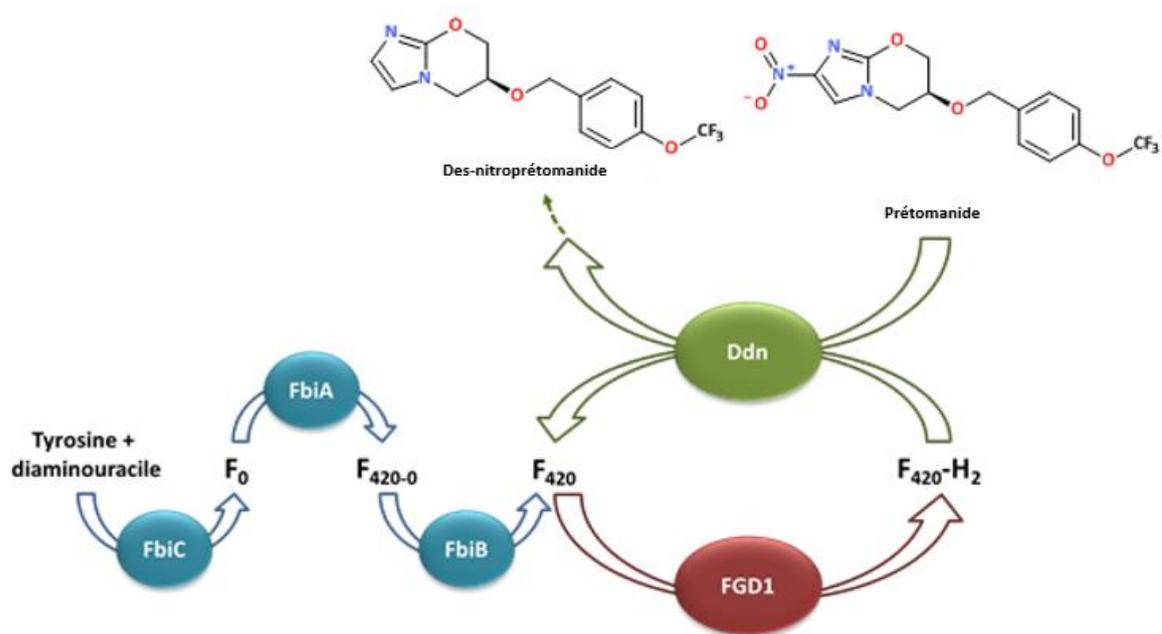


Figure 33. Bioactivation du prétomanide chez la bactérie.

Le délamanide possède une autorisation de mise sur le marché européenne conditionnelle grâce aux bons résultats d'études de phase II qui ont permis de montrer un effet thérapeutique important à court terme, c'est-à-dire pour un traitement de 2 mois, dans le cadre d'une infection tuberculeuse. Il est commercialisé sous le nom de Delytba® et il doit

être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge des tuberculoses multirésistantes.

Bédaquiline (TMC207)

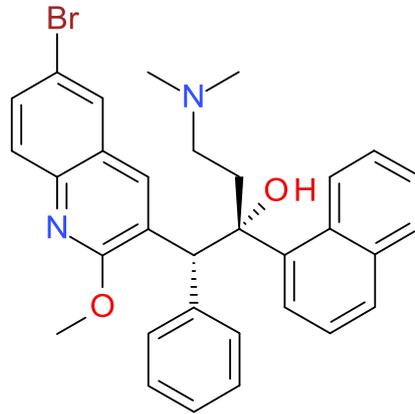


Figure 34. Structure de la bédaquiline

La bédaquiline a été découverte par Johnson & Johnson via un programme de criblage de plus de 70 000 composés actifs contre *Mycobacterium smegmatis*, mycobactérie à croissance plus rapide et plus facile à gérer comparée à *M.tb*.

Comme expliqué précédemment, la bédaquiline a une action originale au sein du monde des antibiotiques puisqu'il s'agit de la première molécule ciblant l'ATP synthase bactérienne. Elle inhibe la pompe à proton F_0F_1 -ATP synthase par une liaison avec une sous-unité de cette enzyme : la sous-unité c^{86} . Cette liaison a pour conséquence de bloquer le flux de protons qui est nécessaire à la régénération de l'ATP. Cette action se traduit par une efficacité à la fois sur les souches en répliation et les souches dormantes⁷⁶.

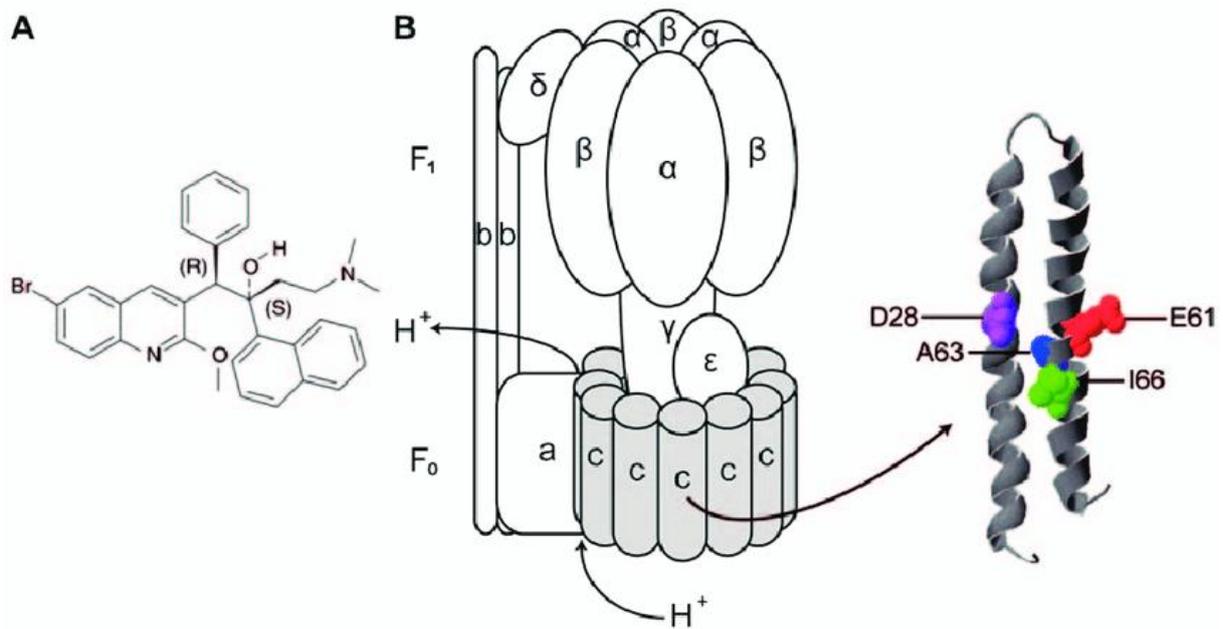


Figure 35. Action de la bédaquiline sur FOF1-ATP synthase⁷⁷

La pompe à proton F_0F_1 -ATP synthase se sépare en deux parties. Le domaine F_0 qui est transmembranaire et le domaine F_1 qui est cytoplasmique. La sous-unité c se trouve au niveau du domaine F_0 .

Actuellement en phase III, la bédaquiline a obtenu une ATU ce qui permet sa commercialisation et son utilisation dans le cadre de la prise en charge de tuberculoses pulmonaires multirésistantes.

L'ATP synthase mitochondriale humaine a démontré une affinité presque 20000 fois plus faible pour la bédaquiline que l'ATP synthase mycobactérienne⁸⁷. Cela permet à la bédaquiline d'afficher une action marquée sur la bactérie et non sur l'homme malgré la présence d'un orthologue humain.

Au niveau de la distribution, la bédaquiline a une demi-vie d'élimination très longue, d'environ 5 mois. La demi-vie plasmatique est beaucoup plus courte, elle se situe entre 24 et 30 heures, La bédaquiline est fortement liée aux protéines (> 99,9%)⁸⁸ Ces valeurs extrêmes viennent de la très grande lipophilie de la bédaquiline, explicable simplement par sa structure et notamment par la présence du naphthalène comme noyau central.

La plupart des effets secondaires de la bédaquiline sont bénins et se présentent comme des troubles non spécifiques (nausée, vomissement, asthénie...). Mais dans certains cas il peut également avoir des hémoptysies et des douleurs abdominales. Il est à noter dans de plus

rare cas l'allongement du QT et l'augmentation des transaminases, ce qui peut être problématique lors de la combinaison avec des médicaments présentant les mêmes effets.

La métabolisation de la bédaquiline se fait par le CYP450 3A4.

Rifapentine

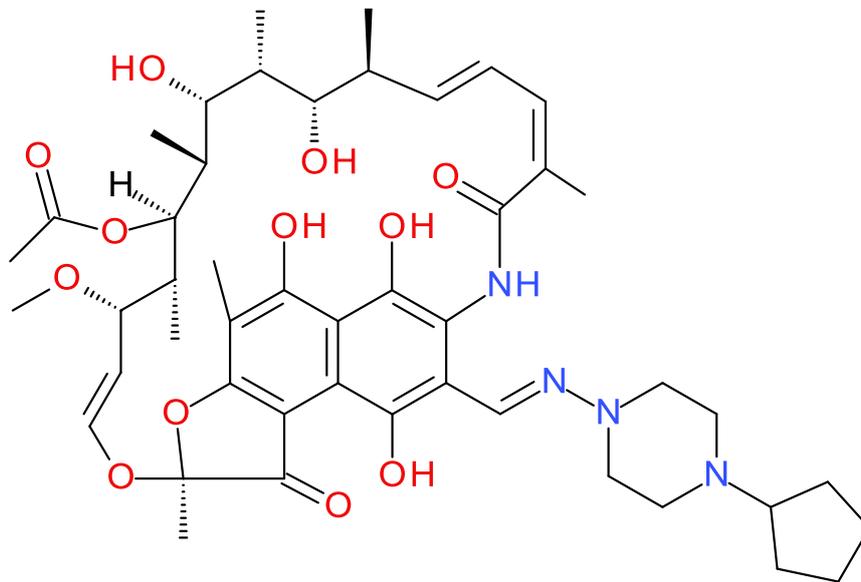


Figure 36. Structure de la rifapentine

La rifapentine est un analogue de la rifampicine. Il s'agit d'une rifamycine et elle partage son mode d'action avec les autres molécules de cette classe.

La rifapentine, tout comme la rifampicine, se lie de façon covalente à la sous-unité bêta, codée par le gène *rpoB*, de l'ARN polymérase.

Cette molécule est toujours en étude dans de nombreux pays, avec 39 études recensées par le site www.clinicaltrials.gov⁸⁹, mais son utilisation est déjà possible, notamment aux USA où la combinaison rifapentine-INH a été approuvée en 2014 suite à de nombreuses études^{90,91}.

Les recommandations d'utilisation ont été mises à jour en 2018. Les recommandations notent qu'il faut :

- Consulter un médecin dès l'apparition des premiers symptômes : en particulier des réactions d'hypersensibilité aux médicaments, éruption cutanée, hypotension ou thrombocytopénie.

- Réaliser des évaluations mensuelles pour évaluer l'observance du traitement et les effets indésirables, en informant à plusieurs reprises les patients sur les effets indésirables à chaque visite.
- Commander des analyses de sang de chimie hépatique de base (au moins aspartate aminotransférase [AST]) chez les patients présentant les affections spécifiques suivantes : infection par le virus de l'immunodéficience humaine, troubles hépatiques, période postpartum (≤ 3 mois après l'accouchement), consommation régulière d'alcool, utilisation de drogues injectables, ou utilisation de médicaments avec des interactions possibles connues.
- Effectuer des tests sanguins lors de rencontres cliniques ultérieures pour les patients dont le test de base est anormal et pour les autres personnes à risque de maladie du foie.
- En cas de possible réaction indésirable grave, interrompre le traitement et fournir des soins médicaux complémentaires. En cas d'évènement indésirable léger le traitement peut ne pas être stoppé mais seulement adapté⁹².

Composés en phase II

Les essais de phase II sont plus courts que ceux de phase III. Ils ont pour objectif de confirmer l'activité clinique ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée. Il y a entre 40 et 80 personnes qui sont enrôlées dans ces études. La durée d'une phase II est comprise entre deux et trois ans.

Les essais de phase 2 visent à découvrir:

- Si le nouveau traitement fonctionne suffisamment pour être engagé dans un essai de phase III.
- Plus sur les effets secondaires et comment les gérer.
- La meilleure dose à utiliser.

SQ109

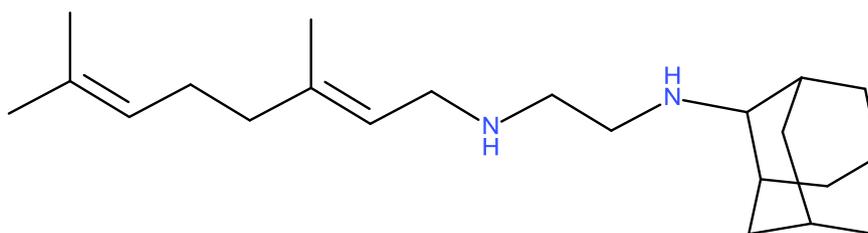


Figure 37. Structure du SQ109

Le SQU109 est une éthylènediamine, issue de l'exploration des analogues de l'éthambutol, qui possède un mécanisme d'action distinct de l'éthambutol.

En janvier 1999, Sequella et le Laboratory of Host Defenses (LHD) ont signé un accord de recherche et développement en collaboration afin de lancer un programme de chimie combinatoire visant à découvrir un nouveau médicament antituberculeux. Cela a permis l'utilisation d'une approche de synthèse combinatoire sur support solide dans le cadre du développement de ce composé. Cette stratégie a conduit à la synthèse de 63 223 analogues.

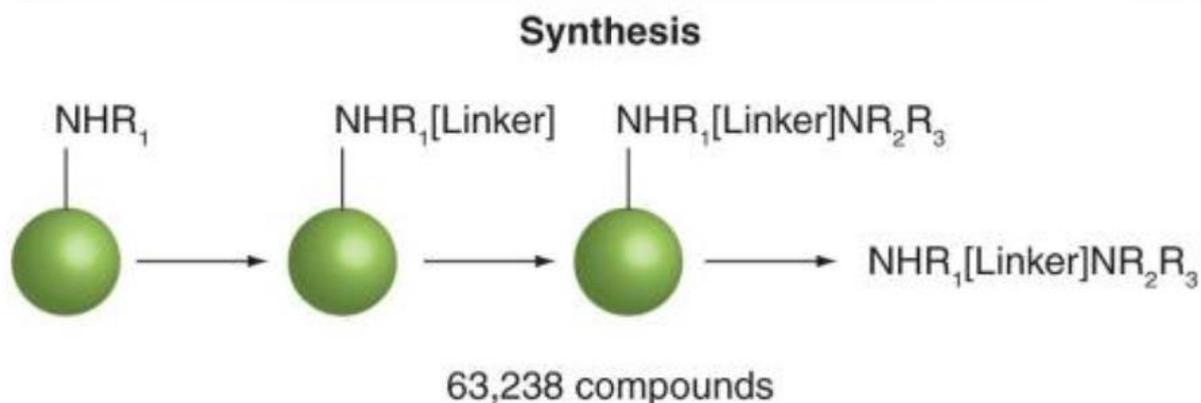


Figure 38. Synthèse sur support solide des analogues de l'éthambutol⁹³

Le SQ109 est actif contre *M. tuberculosis*, avec une CMI de 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Le SQ109 inhibe la synthèse de la membrane cellulaire et est actif contre les souches pharmacosensibles, les souches résistantes à l'éthambutol et les souches MDR-TB.

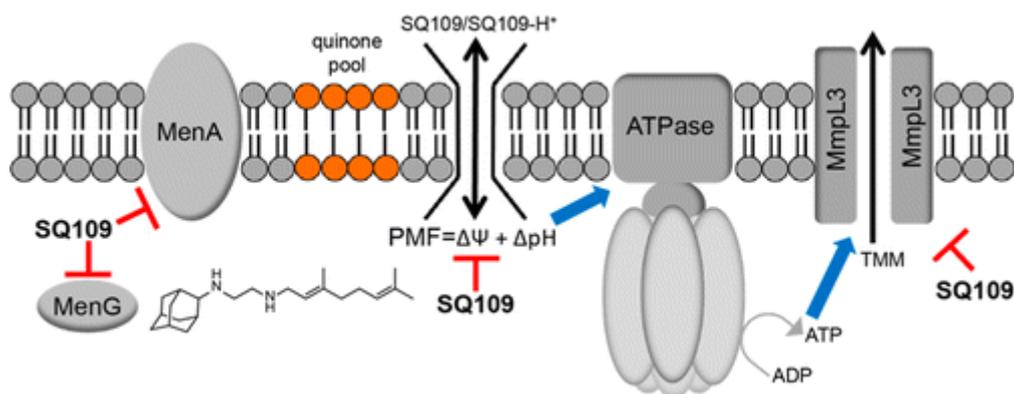


Figure 39. Mécanisme d'action de SQ109⁹⁴

Le SQ109 cible MmpL3⁹⁵, un transporteur de tréhalose monomycolate impliqué dans l'incorporation de l'acide mycolique au cœur de la membrane cellulaire. L'action de ce composé est donc tournée vers l'inhibition du fonctionnement physiologique des acides mycoliques et non de leur production.

De plus SQU109 a démontré une action sur des enzymes responsables de la biosynthèse de la ménaquinone (MenA et MenG)⁹⁶.

PBTZ169 (macozinone)

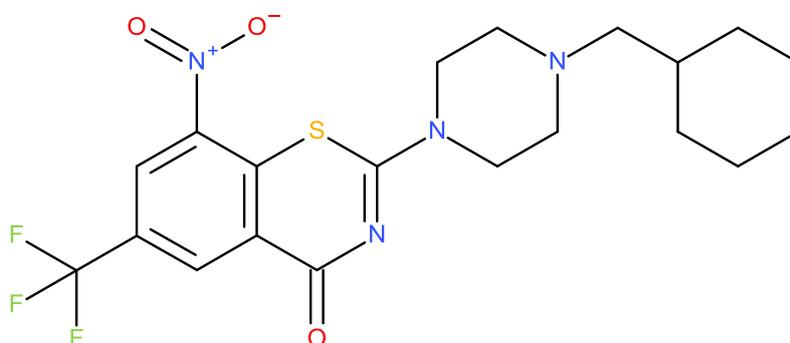


Figure 40. Structure de PBTZ169

PBTZ169, aussi appelé macozinone, est un composé de la famille des benzothiazinones. Son action antituberculeuse est liée à l'inhibition de la décaprénylphosphoryl-β-D-ribose 2'-oxidase (DprE1). Il s'agit d'une sous-unité d'une enzyme bactérienne, la décaprénylphosphoryl D-ribose épimérase. Cette épimérase est responsable de la production d'un sucre, le décaprénylphosphoryl arabinose (DPA). Ce sucre est essentiel pour la bactérie car il s'agit d'un constituant de base de composés très importants pour la paroi bactérienne tels que les arabinogalactanes et les lipoarabinomannanes⁹⁷. De plus il a été montré que DprE1 est localisée dans l'espace périplasmique ce qui la rend plus accessible

pour les principes actifs. PBTZ169 a démontré une très bonne puissance *in vitro* avec une activité antibactérienne de l'ordre du nanomolaire⁹⁸. Son action est due à une liaison covalente entre le groupement nitro et la cystéine 387 de l'enzyme, ce qui vient former un semimercaptale. Cela conduit à une action irréversible de PTBZ169.

Ce composé est actuellement en phase II des essais cliniques en Russie. Les premiers résultats sont encourageants puisqu'ils montrent une très bonne tolérance du composé pris aux doses thérapeutiques.

Un des avantages notables de PTBZ169 est l'absence de carbone asymétrique, ce qui facilite la synthèse.

Sutézolid (PNU-100480)

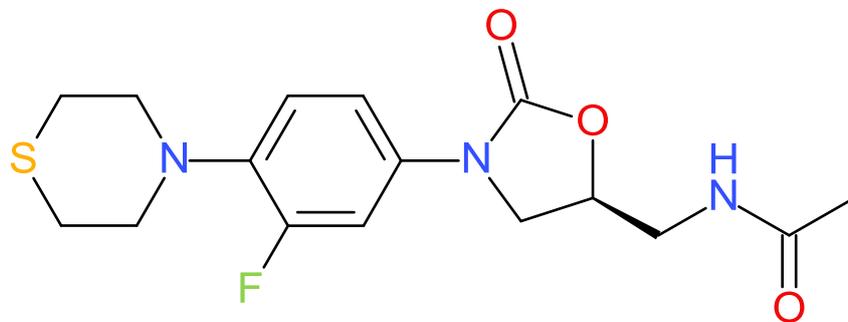


Figure 41. Structure du sutézolide

Le sutézolide, ou PNU-100480, est une oxazolidinone actuellement en phase II des essais cliniques (Code : NCT03959566⁹⁹). Il s'agit d'un analogue du LZD décrite précédemment, le sutézolide a cependant démontré une action supérieure ainsi qu'une toxicité réduite^{100,101}. Le sutézolide agit par liaison à la sous-unité 23S ribosomale, ce qui induit l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

Bien qu'actif par lui-même, le sutézolide est métabolisé une fois dans l'organisme par une réaction d'oxydation en sulfoxide qui est un métabolite plus actif contre les formes intracellulaires de la bactérie.

Cette molécule présente plusieurs points forts. D'une part le sutézolide a montré une activité à la fois sur les souches sensibles et résistantes¹⁰². D'autre part les traitements sur souris ont pu être diminués d'un mois lors de l'utilisation du sutézolide.¹⁰³

Le sutézolide se présente donc comme une alternative améliorée par rapport au LZD.

Les essais cliniques ont montré une bonne tolérance pour une dose de 1200 mg/jour pendant 14 jours et de 600 mg/jour pendant 28 jours. En plus de cela une activité antibactérienne précoce a été détectée.

Delpazolide (LCB01-037)

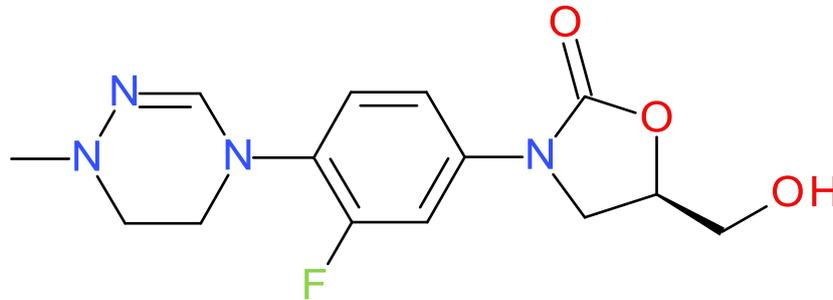


Figure 42. Structure du Delpazolide

Le delpazolide est également une oxazolidinone avec une amidrazone cyclique. Son mécanisme d'action est semblable aux autres oxazolidinones.

Les études pharmacocinétiques de ce composé n'ont démontré aucune inhibition du CYP450.

