

La bédaquiline : un nouveau antituberculeux

Sylvie Songo

▶ **To cite this version:**

Sylvie Songo. La bédaquiline : un nouveau antituberculeux. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02494477

HAL Id: dumas-02494477

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02494477

Submitted on 28 Feb 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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE U.F.R de Pharmacie

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 07/05/2019

Par SONGO Sylvie

LA BEDAQUILINE UN NOUVEAU ANTITUBERCULEUX

JURY :

Président : Madame Sylvie Baltora
Professeur de chimie organique à l'UFR de pharmacie d'Amiens

Membres : Monsieur Pascal Sonnet
Professeur de chimie thérapeutique à l'UFR de pharmacie d'Amiens

Mademoiselle Dietrich Faustine
Docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à vous remercier **Monsieur Pascal Sonnet** d'avoir accepté de travailler avec moi. Sans votre aide, vos conseils, vos nombreuses relectures et votre patience, ce travail n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir guidé et de m'avoir poussé à élever le standard, afin d'accomplir un travail de qualité.

Madame Sylvie Baltora

Je vous remercie de votre gentillesse. Merci de m'accorder du temps, en me faisant l'honneur de présider ce jury.

Madame Faustine Dietrich

Merci d'accepter de faire partie de mon jury. Merci pour ton amitié indéfectible tout au long de ces années.

A ma famille

Merci à mes parents de m'avoir toujours encouragé et motivé. Merci de m'avoir appris que tout est possible et que je peux tout faire, tant que j'accepte d'y travailler. J'y associe également mes frères et sœurs.

A mes amis,

Ces années de FAC ont défilé à toute allure. Je n'oublierai jamais nos aventures, aussi bien les sessions de partiels stressantes que les soirées qui ont suivies dans les rues d'Amiens. Je vous remercie de votre présence, sans vous toutes ces années n'auraient pas eu la même saveur.

Tables des matières

TABLE DES MATIERES 3

ABREVIATIONS 5

LISTE DES FIGURES 8

LISTE DES TABLEAUX 10

INTRODUCTION 11

1ère Partie : tuberculose et physiopathologie 13

1. Généralités 13
   1.1 Histoire de la maladie 13
   1.2 Epidémiologie 14
      1.2.1 Prévalence dans le monde 15
      1.2.2 Incidence dans le monde 16
      1.2.3 Epidémiologie en France 16
2. Classification bactériologique et physiopathologie 18
   2.1 Les mycobactéries et *Mycobacterium tuberculosis* 18
      2.1.1.1 Classification des mycobactéries 18
   2.2 Structure de *Mycobacterium tuberculosis* 19
   2.3 Caractéristiques culturaux de *Mycobacterium tuberculosis* 20
   2.4 Mode de contamination 22
   2.5 Diagnostic de la tuberculose 24
      2.5.1 Circonstances évocatrices et signes cliniques d'une tuberculose 24
      2.5.2 Signes radiologiques 25
      2.5.3 Diagnostic direct 26
         2.5.3.1 Prélèvements 26
         2.5.3.2 Examens microscopiques 27
         2.5.3.3 Milieux culturaux 28
         2.5.3.4 Identification 28
      2.5.4 Diagnostic indirect 28
         2.5.4.1 Intradermoréaction à la tuberculine (IDR) 29
         2.5.4.2 Test de détection de l'interferon γ (IGRA) 30

2ème partie : Prise en charge thérapeutique de la tuberculose 31

1 Chronologie de la découverte des antituberculeux 31
   1.1 Les traitements actuels de la tuberculose 32
2 Stratégies thérapeutiques et traitements actuels de la tuberculose 32
3 Les traitements antituberculeux 34
   3.1 Les antituberculeux de 1ère ligne 34
      3.1.1 Isoniazide 34