Les premiers résultats d'étude chez l'homme sont encourageants. En effet une étude en double aveugle chez l'adulte sain a étudié les effets de sécurité, tolérance et de pharmacocinétique chez 40 sujets hommes adultes pendant 21 jours. Cette étude conclue à une bonne tolérance chez les sujets à des doses de deux fois 1200 mg par jour pendant 21 jours.¹⁰⁴

De plus les études *in vitro* sont aussi encourageantes puisque les études pharmacocinétiques de ce composé n'ont démontré aucune inhibition du CYP450, une liaison aux protéines plasmatiques de 37%, ce qui est une très bonne valeur¹⁰⁵.

Son action sur les souches sauvages présentes dans la nature a montré une action similaire au LZD, avec 2,9% des souches résistantes¹⁰⁶.

Telacebec (Q203)

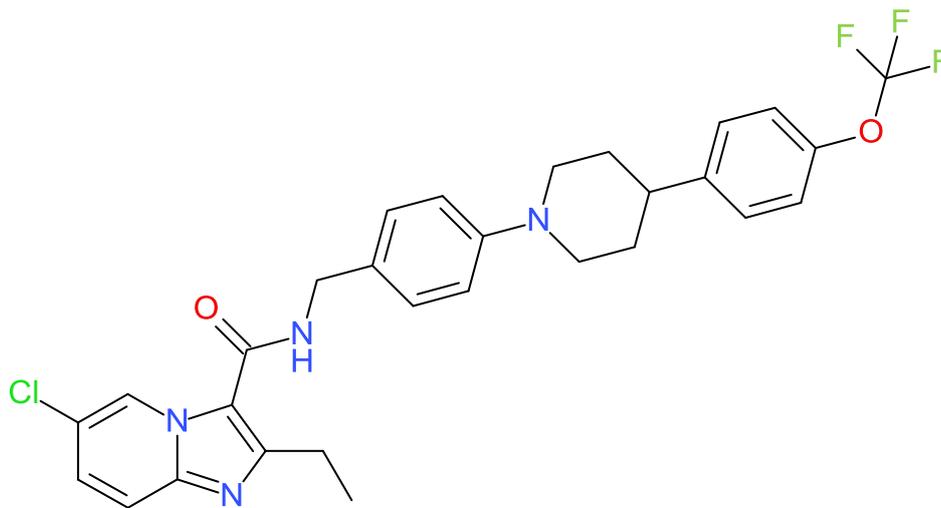


Figure 43. Structure du telacebec

Le telacebec (Q203) est une imidazopyridine actuellement en phase 2 des essais cliniques en Afrique du sud (Code : NCT03563599¹⁰⁷). Les bons résultats de la phase 1 sont encourageants.

L'essai EBA a évalué la pharmacocinétique, la sécurité et l'activité du telacebec à trois doses (100 mg, 200 mg et 300 mg) dans le traitement de patients adultes atteints de tuberculose pulmonaire. Telacebec a atteint son objectif principal, une diminution du temps de réponse avant expiration dans les expectorations entre les jours 0 à 14. Telacebec était sans danger et bien toléré pour toutes les doses.

Le telacebec est un composé qui cible le cytochrome bc1 (ménaquinone:cytochrome c réductase) qui est une enzyme clef de la chaîne respiratoire bactérienne. Il montre une très bonne activité contre les souches multirésistantes.

Il s'agit d'un composé bactériostatique et il montre une bonne synergie avec la bédaquiline chez les souris, ce qui est prometteur pour la phase 2.

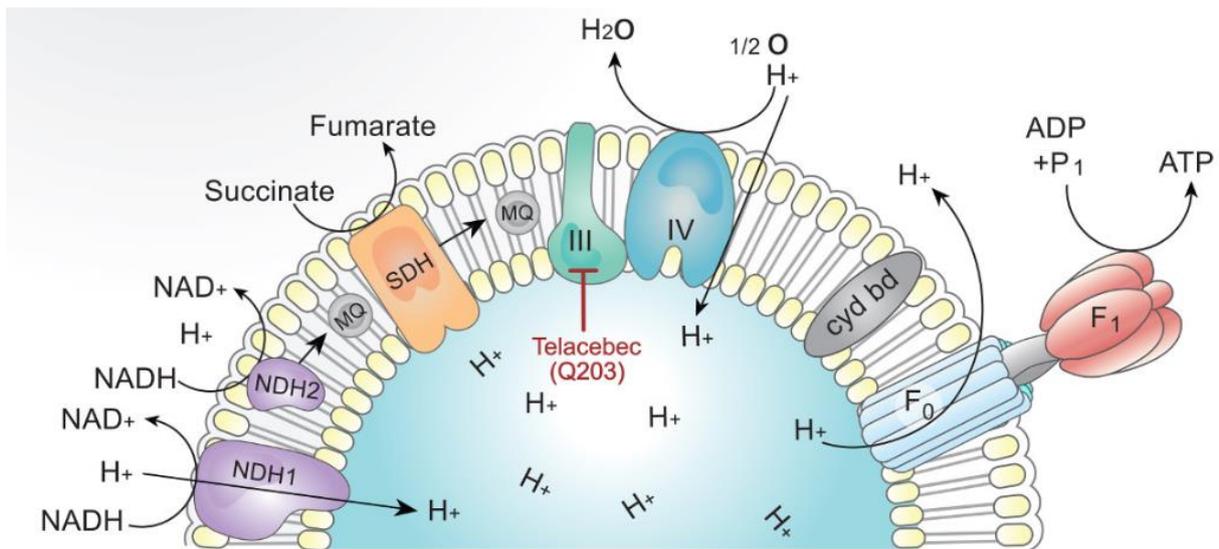


Figure 44. Mécanisme d'action du telacebec¹⁰⁸

Son action entraîne une limitation de la production d'ATP, mais pas un total arrêt¹⁰⁹

Auranofine

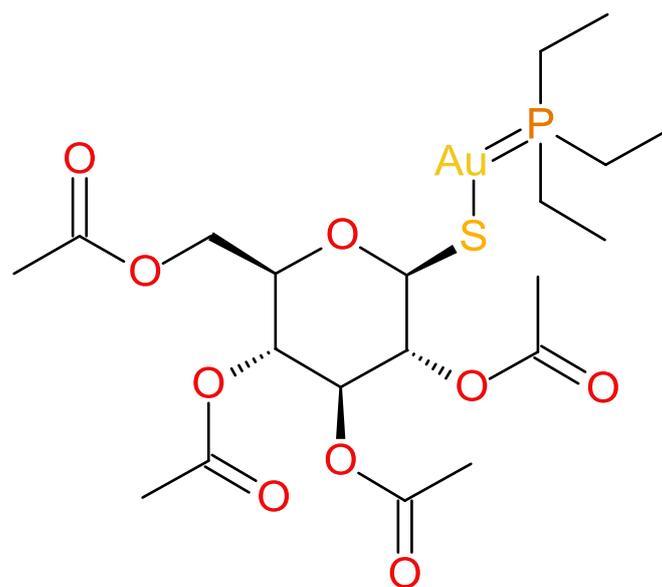


Figure 45. Structure de l'auranofine

L'auranofine est un médicament déjà sur le marché dans le cadre du traitement de la polyarthrite rhumatoïde¹¹⁰. Il s'agit d'un complexe d'or organique. L'auranofine est en cours de repositionnement pour le traitement de la tuberculose. Le composé est actuellement en phase II.

L'auranofine étant un médicament approuvé, son développement vers la clinique peut être accéléré à moindre coût. Les travaux déjà réalisés suggèrent que l'auranofine est un bon

candidat pour la réutilisation de médicaments en thérapie antibactérienne. En effet il a montré une activité à la fois sur les souches de tuberculose en répllication et latente lors d'un screening phénotypique.

L'auranofine inhibe une enzyme, la thiorédoxine réductase (TrxR), non ciblée par d'autres antibiotiques, et conserve donc son efficacité contre de nombreuses souches pharmacorésistantes cliniquement pertinentes, y compris dans un modèle d'infection murin.

Dans *M. tuberculosis*, TrxR fournit des électrons pour les enzymes impliquées dans la protection contre le stress oxydatif et nitrosatif, telles que l'alkyl hydroperoxide réductase et la thiol peroxydase¹¹¹. Ainsi, l'inhibition de TrxR compromettrait la capacité de la cellule à faire face aux espèces réactives, en particulier dans l'environnement oxydant du phagosome des macrophages¹¹².

Composés en Phase I

SPR720

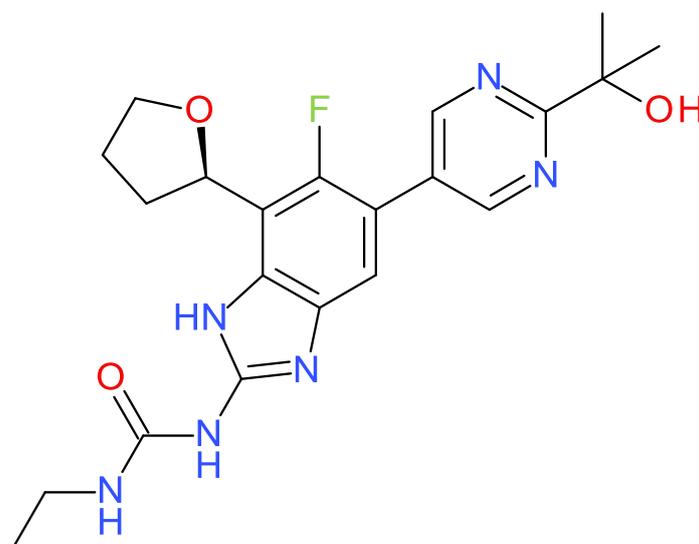


Figure 46. Structure de SPR720

Le SPR720 (anciennement Vertex VXc-486) est un benzimidazolé en cours de développement dans le cadre d'un partenariat entre Spero Therapeutics et l'Institut de recherche médicale Bill & Melinda Gates. Spero a accordé à Gates MRI une licence exclusive pour le développement, la fabrication et la commercialisation de SPR720 pour le traitement de la tuberculose dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

Spero prévoit de communiquer les résultats de l'essai clinique de phase 1 au second semestre de 2019. Des études précliniques *in vitro* et *in vivo* ont démontré la puissance de SPR720 contre des mycobactéries cliniquement importantes, notamment le complexe *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium abscessus*, ainsi que *Mycobacterium tuberculosis*. Les données collectées à ce jour suggèrent que SPR720 a un profil d'innocuité acceptable, une distribution aux sites d'infection clefs, tels que le poumon, et une large marge thérapeutique ce qui est encourageant pour l'efficacité contre le pathogène cible.

Il démontre une CMI₅₀ de 0,12 µg/mL contre H37Rv en condition aérobie et de 0,252 µg/mL en condition anaérobie (LORA)¹¹³.

Il est également actif contre de nombreuses autres souches (0,05 g/mL à 0,5 g/mL pour la plupart des isolats testés) sous diverses conditions de culture, y compris dans le bouillon, dans les macrophages et dans un modèle de dormance de *M. tuberculosis*.

Il s'agit d'un inhibiteur de la Gyrase B. Grâce à la sélection de mutant de résistance il a été montré que la mutation de la sérine 208 (S208A) ainsi que la mutation de l'alanine 92 (A92S) entraînent une perte d'activité. Cela a permis de réaliser une étude de modélisation moléculaire afin de déterminer un mécanisme d'action.

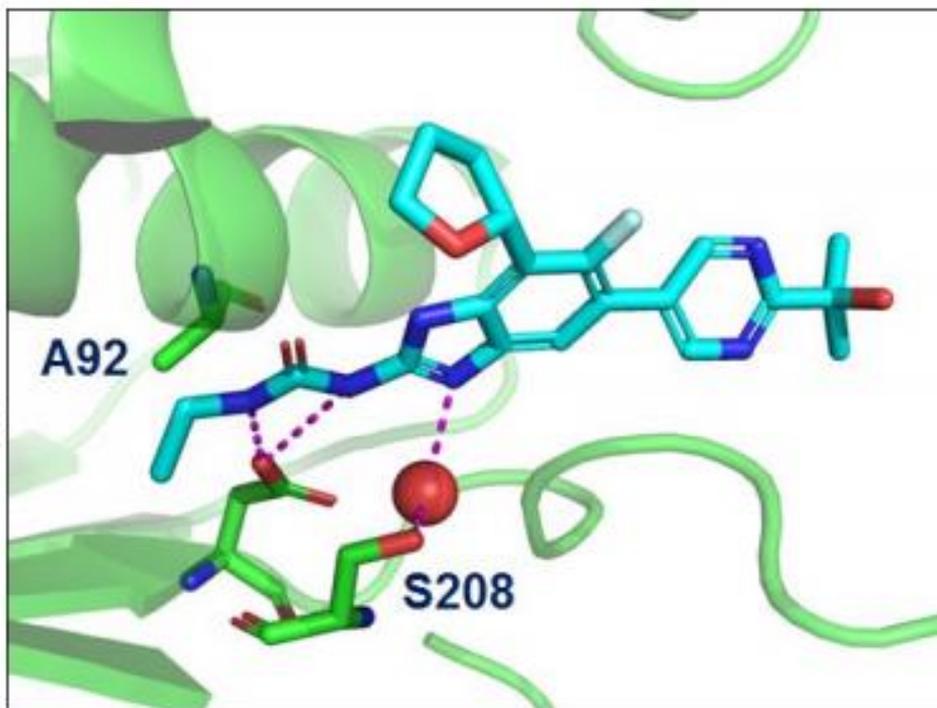


Figure 47. Docking de SPR720 dans la Gyrase B mycobactérienne ¹¹³

On peut ainsi voir que la liaison au site catalytique passe par trois liaisons hydrogène grâce, d'une part, aux deux azotes l'urée et d'autre part à une molécule d'eau au niveau de l'imidazole.

TBI-223

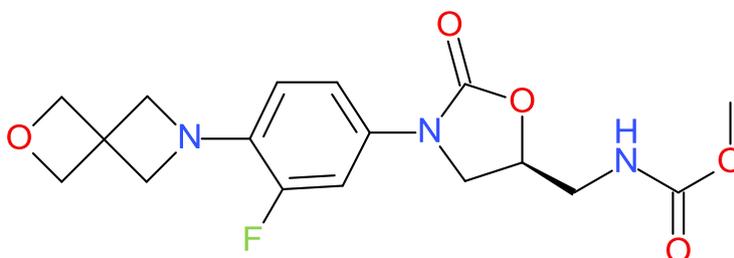


Figure 48. Structure de TBI-223

TBI-223 est une oxazolidinone actuellement en phase I des essais cliniques.

TBI-223 présente des caractéristiques très intéressantes. Il est actif contre les souches sensibles aux médicaments et résistantes, y compris les souches cliniques de toutes les lignées mondiales. Il a également démontré une activité contre des souches gram-positives et les mycobactéries non tuberculeuses.

Les données d'ADME sont également bonnes car il présente une bonne stabilité plasmatique et CMIrosomale ainsi que peu d'interactions avec les principaux cytochromes humains.

Enfin TBI-223 a une biodisponibilité orale élevée, un volume de distribution raisonnable chez la souris et une demi-vie relativement courte de 3 heures.

En plus de ces bonnes informations, il a démontré une activité additive avec les nitroimidazolés et la bédaquiline. Il est également à noter qu'il s'agit d'un inhibiteur de la synthèse protéique en inhibant la sous-unité 23S ribosomomique.

TBI166

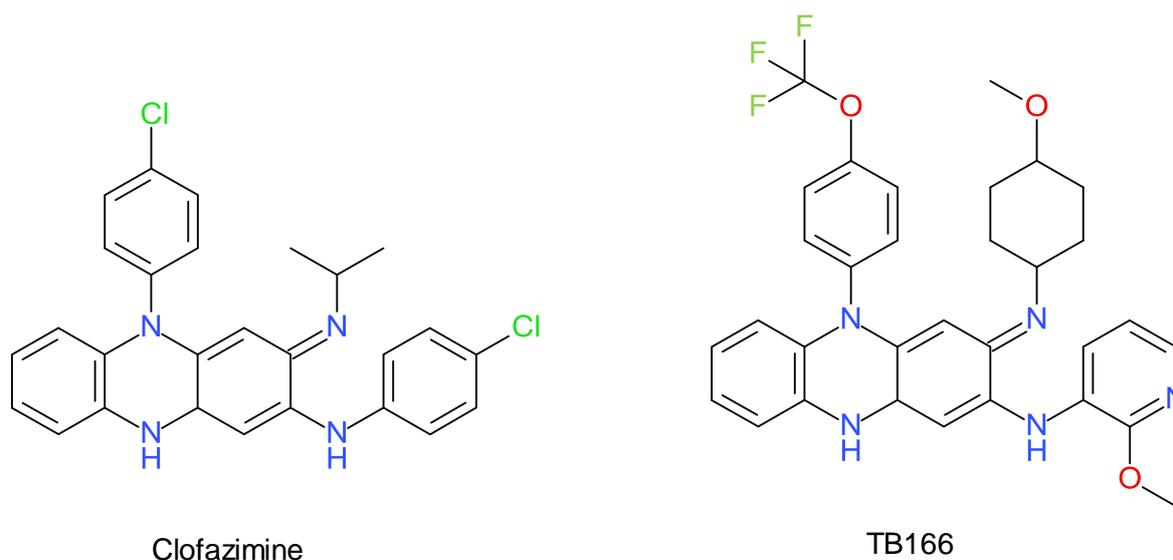


Figure 49. Structure de la clofazimine et du Tb166

Ce composé a été identifié à partir d'une série d'analogues de la clofazimine. Cette recherche d'analogues a été réalisée car la clofazimine et d'autres composés de cette classe ont démontré une efficacité bactéricide et stérilisante contre la tuberculose *in vitro* et chez des modèles murins de la maladie. Bien que son efficacité contre la tuberculose soit prometteuse, la clofazimine a une solubilité médiocre et une couleur rouge vif. Sa demi-vie extrêmement longue conduit à une accumulation importante du médicament dans les tissus des patients, ce qui entraîne des effets secondaires, notamment une décoloration cutanée prononcée.

L'enquête initiale a montré que le TBI-166 avait une activité *in vitro* puissante contre *M. tuberculosis* H37Rv en culture et dans des macrophages, tout en étant faiblement cytotoxiques¹¹⁴. Il présente une CMI₅₀ de 0,016 µg/mL contre H37Rv.

Le mécanisme exact du TBI-166 n'est pas exactement connu. Cependant, un mécanisme d'action similaire à celui de la clofazimine peut être possible, car ils sont tous deux des rimiophénazines. Il serait un inhibiteur de transporteur d'ion et un inhibiteur de la chaîne respiratoire.

Après des évaluations préliminaires de la pharmacocinétique et de la toxicité et des évaluations approfondies de l'efficacité, le TBI-166 a été sélectionné comme candidat au développement préclinique. Le TBI-166 présente une activité au moins équivalente à celle de la clofazimine contre *M. tuberculosis* intracellulaire et dans les modèles d'infection par

aérosol à faible dose de tuberculose murine aiguë et chronique. Plus important encore, le TBI-166 provoque moins de décoloration de la peau que la clofazimine malgré l'accumulation plus importante dans les tissus¹¹⁵.

Avec le soutien de la subvention nationale pour les grands projets scientifiques et technologiques de Chine et de la Commission municipale des sciences et de la technologie de Beijing une demande d'étude en phase clinique a été démarrée et est actuellement en cours.

GSK656 (GSK070)

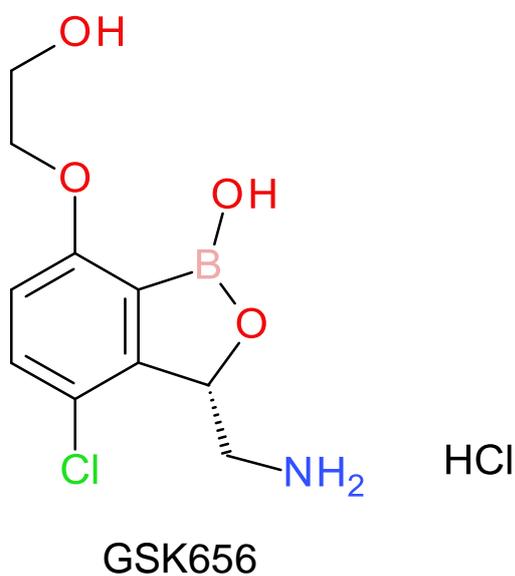


Figure 50. Structure de GSK656 dérivé du 3-aminométhylbenzoxaborole (droite)

GSK656 ou GSK070 est un inhibiteur de la leucyl-tRNA synthétase (LeuRS). Il s'agit d'une enzyme impliquée dans la synthèse des protéines.

Pour découvrir ce composé GSK a conçu et synthétisé une série d'inhibiteurs de LeuRS en introduisant divers substituants sur le cycle aromatique de l'échafaudage 3-aminométhylbenzoxaborole. Un certain nombre de composés ont été identifiés, lesquels ont montré une bonne activité antituberculeuse avec une sélectivité élevée par rapport à l'inhibition de la synthèse de la protéine cytoplasmique humaine. Une évaluation plus poussée de ces inhibiteurs de *M.tb* LeuRS a conduit à la découverte de GSK070, qui présente une inhibition puissante de *M.tb* LeuRS ($IC_{50} = 0,216 \mu M$) et une activité antituberculeuse (H37Rv CMI = $0,08 \mu M$). De plus, il est hautement spécifique pour l'enzyme *M.tb* LeuRS, car la IC_{50} pour LeuRS cytoplasmique humain est de $140 \mu M$.

Les premières études montrent que ce composé pourrait être utilisé avec des faibles doses chez l'homme et avec un très bon index thérapeutique.

BTZ-043

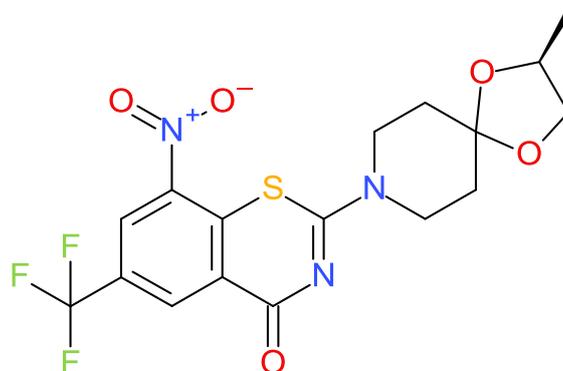


Figure 51. Structure de BTZ-043

Le BTZ-043 est une 1,3-benzothiazin-4-one. Il a été découvert lors d'une étude où une série d'hétérocycles contenant du soufre a été synthétisée et testée pour l'activité antibactérienne et antifongique¹¹⁶. Parmi leurs dérivés, les composés appartenant à la classe des nitrobenzothiazinones (BTZ) se sont révélés particulièrement prometteurs en termes de puissance et de spécificité pour les mycobactéries. Il a une très puissante activité, le BTZ043 est un bactéricide qui réduit la viabilité *in vitro* de plus de 1 000 fois en moins de 72 heures ce qui est comparable à l'effet observé avec l'INH¹¹⁷.