3.1.2 Rifampicine 36
3.1.3 Pyrazinamide 38
3.1.4 Ethambutol 40
3.1.5 Synthèse de l'utilisation des traitements de 1ère ligne 42
3.2 Les antituberculeux de 2ème ligne 43
3.2.1 Stratégie thérapeutique 43
3.2.2 Les aminosides 43
3.2.3 Les fluoroquinolones 45
3.2.4 Les autres molécules utilisées 46
3.2.4.1 Rifabutine 46
3.2.4.2 Ethionamide, cyclosérine, PAS et linézolide 47
4 Les phénomènes de résistances 47
4.1 Résistances à la rifampicine 47
4.2 Résistance à l'isoniazide 47
4.3 Résistances aux fluoroquinolones 48
4.4 Résistances aux aminosides 48
5 Schéma récapitulatif de la classification groupée des antituberculeux de 2ème ligne 48
6 Les différentes phases de traitement d'une tuberculose multi-résistante et posologie des antituberculeux 50

3ème partie : la bédaquiline 52

1 Histoire et découverte de la molécule 52

1.1 Structure chimique de la bédaquiline 53
1.2 Relations structure activité 53
1.3 Synthèse organique 54
2 Mécanisme d'action 55
2.1 Action sur l'ATP-synthase de la mycobactérie 55
2.2 Structure et fonction de l'ATP-synthase mycobactérienne 55
2.3 Spectre bactériologique de la bédaquiline 56
3 Les essais cliniques 60
3.1 Phase I de l'étude clinique C202 60
3.2 Phases II de l'étude clinique C208 64
3.2.1 Phase IIa de l'étude clinique C208 64
3.2.2 Phase IIb de l'étude clinique C208 68
3.3 Phase III 75
3.4 Phase IV 75
3.5 Conclusion des études cliniques 75
4 Aspects réglementaires 77
5 Place de la bédaquiline dans la stratégie thérapeutique actuelle 77
6 Résumé des caractéristiques du produit 80
6.1 Indication 80
6.2 Posologie et mode d'administration 80
6.3 Effets indésirables 81
6.4 Contre-indications 82

6.5 Interactions médicamenteuses.....82
6.6 Propriétés pharmacocinétiques.....83
6.7 Propriétés pharmacodynamiques.....84

CONCLUSION..... 86

BIBLIOGRAPHIE 88

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénosine diphosphate

ADN : Acide désoxyribonucléique

AEG : Altération de l'état de général

ALAT : Alanine amino-transférase

Am : Amikacine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMX/CLV : Amoxicilline/acide clavulanique

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé

ASAT : Aspartate amino-transférase

ASC : Aire sous la courbe

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATP : Adénosine triphosphate

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

ATUn : Autorisation temporaire d'utilisation nominative

ATUc : Autorisation temporaire d'utilisation cohorte

BAAR : Bacille acido-alcoolo résistant

BCG : vaccin Bilié de Calmette et Guérin

β –HCG : Hormone chorionique gonadotrope béta

Bdq : bédaquiline

Cfz : Clofazimine

Clr : Clarithromycine

Cln : Cilastine

Cm : Capréomycine

CMI : Concentration minimal inhibitrice

Cs : Cyclosérine

DARQs : Diarylquinoléines

ECBC : Examen cytobactériologique des crachats

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ECG : Electrocardiographie

EMB : Ethambutol

Eto : Ethionamide

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

H : Isoniazide forte dose

HAS : Haute autorité de santé

IDR : Intradermo-réaction

IGRA : Dosage de libération d'interféron gamma

INH : Isoniazide

INR : Rapport normalisé international

Ipm : Imipénème

ITL : Infection tuberculeuse latente

ITT : population en intention de traiter

ITTm : Population en intention de traiter modifiée

IV : intraveineuse

Km : Kanamycine

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LCR : Liquide céphalo rachidien

Lfx : Lévofloxacine

Lzd : Linézolide

Mfx : Moxifloxacine

MGIT : Tube indicateur de croissance des mycobactéries

OEB : Office européenne des brevets

Ofx : Ofloxacine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAS : Acide para-amino salicylique

PCR : réaction de polymérisation en chaine

POA : Acide pyrazynoïque

Pto : prothionamide

PUT : Protocole d'utilisation thérapeutique

PZA : Pyrazinamide

PZAase : Pyrazinamidase

Rb : Rifabutine

RMP : Rifampicine

SMR : Service médicale rendu

TB : Tuberculose

TB-MDR : Tuberculose multi-résistante

TB-XDR : Tuberculose ultrarésistante

Thz :Thioacétazone

TOD : Traitement sous observation directe

Trd : Terizidone

UFC : Unités formants colonies

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les 10 principales causes de mortalité dans le monde 15

Figure 2 : Prévalence de la tuberculose dans le monde 15

Figure 3 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100.000 habitants) dans la France entière 2000-2015 17

Figure 4 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100.000 habitants) par région de déclaration dans la France entière.....18

Figure 5 : Enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis* 19

Figure 6 : Colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu de Löwenstein-Jensen.....20

Figure 7 : Colonies jaune rugueuses de *Mycobacterium tuberculosis* en culture sur milieux solides 21

Figure 8 : Infection des macrophages par les bacilles tuberculeux 22

Figure 9 : Mode d'infection et physiopathologie de la tuberculose.....24

Figure 10 : Principaux organes et tissus de la maladie pour 1853 patients atteints de tuberculose au King's college hospital, Londres, Royaume-Uni 25

Figure 11 : Radiographie pulmonaire révélant des infiltrats bilatéraux du lobe supérieur, suggérant une tuberculose 26

Figure 12 : Examen microscopique du bacille de Koch.....27

Figure 13 : Interprétation de l'IDR chez l'immunocompétent.....29

Figure 14 : Chronologie de la découverte des antituberculeux.....32

Figure 15 : Structure chimique de l'isoniazide.....34

Figure 16 : Mode d'activation et d'action de l'isoniazide 35

Figure 17 : Structure chimique de la rifampicine.....36

Figure 18 : Action biomoléculaire de la rifampicine 37

Figure 19 : Structure du pyrazinamide..... 38

Figure 20 : Activation du PZA en POA 39

Figure 21 : Structure chimique de l'éthambutol.....40

Figure 22 : Ethambutol inhibant les arabinosyltransféranses et bloquant la synthèse des arabinogalactanes.....41

Figure 23 : Structures des aminosides utilisés contre la tuberculose.....43-44

Figure 24 : Structures des 3 principales fluoroquinolones utilisées en cas de tuberculose multi-résistante 45

Figure 25 : Structures chimique de la bédaquiline et fumarate de bédaquiline 53

Figure 26 : Relations structure activité de la bédaquiline 54

Figure 27 : Etapes clés de la synthèse de la bédaquiline 55

Figure 28 : Structure de l'ATP-synthase d'une mycobactérie.....56

Figure 29 : Courbe moyenne de la concentration plasmatique de la bédaquiline et de son métabolite actif M2, en fonction du temps, après administration de 400 mg de bédaquiline seul (trait plein) et d'une dose de bédaquiline associée à l'efavirenz 63

Figure 30 : Proportion de patients porteurs de cultures positives et délai de conversion. Et, comparaison entre TMC 207 et placebo, en association avec les traitements standards 67

Figure 31 : Evolution du nombre d'unités formants colonies (UFC) pendant 8 semaines de traitements avec le TMC207 et le placebo, en association avec les traitements standards.....67

Figure 32 : Graphique de Kaplan-Meier : délai de conversion de cultures en fonction du temps de la population ITTm 71

Figure 33 : Résultats de l'étude après 120 semaines dans la population ITTm selon la méthode d'analyse définie par le protocole 72

Figure 34 : Résultats de l'étude après 120 semaines de traitement dans la population ITTm , selon la méthode définie par l'OMS 73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse 42