Le BTZ-043 inhibe efficacement la synthèse de la paroi cellulaire de *M.tb* en bloquant la DprE1.

Le BTZ-043 est actif contre toutes les souches de *M.tb* testées, y compris les souches cliniques isolées provenant de patients atteints de MDR et de XDR. La CMI *in vitro* se situe entre 1 et 30 ng/mL pour les membres du complexe *M. tuberculosis*.

L'efficacité *in vivo* de BTZ043 a été évaluée 4 semaines après l'infection par aérosol de souris BALB/c à faible dose dans le modèle de tuberculose chronique. Quatre semaines de traitement avec BTZ04 ont réduit la charge bactérienne dans les poumons et la rate de 1 et 2 logarithmes, respectivement, aux concentrations 37,5 et 300 mg/kg/jour.

Dans les études de toxicologie préclinique (BPL), BTZ-043 a montré un faible potentiel toxicologique. Il a été bien toléré et montre une Dose Sans Effet Nocif Observé jusqu'à 170

mg/kg (DSENO) chez le rat pendant 28 jours et il a montré une DSENO de 360 mg/kg chez le cochon nain.

La famille des benzothiazinones fait l'objet de plusieurs études afin d'optimiser cette structure¹¹⁸.

OPC-167832

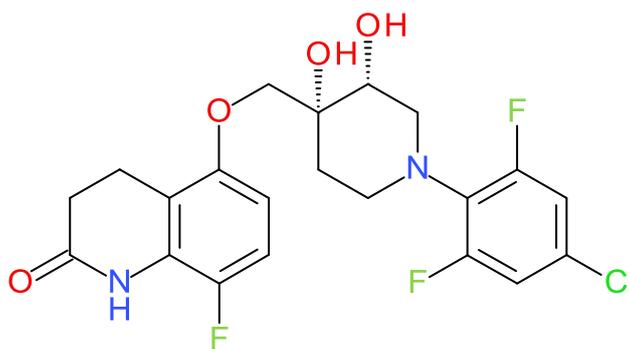


Figure 52. Structure de OPC-167832

Les données disponibles sur ces composés sont très limitées. La communication de l'entreprise en charge du développement, Otsuka Pharmaceutical Co. étant elle-même limitée. Les informations obtenues viennent de deux affiches qui ont été présentées à la conférence ASM CMIrobe 2018 à Atlanta, le 10 juin 2018, ainsi que de communications réalisées par l'entreprise à un congrès en 2018, l'ASM CMIrobe 2018 à Atlanta.

OPC-167832 est un dérivé 3,4-dihydrocarbostyryl nouvellement synthétisé qui présente une activité anti-mycobactérienne en inhibant la DprE1¹¹⁹.

OPC-167832 a montré une activité bactéricide puissante contre les bacilles en croissance et intracellulaires et un effet thérapeutique dans un modèle expérimental de tuberculose chronique chez la souris à des doses inférieures à celles des autres médicaments antituberculeux.

La CMI contre *M. tuberculosis* se situe entre 0,24 et 2 ng/mL. Des études *in vivo* (non publiées) chez la souris suggèrent que les schémas posologiques d'OPC-167832 et de délamanide pourraient potentiellement raccourcir le traitement et améliorer les résultats dans les cas de tuberculose sensible aux médicaments et de tuberculose multirésistante.

En effet, OPC-167832 dans les schémas thérapeutiques combinés avec le délamanide a montré des efficacités supérieures à celles d'un schéma thérapeutique standard (rifampicine + isoniazide + pyrazinamide + éthambutol) chez la souris¹²⁰.

Avec le peu d'informations disponibles, OPC-167832 semble être un nouveau candidat médicament antituberculeux prometteur et pourrait être membre des schémas thérapeutiques de nouvelle génération antituberculeux susceptibles de raccourcir la période de traitement antituberculeux.

TBA-7371

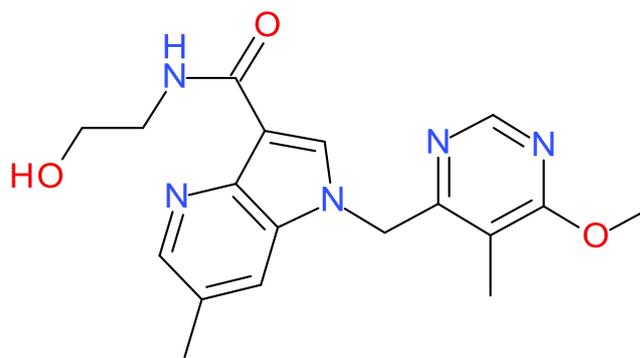


Figure 53. Structure de TBA-7371

TB Alliance a démarré une étude de phase 1 (Code : NCT03199339). Il s'agit d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, randomisée et à doses multiples et variables, ainsi qu'une étude d'interaction médicament-médicament visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et l'interaction pharmacocinétique entre TBA-7371, le midazolame et le bupropion chez des sujets adultes en bonne santé¹²¹.

Molécules futures

Molécules en essais précliniques

Contézolide

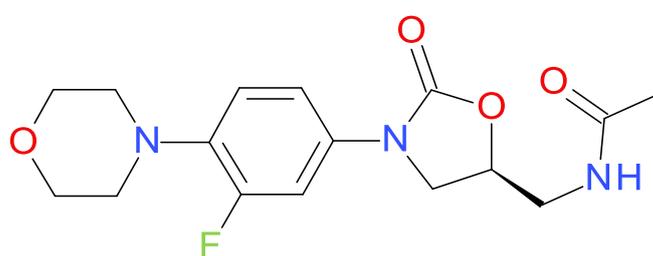
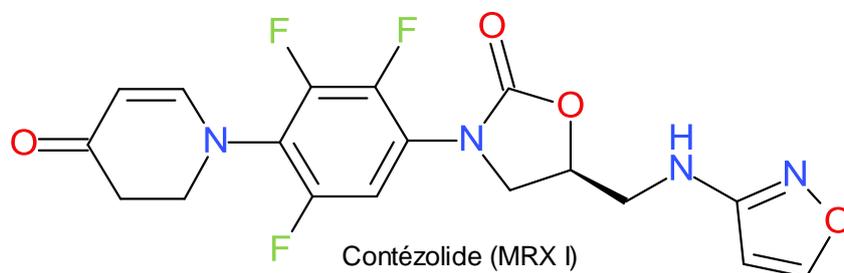


Figure 54. Structure du MRX-I et du linézolide

Le contézolide (MRX-I) est une oxazolidinone¹²². Il s'agit d'un analogue structural du LZD¹²³. Le LZD, présenté plus haut, a une utilisation limitée à cause de sa toxicité. En effet le LZD présente des effets secondaires tels que la myélosuppression et la neuropathie périphérique et optique.

Dans un essai clinique de phase I, MRX-I, qui avait été mis au point pour traiter les infections à Gram positif comme le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et les Enterococcus résistants à la vancomycine, a présenté une toxicité réduite par rapport au LZD. MRX-I est actuellement en étude dans une phase II sur l'infection bactérienne aiguë de la peau et des structures cutanées¹²⁴. Ce profil de sûreté très intéressant a conduit à son étude comme antituberculeux, et alternative au LZD.

Ce composé démontre une activité contre *M.tb*. La CMI de MRX-I a été évaluée sur 22 isolats de *Mycobacterium tuberculosis* et il s'est révélé actif dans tous les cas. Sur la base des résultats *in vitro* prometteurs, MRX-I a été évalué *in vivo* chez des souris BalbC.

Les doses de LZD et de MRX-I administrées à raison de 100 mg/kg une fois par jour ont permis de réduire le nombre de CFU récupérées dans les poumons par rapport à celui des

souris contrôles. De plus il n'y a pas eu de différences significatives entre l'effet du LZD et du MRX-I¹²².

Le MRX-I peut entraîner une amélioration de la facilité d'utilisation chez les patients atteints de tuberculose pharmacorésistante par rapport au LZD.

TBAJ-587 et TBAJ-876

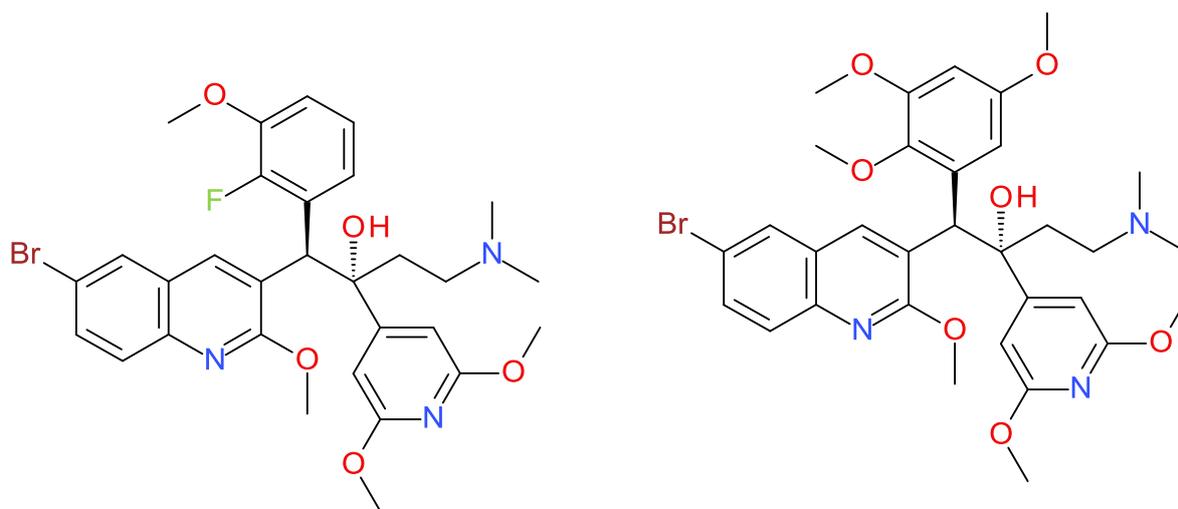


Figure 55. Structure de TBAJ-587 et TBAJ-876

TBAJ-587 et TBAJ-876 sont des dérivés de la bédaquiline. Le naphthalène y est remplacé par un noyau 3,5-dialkoxy-4-pyridyle, et le phényle nord est remplacé par un 2-fluoro-3-methoxyphényle pour TBAJ587 et par un triméthoxypyridine pour TBAJ876. Le remplacement de l'unité de naphthalène de la bédaquiline par une gamme d'hétérocycles bicycliques permet d'obtenir une lipophilie très différente. Un des principaux problèmes de la bédaquiline est son $t_{1/2}$ très long ce qui entraîne un temps de résidence dans le corps extrêmement long. Ce $t_{1/2}$ vient notamment de sa très grande lipophilie. Ces composés démontrent une activité antituberculeuse *in vitro* et *in vivo* plus puissante, avec un blocage hERG fortement atténué. Ce qui permet d'envisager ces composés comme des analogues plus intéressants que la bédaquiline.

Dans les modèles animaux, ce motif diarylquinoléine de nouvelle génération est plus efficace contre la tuberculose que la bédaquiline avec une dose prédite clinique inférieure à celle recommandée pour la bédaquiline. Le TBAJ-876 possède des propriétés de sécurité

améliorées par rapport à la bédaquiline et certainement une meilleure marge thérapeutique¹²⁵.

Sanfetrinem

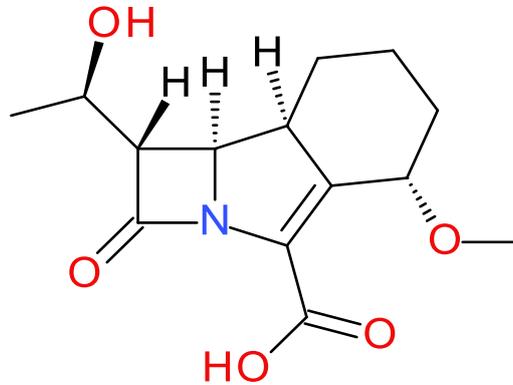


Figure 56. Structure du sanfetrinem

Le sanfetrinem est un bêta lactame développé dans les années 1990 et qui est actuellement en étude pour le traitement de la tuberculose. Il est développé par GSK.

Il est actuellement protégé par un brevet déposé en 2018, qui décrit le sel de sanfetrinem comme une alternative possible dans le traitement contre la tuberculose.¹²⁶

Bien que la tuberculose soit causée par une infection bactérienne, l'utilisation de la classe d'antibiotiques la plus en vue, les β -lactames, a été largement ignorée. Leur évaluation contre la tuberculose était limitée par les échecs des essais cliniques et par l'hypothèse selon laquelle la paroi cellulaire était imperméable aux bêta lactames.

Des tests réalisés indiquent que ce composé montre une activité anti-tuberculeuse. La mesure de la concentration minimale inhibitrice vis-à-vis de *M. tuberculosis* H37Rv a démontré une activité de l'ordre de 1 μ M avec et sans acide clavulanique.

GSK-286

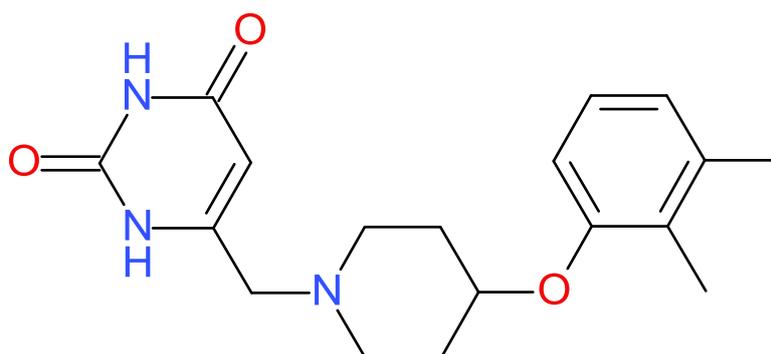


Figure 57. Structure de GSK-286

GSK 2556286 (GSK-286) est un nouveau composé ayant un mécanisme d'action lié au catabolisme du cholestérol. GSK-286 tue sélectivement le *M.tb* intracellulaire. En effet cette molécule a une CMI sur H37Rv supérieure à 10 μ M lorsque la bactérie n'est pas dans les macrophages et une activité inférieure à 0,1 μ M lorsqu'elle se trouve dans les macrophages¹²⁷.

Il pénètre dans les lésions nécrotiques et réduit l'inflammation. Il a été démontré qu'il était actif *in vivo* chez toutes les espèces (souris, lapins, singes) et qu'il réduisait les taux de récurrence chez les souris. Il a été sélectionné comme candidat clinique en juillet 2017. La première étude sur l'homme était prévue pour fin 2019.

Ce projet a reçu une aide financière de la fondation Bill and Melinda Gates à hauteur de 1,801,900 USD afin de faire progresser la recherche pour ce nouveau médicament antituberculeux grâce à des études précliniques.

Spectamidine Lee 1810

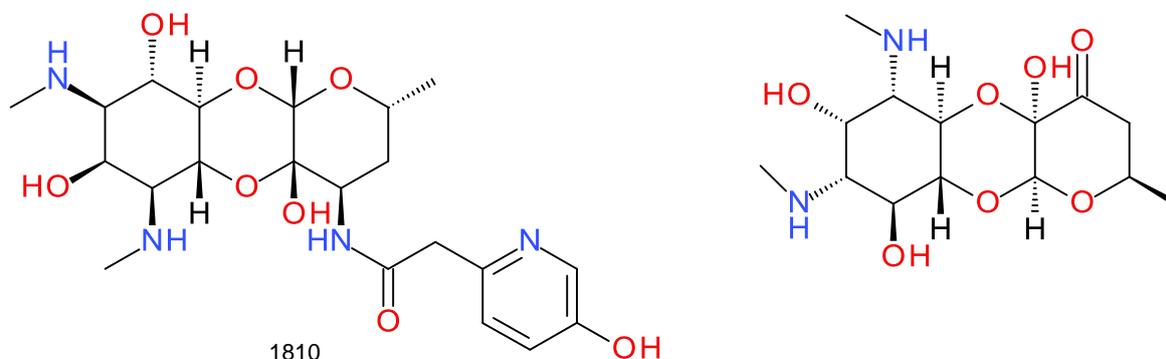


Figure 58. Structure de Lee1810 et de la spectinomycine

Les spectamidines sont une nouvelle classe de composés antituberculeux dérivés de la spectinomycine. Cette série de composés a été développée pour plusieurs raisons. D'une part des études des années 1980 ont montré qu'il pouvait y avoir des analogues de la spectinomycine avec une activité augmentée sur les Grams positifs¹²⁸⁻¹³¹. D'autre part les structures cristallines de spectinomycines liées au ribosome sont aujourd'hui disponibles ce qui permet de concevoir des analogues selon des rationnels bien maîtrisés¹³².

Ces deux outils ont pu être utilisés pour générer des analogues de spectinomycine ayant une affinité accrue pour la cible ribosomale et / ou évitant un efflux actif, gagnant ainsi en puissance contre *M. tuberculosis* et permettant d'obtenir des analogues améliorés utilisables en thérapeutique¹³³.

Cela a permis la découverte d'une nouvelle série semi-synthétique d'analogues de spectinomycine qui sont des inhibiteurs sélectifs du ribosome possédant une très bonne activité antibactérienne. Ils sont actifs contre les souches MDR et XDR et sur plusieurs isolats cliniques. Dans plusieurs modèles d'infection murine, ces spectinamides étaient bien tolérés, réduisaient considérablement la charge mycobactérienne pulmonaire et augmentaient la survie.

La clef du succès de cette série est l'introduction chimique d'une chaîne latérale pyridyle qui bloque l'efflux des spectinamides de *M. tuberculosis* par la pompe d'efflux Rv1258c, tout en introduisant de nouvelles interactions favorables avec le ribosome mycobactérien¹³⁴.

Lee 1810 a récemment été choisi comme candidat préclinique en raison de son excellent profil d'innocuité (dose maximale tolérée de 500 mg / kg par perfusion intraveineuse) et de son efficacité dans plusieurs modèles d'infection tuberculeuse murine. Il possède également une excellente stabilité, une faible liaison aux protéines plasmatiques et des paramètres pharmacocinétiques très bons.

Molécules en développements : Lead

TB47

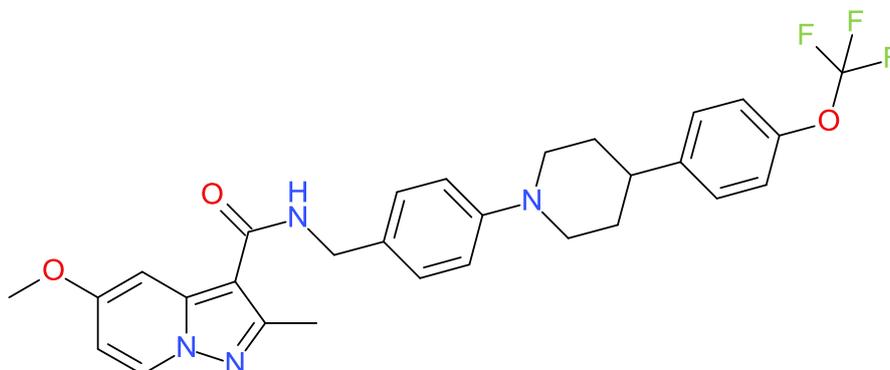


Figure 59. Structure du TB47

TB47 est une pyrazolopyrimidine actuellement développée par Guanzhou Egg Biotechnology.

Il s'agit d'un inhibiteur de QcrB (Ubiquinol-cytochrome C réductase), une enzyme clef de la chaîne respiratoire chez les mycobactéries¹³⁵.

Il a été synthétisé et testé sur un panel de *M. tuberculosis* clinique en provenance de Chine. 56 isolats cliniques ont été testés, avec 37 isolats MDR et deux isolats XDR. TB47 a été capable d'inhiber la croissance de tous les isolats testés, avec des valeurs de CMI comprises entre 0,016 et 0,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$.¹³⁶

Les études pharmacocinétiques et de toxicité ont montré des profils prometteurs, notamment au niveau des interactions avec le CYP450, la cytotoxicité et l'inhibition du canal hERG.

De plus il a été découvert que ce composé est également actif contre *M. ulcerans*.¹³⁷

TB47 agit comme un bactériostatique et pourrait jouer un rôle intéressant au sein d'une multi-thérapie. De plus TB47 était fortement synergique avec le pyrazinamide et la rifampicine, ce qui suggère un rôle prometteur dans les thérapies combinées.

CPZEN-45

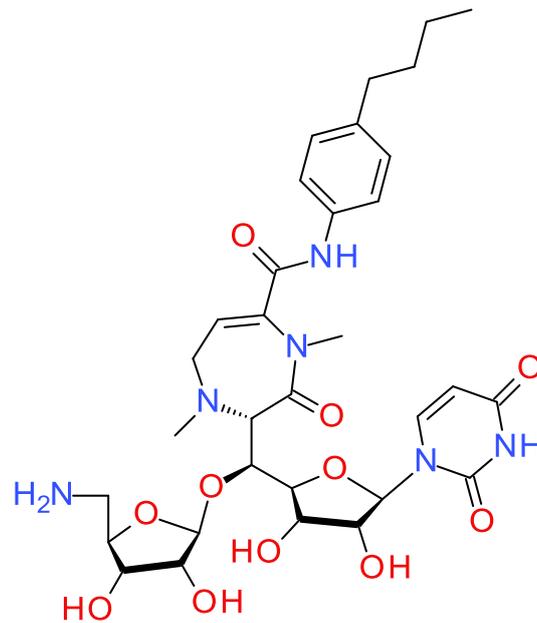


Figure 60. Structure du CPZEN-45

Il s'agit d'une caprazamycine produite par des streptomyces décrite pour la première fois en 2003.

Suite à cette découverte une production semi-synthétique de nouveaux antibiotiques basés sur la structure de la caprazamycine a été décrite dans un brevet en 2015¹³⁸.

Dans ce brevet le CPZEN-45 est décrit comme ayant une CMI de 1,56 µg/mL contre H37Rv et de 6,25 µg/mL contre une souche identifiée comme MDR.

Le CPZEN-45 a également été testé dans un modèle murin de tuberculose aiguë dans lequel des animaux ont été infectés par injection intraveineuse et traités par administration sous-cutanée de CPZEN-45. Que ce soit dans le cas de souches sauvages ou MDR le composé a montré une très bonne efficacité.

Smart-420

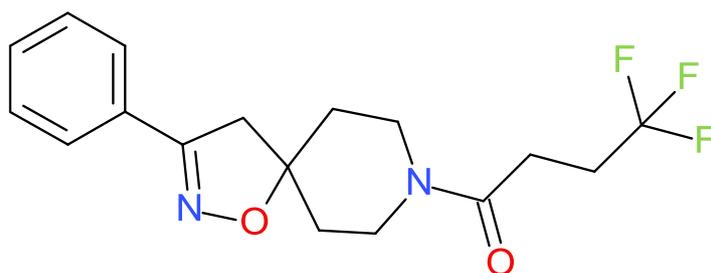


Figure 61. Structure de Smart-420

Smart 420 est une spiroisoxazoline, ce composé n'est pas actif contre la tuberculose, il vient booster l'effet d'un autre antibiotique : l'ETH. Il a été découvert suite à une collaboration entre l'équipe du Dr. Alain Baulard de l'institut Pasteur de Lille et l'équipe de Pr. Nicolas Willand du laboratoire U1177 Drugs and Molecules for Living System.