Tableau 2 : Les associations fixes des antituberculeux.....42

Tableau 3 : Stratégies thérapeutiques pour le traitement de la tuberculose multi-résistante.....49

Tableau 4 : Posologies des antituberculeux en fonction du poids corporel.....51

Tableau 5 : CMI de la bédaquiline pour les différentes espèces mycobactériennes 57

Tableau 6 : CMI de la bédaquiline pour les différentes espèces non mycobactériennes 58

Tableau 7 : Sensibilité des *Mycobacterium tuberculosis* multi-résistants, à deux concentrations de R207910, mesurée par le système BACTEC 59

Tableau 8 : Effets indésirables au cours du traitement par la bédaquiline 82

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse transmise par le bacille de Koch, qui touche 10,4 millions de personnes dans le monde. Chaque année, l'OMS estime que le nombre de cas déclarés est inférieur au nombre de cas réels. La maladie se transmet par voie aérienne ce qui facilite les risques de contamination. Le traitement standard d'une tuberculose sensible, repose sur l'administration d'une quadrithérapie qui, lorsqu'elle est bien conduite, offre une chance de guérison optimale. Une mauvaise prise du traitement en revanche, que ce soit en termes de médicaments, d'inobservance ou d'une mauvaise durée de traitement, engendre des résistances. On parle de multi-résistance pour désigner l'incapacité de traiter une tuberculose avec les deux principaux antibiotiques du traitement standard d'une tuberculose sensible.

Actuellement un traitement contre la tuberculose multi-résistante repose sur l'association de 4 à 5 antituberculeux, et qui sont administrés sur une longue période, plus longue que celle d'une tuberculose sensible du fait d'une moindre efficacité de ces traitements. Après 4 décennies sans innovation thérapeutique majeure dans ce domaine, et face à l'émergence de souches de plus en plus résistantes, l'intensification des recherches a conduit à la découverte de la *bédaquiline* un antibiotique dont le mécanisme d'action permet actuellement de révolutionner la prise en charge des tuberculoses multi-résistantes.

Après quelques rappels sur la tuberculose, sa physiopathologie et une vue d'ensemble des schémas thérapeutiques actuelles ; nous allons découvrir comment la *bédaquiline,* à l'aide des études cliniques, a démontré son efficacité et fait de son utilisation une nécessité absolue, même si des études cliniques de phase III sont encore actuellement cours.

1ère PARTIE : TUBERCULOSE ET PHYSIOPATHOLOGIE

1. Généralités

1.1 Historique

Les premiers cas connus de tuberculose remontent à la fin de la préhistoire vers -3500 AV-JC. L'histoire nous enseigne que les manifestations les plus anciennes de la maladie seraient dues à des tuberculoses osseuses observées sur des momies égyptiennes. Il a par ailleurs, été retrouvé des signes d'atteintes pleurales et parenchymateuses sur des organes tels que les poumons. En effet, les poumons étaient souvent prélevés avant les momifications pour être conservés dans des vases de canope. C'est une période au cours de laquelle, la maladie n'épargnait aucune classe de la société ; elle touchait aussi bien les prêtres, que les pharaons ainsi que le peuple de l'Égypte ancienne[1].

La tuberculose ne cessera d'affecter l'homme sans discontinuité au cours des siècles. Elle sévit dans la Grèce antique, où elle est nommée « phtisie » (dépérissement) pour signifier l'amaigrissement au long cours qui caractérise la maladie[2].

L'origine de la maladie et son mode de transmission n'ont cessé d'être discutés au fil des siècles et tout particulièrement au XIXème siècle par les différents médecins et scientifiques. L'hypothèse que la tuberculose était due à la présence d'un tubercule était largement répandue jusqu'à la mise en évidence du bacille tuberculeux par Robert Koch en 1882[1]. Ainsi, en 1803 Gaspart laurent Bayle découvre que la lésion fondamentale de la tuberculose est : *le tuberculum*[3] (petit nodule rond situé sur les os ou la peau ou, dans les poumons). Tandis que René Laënnec propose plutôt une conception uniciste de la tuberculose, à savoir que la lésion anatomique de base passe par différents stades : miliaire, cru et enkysté en 1812 [1]. Cette conception sera rigoureusement réfutée par Rudolf Virchow, un médecin allemand de la même époque. Pour lui ; le tubercule (lésion initiale solide) et le caséum (lésion secondaire pâteuse qui sera éliminée par un conduit naturel) sont de nature différente[4]. A cette époque, il existe également d'autres théories, telle que la théorie d'une prédisposition héréditaire, renforcée par l'observation d'une grande majorité de cas familiaux de la maladie. En 1865, Jean-Antoine Villemin montre que la tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse et donc évitable. Mais il sera fortement combattu par de puissants lobbys « anti-contagionistes» qui iront jusqu'à lui imposer de renouveler ses expériences dans son laboratoire de Val-de- Grâce[5]. Il a donc fallu attendre l'année 1882 pour que Robert Koch démontre que la présence du bacille tuberculeux était à l'origine du développement de la maladie et non le tubercule[6].

Robert Koch, pour démontrer l'existence du bacille tuberculeux, a tout d'abord émis le postulat d'une maladie de transmission bactérienne, en se basant sur les travaux de collègues et anciens élèves tels que Loeffler et Gaffky qui découvrirent successivement le bacille diphtérique pour le premier et, le bacille typhoïde pour le second. Ils avaient réussi à mettre en culture ces bactéries et à observer leurs développements, prouvant ainsi leurs existences. Seulement, pour la tuberculose qui était une maladie infectieuse bien plus redoutée et plus énigmatique, Koch se rendit compte que la bactérie était résistante aux cultures microbiologiques classiques. Il fallait donc assez rapidement expérimenter de nouvelles méthodes de cultures. Pour cela, Koch va d'abord utiliser

une coloration au bleu de méthylène d'Ehrlich qui lui permettra l'observation d'une petite quantité de bactéries issues des tissus tuberculeux. Puis ; il y ajoutera une contre coloration brune, dans l'espoir d'obtenir un meilleur contraste topographique, mais cela lui permis plutôt d'observer une quantité plus importante de bactéries sous formes de bâtonnets. Il finira par alcaliniser la coloration au bleu de méthylène par de la potasse afin d'observer d'innombrables bactéries. Ce travail de Koch influencera plus tard les travaux de Hans christian Gram, de Franz Ziehl ainsi que Friedrich Neelsen, qui donneront leurs noms aux colorations microbiologiques correspondantes, permettant d'identifier les mycobactéries. L'observation du bacille permet désormais à Robert Koch de valider l'origine de la maladie, puisqu'il arrive toujours à mettre en évidence la présence du bacille chez les patients tuberculeux, au contraire des sujets sains. Par ailleurs, la présence de bactéries précède toujours la formation du tubercule, qui elle-même précède toujours la caséification[6].

Pour Koch, il est alors temps de passer à l'étape d'ultime, à savoir inoculer la bactérie à des êtres vivants, à savoir des animaux, pour démontrer qu'elle est bien à l'origine de la maladie. Mais, cela va s'avérer plus difficile que prévu, puisqu'il ignore encore, que la culture de cette bactérie est plus difficile que celle de bien d'autres bactéries. Il lui aura fallu tester plusieurs milieux de culture, à différentes températures pour découvrir que les colonies se développaient au bout de deux semaines sur du sérum sanguin coagulé entre 37-38°C. Koch inoculera alors la bactérie issue de souche de culture pure, à plus de 217 animaux sains qui développeront tous la maladie. C'est fort de ces expériences que Robert Koch pu présenter, le 24 mars 1882 à la réunion de la société physiologique de Berlin ses travaux sur la tuberculose, avec à l'appui plus de deux cent préparations microscopiques, qui lui valurent alors une renommée internationale[6].