De nombreux agents antituberculeux sont des prodrogues et notamment ETH qui est activé par une mono-oxygénase appelée EthA (Ethionamide activator). Cette enzyme est régulée par EthR qui est un régulateur transcriptionnel. La surproduction d'EthR entraîne une chute de la production d'EthA et une perte d'activité d'ETH. D'autre part il a été montré que la surproduction d'EthA via l'EthR KO confère au moins 25 fois plus de puissance à ETH¹³⁹. Un nouveau concept a émergé suite à cette observation, l'utilisation d'un inhibiteur d'EthR comme booster d'ETH. C'est sur ce concept de base que Smart 420 a été développé mais ce composé possède en réalité un autre mode d'action.¹⁴⁰⁻¹⁴²

En effet, durant le développement, une famille de molécules ayant un très fort effet boost mais sans interaction avec EthR a été identifiée. Ces composés présentent un effet sur EthR2 qui est un autre régulateur transcriptionnel. Cela permet de venir réveiller une voie de bioactivation endormie à l'aide d'EthA2. Smart420 a été capable de rendre à nouveau sensible à ETH des souches de tuberculoses résistantes dans un modèle murin. Cela ouvre la voie à une nouvelle génération d'armes antituberculose avec le développement de composés capables de venir entraver les résistances contre les prodrogues.

TAM16

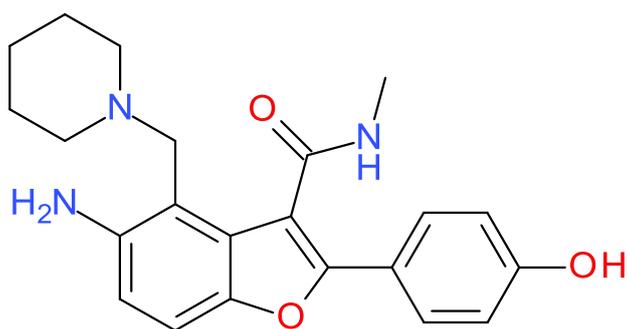


Figure 62. Structure de TAM16

Le TAM16 est un dérivé de benzofurane actuellement en développement.

Dans plusieurs modèles murins d'infection tuberculeuse, TAM16 a montré une efficacité *in vivo* égale à l'isoniazide, un médicament de première intention, à la fois en monothérapie et en association avec la rifampicine. TAM16 présente d'excellents profils pharmacologiques et la résistance à TAM16 est environ 100 fois inférieure à celle de l'INH, ce qui suggère qu'elle peut être développée comme un nouvel antituberculeux destiné à l'infection aiguë.

TAM16 est un inhibiteur de Pks13, une enzyme impliquée dans la biosynthèse des acides mycoliques. Il s'agit du plus puissant inhibiteur de cette série avec une IC₅₀ de 0,19 μM. sur Pks13 et une CMI de 0,09 μM¹⁴³.

Benzoxadiazole

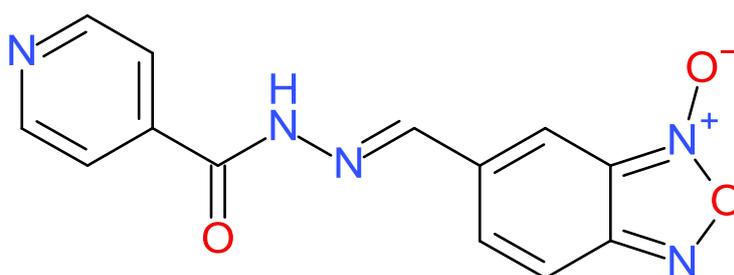


Figure 63. Structure du composé dérivé du benzoxadiazole

Ce composé n'a pas encore de nom, il est nommé comme « composé 8 » dans la publication qui le décrit¹⁴⁴.

Ce composé a été découvert à la Faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université d'État de São Paulo. Pour faire cette découverte une équipe a synthétisé 22 nouveaux composés contenant du N-oxyde et évalué leur potentiel antituberculeux *in vitro* et *in vivo*. Le composé

8 s'est révélé être le composé le plus prometteur, avec une CMI 90 des valeurs de 1,10 et 6,62 μM contre les souches en répliation et les souches dormantes respectivement.

Des études sur la cytotoxicité, la sécurité, l'absorption, la distribution et le métabolisme du composé ont montré de très bons résultats. Il a démontré une bonne biodisponibilité par voie orale et a permis de réduire la charge bactérienne jusqu'à rendre indétectable les bacilles dans un modèle murin¹⁴⁴.

Globalement, ces découvertes mettent en évidence un nouveau composé ayant de bonnes bases permettant d'envisager la conception d'un médicament antituberculeux qui possède une activité stérilisante supérieure à celle de la rifampicine dans un modèle d'infection chez la souris.

GSK-693

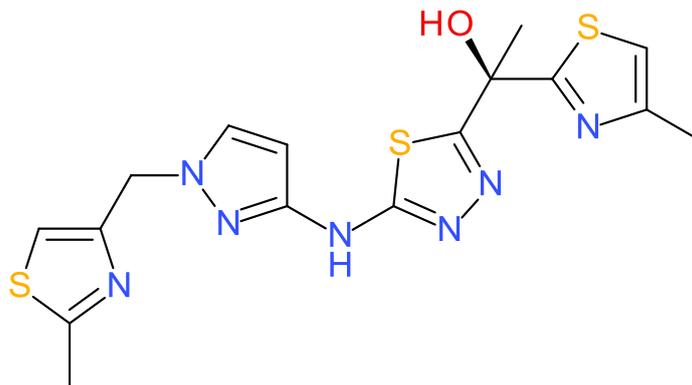


Figure 64. Structure de GSK-693

GSK-693 est un composé possédant 5 cycles à 5 sommets dont deux noyaux thiazoles et un thiadiazole.

Il s'agit d'un inhibiteur direct d'InhA. InhA étant l'enzyme cible de l'INH qui est un des médicaments de première intention.

Le problème de l'INH, c'est qu'il est activé dans la cellule par la catalase KatG. Le complexe ainsi formé vient bloquer la biosynthèse de l'acide mycolique par l'inhibition de InhA. La plupart des résistances à l'isoniazide sont provoquées par des mutations du gène KatG, ce qui empêche son activation.

Il est donc très intéressant de disposer d'inhibiteur direct d'InhA qui fait partie des cibles les plus validées et efficaces contre la tuberculose.

L'objectif est d'identifier les composés capables d'obtenir la même efficacité clinique que l'isoniazide et d'éviter une grande partie de la résistance actuelle à l'isoniazide en contournant la nécessité de l'activation de KatG et en inhibant directement InhA.

GSK a réalisé un criblage sur enzyme isolée afin de déterminer un composé capable d'inhiber son fonctionnement. La série de thiadiazole a été identifiée et fait l'objet d'un effort d'optimisation afin de générer un nouveau médicament administré par voie orale, sûr et efficace.

L'optimisation de cette classe puissante et sélective d'inhibiteurs directs bactéricides de *Mycobacterium tuberculosis* InhA a fourni des composés efficaces par voie orale dans les infections à *M.tb* chez des modèles murins.¹⁴⁵

NID-304 et NID-349

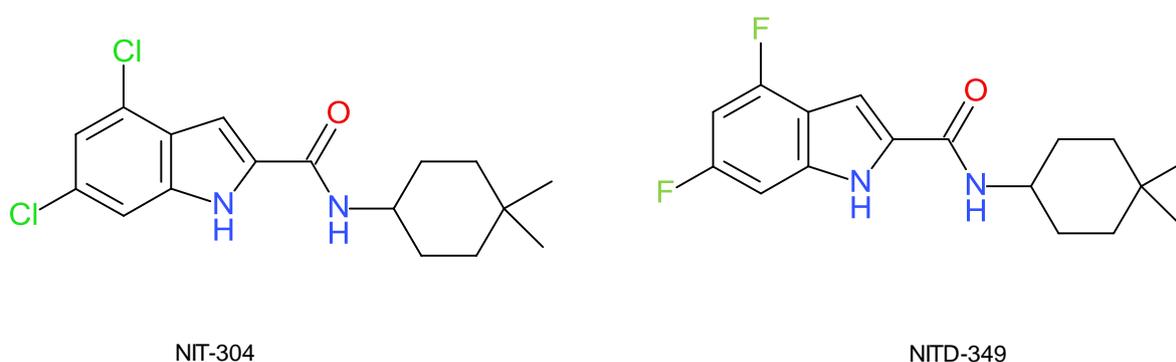


Figure 65. Structures de NID-304 et NID-349

NID-304 et NID-349 sont des indolcarboxamides développés initialement par Novartis puis par Tb alliance.

Ces deux composés ont été découverts suite à un criblage phénotypique réalisé sur *M. bovis* BCG. Le taux d'ATP étant mesuré pour déterminer le taux de survie des bactéries. Grâce à ce test environ 2 millions de composés ont pu être testés. Cela a permis l'identification d'environ 6000 composés avec une inhibition supérieure à 50% à une concentration de 10 mM. Parmi ces composés se trouvaient des indolcarboxamides, une série de composés ayant un poids moléculaire relativement bas et simples à synthétiser.

Suite à une série d'optimisations NITD-304 et NITD-349 ont montré une activité puissante contre les isolats cliniques de *M.tb* sensibles et multirésistantes.

L'administration orale chez plusieurs espèces a permis de poursuivre l'évaluation de leur efficacité et de leur sécurité. NITD-304 et NITD-349 étaient efficaces dans le traitement des infections à *M.tb* aiguës et chroniques dans les modèles murins.

Enfin, aucun des deux composés n'a inhibé l'activité des principales enzymes du cytochrome P-450 ou du canal hERG. Ces résultats suggèrent que le NITD-304 et le NITD-349 devraient faire l'objet de nouveaux développements en tant que traitement potentiel de la tuberculose multirésistante, et seront peut-être un jour en développement clinique^{146,147}.

C12 (TCA1)

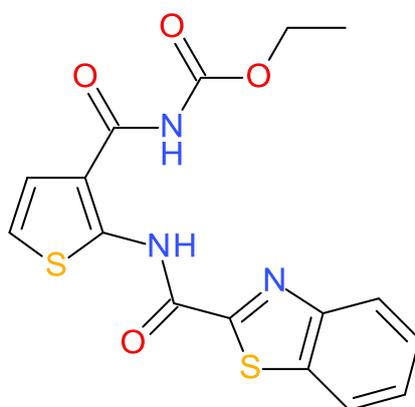


Figure 66. Structure du TCA1

TCA1 a été identifié grâce à un criblage phénotypique sur *M. smegmatis*. Le caractère mesuré ici était la formation de biofilm dans les mycobactéries dans des plaques 396 puits. Cela a permis de tester environ 70 000 composés ce qui a conduit à l'identification de 17 molécules avec une CMI inférieure à 10 μ M pour la formation du biofilm.

Ces 17 molécules ont ensuite été testées sur H37Rv. Seuls deux composés ont été trouvés comme actifs sur cette souche. Et parmi ces deux composés seul TCA1 inhibait H37Rv sous forme biofilm et planctonique, c'est-à-dire en suspension dans le milieu¹⁴⁸.

De plus, TCA1 a une activité bactéricide *in vitro* contre *M.tb* non répliquant et est efficace dans les modèles murins en aiguë et en chronique.

Les premières études mécanistiques montrent une interaction avec la biosynthèse des acides mycoliques. Les mutants de résistances ont ensuite montré que TCA1 était un inhibiteur de Dpre1 comme la maconizone ou le BTZ-041. Cependant les études

d'interactions montrent que ce ne sont pas les mêmes acides aminés qui sont responsables de l'activité¹⁴⁹.

Ces résultats *in vitro* et *in vivo* indiquent que ce composé fonctionne par un mécanisme unique et suggèrent que TCA1 pourrait conduire au développement d'une classe d'agents antituberculeux.

Bortézomib

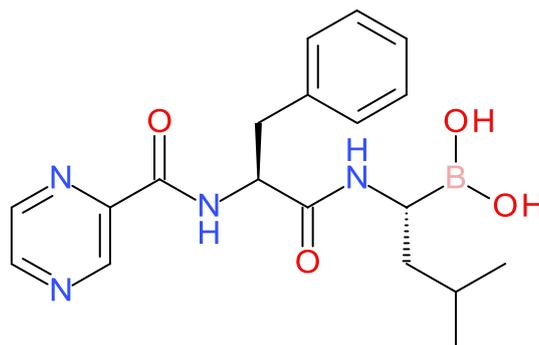


Figure 67. Structure du bortézomib

Le bortézomib est un médicament qui est déjà sur le marché. Il s'agit d'un anticancéreux, inhibiteur du protéasome. Cet effet conduit à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'apoptose des cellules cancéreuses¹⁵⁰.

Il a été montré que ce composé inhibe les protéases caséinolytiques mycobactériennes P1 et P2 (ClpP1P2) et présente une activité bactéricide. Cependant l'effet sur les cellules humaines fait qu'il n'est pas envisageable de l'utiliser tel quel. Des analogues du bortézomib sont à l'étude afin d'obtenir une inhibition sélective de la protéase bactérienne sur le protéasome humain pour maintenir l'activité antibactérienne tout en réduisant la toxicité.

Une série d'analogues ont été synthétisés ce qui a permis d'identifier des composés qui étaient jusqu'à 100 fois moins actifs contre le protéasome humain, mais qui conservaient l'inhibition de ClpP1P2 et de la croissance mycobactérienne¹⁵¹.

La modélisation moléculaire a été réalisée avec un docking entre la protéine et le composé 58 et montre 7 points d'interactions ce qui permet d'envisager une très forte affinité entre ces deux entités (Figure 68)¹⁵¹.

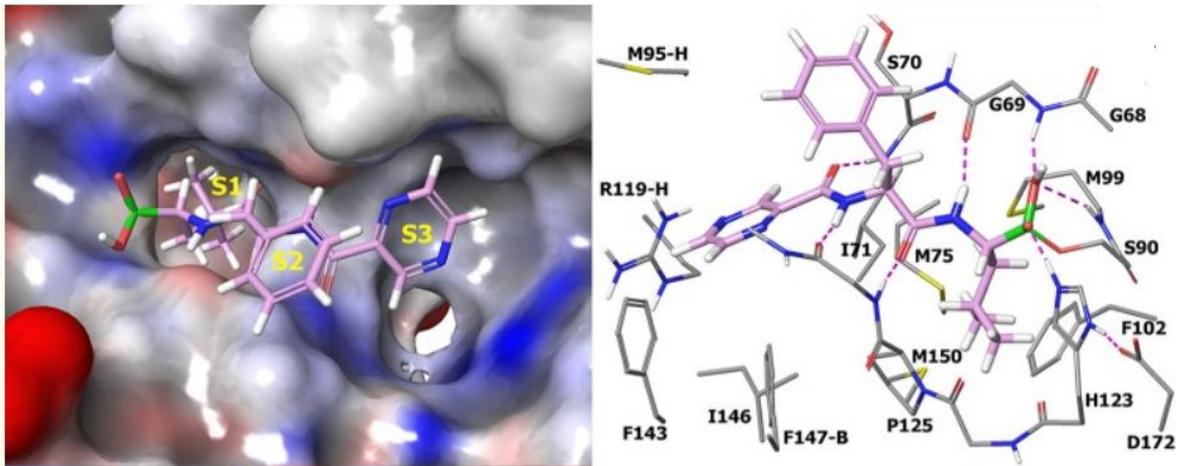


Figure 68. Docking du bortezomib dans ClpP1P2 de *M.tb*¹⁵¹

SQ641

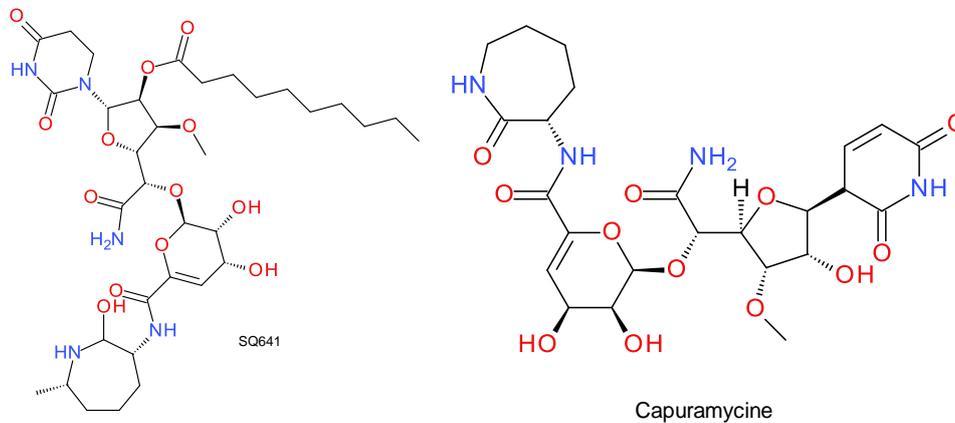


Figure 69. Structures de SQ641 (gauche) et de la capuramycine (droit)

SQ641 est un analogue de la capuramycine, un composé naturel à base de nucleofosides, produit par *Streptomyces griseus*. Il est issu d'une banque de plus de 7 000 analogues de la capuramycine créées par Daiichi-Sankyo (Japon) et a été identifié comme le plus puissant des inhibiteurs de la translocase I (TL1), avec une bonne activité contre les mycobactéries¹⁵².

SQ641 a prouvé son efficacité *in vivo* en diminuant d'un à deux log le nombre de CFU dans les poumons de souris infectées. Cependant il reste peu maniable à cause de sa faible solubilité et de nouvelles formulations sont à l'étude afin de le rendre plus utilisable *in vivo*.

Combinaisons en développement

Plusieurs combinaisons sont en développement, elles pourraient permettre de réduire le temps de traitement, améliorer l'efficacité du traitement ou encore diminuer la fréquence de résistance.

Combinaison	Effet observé
SQ109 + INH/RIF ¹⁵³	Effet synergique, améliore l'effet antibactérien
SQ109 + TMC207 ¹⁵⁴	Améliore l'effet antibactérien
TMC207 + PZA ¹⁵⁵	Améliore l'effet antibactérien
TMC207 + PZA +INH ¹⁵⁵	Diminue le temps de traitement chez les souris
TMC207 + PZA + RIF ¹⁵⁵	Diminue le temps de traitement chez les souris
TMC207 + PZA + MXF ¹⁵⁵	Diminue le temps de traitement chez les souris
PA824 + RIF + PZA ¹⁵⁵	Diminue le temps de traitement chez les souris
Sutézolide + RIF + PZA ¹⁵⁵	Diminue le temps de traitement chez les souris
Sutézolide + TMC207 ¹⁵⁵	Très grand effet anti tuberculeux, peut diminuer le temps de traitement chez l'Homme
Smart420 + ETH ¹⁴²	Augmente l'effet, rend l'activité d'ETH sur souches résistantes
SQ641 + INH/ ETB / streptomycine ¹⁵⁶	Améliore l'effet antibactérien

Développement précoce : Hit to lead

Le Hit to Lead est un des stades les plus précoces dans le développement d'un futur médicament. Il s'agit de la première étape d'optimisation après identification d'une substance ayant un potentiel intérêt. La démarche peut avoir plusieurs objectifs, que ce soit l'obtention d'une molécule qui soit utilisable chez l'animal pour réaliser la preuve de concept jusqu'au développement d'une molécule capable de passer aux tests précliniques.

Il y a de nombreux exemples de molécules et de projets en développement contre la tuberculose à l'heure actuelle, et le but ici n'est pas d'en faire une liste exhaustive, mais de faire un état des lieux des projets les plus innovants et les plus prometteurs afin d'établir un bilan de ce qui pourrait être les futurs traitements antituberculeux.

Afin de découvrir de nouveaux composés les équipes de recherche ont recours à des screening. Cela consiste à tester l'effet d'un très grand nombre de molécules, soit drug-like soit des fragments, afin d'en trouver ayant une action d'intérêt. Il existe deux types de screening dans le cas de la tuberculose. D'une part le screening phénotypique, qui consiste à tester les molécules directement sur *M.tb* et de déterminer lesquelles conduisent à une baisse de la survie chez la bactérie. Le second screening est basé sur la cible. C'est-à-dire qu'on sélectionne au préalable une cible qui a été démontrée comme essentielle pour la bactérie. On étudie alors l'action des molécules vis-à-vis de cette cible, grâce à un test sur enzyme isolée par exemple.

Il existe des avantages et des inconvénients à ces deux méthodes. Le principal avantage qu'il y a à faire un screening phénotypique chez *M.tb* est que les molécules qui répondront positivement lors de ce test auront une réelle action contre la bactérie. Elles passent dans la membrane, particulièrement difficile à franchir. Cependant, on ne connaît pas leur cible, ni leur mécanisme d'action. Il peut s'agir de cibles avec des orthologues humains, ce qui complique son utilisation en thérapeutique. Il peut également s'agir de cibles déjà connues et non innovantes, ce qui conduit à la découverte de molécules avec très peu d'intérêt.

Lors d'un criblage basé sur la cible, l'avantage est qu'on connaît le mécanisme d'action des molécules, et on s'assure d'interagir avec une cible innovante. Cependant, le test qui permet de sélectionner les molécules ne fait pas intervenir la bactérie, qui est extrêmement plus complexe et ne se résume pas à l'action d'une enzyme. Les molécules peuvent donc se

révéler parfaitement inactives vis-à-vis de *M.tb*. Cela peut être dû à beaucoup de facteurs, comme un non passage des barrières, une dégradation de la molécule dans la bactérie etc.

Les amino-urées (8918)

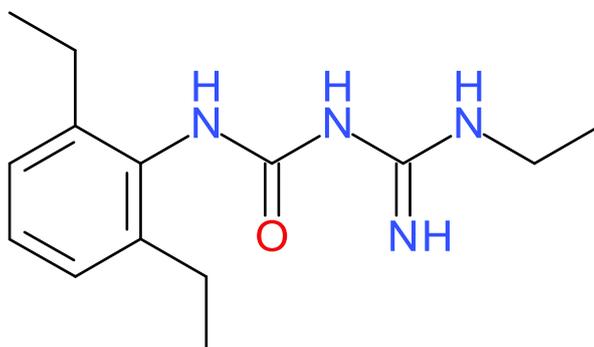


Figure 70. Structure de l'amino-urée 8918

De nouveaux composés ont été décrits en 2019 comme antituberculeux. Ces composés sont des amidino-urées. Ils sont issus d'un criblage sur plus de 90 000 composés présents dans la banque de molécules de Sanofi. Cela a permis en outre d'identifier le composé 8918 comme potentiel antituberculeux. Ce composé est en réalité un proche analogue du proguanil, un anti malarique¹⁵⁷.