1.2 Epidémiologie

Comme on le sait déjà, la tuberculose est une maladie infectieuse transmissible provoquée par le *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ou bacille de Koch. Selon l'OMS elle est l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde (figure 1). En effet, en 2015, elle se situe à la 9ème place des causes de décès avec près de 10.4 millions de personnes infectées dont 1.7 millions sont décédées. 2-3 millions de personnes sont infectées par des germes dormants, mais seuls 5-15% d'entre eux développent la maladie[7].

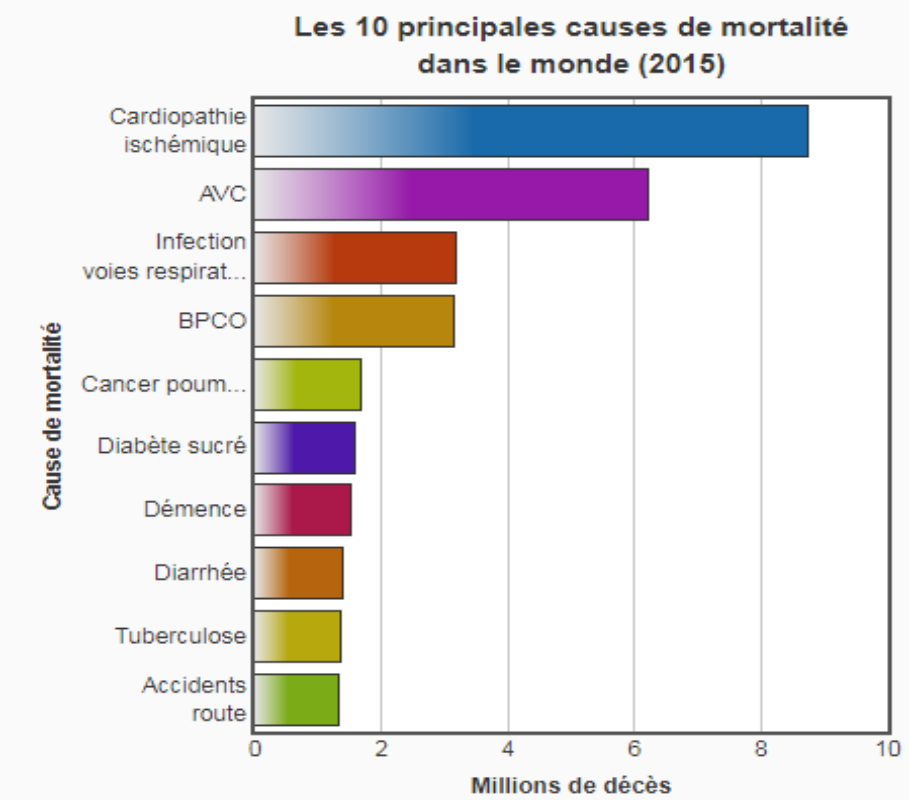


Figure 1 : les 10 principales causes de mortalité dans le monde[8]

1.2.1 Prévalence dans le monde

Sept pays représentent à eux seuls 64% des cas de tuberculose mondial. Il s'agit de l'Inde, de l'Indonésie, la Chine, des Philippines, du Nigeria, du Pakistan et de l'Afrique du Sud[7] (Figure 2).