Ce composé a été découvert lors d'un screening phénotypique, et il démontre une CMI₅₀ de 3,1 µM contre H37Rv. Le mécanisme d'action a ensuite été élucidé par sélection de mutants de résistance et par séquençage de leurs génomes. Cela a permis d'identifier PptT (4'-Phosphopantetheinyl Transferase) comme cible potentielle. Il s'agit d'une enzyme qui est impliquée dans la modification post-traductionnelle de diverses polykétides synthases de type I nécessaires à la formation d'acides mycoliques et de facteurs de virulence lipidique chez les mycobactéries¹⁵⁸.

BRD4592

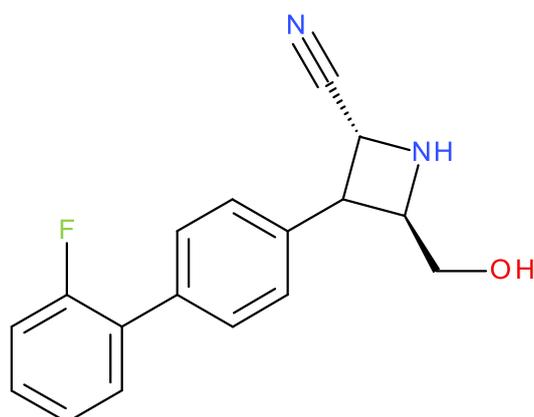


Figure 71. Structure de BRD4592

BRD4592 est une azétidine, elle a été découverte lors d'un criblage phénotypique sur des souches de H37Rv. Ce composé agit comme inhibiteur allostérique de la tryptophane synthase (TrpAB). Cette cible est très intéressante car elle n'était pas ciblée jusque-là et est impliquée dans de nombreuses voies métaboliques essentielles à la bactérie. BRD4592 possède 3 centres asymétriques, et il s'agit du seul énantiomère actif, suggérant une spécificité forte pour sa cible¹⁵⁹.

BRD4592 a montré une liaison à l'interface protéine-protéine de TrpAB, ce qui est un nouveau site de liaison inconnu jusqu'alors. Il agirait donc comme un déstabilisateur d'état de transition de l'enzyme en venant stabiliser un état de l'enzyme ce qui empêcherait *in fine* l'action de TrpAB par le blocage de l'indole du tryptophane dans le site catalytique.

Sulfolane

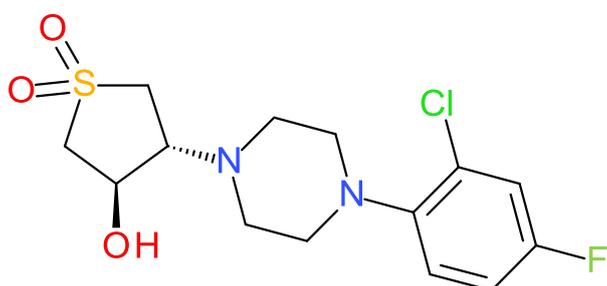


Figure 72. Structure du sulfolane

C'est dans un criblage phénotypique qu'a été découvert ce composé. Il agit comme un puissant inhibiteur de la croissance bactérienne. L'optimisation dans la série des sulfolanes a

conduit au composé 4, qui a une activité prouvée dans un modèle murin *in vivo* d'infection à *M.tb*¹⁶⁰.

La cible de ces composés a été identifiée sur la base du séquençage du génome entier de mutants résistants spontanés. Lors de cette analyse, des mutations localisées dans les gènes codant pour les sous-unités essentielles α et β de la tryptophane synthase ont été identifiés. Les études de surexpression confirment la tryptophane synthase comme cible biologique.

IMB-YH-8 Inhibiteur de protéines kinase

Le génome de *Mycobacterium tuberculosis* code pour plusieurs protéines kinases de sérine / thréonine (STPK) qui jouent un rôle important dans les processus cellulaires mycobactériens, notamment la division cellulaire, la synthèse de la paroi cellulaire et le métabolisme cellulaire. Les protéines kinases A et B (PknB) sont impliquées dans le contrôle de la forme des cellules et dans la synthèse du peptidoglycane et sont essentielles à la croissance de *M.tb*. Ces résultats vont dans le sens du développement d'inhibiteurs de *M.tb* PknB en tant que nouvelle source potentielle de médicaments antituberculeux¹⁶¹.

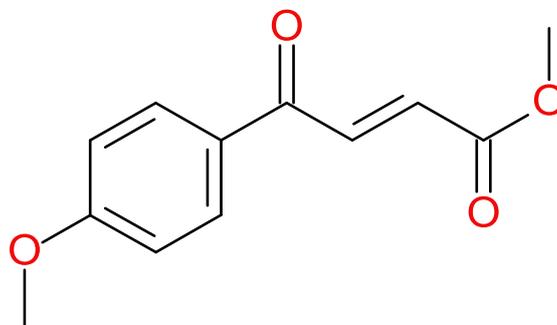


Figure 73; Structure de IMB-YH-8

IMB-YH-8 est une molécule qui a été développée comme inhibiteur de PknB. Les observations en microscopie électronique ont montré que l'IMB-YH-8 modifiait la morphologie de H37Rv et perturbait la paroi cellulaire. Il montre une MIC₅₀ de 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ contre H37Rv.¹⁶²

Simvastatine

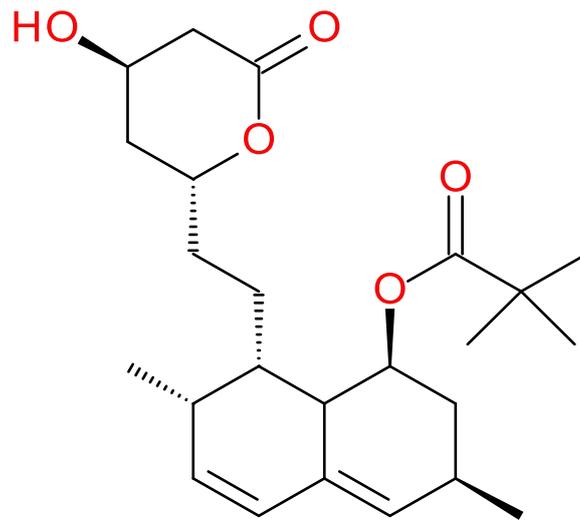


Figure 74. Structure de la simvastatine

Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines), qui figurent parmi les médicaments les plus couramment prescrits, ont des propriétés immunomodulatrices et améliorent les résultats cliniques des infections bactériennes. L'activité tuberculocide de la simvastatine est observée seule et en association avec des antituberculeux de première intention dans les macrophages et dans un modèle murin d'infection tuberculeuse chronique. L'exposition à la simvastatine à 10 μM a significativement augmenté l'activité tuberculocide de l'isoniazide dans les macrophages au jour 3 après l'infection par rapport à l'isoniazide seule. La simvastatine augmente également l'effet de la combinaison de RIF, INH et PZA d'un log après 28 jours de traitement¹⁶³.

L'activité additive potentielle de la simvastatine dans le traitement de la tuberculose de première intention est prometteuse. Cependant, d'autres études visant à identifier la statine optimale et la posologie sont nécessaires. De plus, il reste à explorer la possibilité d'un traitement combiné avec des statines pour accélérer le temps nécessaire à une guérison stable.

Inhibiteurs de la signalisation et de la persistance DosRST

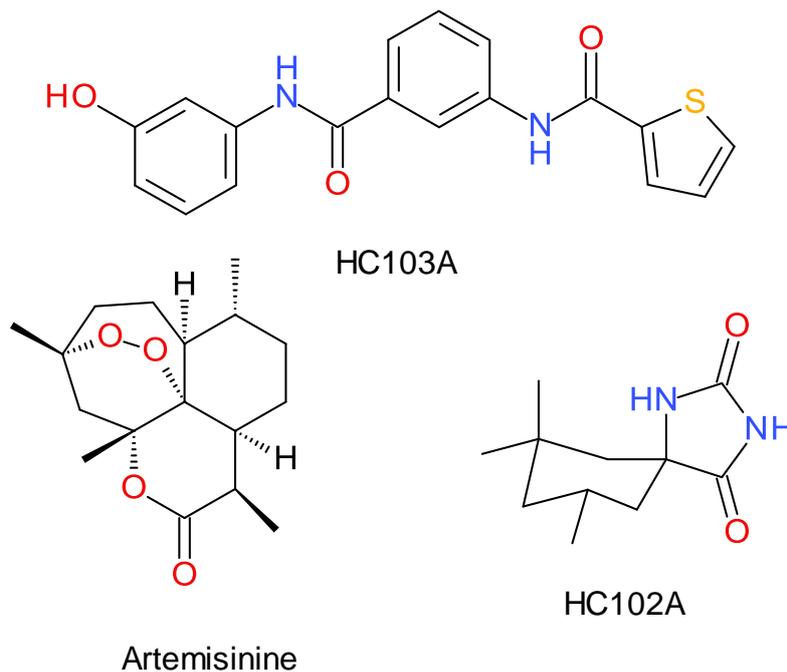


Figure 75. Structures de HC101A, HC102A et HC103A

Le DosRST est un système complexe d'enzymes qui favorise la survie de *M.tb* pendant la persistance non répliquative. Il est géré par le régulon DosR. Ce système est un programme génétique qui inhibe la respiration et empêche la réplication du bacille, cela permet l'entrée de la bactérie dans son stade hypoxique¹⁶⁴.

L'utilisation de DosRST comme cible peut inhiber la capacité du *M.tb* à établir la persistance dans des conditions d'hypoxie, et donc intramacrophage. Cela peut donc raccourcir le traitement.

Pour trouver de nouveaux inhibiteurs du système DosRST un criblage phénotypique a été réalisé sur souche mutée, la CDC1551, qui présente une fluorescence DOSR dépendante. Ce criblage a eu lieu avec une bibliothèque de 540 000 petites molécules et a permis l'identification de nouveaux composés inhibiteurs de DosRST.

Dans les inhibiteurs du DosRST ainsi découverts il y avait trois composés intéressants l'artémisinine, HC102A et HC103A¹⁶⁵.

L'artémisinine est un composé bien connu qui sert dans le traitement du paludisme¹⁶⁶. Son action contre la tuberculose est déjà connue et fait l'objet de nombreuses recherches^{167,168}. Un paragraphe sera consacré à ce composé.

Lors du criblage, de nombreux analogues de l'artémisinine ont été détectés comme inhibiteur du système DosRST. Cette famille de composés interagit avec l'hème de DosS et DosT qui sont deux enzymes du système DosRST.

HC102A et HC103A n'agissent pas de la même façon. Des études de spectroscopie UV-visible ont montré que HC102A et HC103A n'ont aucun impact sur l'état redox de DosS ou DosT. Compte tenu de la forte spécificité avec laquelle ces composés inhibent le DosRST il est possible que l'action soit l'inhibition de l'activité kinase de DosS et DosT.

Sous hypoxie, les trois composés inhibent la persistance associée à *M.tb*.

Inhibiteurs de la malate synthase

La malate synthase est une enzyme clef de *M.tb*. Il s'agit d'une enzyme de condensation responsable de la conversion du glyoxylate en malate en présence d'acétyl-CoA¹⁶⁹. Cette réaction permet de contourner les réactions du cycle de Krebs impliquant une perte de carbone et conduit à détourner une partie du squelette du carbone vers des événements de gluconéogenèses. La perte ou l'inactivation de cette enzyme conduit à une réduction de la tolérance au stress, de la persistance et de la survie chez les macrophages¹⁷⁰. Il s'agit donc d'une cible d'intérêt thérapeutique.

Le projet sur la malate synthase a débuté en 2007 et plusieurs entreprises pharmaceutiques travaillent sur ce projet. Le criblage à haut débit a été complété avec une bibliothèque de 1,4 millions de composés et des hits ont été identifiés. Cependant les structures ne sont pas accessibles pour ces projets. Les informations disponibles décrivent les résultats de dépistages qui ont été validés par des courbes dose-réponse sur l'enzyme isolée et les cellules entières. Une action dose-dépendante a été montrée. Les interactions avec l'enzyme ont été déterminées au niveau atomique à travers des structures cristallines de complexes malate synthase.

Hors de ce grand projet, des universitaires travaillent également sur cette cible. Un criblage de fragments a permis d'identifier des composés actifs¹⁷¹, des études *in silico* ont également été réalisées¹⁷².

Inhibiteurs de monophosphate déshydrogénase (IMPDH)

L'IMPDH catalyse la première étape de la synthèse de novo des nucleotides de guanine. Il s'agit de l'oxydation de l'inosine 5'-monophosphate (IMP) en xanthosine 5'-monophosphate

(XMP) avec la réduction concomitante du cofacteur NADH. Il s'agit d'une enzyme clef de la bactérie et par conséquent une cible thérapeutique d'intérêt.

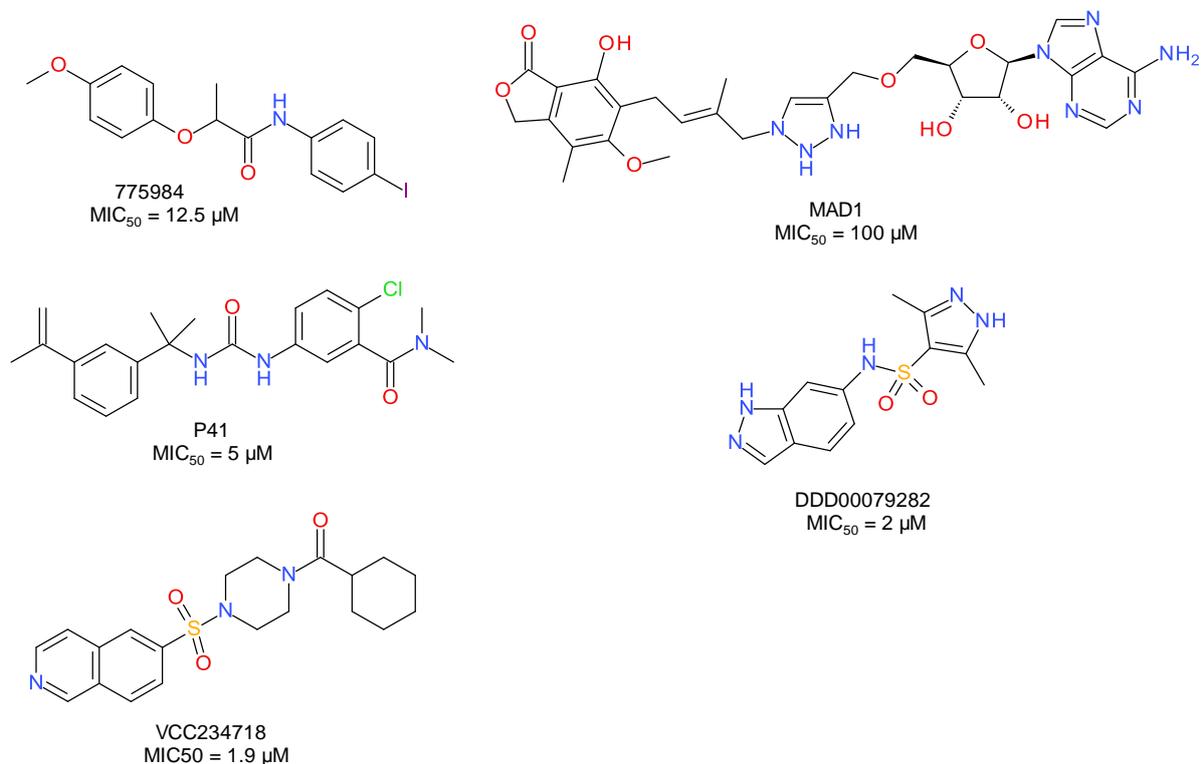


Figure 76. Structure des inhibiteurs de IMPDH décrits dans la littérature¹⁷³

Il existe dans la littérature plusieurs composés inhibant IMPDH *in vitro*^{174,175,175,176}. Les inhibiteurs d'IMPDH précédemment rapportés, tels que les composés 7759844, MAD1, P41, VCC234718 et DDD00079282 (Figure 76) ont été identifiés par criblage que ce soit phénotypique ou basé sur une cible. Ces composés ne descendent jamais en dessous du micromolaire et sont difficile à utiliser *in vivo*.

Une nouvelle approche par fragment, avec résolution du mode de liaison par analyse cristallographique aux rayons X a été mise en place et a permis d'identifier un composé ayant une IC₅₀ de 0,52 μM¹⁷³.

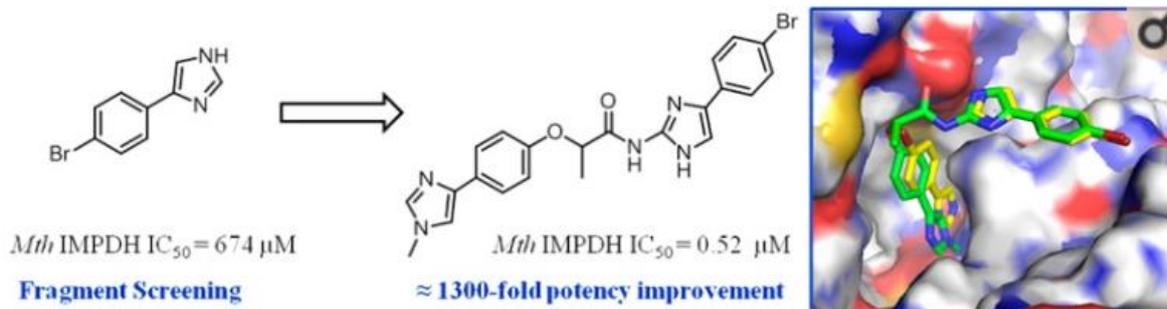


Figure 77. Structure du fragment identifié, de la molécule améliorée et de sa cocrystalisation dans IMPDH¹⁷³

Nouveaux vaccins en développement

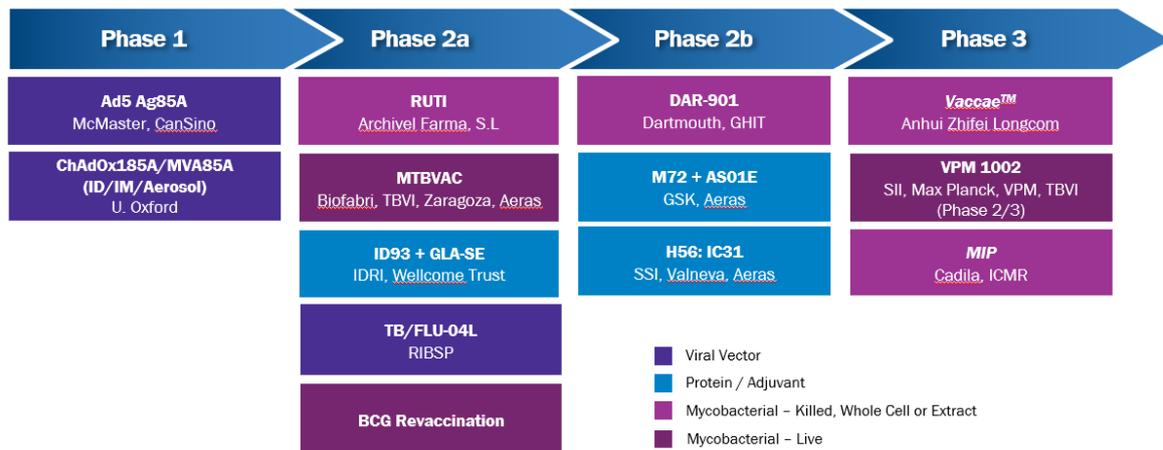
Après des décennies de vide dans la recherche et le développement d'un nouveau vaccin antituberculeux entre les années 1920 et 1990, la recherche a repris à la fin des années 90. Un vaccin contre la tuberculose pourrait servir à prévenir les primo-infections, à réduire le taux de progression vers la tuberculose active ou à augmenter la chimiothérapie pour raccourcir la durée du traitement ou en augmenter l'efficacité. Des experts et des donateurs mondiaux ont agi rapidement pour faire passer la première génération de nouveaux vaccins antituberculeux au test de dépistage sur l'homme. Aujourd'hui, la recherche se concentre sur le développement d'un portefeuille diversifié et robuste de candidats vaccins de nouvelle génération. Les membres du secteur des vaccins antituberculeux et l'OMS ont établi des critères mondiaux pour la sélection, l'évaluation et la promotion de candidats vaccins prometteurs et novateurs¹⁷⁷. Ces critères sont :

- Dix ans ou plus de protection doivent être conférés après la primovaccination.
- Le profil de sécurité doit être favorable, semblable aux autres vaccins recommandés par l'OMS destinés aux adolescents et aux adultes.
- Un nombre minimal de doses et de rappels doivent être nécessaire à la protection.
- Il doit avoir démontré l'absence d'interférence immunologique avec d'autres vaccins recommandés pour une utilisation dans la même population cible.
- Avoir démontré une bonne corrélation entre la réponse immunitaire et la protection.
- Le vaccin doit suivre les évaluations cliniques générales requises par l'OMS pour sa validation.

- Le vaccin doit être financièrement abordable aux posologies et nombre de doses recommandées.

Dans le monde entier, plus d'une douzaine de vaccins antituberculeux différents sont à divers stades d'essais cliniques. L'état d'avancement de ces travaux est résumé dans la Figure 78 ci-dessous.(Figure 78)

Global Clinical Pipeline



AERAS | Advancing Tuberculosis Vaccines for the World

Revised on 8/1/18
 Please note: Information is self-reported by vaccine sponsors

Figure 78. Pipeline des vaccins en essais cliniques¹⁷⁸

Vaccin en phase III

Vaccae

Mycobacterium Vaccae pour injection (nom commercial «vaccae») est un produit bio-développé par Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical. Il a obtenu « Le certificat de drogue nouvelle » en 1999. *Vaccae* a été approuvé pour le traitement adjuvant de la tuberculose, et est également le seul médicament recommandé par l’OMS pour l’immunothérapie contre la tuberculose. *M. vaccae* est une mycobactérie environnementale à croissance rapide, faiblement pathogène pour l'homme. *Mycobacterium vaccae* a été initialement isolée à partir du sol dans une zone de l' Ouganda¹⁷⁹.

Il a été approuvé pour la production et la vente par Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, Ltd. en 2001.

Il est actuellement en phase III des essais cliniques pour mesurer son efficacité pour prévenir la tuberculose dans les groupes à risques élevés d'infection tuberculeuse¹⁸⁰. Dans cette

étude les patients reçoivent une injection profonde du muscle coxal, une fois toutes les 2 semaines, 6 fois au total. Une dose étant un flacon de Vaccae dilué avec 1,0 ml d'eau stérile pour injection.

VPM1002

VPM1002 est un BCG recombinant dans lequel le gène de l'uréase C a été remplacé par le gène codant pour la listériolysine O de *Listeria monocytogenes*¹⁸¹. L'uréase C entraîne la neutralisation des phagosomes contenant des mycobactéries par la génération d'ammoniac, inhibant ainsi la maturation des phagolysosomes et contribuant à la survie des mycobactéries à l'intérieur du macrophage. Lorsque l'uréase est inactivée, la bactérie ne peut plus survivre dans les macrophages.

L'administration de VPM1002 a démontré une augmentation substantielle de l'immunogénicité, de l'efficacité et de l'innocuité dans les études précliniques, et a passé avec succès les essais cliniques des phases I et II.

Mycobacterium indicus pranii (MIP)

Mycobacterium indicus pranii (MIP), est un saprophyte cultivable, non pathogène et à croissance rapide. Pour cette raison, le MIP a d'abord été évalué en tant que candidat vaccin contre la lèpre. L'immunothérapie avec le vaccin MIP tué a été couronnée de succès chez les patients atteints de lèpre borderline-lépromateuse ou lépromateuse. Les patients recevant le vaccin ont présenté une amélioration clinique rapide et une réduction significative de la charge bactérienne.

Ce vaccin a donc été appliqué à la tuberculose. Il est actuellement en essai clinique, dans le même essai que VPM1002. Cet essai clinique évaluera l'innocuité et l'efficacité de ces deux vaccins dans un seul essai contre un groupe témoin sans vaccin. L'étude inclurait 12 000 contacts sains, présentant un risque élevé de contracter la maladie, répartis sur sept sites dans six États de l'Inde (Delhi, Karnataka, Maharashtra, Orissa, Tamil Nadu et Telangana).

Cette souche est également étudiée comme traitement d'appoint contre la tuberculose maladie.¹⁸²

Vaccin en phase II

DAR-901

DAR-901, est un vaccin de rappel contre la tuberculose, développé à partir de la banque de cellules mères de *Mycobacterium vaccae*. Il a été testé sur des patients durant la phase I et est actuellement en phase II.

Le profil d'innocuité du DAR-901 est acceptable et il est bien toléré à toutes les doses administrées chez tous les sujets traités. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Trois effets indésirables légers, tous des maux de tête, ont été considérés comme potentiellement liés au DAR-901. Aucune anomalie ou de problèmes au niveau des signes vitaux n'ont été associés à la vaccination. Par rapport aux réponses avant la vaccination, trois doses de 1 mg de DAR-901 ont induit des augmentations statistiquement significatives de la réponse de l'IFN- γ au lysat de DAR-901 et au lysat de *M.tb*, ainsi que des réponses en anticorps au lipoarabinomannane de *M. tb*¹⁸¹.

M72 + AS01E

M72 + AS01E est un vaccin protéique de fusion sous-unité dérivé de deux antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* (32A et 39A) avec un adjuvant (AS01E) conçu pour fournir une protection contre la tuberculose active. Bien que l'immunogénicité, l'innocuité et la tolérabilité de ce candidat vaccin semblent favorables, un rapport sur l'évaluation complète devrait être présenté dans le cadre de l'évaluation finale de l'étude fin 2019.

La phase IIb est finie depuis 2018. Les résultats ont montré que l'administration de deux doses de M72 / AS01E à des adultes séronégatifs pour le VIH présentant des signes d'infection tuberculeuse latente avait permis de réduire l'apparition d'une tuberculose active chez une personne sur deux (54%) L'étude menée au Kenya, en Afrique du Sud et en Zambie a montré une efficacité protectrice au cours d'un suivi de deux ans.

H56/IC31

H56/IC31 est un vaccin candidat contre la tuberculose comprenant une protéine de fusion d'Ag85B, ESAT-6 et Rv2660c, formulé avec un adjuvant IC31¹⁸³. Il s'agit d'un nouvel adjuvant qui combine les effets immunostimulateurs d'un peptide antibactérien 11-mères et d'un oligodésoxynucleotide synthétique (ODN1a), agoniste du récepteur de type Toll-like 9¹⁸⁴.

Les données précliniques suggèrent que H56: IC31 pourrait être plus efficace s'il est administré pendant que les patients sont encore en traitement.

Il est actuellement en étude de phase II¹⁸⁵ et il est prévu d'inclure 900 adultes séronégatifs pour le VIH avec un diagnostic de tuberculose pulmonaire pharmaco-sensible. Ces patients sont recrutés dans des cliniques antituberculeuses ayant des relations établies avec les sites des essais cliniques. Cette étude se déroule dans le sud de l'Afrique, dans quatre pôles différents.

Ruti

Ce vaccin est généré à partir de fragment de *M. tb.* qui ont été détoxifiés, cela facilite une réponse équilibrée des cellules T lors de la réponse immunitaire¹⁸⁶. Ce vaccin est basé sur l'induction de la réponse cellulaire contre les bacilles non répliatifs, qui échappent normalement au système immunitaire.

Une étude clinique de phase II à double insu, randomisée et contrôlée par placebo a été réalisée. Durant cette étude trois doses différentes de RUTI et une dose de placebo ont été testées. Chaque sujet a reçu deux administrations de vaccin à 28 jours d'intervalle. Cinq patients se sont retirés et 90 patients ont terminé l'étude. Bien qu'il n'y ait eu aucun décès au cours de l'étude, on peut noter qu'un des sujets a présenté un effet indésirable grave : un abcès au site d'injection local grave sur chaque bras et a été hospitalisé¹⁸⁷.

Il s'agit d'un vaccin qui permet d'améliorer considérablement l'efficacité du traitement contre la tuberculose. Il rentrera bientôt dans des études de phase IIb pour confirmer son action.

M.TBVAC

Il s'agit d'une souche vivante atténuée de *M.tb.* M.TBVAC conserve la plupart des épitopes de cellules T décrits pour *M.tb.*, y compris les principaux antigènes immuno-dominants ESAT6 et CFP10 qui sont absents dans le BCG. Il est basé sur deux délétions génétiques stables et indépendantes des gènes codant pour deux facteurs de virulence majeurs, *phoP* codant pour le facteur de transcription PhoP et *fadD26* codant pour la synthèse du Phthiocerol DIMycocerosates un lipide essentiel à la survie de la tuberculose¹⁸⁸

Il s'agit du seul vaccin vivant atténué basé sur un agent pathogène humain qui a réussi à entrer dans les essais cliniques en tant que vaccin préventif chez le nouveau-né, visant à

remplacer le BCG, et en tant que vaccin préventif chez les adolescents et les adultes, qui ont déjà été vaccinés par le BCG¹⁸⁹.

Une étude de phase II est actuellement en cours. Cette étude a lieu en Afrique du Sud sur 99 nouveaux né non-séropositif au VIH.

ID93 GLASE-SE

ID93 est un candidat-vaccin contre la tuberculose composé de quatre antigènes représentant différentes familles de protéines. Rv1813, qui est une protéine qui est régulée positivement par la croissance hypoxique et qui devrait être localisée dans la membrane externe. Rv2608 (PPE42) qui est une protéine associée à la membrane externe. Enfin, Rv3619 (EsxV) et Rv3620 (EsxW) sont des protéines appartenant à la famille des facteurs de virulence ESAT-6.

Il a été démontré que les quatre antigènes d’ID93 étaient reconnus chez des individus exposés à *M.tb*. ID93 est combiné à l'adjuvant synthétique de TLR4, le Glucopyranosyl Lipid A , dans une nanoémulsion huile-dans-eau stable. La vaccination prophylactique avec ID93 + GLA-SE a été expérimentée pour limiter l’infection de *M.tb* sensible et résistante aux médicaments, chez la souris et les cobayes. L'immunisation thérapeutique avec ID93 + GLA-SE a amélioré les résultats par rapport aux antibiotiques administrés seuls chez les souris et les primates non humains. Les premiers essais ont démontré une innocuité de ce vaccin. Les réponses maximales ont été observées après deux vaccinations dans les groupes contenant l'adjuvant, comparativement à trois vaccinations dans les groupes ID93 seuls¹⁹⁰.

TB-FLU 04L

Comme son nom le laisse deviner, ce vaccin utilise une souche modifiée du virus de la grippe. Il s’agit d’un virus grippal vivant atténué par la troncature de la protéine virale.

L’institut de recherche sur l'influenza en Russie a présenté un essai de phase 1 sur un vaccin contre la tuberculose à base de vecteur grippal exprimant Ag85A et ESAT-6. Ag85A est une enzyme mycolyl transférase importante pour la synthèse de la paroi cellulaire. Ag85A est également impliquée dans l'accumulation et le stockage des lipides, potentiellement importants pour la dormance des *M.tb*. La protéine Ag85A est conservée parmi les espèces de mycobactéries, notamment le *M.tb*.

Ce vaccin semble avoir une forte innocuité chez l'homme et est hautement immunogène, ce qui en faisait un candidat attrayant pour servir de vecteur vaccinal. Des réponses de cellules T CD4+ à la mémoire et CD8+ spécifiques à l'antigène ont été observées après deux vaccinations. Les réponses des cellules T à Ag85A ont culminé à 21 jours et ont ensuite diminué, tandis que les réponses à ESAT-6 ont culminé à 21 jours mais se sont maintenues tout au long de l'étude. Aucune réponse anticorps contre le vecteur grippal n'a été notée¹⁹¹.

Vaccin en phase I

Deux vaccins dérivés de virus sont actuellement en étude de phase I.

Ad5-AG85A

Ad5Ag85A est un autre vaccin à base d'adénovirus qui utilise le sérotype 5 (Ad5) comme vecteur pour délivrer l'antigène 85A. Les droits de développer et de commercialiser ce candidat ont été acquis par la société chinoise CanSino en août 2011. CanSino s'associe maintenant à Aeras pour ce travail. Une étude de phase I sur l'innocuité et l'immunogénicité chez des adultes sains vaccinés et non vaccinés au BCG est en cours au Canada.

ChAdOx1.85A

Il s'agit d'un adénovirus de chimpanzé exprimant Ag85A. Il a été évalué, à la fois seul et en combinaison avec le virus modifié Ankara exprimant également Ag85A (MVA85A), pour son immunogénicité et son efficacité protectrice chez la souris. Ce régime de vaccination a toujours montré une protection supérieure au BCG ce qui a conduit à être envoyé dans un test de phase I¹⁹².

Conclusion

Encore aujourd'hui la tuberculose se classe dans comme la maladie infectieuse la plus meurtrière au monde. Le nombre de cas avoisine les 10 millions en 2017 à travers le monde, et le nombre de souches résistantes est en augmentation. Mieux traiter la tuberculose est donc un enjeu de santé publique majeur. La traditionnelle quadrithérapie est amenée à être de moins en moins efficace et de nouvelles solutions doivent être trouvées, soit pour améliorer son efficacité soit pour trouver des solutions capables de prendre en charges les souches ne répondant pas à cette thérapie.

Un des points primordiaux dans le cadre de la lutte contre l'antibiorésistance, c'est la rapidité des actions mises en place. Plus on attend et plus le problème est difficile à régler. Les recherches d'aujourd'hui sont les solutions de demain.

Les molécules décrites n'iront pas toutes en thérapeutiques car, comme dans tous les domaines, elles ne passeront pas toutes les essais cliniques.

Ce document montre également, que dans le développement précoce, deux grandes stratégies sont appliquées pour découvrir de nouveaux composés. Le screening phénotypique et le screening basé sur la cible. Ces deux stratégies ont des avantages et des inconvénients. Et il n'y pas encore de solutions plus rapide et efficace dans le développement de nouvelles molécules, et il est possible qu'aujourd'hui la vraie innovation ne vienne pas de nouvelles molécules, mais de nouvelles techniques capables d'accélérer le processus de découverte de nouvelles molécules.

Bibliographie

- (1) H. Herzog, B. History of Tuberculosis. *RES* **1998**, 65 (1), 5–15. <https://doi.org/10.1159/000029220>.
- (2) McGrath, J. W. Social Networks of Disease Spread in the Lower Illinois Valley: A Simulation Approach. *Am. J. Phys. Anthropol.* **1988**, 77 (4), 483–496. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330770409>.
- (3) The Arrow of Disease | DiscoverMagazine.com <http://discovermagazine.com/1992/oct/thearrowofdiseas137> (accessed May 2, 2018).
- (4) Murray, J. F. The White Plague: Down and Out, or Up and Coming?—J. Burns Amberson Lecture. *American Review of Respiratory Disease* **1989**, 140, 1788–1795. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.6.1788>.
- (5) A sickly young woman sits covered up on a balcony; death (a ghostly skeleton clutching a scythe and an hourglass) is standing next to her; representing tuberculosis. Watercolour by R. Cooper, ca. 1912. <https://wellcomecollection.org/works/vktusgk3> (accessed Jul 31, 2019).
- (6) Le Dû, D. Raccourcissement de La Durée de Traitement de La Tuberculose. *Journal des Anti-infectieux* **2015**, 17 (3), 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2015.07.003>.
- (7) Glynn, J. R. Resurgence of Tuberculosis and the Impact of HIV Infection. *Br. Med. Bull.* **1998**, 54 (3), 579–593.
- (8) WHO | Global tuberculosis report 2018 http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed Sep 23, 2019).
- (9) Comparative analysis of volatile organic compounds for the classification and identification of mycobacterial species <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0194348> (accessed May 2, 2018).
- (10) Van, J. I.; Rahim, Z.; Mulder, A.; Boeree, M. J.; Simeone, R.; Brosch, R.; Van, D. S. Characterization of Mycobacterium Orygis as M. Tuberculosis Complex Subspecies., Characterization of Mycobacterium Orygis as M. Tuberculosis Complex Subspecies. *Emerg Infect Dis* **2012**, 18, 18 (4, 4), 653, 653–655. <https://doi.org/10.3201/eid1804.110888>, 10.3201/eid1804.110888.
- (11) Bishop, P. J.; Neumann, G. The History of the Ziehl-Neelsen Stain. *Tubercle* **1970**, 51 (2), 196–206.
- (12) Coloration de Ziehl-Neelsen. *Wikipédia*; 2018.
- (13) Cooper, A. M. Cell-Mediated Immune Responses in Tuberculosis. *Annual Review of Immunology* **2009**, 27 (1), 393–422. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132703>.
- (14) Brennan, P. J.; Nikaido, H. The Envelope of Mycobacteria. *Annu. Rev. Biochem.* **1995**, 64, 29–63. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.64.070195.000333>.
- (15) Jarlier, V.; Nikaido, H. Mycobacterial Cell Wall: Structure and Role in Natural Resistance to Antibiotics. *FEMS Microbiol. Lett.* **1994**, 123 (1–2), 11–18.

- (16) Crick, D. C.; Mahapatra, S.; Brennan, P. J. Biosynthesis of the Arabinogalactan-Peptidoglycan Complex of Mycobacterium Tuberculosis. *Glycobiology* **2001**, *11* (9), 107R-118R.
- (17) Mycobacteria Cell Wall: Mycobacteria Powerpoint Presentation – Articleblog.info <https://articleblog.info/mycobacteria-cell-wall/mycobacteria-powerpoint-presentation> (accessed Sep 23, 2019).
- (18) Brennan, P. J. Structure, Function, and Biogenesis of the Cell Wall of Mycobacterium Tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* **2003**, *83* (1–3), 91–97.
- (19) Kieser, K. J.; Baranowski, C.; Chao, M. C.; Long, J. E.; Sasseti, C. M.; Waldor, M. K.; Sacchettini, J. C.; Ioerger, T. R.; Rubin, E. J. Peptidoglycan Synthesis in Mycobacterium Tuberculosis Is Organized into Networks with Varying Drug Susceptibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2015**, *112* (42), 13087–13092. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514135112>.
- (20) Veyron-Churlet, R.; Bigot, S.; Guerrini, O.; Verdoux, S.; Malaga, W.; Daffé, M.; Zerbib, D. The Biosynthesis of Mycolic Acids in Mycobacterium Tuberculosis Relies on Multiple Specialized Elongation Complexes Interconnected by Specific Protein–Protein Interactions. *Journal of Molecular Biology* **2005**, *353* (4), 847–858. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.09.016>.
- (21) Marrakchi, H.; Lanéelle, M.-A.; Daffé, M. Mycolic Acids: Structures, Biosynthesis, and Beyond. *Chemistry & Biology* **2014**, *21* (1), 67–85. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.11.011>.
- (22) Jankute, M.; Cox, J. A. G.; Harrison, J.; Besra, G. S. Assembly of the Mycobacterial Cell Wall. *Annu. Rev. Microbiol.* **2015**, *69*, 405–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104121>.
- (23) Schweizer, E.; Hofmann, J. Microbial Type I Fatty Acid Synthases (FAS): Major Players in a Network of Cellular FAS Systems. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2004**, *68* (3), 501–517, table of contents. <https://doi.org/10.1128/MMBR.68.3.501-517.2004>.
- (24) Bhatt, A.; Molle, V.; Besra, G. S.; Jacobs, W. R.; Kremer, L. The Mycobacterium Tuberculosis FAS-II Condensing Enzymes: Their Role in Mycolic Acid Biosynthesis, Acid-Fastness, Pathogenesis and in Future Drug Development. *Mol. Microbiol.* **2007**, *64* (6), 1442–1454. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05761.x>.
- (25) Parish, T.; Roberts, G.; Laval, F.; Schaeffer, M.; Daffé, M.; Duncan, K. Functional Complementation of the Essential Gene FabG1 of Mycobacterium Tuberculosis by Mycobacterium Smegmatis FabG but Not Escherichia Coli FabG. *J. Bacteriol.* **2007**, *189* (10), 3721–3728. <https://doi.org/10.1128/JB.01740-06>.
- (26) Poncet-Montange, G.; Ducasse-Cabanot, S.; Quemard, A.; Labesse, G.; Cohen-Gonsaud, M. Lack of Dynamics in the MabA Active Site Kills the Enzyme Activity: Practical Consequences for Drug-Design Studies. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2007**, *63* (Pt 8), 923–925. <https://doi.org/10.1107/S0907444907024158>.
- (27) Biswas, R.; Dutta, A.; Dutta, D.; Hazra, D.; Banerjee, D. R.; Basak, A.; Das, A. K. Crystal Structure of Dehydratase Component HadAB Complex of Mycobacterial FAS-II Pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2015**, *458* (2), 369–374. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.119>.
- (28) Gavalda, S.; Léger, M.; van der Rest, B.; Stella, A.; Bardou, F.; Montrozier, H.; Chalut, C.; Burlet-Schiltz, O.; Marrakchi, H.; Daffé, M.; et al. The Pks13/FadD32 Crosstalk for the

- Biosynthesis of Mycolic Acids in Mycobacterium Tuberculosis. *J. Biol. Chem.* **2009**, *284* (29), 19255–19264. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.006940>.
- (29) Léger, M.; Gavalda, S.; Guillet, V.; van der Rest, B.; Slama, N.; Montrozier, H.; Mourey, L.; Quémard, A.; Daffé, M.; Marrakchi, H. The Dual Function of the Mycobacterium Tuberculosis FadD32 Required for Mycolic Acid Biosynthesis. *Chem. Biol.* **2009**, *16* (5), 510–519. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2009.03.012>.
- (30) Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte - ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1638623X04000101> (accessed Apr 27, 2018).
- (31) Who puts the tubercle in tuberculosis? | Nature Reviews Microbiology <https://www.nature.com/articles/nrmicro1538> (accessed Apr 24, 2018).
- (32) OMS | Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/ (accessed May 2, 2018).
- (33) Tuberculose extrapulmonaire - Maladies infectieuses <https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/mycobact%C3%A9rie/tuberculose-extrapulmonaire> (accessed May 14, 2018).
- (34) Fedoul, B.; Chakour, K.; Chaoui, M. E. F. Le Mal de Pott: À Propos de 82 Cas. *Pan Afr Med J* **2011**, *8*.
- (35) History of the BCG Vaccine | Calmette, Guerin, Lubeck. *TB Facts | TB, tests, drugs, statistics*.
- (36) Tuberculose : vers un nouveau vaccin ? https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/tuberculose-vers-un-nouveau-vaccin_2676352.html (accessed Jul 25, 2019).
- (37) OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/fr/> (accessed Apr 26, 2018).
- (38) Les antibiotiques contre la tuberculose - EurekaSanté par VIDAL <https://eukasante.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/tuberculose.html> (accessed Sep 23, 2019).
- (39) Walker, S. R. *Trends and Changes in Drug Research and Development*; Springer Science & Business Media, 2012.
- (40) Laborde, J.; Deraeve, C.; Bernardes-Génisson, V. Update of Antitubercular Prodrugs from a Molecular Perspective: Mechanisms of Action, Bioactivation Pathways, and Associated Resistance. *ChemMedChem* **2017**, *12* (20), 1657–1676. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700424>.
- (41) Bardou, F.; Raynaud, C.; Ramos, C.; Lanéelle, M. A.; Lanéelle, G. Mechanism of Isoniazid Uptake in Mycobacterium Tuberculosis. *Microbiology (Reading, Engl.)* **1998**, *144* (Pt 9), 2539–2544. <https://doi.org/10.1099/00221287-144-9-2539>.
- (42) Zhang, Y.; Heym, B.; Allen, B.; Young, D.; Cole, S. The Catalase—Peroxidase Gene and Isoniazid Resistance of Mycobacterium Tuberculosis. *Nature* **1992**, *358* (6387), 591–593. <https://doi.org/10.1038/358591a0>.

- (43) Cade, C. E.; Dlouhy, A. C.; Medzihradzky, K. F.; Salas-Castillo, S. P.; Ghiladi, R. A. Isoniazid-Resistance Conferring Mutations in Mycobacterium Tuberculosis KatG: Catalase, Peroxidase, and INH-NADH Adduct Formation Activities. *Protein science : a publication of the Protein Society* **2010**, *19* (3), 458–474. <https://doi.org/10.1002/pro.324>.
- (44) Bala, S. Reclassification of *Amycolatopsis Mediterranei* DSM 46095 as *Amycolatopsis Rifamycinica* Sp. Nov. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC AND EVOLUTIONARY MICROBIOLOGY* **2004**, *54* (4), 1145–1149. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02901-0>.
- (45) Vilarem, M. Un antituberculeux, la rifampicine : ligand et activateur du récepteur des glucocorticoïdes. *médecine/sciences* **1998**, *14* (4), 451. <https://doi.org/10.4267/10608/1061>.
- (46) Mitchison, D. A. The Garrod Lecture. Understanding the Chemotherapy of Tuberculosis--Current Problems. *J. Antimicrob. Chemother.* **1992**, *29* (5), 477–493.
- (47) Grosset, J. The Sterilizing Value of Rifampicin and Pyrazinamide in Experimental Short-Course Chemotherapy. *Bull Int Union Tuberc* **1978**, *53* (1), 5–12.
- (48) Mitchison, D. A.; Nunn, A. J. Influence of Initial Drug Resistance on the Response to Short-Course Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1986**, *133* (3), 423–430. <https://doi.org/10.1164/arrd.1986.133.3.423>.
- (49) Perriot, J.; Chambonnet, É.; Eschalier, A. Les Effets Indésirables Des Antituberculeux ; Prise En Charge. *Revue des Maladies Respiratoires* **2011**, *28* (4), 542–555. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2010.10.034>.
- (50) Blumberg, H. M.; Burman, W. J.; Chaisson, R. E.; Daley, C. L.; Etkind, S. C.; Friedman, L. N.; Fujiwara, P.; Grzemska, M.; Hopewell, P. C.; Iseman, M. D.; et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *167* (4), 603–662. <https://doi.org/10.1164/rccm.167.4.603>.
- (51) Zhang, Y.; Shi, W.; Zhang, W.; Mitchison, D. Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. *Microbiol Spectr* **2013**, *2* (4), 1–12. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0023-2013>.
- (52) Yeager, R. L.; Munroe, W. G. C.; Dessau, F. I. Pyrazinamide (Aldinamide) in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Am Rev Tuberc* **1952**, *65* (5), 523–546.
- (53) McCune, R. M.; Tompsett, R. FATE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN MOUSE TISSUES AS DETERMINED BY THE MICROBIAL ENUMERATION TECHNIQUE. *J Exp Med* **1956**, *104* (5), 737–762.
- (54) Zhang, Y.; Mitchison, D. The Curious Characteristics of Pyrazinamide: A Review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2003**, *7* (1), 6–21.
- (55) Ramón-García, S.; Mick, V.; Dainese, E.; Martín, C.; Thompson, C. J.; De Rossi, E.; Manganelli, R.; Aínsa, J. A. Functional and Genetic Characterization of the Tap Efflux Pump in *Mycobacterium Bovis* BCG. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**, *56* (4), 2074–2083. <https://doi.org/10.1128/AAC.05946-11>.

- (56) Scorpio, A.; Zhang, Y. Mutations in PncA, a Gene Encoding Pyrazinamidase/Nicotinamidase, Cause Resistance to the Antituberculous Drug Pyrazinamide in Tubercle Bacillus. *Nature Medicine* **1996**, *2* (6), 662–667. <https://doi.org/10.1038/nm0696-662>.
- (57) Zhang, Y.; Scorpio, A.; Nikaido, H.; Sun, Z. Role of Acid PH and Deficient Efflux of Pyrazinoic Acid in Unique Susceptibility of Mycobacterium Tuberculosis to Pyrazinamide. *J. Bacteriol.* **1999**, *181* (7), 2044–2049.
- (58) Zimhony, O.; Cox, J. S.; Welch, J. T.; Vilchèze, C.; Jacobs, W. R. Pyrazinamide Inhibits the Eukaryotic-like Fatty Acid Synthetase I (FASI) of Mycobacterium Tuberculosis. *Nat. Med.* **2000**, *6* (9), 1043–1047. <https://doi.org/10.1038/79558>.
- (59) Thomas, J. P.; Baughn, C. O.; Wilkinson, R. G.; Shepherd, R. G. A New Synthetic Compound with Antituberculous Activity in Mice: Ethambutol (Dextro-2,2'-(Ethylenediimino)-Di-l-Butanol). *Am. Rev. Respir. Dis.* **1961**, *83*, 891–893. <https://doi.org/10.1164/arrd.1961.83.6.891>.
- (60) Mikusová, K.; Slayden, R. A.; Besra, G. S.; Brennan, P. J. Biogenesis of the Mycobacterial Cell Wall and the Site of Action of Ethambutol. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**, *39* (11), 2484–2489.
- (61) Belanger, A. E.; Besra, G. S.; Ford, M. E.; Mikusová, K.; Belisle, J. T.; Brennan, P. J.; Inamine, J. M. The EmbAB Genes of Mycobacterium Avium Encode an Arabinosyl Transferase Involved in Cell Wall Arabinan Biosynthesis That Is the Target for the Antimycobacterial Drug Ethambutol. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1996**, *93* (21), 11919–11924.
- (62) Chakraborty, S.; Rhee, K. Y. Tuberculosis Drug Development: History and Evolution of the Mechanism-Based Paradigm. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2015**, *5* (8), a021147. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021147>.
- (63) Minato, Y.; Thiede, J. M.; Kordus, S. L.; McKlveen, E. J.; Turman, B. J.; Baughn, A. D. Mycobacterium Tuberculosis Folate Metabolism and the Mechanistic Basis for Para-Aminosalicylic Acid Susceptibility and Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59* (9), 5097–5106. <https://doi.org/10.1128/AAC.00647-15>.
- (64) Zheng, J.; Rubin, E. J.; Bifani, P.; Mathys, V.; Lim, V.; Au, M.; Jang, J.; Nam, J.; Dick, T.; Walker, J. R.; et al. Para-Aminosalicylic Acid Is a Prodrug Targeting Dihydrofolate Reductase in Mycobacterium Tuberculosis. *J Biol Chem* **2013**, *288* (32), 23447–23456. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.475798>.
- (65) Grant, S. S.; Wellington, S.; Kawate, T.; Desjardins, C. A.; Silvis, M. R.; Wivagg, C.; Thompson, M.; Gordon, K.; Kazanskaya, E.; Nietupski, R.; et al. Baeyer-Villager Monooxygenases EthA and MymA Are Required for Activation of Inhibitors against Replicating and Non-Replicating Mycobacterium Tuberculosis. *Cell Chem Biol* **2016**, *23* (6), 666–677. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.05.011>.
- (66) Henderson, M. C.; Siddens, L. K.; Morré, J. T.; Krueger, S. K.; Williams, D. E. Metabolism of the Anti-Tuberculosis Drug Ethionamide by Mouse and Human FMO1, FMO2 and FMO3 and Mouse and Human Lung Microsomes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2008**, *233* (3), 420–427. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.09.017>.
- (67) VIDAL - Cyclosérine <https://www.vidal.fr/substances/19797/cycloserine/> (accessed May 22, 2018).

- (68) Phetsuksiri, B.; Baulard, A. R.; Cooper, A. M.; Minnikin, D. E.; Douglas, J. D.; Besra, G. S.; Brennan, P. J. Antimycobacterial Activities of Isoxyl and New Derivatives through the Inhibition of Mycolic Acid Synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43* (5), 1042–1051.
- (69) Belardinelli, J. M.; Morbidoni, H. R. Mutations in the Essential FAS II β -Hydroxyacyl ACP Dehydratase Complex Confer Resistance to Thiacetazone in Mycobacterium Tuberculosis and Mycobacterium Kansasii. *Mol. Microbiol.* **2012**, *86* (3), 568–579. <https://doi.org/10.1111/mmi.12005>.
- (70) VIDAL - Linézolide <https://www.vidal.fr/substances/21801/linezolide/> (accessed May 23, 2018).
- (71) A New Series of Phenazines (Rimino-Compounds) With High Antituberculosis Activity | Nature <https://www.nature.com/articles/1791013a0> (accessed May 23, 2018).
- (72) VIDAL - Clofazimine <https://www.vidal.fr/substances/5467/clofazimine/> (accessed May 23, 2018).
- (73) VIDAL - Imipénem <https://www.vidal.fr/substances/6797/imipenem/> (accessed May 24, 2018).
- (74) Hugonnet, J.-E.; Tremblay, L. W.; Boshoff, H. I.; Barry, C. E.; Blanchard, J. S. Meropenem-Clavulanate Is Effective Against Extensively Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis. *Science* **2009**, *323* (5918), 1215–1218. <https://doi.org/10.1126/science.1167498>.
- (75) VIDAL - Clarithromycine <https://www.vidal.fr/substances/4601/clarithromycine/> (accessed May 24, 2018).
- (76) Mahajan, R. Bedaquiline: First FDA-Approved Tuberculosis Drug in 40 Years. *Int J Appl Basic Med Res* **2013**, *3* (1), 1–2. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.112228>.
- (77) Haagsma, A. C.; Podasca, I.; Koul, A.; Andries, K.; Guillemont, J.; Lill, H.; Bald, D. Probing the Interaction of the Diarylquinoline TMC207 with Its Target Mycobacterial ATP Synthase. *PLOS ONE* **2011**, *6* (8), e23575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023575>.
- (78) Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Göhlmann, H. W. H.; Neefs, J.-M.; Winkler, H.; Gestel, J. V.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; et al. A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Synthase of Mycobacterium Tuberculosis. *Science* **2005**, *307* (5707), 223–227. <https://doi.org/10.1126/science.1106753>.
- (79) Nagabushan, H.; Roopadevi, H. S. Bedaquiline: A Novel Antitubercular Drug for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *J Postgrad Med* **2014**, *60* (3), 300–302. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.138772>.
- (80) Delamanid | Working Group for New TB Drugs <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compound/delamanid-0> (accessed May 25, 2018).
- (81) Pyle, M. M. Relative Numbers of Resistant Tubercle Bacilli in Sputa of Patients before and during Treatment with Streptomycin. *Proc Staff Meet Mayo Clin* **1947**, *22* (21), 465–473.
- (82) Zhang, Y.; Yew, W. W. Mechanisms of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2009**, *13* (11), 1320–1330.

- (83) Denny, W. A.; Palmer, B. D. The Nitroimidazooxazines (PA-824 and Analogs): Structure–Activity Relationship and Mechanistic Studies. *Future Medicinal Chemistry* **2010**, *2* (8), 1295–1304. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.207>.
- (84) Stover, C. K.; Warrener, P.; VanDevanter, D. R.; Sherman, D. R.; Arain, T. M.; Langhorne, M. H.; Anderson, S. W.; Towell, J. A.; Yuan, Y.; McMurray, D. N.; et al. A Small-Molecule Nitroimidazopyran Drug Candidate for the Treatment of Tuberculosis. *Nature* **2000**, *405* (6789), 962. <https://doi.org/10.1038/35016103>.
- (85) Schena, E.; Nedialkova, L.; Borroni, E.; Battaglia, S.; Cabibbe, A. M.; Niemann, S.; Utpatel, C.; Merker, M.; Trovato, A.; Hofmann-Thiel, S.; et al. Delamanid Susceptibility Testing of Mycobacterium Tuberculosis Using the Resazurin Microtitre Assay and the BACTEC™ MGIT™ 960 System. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71* (6), 1532–1539. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw044>.
- (86) Koul, A.; Dendouga, N.; Vergauwen, K.; Molenberghs, B.; Vranckx, L.; Willebrords, R.; Ristic, Z.; Lill, H.; Dorange, I.; Guillemont, J.; et al. Diarylquinolines Target Subunit c of Mycobacterial ATP Synthase. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3* (6), 323–324. <https://doi.org/10.1038/nchembio884>.
- (87) Haagsma, A. C.; Abdillahi-Ibrahim, R.; Wagner, M. J.; Krab, K.; Vergauwen, K.; Guillemont, J.; Andries, K.; Lill, H.; Koul, A.; Bald, D. Selectivity of TMC207 towards Mycobacterial ATP Synthase Compared with That towards the Eukaryotic Homologue. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**, *53* (3), 1290–1292. <https://doi.org/10.1128/AAC.01393-08>.
- (88) Bedaquiline <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08903> (accessed Jul 25, 2019).
- (89) Search of: Rifapentine | tuberculosis - List Results - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=tuberculosis&term=Rifapentine&cntry=&state=&city=&dist=> (accessed Jul 17, 2019).
- (90) Bock, N. N.; Sterling, T. R.; Hamilton, C. D.; Pachucki, C.; Wang, Y.-C.; Conwell, D. S.; Mosher, A.; Samuels, M.; Vernon, A. A Prospective, Randomized, Double-Blind Study of the Tolerability of Rifapentine 600, 900, and 1,200 Mg Plus Isoniazid in the Continuation Phase of Tuberculosis Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**, *165* (11), 1526–1530. <https://doi.org/10.1164/rccm.200201-047OC>.
- (91) admin. SANOFI : La FDA approuve Priftin® (rifapentine, en comprimés) de Sanofi dans le traitement de l’infection tuberculeuse latente <https://www.lerevenu.com/breves/sanofi-la-fda-approuve-priftin-rifapentine-en-comprimés-de-sanofi-dans-le-traitement-de> (accessed Jul 17, 2019).
- (92) Borisov, A. S.; Bamrah Morris, S.; Njie, G. J.; Winston, C. A.; Burton, D.; Goldberg, S.; Yelk Woodruff, R.; Allen, L.; LoBue, P.; Vernon, A. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2018**, *67* (25), 723–726. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6725a5>.
- (93) Figure 2. Process to identify new drug candidate, SQ109, from a focused... https://www.researchgate.net/figure/Process-to-identify-new-drug-candidate-SQ109-from-a-focused-combinatorial-library-of_fig2_230563826 (accessed Sep 29, 2019).
- (94) TB R&D Update: Tuberculosis drug, SQ109, targets multiple enzymes and could treat other diseases while preventing resistance | Working Group for New TB Drugs

<https://www.newtbdrugs.org/news/tb-rd-update-tuberculosis-drug-sq109-targets-multiple-enzymes-and-could-treat-other-diseases> (accessed Sep 29, 2019).

- (95) Tahlan, K.; Wilson, R.; Kastrinsky, D. B.; Arora, K.; Nair, V.; Fischer, E.; Barnes, S. W.; Walker, J. R.; Alland, D.; Barry, C. E.; et al. SQ109 Targets MmpL3, a Membrane Transporter of Trehalose Monomycolate Involved in Mycolic Acid Donation to the Cell Wall Core of Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56* (4), 1797–1809. <https://doi.org/10.1128/AAC.05708-11>.
- (96) Li, W.; Upadhyay, A.; Fontes, F. L.; North, E. J.; Wang, Y.; Crans, D. C.; Grzegorzewicz, A. E.; Jones, V.; Franzblau, S. G.; Lee, R. E.; et al. Novel Insights into the Mechanism of Inhibition of MmpL3, a Target of Multiple Pharmacophores in Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**, *58* (11), 6413–6423. <https://doi.org/10.1128/AAC.03229-14>.
- (97) Brečik, M.; Centárová, I.; Mukherjee, R.; Kolly, G. S.; Huszár, S.; Bobovská, A.; Kilacsková, E.; Mokošová, V.; Svetlíková, Z.; Šarkan, M.; et al. DprE1 Is a Vulnerable Tuberculosis Drug Target Due to Its Cell Wall Localization. *ACS Chemical Biology* **2015**, *10* (7), 1631–1636. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00237>.
- (98) Makarov, V.; Neres, J.; Hartkoorn, R. C.; Ryabova, O. B.; Kazakova, E.; Šarkan, M.; Huszár, S.; Piton, J.; Kolly, G. S.; Vocat, A.; et al. The 8-Pyrrole-Benzothiazinones Are Noncovalent Inhibitors of DprE1 from Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**, *59* (8), 4446–4452. <https://doi.org/10.1128/AAC.00778-15>.
- (99) PanACEA Sutezolid Dose-finding and Combination Evaluation - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03959566> (accessed Sep 23, 2019).
- (100) Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Brickner, S. J.; Cynamon, M. H.; Kilburn, J. O.; Klemens, S. P.; Glickman, S. E.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; et al. Identification of a Novel Oxazolidinone (U-100480) with Potent Antimycobacterial Activity. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (3), 680–685. <https://doi.org/10.1021/jm950956y>.
- (101) Wallis, R. S.; Jakubiec, W.; Kumar, V.; Bedarida, G.; Silvia, A.; Paige, D.; Zhu, T.; Mitton-Fry, M.; Ladutko, L.; Campbell, S.; et al. Biomarker-Assisted Dose Selection for Safety and Efficacy in Early Development of PNU-100480 for Tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55* (2), 567–574. <https://doi.org/10.1128/AAC.01179-10>.
- (102) Alffenaar, J. W. C.; van der Laan, T.; Simons, S.; van der Werf, T. S.; van de Kastele, P. J.; de Neeling, H.; van Soolingen, D. Susceptibility of Clinical Mycobacterium Tuberculosis Isolates to a Potentially Less Toxic Derivate of Linezolid, PNU-100480. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55* (3), 1287–1289. <https://doi.org/10.1128/AAC.01297-10>.
- (103) Williams, K. N.; Brickner, S. J.; Stover, C. K.; Zhu, T.; Ogden, A.; Tasneen, R.; Tyagi, S.; Grosset, J. H.; Nueremberger, E. L. Addition of PNU-100480 to First-Line Drugs Shortens the Time Needed to Cure Murine Tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2009**, *180* (4), 371–376. <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0611OC>.
- (104) Choi, Y.; Lee, S. W.; Kim, A.; Jang, K.; Nam, H.; Cho, Y. L.; Yu, K.-S.; Jang, I.-J.; Chung, J.-Y. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of 21 Day Multiple Oral Administration of a New Oxazolidinone Antibiotic, LCB01-0371, in Healthy Male Subjects. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73* (1), 183–190. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx367>.

- (105) Kim, T. S.; Choe, J. H.; Kim, Y. J.; Yang, C.-S.; Kwon, H.-J.; Jeong, J.; Kim, G.; Park, D. E.; Jo, E.-K.; Cho, Y.-L.; et al. Activity of LCB01-0371, a Novel Oxazolidinone, against Mycobacterium Abscessus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (9). <https://doi.org/10.1128/AAC.02752-16>.
- (106) Zong, Z.; Jing, W.; Shi, J.; Wen, S.; Zhang, T.; Huo, F.; Shang, Y.; Liang, Q.; Huang, H.; Pang, Y. Comparison of In Vitro Activity and MIC Distributions between the Novel Oxazolidinone Delpazolid and Linezolid against Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis in China. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62* (8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00165-18>.
- (107) A Phase 2 Study to Evaluate Early Bactericidal Activity, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Telacebec (Q203) - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563599> (accessed Sep 24, 2019).
- (108) LTD, Q. C. Telacebec (Q203) <http://www.qurient.com> (accessed Sep 29, 2019).
- (109) Kalia, N. P.; Hasenoehrl, E. J.; Ab Rahman, N. B.; Koh, V. H.; Ang, M. L. T.; Sajorda, D. R.; Hards, K.; Grüber, G.; Alonso, S.; Cook, G. M.; et al. Exploiting the Synthetic Lethality between Terminal Respiratory Oxidases to Kill Mycobacterium Tuberculosis and Clear Host Infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114* (28), 7426–7431. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706139114>.
- (110) VIDAL - Auranofine <https://www.vidal.fr/substances/460/auranofine/> (accessed Jul 15, 2019).
- (111) Thangamani, S.; Mohammad, H.; Abushahba, M. F. N.; Sobreira, T. J. P.; Hedrick, V. E.; Paul, L. N.; Seleem, M. N. Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Auranofin against Multi-Drug Resistant Bacterial Pathogens. *Scientific Reports* **2016**, *6*, 22571. <https://doi.org/10.1038/srep22571>.
- (112) Harbut, M. B.; Vilchèze, C.; Luo, X.; Hensler, M. E.; Guo, H.; Yang, B.; Chatterjee, A. K.; Nizet, V.; Jacobs, W. R.; Schultz, P. G.; et al. Auranofin Exerts Broad-Spectrum Bactericidal Activities by Targeting Thiol-Redox Homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2015**, *112* (14), 4453–4458. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504022112>.
- (113) Locher, C. P.; Jones, S. M.; Hanzelka, B. L.; Perola, E.; Shoen, C. M.; Cynamon, M. H.; Ngwane, A. H.; Wiid, I. J.; van Helden, P. D.; Betoudji, F.; et al. A Novel Inhibitor of Gyrase B Is a Potent Drug Candidate for Treatment of Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59* (3), 1455–1465. <https://doi.org/10.1128/AAC.04347-14>.
- (114) Lu, Y.; Zheng, M.; Wang, B.; Fu, L.; Zhao, W.; Li, P.; Xu, J.; Zhu, H.; Jin, H.; Yin, D.; et al. Clofazimine Analogs with Efficacy against Experimental Tuberculosis and Reduced Potential for Accumulation. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55* (11), 5185–5193. <https://doi.org/10.1128/AAC.00699-11>.
- (115) Xu, J.; Wang, B.; Fu, L.; Zhu, H.; Guo, S.; Huang, H.; Yin, D.; Zhang, Y.; Lu, Y. In Vitro and In Vivo Activities of the Riminophenazine TBI-166 against Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2019**, *63* (5), e02155-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02155-18>.

- (116) Makarov, V.; Riabova, O. B.; Yuschenko, A.; Urlyapova, N.; Daudova, A.; Zipfel, P. F.; Möllmann, U. Synthesis and Antileprosy Activity of Some Dialkyldithiocarbamates. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57* (6), 1134–1138. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl095>.
- (117) Makarov, V.; Manina, G.; Mikusova, K.; Möllmann, U.; Ryabova, O.; Saint-Joanis, B.; Dhar, N.; Pasca, M. R.; Buroni, S.; Lucarelli, A. P.; et al. Benzothiazinones Kill Mycobacterium Tuberculosis by Blocking Arabinan Synthesis. *Science* **2009**, *324* (5928), 801–804. <https://doi.org/10.1126/science.1171583>.
- (118) Lv, K.; You, X.; Wang, B.; Wei, Z.; Chai, Y.; Wang, B.; Wang, A.; Huang, G.; Liu, M.; Lu, Y. Identification of Better Pharmacokinetic Benzothiazinone Derivatives as New Antitubercular Agents. *ACS Med Chem Lett* **2017**, *8* (6), 636–641. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00106>.
- (119) Yuan, T.; Sampson, N. S. Hit Generation in TB Drug Discovery: From Genome to Granuloma. *Chem Rev* **2018**, *118* (4), 1887–1916. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00602>.
- (120) Hafkin, D. J. Updates in the Development of Delamanid, OPC- 167832, and Otsuka's LAM Biomarker. 18.
- (121) A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, PK, and PK Interactions of TBA-7371 - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199339> (accessed Sep 24, 2019).
- (122) Shoen, C.; DeStefano, M.; Hafkin, B.; Cynamon, M. In Vitro and In Vivo Activities of Contezolid (MRX-I) against Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62* (8). <https://doi.org/10.1128/AAC.00493-18>.
- (123) Gordeev, M. F.; Yuan, Z. Y. New Potent Antibacterial Oxazolidinone (MRX-I) with an Improved Class Safety Profile. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (11), 4487–4497. <https://doi.org/10.1021/jm401931e>.
- (124) Contezolid Acefosamil Versus Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03747497> (accessed Jul 25, 2019).
- (125) Sutherland, H. S.; Tong, A. S. T.; Choi, P. J.; Blaser, A.; Conole, D.; Franzblau, S. G.; Lotlikar, M. U.; Cooper, C. B.; Upton, A. M.; Denny, W. A.; et al. 3,5-Dialkoxypyridine Analogues of Bedaquiline Are Potent Antituberculosis Agents with Minimal Inhibition of the HERG Channel. *Bioorg Med Chem* **2019**, *27* (7), 1292–1307. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.02.026>.
- (126) Aguirre, D. B.; Bates, R. H.; RIO, R. G. D.; Losana, A. M.; GARCÍA, S. R. Sanfetrinem or a Salt or Ester Thereof for Use in Treating Mycobacterial Infection. WO2018206466A1, November 15, 2018.
- (127) GSK-286 | Groupe de travail sur les nouveaux médicaments antituberculeux <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compound/gsk-286> (accessed Jul 20, 2019).
- (128) Modification à la spectinomycine. III. Analogues de spectinomycine avec des sucres à chaîne ramifiée en C-3'. - PubMed - NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3158631/> (accessed Jul 28, 2019).

- (129) Maier, R.; Woitun, E.; Reuter, A.; Reuter, W.; Wetzel, B. Modification of Spectinomycin. 1. Synthesis of 4-Aminospectinomycins. *J. Antibiot.* **1981**, *34* (1), 16–21. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.34.16>.
- (130) Woitun, E.; Maier, R.; Wetzel, B.; Reuter, W.; Lechner, U. Modification of Spectinomycin. 2. Derivatives of 4-Dihydro-4-Deoxy-4(R)-Aminospectinomycin. *J. Antibiot.* **1981**, *34* (1), 22–27. <https://doi.org/10.7164/antibiotics.34.22>.
- (131) Zurenko, G. E.; Yagi, B. H.; Vavra, J. J.; Wentworth, B. B. In Vitro Antibacterial Activity of Trospsectomycin (U-63366F), a Novel Spectinomycin Analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32* (2), 216–223. <https://doi.org/10.1128/aac.32.2.216>.
- (132) Borovinskaya, M. A.; Shoji, S.; Holton, J. M.; Fredrick, K.; Cate, J. H. D. A Steric Block in Translation Caused by the Antibiotic Spectinomycin. *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2* (8), 545–552. <https://doi.org/10.1021/cb700100n>.
- (133) Lee, R. E.; Hurdle, J. G.; Liu, J.; Bruhn, D. F.; Matt, T.; Scherman, M. S.; Vaddady, P. K.; Zheng, Z.; Qi, J.; Akbergenov, R.; et al. Spectinamides: A New Class of Semisynthetic Anti-Tuberculosis Agents That Overcome Native Drug Efflux. *Nat Med* **2014**, *20* (2), 152–158. <https://doi.org/10.1038/nm.3458>.
- (134) Madhura, D. B.; Liu, J.; Meibohm, B.; Lee, R. E. Phase II Metabolic Pathways of Spectinamide Antitubercular Agents: A Comparative Study of the Reactivity of 4-Substituted Pyridines to Glutathione Conjugation. *Medchemcomm* **2016**, *7* (1), 114–117. <https://doi.org/10.1039/C5MD00349K>.
- (135) qcrB - Ubiquinol-cytochrome C reductase QcrB - Mycobacterium tuberculosis (strain ATCC 25177 / H37Ra) - qcrB gene & protein <https://www.uniprot.org/uniprot/A5U4M4> (accessed Jul 25, 2019).
- (136) Pyrazolo[1,5-a]pyridine Inhibitor of the Respiratory Cytochrome bcc Complex for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis | ACS Infectious Diseases <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.8b00225> (accessed Jul 25, 2019).
- (137) Liu, Y.; Gao, Y.; Liu, J.; Tan, Y.; Liu, Z.; Chhotaray, C.; Jiang, H.; Lu, Z.; Chiwala, G.; Wang, S.; et al. The Compound TB47 Is Highly Bactericidal against Mycobacterium Ulcerans in a Buruli Ulcer Mouse Model. *Nature Communications* **2019**, *10* (1), 524. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08464-y>.
- (138) Takahashi, Y.; Igarashi, M.; Okada, M. Anti-XDR-TB Drug, Anti-MDR-TB Drug, and Combination Anti-Tuberculosis Drug. US9040502B2, May 26, 2015.
- (139) Engohang-Ndong, J.; Baillat, D.; Aumercier, M.; Bellefontaine, F.; Besra, G. S.; Locht, C.; Baulard, A. R. EthR, a Repressor of the TetR/CamR Family Implicated in Ethionamide Resistance in Mycobacteria, Octamerizes Cooperatively on Its Operator. *Mol. Microbiol.* **2004**, *51* (1), 175–188.
- (140) Flipo, M.; Desroses, M.; Lecat-Guillet, N.; Dirié, B.; Carette, X.; Leroux, F.; Piveteau, C.; Demirkaya, F.; Lens, Z.; Rucktooa, P.; et al. Ethionamide Boosters: Synthesis, Biological Activity, and Structure-Activity Relationships of a Series of 1,2,4-Oxadiazole EthR Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (8), 2994–3010. <https://doi.org/10.1021/jm200076a>.

- (141) Willand, N.; Dirié, B.; Carette, X.; Bifani, P.; Singhal, A.; Desroses, M.; Leroux, F.; Willery, E.; Mathys, V.; Déprez-Poulain, R.; et al. Synthetic EthR Inhibitors Boost Antituberculous Activity of Ethionamide. *Nat. Med.* **2009**, *15* (5), 537–544. <https://doi.org/10.1038/nm.1950>.
- (142) Blondiaux, N.; Moune, M.; Desroses, M.; Frita, R.; Flipo, M.; Mathys, V.; Soetaert, K.; Kiass, M.; Delorme, V.; Djaout, K.; et al. Reversion of Antibiotic Resistance in Mycobacterium Tuberculosis by Spiroisoxazoline SMART-420. *Science* **2017**, *355* (6330), 1206–1211. <https://doi.org/10.1126/science.aag1006>.
- (143) Development of a Novel Lead that Targets M. tuberculosis Polyketide Synthase 13 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509550/> (accessed Jul 24, 2019).
- (144) dos Santos Fernandes, G. F.; de Souza, P. C.; Moreno-Viguri, E.; Santivañez-Veliz, M.; Paucar, R.; Pérez-Silanes, S.; Chegaev, K.; Guglielmo, S.; Lazzarato, L.; Fruttero, R.; et al. Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. *J Med Chem* **2017**, *60* (20), 8647–8660. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01332>.
- (145) Martínez-Hoyos, M.; Perez-Herran, E.; Gulten, G.; Encinas, L.; Álvarez-Gómez, D.; Alvarez, E.; Ferrer-Bazaga, S.; García-Pérez, A.; Ortega, F.; Angulo-Barturen, I.; et al. Antitubercular Drugs for an Old Target: GSK693 as a Promising InhA Direct Inhibitor. *EBioMedicine* **2016**, *8*, 291–301. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.006>.
- (146) Rao, S. P. S.; Lakshminarayana, S. B.; Kondreddi, R. R.; Herve, M.; Camacho, L. R.; Bifani, P.; Kalapala, S. K.; Jiricek, J.; Ma, N. L.; Tan, B. H.; et al. Indolcarboxamide Is a Preclinical Candidate for Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Sci Transl Med* **2013**, *5* (214), 214ra168. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007355>.
- (147) Synergistic Interactions of MmpL3 Inhibitors with Antitubercular Compounds In Vitro. - PubMed - NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28115355> (accessed Jul 26, 2019).
- (148) Plankton and Planktonic Bacteria | Encyclopedia.com <https://www.encyclopedia.com/science/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/plankton-and-planktonic-bacteria> (accessed Jul 26, 2019).
- (149) Wang, F.; Sambandan, D.; Halder, R.; Wang, J.; Batt, S. M.; Weinrick, B.; Ahmad, I.; Yang, P.; Zhang, Y.; Kim, J.; et al. Identification of a Small Molecule with Activity against Drug-Resistant and Persistent Tuberculosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, *110* (27), E2510-2517. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309171110>.
- (150) VIDAL - Bortézomib <https://www.vidal.fr/substances/22599/bortezomib/> (accessed Jul 27, 2019).
- (151) Moreira, W.; Santhanakrishnan, S.; Ngan, G. J. Y.; Low, C. B.; Sangthongpitag, K.; Poulsen, A.; Dymock, B. W.; Dick, T. Towards Selective Mycobacterial ClpP1P2 Inhibitors with Reduced Activity against the Human Proteasome. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (5). <https://doi.org/10.1128/AAC.02307-16>.
- (152) Nikonenko, B. V.; Reddy, V. M.; Protopopova, M.; Bogatcheva, E.; Einck, L.; Nacy, C. A. Activity of SQ641, a Capuramycin Analog, in a Murine Model of Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **2009**, *53* (7), 3138–3139. <https://doi.org/10.1128/AAC.00366-09>.

- (153) Sacksteder, K. A.; Protopopova, M.; Barry, C. E.; Andries, K.; Nacy, C. A. Discovery and Development of SQ109: A New Antitubercular Drug with a Novel Mechanism of Action. *Future Microbiol* **2012**, *7* (7), 823–837. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.56>.
- (154) Reddy, V.; Einck, L.; Andries, K.; Nacy, C. In Vitro Interactions between New Antitubercular Drug Candidates SQ109 and TMC207. *Antimicrobial agents and chemotherapy* **2010**, *54*, 2840–2846. <https://doi.org/10.1128/AAC.01601-09>.
- (155) Tasneen, R.; Li, S.-Y.; Peloquin, C. A.; Taylor, D.; Williams, K. N.; Andries, K.; Mdluli, K. E.; Nuermberger, E. L. Sterilizing Activity of Novel TMC207- and PA-824-Containing Regimens in a Murine Model of Tuberculosis[∇]. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**, *55* (12), 5485–5492. <https://doi.org/10.1128/AAC.05293-11>.
- (156) Nikonenko, B.; Reddy, V. M.; Bogatcheva, E.; Protopopova, M.; Einck, L.; Nacy, C. A. Therapeutic Efficacy of SQ641-NE against Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**, *58* (1), 587–589. <https://doi.org/10.1128/AAC.01254-13>.
- (157) Ballinger, E.; Mosior, J.; Hartman, T.; Burns-Huang, K.; Gold, B.; Morris, R.; Goullieux, L.; Blanc, I.; Vaubourgeix, J.; Lagrange, S.; et al. Opposing Reactions in Coenzyme A Metabolism Sensitize Mycobacterium Tuberculosis to Enzyme Inhibition. *Science* **2019**, *363* (6426). <https://doi.org/10.1126/science.aau8959>.
- (158) Leblanc, C.; Prudhomme, T.; Tabouret, G.; Ray, A.; Burbaud, S.; Cabantous, S.; Mourey, L.; Guilhot, C.; Chalut, C. 4'-Phosphopantetheinyl Transferase PptT, a New Drug Target Required for Mycobacterium Tuberculosis Growth and Persistence In Vivo. *PLoS Pathog* **2012**, *8* (12). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003097>.
- (159) Wellington, S.; Nag, P. P.; Michalska, K.; Johnston, S. E.; Jedrzejczak, R. P.; Kaushik, V. K.; Clatworthy, A. E.; Siddiqi, N.; McCarren, P.; Bajrami, B.; et al. A Small-Molecule Allosteric Inhibitor of Mycobacterium Tuberculosis Tryptophan Synthase. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13* (9), 943–950. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2420>.
- (160) Abrahams, K. A.; Cox, J. A. G.; Fütterer, K.; Rullas, J.; Ortega-Muro, F.; Loman, N. J.; Moynihan, P. J.; Pérez-Herrán, E.; Jiménez, E.; Esquivias, J.; et al. Inhibiting Mycobacterial Tryptophan Synthase by Targeting the Inter-Subunit Interface. *Sci Rep* **2017**, *7* (1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09642-y>.
- (161) Compounds | TB Alliance <https://www.tb Alliance.org/portfolio/compound/rna-polymerase-inhibitors> (accessed Aug 7, 2019).
- (162) Xu, J.; Wang, J.-X.; Zhou, J.-M.; Xu, C.-L.; Huang, B.; Xing, Y.; Wang, B.; Luo, R.; Wang, Y.-C.; You, X.-F.; et al. A Novel Protein Kinase Inhibitor IMB-YH-8 with Anti-Tuberculosis Activity. *Sci Rep* **2017**, *7* (1), 5093. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04108-7>.
- (163) Parihar, S. P.; Guler, R.; Khutlang, R.; Lang, D. M.; Hurdal, R.; Mhlanga, M. M.; Suzuki, H.; Marais, A. D.; Brombacher, F. Statin Therapy Reduces the Mycobacterium Tuberculosis Burden in Human Macrophages and in Mice by Enhancing Autophagy and Phagosome Maturation. *J Infect Dis* **2014**, *209* (5), 754–763. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit550>.
- (164) Leistikow, R. L.; Morton, R. A.; Bartek, I. L.; Frimpong, I.; Wagner, K.; Voskuil, M. I. The Mycobacterium Tuberculosis DosR Regulon Assists in Metabolic Homeostasis and Enables Rapid Recovery from Nonrespiring Dormancy. *Journal of Bacteriology* **2010**, *192* (6), 1662–1670. <https://doi.org/10.1128/JB.00926-09>.

- (165) Zheng, H.; Colvin, C. J.; Johnson, B. K.; Kirchhoff, P. D.; Wilson, M.; Jorgensen-Muga, K.; Larsen, S. D.; Abramovitch, R. B. Inhibitors of Mycobacterium Tuberculosis DosRST Signaling and Persistence. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13* (2), 218–225. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2259>.
- (166) OMS | L'utilisation de l'artémisinine et de ses dérivés dans le traitement antipaludique (archive) https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who_mal_98_1086/fr/ (accessed Aug 10, 2019).
- (167) Choi, W. H. Novel Pharmacological Activity of Artesunate and Artemisinin: Their Potential as Anti-Tubercular Agents. *J Clin Med* **2017**, *6* (3). <https://doi.org/10.3390/jcm6030030>.
- (168) Morake, M.; Coertzen, D.; Ngwane, A.; Wentzel, J. F.; Wong, H. N.; Smit, F. J.; Birkholtz, L.-M.; Pietersen, R.-D.; Baker, B.; Wiid, I.; et al. Preliminary Evaluation of Artemisinin-Cholesterol Conjugates as Potential Drugs for the Treatment of Intractable Forms of Malaria and Tuberculosis. *ChemMedChem* **2018**, *13* (1), 67–77. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201700579>.
- (169) Puckett, S.; Trujillo, C.; Wang, Z.; Eoh, H.; Ioerger, T. R.; Krieger, I.; Sacchettini, J.; Schnappinger, D.; Rhee, K. Y.; Ehrst, S. Glyoxylate Detoxification Is an Essential Function of Malate Synthase Required for Carbon Assimilation in Mycobacterium Tuberculosis. *PNAS* **2017**, *114* (11), E2225–E2232. <https://doi.org/10.1073/pnas.1617655114>.
- (170) Singh, K. S.; Sharma, R.; Keshari, D.; Singh, N.; Singh, S. K. Down-Regulation of Malate Synthase in Mycobacterium Tuberculosis H37Ra Leads to Reduced Stress Tolerance, Persistence and Survival in Macrophages. *Tuberculosis (Edinb)* **2017**, *106*, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.07.006>.
- (171) Huang, H.-L.; Krieger, I. V.; Parai, M. K.; Gawandi, V. B.; Sacchettini, J. C. Mycobacterium Tuberculosis Malate Synthase Structures with Fragments Reveal a Portal for Substrate/Product Exchange. *J Biol Chem* **2016**, *291* (53), 27421–27432. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.750877>.
- (172) Shukla, R.; Shukla, H.; Tripathi, T. Structural and Energetic Understanding of Novel Natural Inhibitors of Mycobacterium Tuberculosis Malate Synthase. *J. Cell. Biochem.* **2018**. <https://doi.org/10.1002/jcb.27538>.
- (173) Trapero, A.; Pacitto, A.; Singh, V.; Sabbah, M.; Coyne, A. G.; Mizrahi, V.; Blundell, T. L.; Ascher, D. B.; Abell, C. Fragment-Based Approach to Targeting Inosine-5'-Monophosphate Dehydrogenase (IMPDH) from Mycobacterium Tuberculosis. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (7), 2806–2822. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01622>.
- (174) Makowska-Grzyska, M.; Kim, Y.; Gorla, S. K.; Wei, Y.; Mandapati, K.; Zhang, M.; Maltseva, N.; Modi, G.; Boshoff, H. I.; Gu, M.; et al. Mycobacterium Tuberculosis IMPDH in Complexes with Substrates, Products and Antitubercular Compounds. *PLoS One* **2015**, *10* (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138976>.
- (175) Singh, V.; Donini, S.; Pacitto, A.; Sala, C.; Hartkoorn, R. C.; Dhar, N.; Keri, G.; Ascher, D. B.; Mondésert, G.; Vocat, A.; et al. The Inosine Monophosphate Dehydrogenase, GuaB2, Is a Vulnerable New Bactericidal Drug Target for Tuberculosis. *ACS Infect Dis* **2017**, *3* (1), 5–17. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00102>.

- (176) Usha, V.; Hobrath, J. V.; Gurcha, S. S.; Reynolds, R. C.; Besra, G. S. Identification of Novel Mt-Guab2 Inhibitor Series Active against M. Tuberculosis. *PLoS One* **2012**, *7* (3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033886>.
- (177) WHO | WHO Preferred Product Characteristics for New Tuberculosis Vaccine https://www.who.int/immunization/documents/who_ivb_18.06/en/ (accessed Aug 11, 2019).
- (178) Global Clinical Portfolio of TB Vaccine Candidates <http://www.aeras.org/pages/global-portfolio> (accessed Sep 28, 2019).
- (179) Wallis, R. S.; Johnson, J. L. Chapter 70 - Immunotherapy of Tuberculosis. In *Tuberculosis*; Schaaf, H. S., Zumla, A. I., Grange, J. M., Raviglione, M. C., Yew, W. W., Starke, J. R., Pai, M., Donald, P. R., Eds.; W.B. Saunders: Edinburgh, 2009; pp 718–726. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3988-4.00070-6>.
- (180) Phase III Clinical Study of Efficacy and Safety of Vaccae™ to Prevent Tuberculosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01979900> (accessed Aug 11, 2019).
- (181) Grode, L.; Ganoza, C. A.; Brohm, C.; Weiner, J.; Eisele, B.; Kaufmann, S. H. E. Safety and Immunogenicity of the Recombinant BCG Vaccine VPM1002 in a Phase 1 Open-Label Randomized Clinical Trial. *Vaccine* **2013**, *31* (9), 1340–1348. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.053>.
- (182) Sharma, S. K.; Katoch, K.; Sarin, R.; Balambal, R.; Jain, N. K.; Patel, N.; Murthy, K. J. R.; Singla, N.; Saha, P. K.; Khanna, A.; et al. Efficacy and Safety of Mycobacterium Indicus Pranii as an Adjunct Therapy in Category II Pulmonary Tuberculosis in a Randomized Trial. *Sci Rep* **2017**, *7* (1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03514-1>.
- (183) Luabeya, A. K. K.; Kagina, B. M. N.; Tameris, M. D.; Geldenhuys, H.; Hoff, S. T.; Shi, Z.; Kromann, I.; Hatherill, M.; Mahomed, H.; Hanekom, W. A.; et al. First-in-Human Trial of the Post-Exposure Tuberculosis Vaccine H56:IC31 in Mycobacterium Tuberculosis Infected and Non-Infected Healthy Adults. *Vaccine* **2015**, *33* (33), 4130–4140. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.051>.
- (184) Olafsdottir, T. A.; Lingnau, K.; Nagy, E.; Jonsdottir, I. IC31, a Two-Component Novel Adjuvant Mixed with a Conjugate Vaccine Enhances Protective Immunity against Pneumococcal Disease in Neonatal Mice. *Scand. J. Immunol.* **2009**, *69* (3), 194–202. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2008.02225.x>.
- (185) Study to Evaluate H56:IC31 in Preventing Rate of TB Recurrence - Full Text View - ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03512249> (accessed Aug 29, 2019).
- (186) Cardona, P. J.; Amat, I. Origin and Development of RUTI, a New Therapeutic Vaccine Against Mycobacterium Tuberculosis Infection. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))* **2006**, *42* (1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/S1579-2129\(06\)60110-9](https://doi.org/10.1016/S1579-2129(06)60110-9).
- (187) Cardona, P.-J. RUTI: A New Chance to Shorten the Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Tuberculosis (Edinb)* **2006**, *86* (3–4), 273–289. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2006.01.024>.

- (188) Quigley, J.; Hughitt, V. K.; Velikovsky, C. A.; Mariuzza, R. A.; El-Sayed, N. M.; Briken, V. The Cell Wall Lipid PDIM Contributes to Phagosomal Escape and Host Cell Exit of Mycobacterium Tuberculosis. *mBio* **2017**, *8* (2), e00148-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00148-17>.
- (189) Gonzalo-Asensio, J.; Marinova, D.; Martin, C.; Aguilo, N. MTBVAC: Attenuating the Human Pathogen of Tuberculosis (TB) Toward a Promising Vaccine against the TB Epidemic. *Front Immunol* **2017**, *8*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01803>.
- (190) Penn-Nicholson, A.; Tameris, M.; Smit, E.; Day, T. A.; Musvosvi, M.; Jayashankar, L.; Vergara, J.; Mabwe, S.; Bilek, N.; Geldenhuys, H.; et al. Safety and Immunogenicity of the Novel Tuberculosis Vaccine ID93 + GLA-SE in BCG-Vaccinated Healthy Adults in South Africa: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 1 Trial. *Lancet Respir Med* **2018**, *6* (4), 287–298. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30077-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30077-8).
- (191) Fletcher, H. A.; Schragger, L. TB Vaccine Development and the End TB Strategy: Importance and Current Status. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2016**, *110* (4), 212–218. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trw016>.
- (192) Stylianou, E.; Griffiths, K. L.; Poyntz, H. C.; Harrington-Kandt, R.; Dicks, M. D.; Stockdale, L.; Betts, G.; McShane, H. Improvement of BCG Protective Efficacy with a Novel Chimpanzee Adenovirus and a Modified Vaccinia Ankara Virus Both Expressing Ag85A. *Vaccine* **2015**, *33* (48), 6800–6808. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.017>.

TITRE

MEDICAMENTS ET MOLECULES INNOVANTES EN DEVELOPPEMENT POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

Résumé

En 2019 la tuberculose est un souci de santé public majeur, et ce à travers le monde. Il s'agit de la première cause de mortalité par maladie infectieuse. De plus, l'émergence de souches résistantes rend l'urgence de la situation encore plus extrême. Il est important d'innover face à ce problème, de traiter cela rapidement pour éviter une possible pandémie mondiale. La recherche académique et industrielle travaille actuellement activement sur ce sujet et de nombreuses molécules sont en développement partout dans le monde. Des solutions sont apportées soit grâce à de nouvelles stratégies, soit par l'amélioration des stratégies actuelles.

Ce document constitue une veille bibliographique qui regroupe les médicaments existants et les molécules en développement des essais cliniques jusqu'au hit-to-lead. Cela permet d'établir un état de l'art dans ce domaine et d'apporter une vision globale de la lutte contre la tuberculose en 2019.

TITLE

DRUGS AND INNOVATIVE MOLECULES IN DEVELOPMENT FOR THE MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS

Summary

In 2019, tuberculosis is a major public health concern around the world. This is the leading cause of death from infectious disease. In addition, the emergence of resistant strains makes the emergence of the situation even more extreme. It is important to deal with this problem and treat it quickly to avoid a possible global pandemic. Academic and industrial researches have been treated on the subject and have been developed all over the world. New solutions are proposed, either new strategies or the improvement of current strategies.

This document is a bibliographic watch that groups together molecules currently in development until clinical trials. This makes it possible to establish a state of the art in this field and to bring a global vision of the fight against tuberculosis in 2019

Mots-clefs

Tuberculose, médicaments, molécules