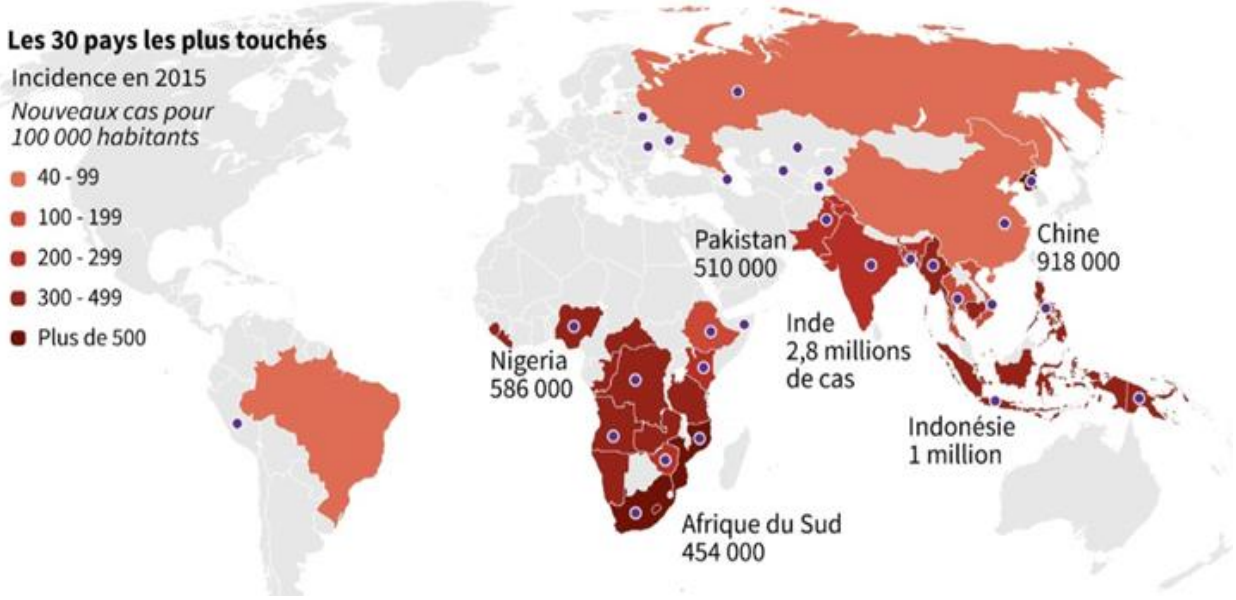


Figure 2 : Prévalence de la tuberculose dans le monde[7].

Quelques soit le pays concerné, la maladie touche majoritairement, les adultes pendant les années où ils sont le plus productifs au sens économique, même si aucune tranche d'âge n'est épargnée. On constate également que les sujets infectés par le VIH ou toute autre maladie immunosuppressive ont vingt à trente fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive. On oublie très souvent de mentionner le groupe des fumeurs chez qui, le risque de développer une tuberculose est augmenté de 8% avec le même risque de décès[7].

1.2.2 Incidence dans le monde

A l'échelle mondiale, l'incidence de la tuberculose est d'environ 2% par an selon l'OMS depuis les années 2000[7].

De manière paradoxale, il a été observé, respectivement en 2016, une hausse de 45% du nombre de nouveaux cas en Asie, et de 25% de nouveau cas en Afrique[7].

Mettre un terme à l'épidémie de tuberculose selon la stratégie de l'OMS pour 2030, signifie qu'il faut accélérer la diminution de l'incidence mondiale, notamment en fournissant des efforts de préventions et d'accès aux soins auprès des populations qui connaissent actuellement la plus forte hausse du taux d'incidence[7].

1.2.3 Epidémiologie en France

En France, il a été observé une diminution du nombre de cas de tuberculoses déclarés entre 2000 et 2015 (figure 3). Cela, malgré la suppression de l'obligation vaccinale par le BCG en juillet 2007, qui à laisser place à une simple recommandation vaccinale auprès des enfants les plus exposés à la tuberculose, à savoir :

- les enfants dont l'un des deux parents au moins est atteint d'une affection tuberculeuse et,
- les enfants nés en zone de forte endémie telle que la région Ile-de-France, la Guyane et Mayotte.

La figure 3 met bien en évidence le processus de décroissance continue des cas déclarés de tuberculose en France, en regard de l'arrêt de l'obligation vaccinale [9].

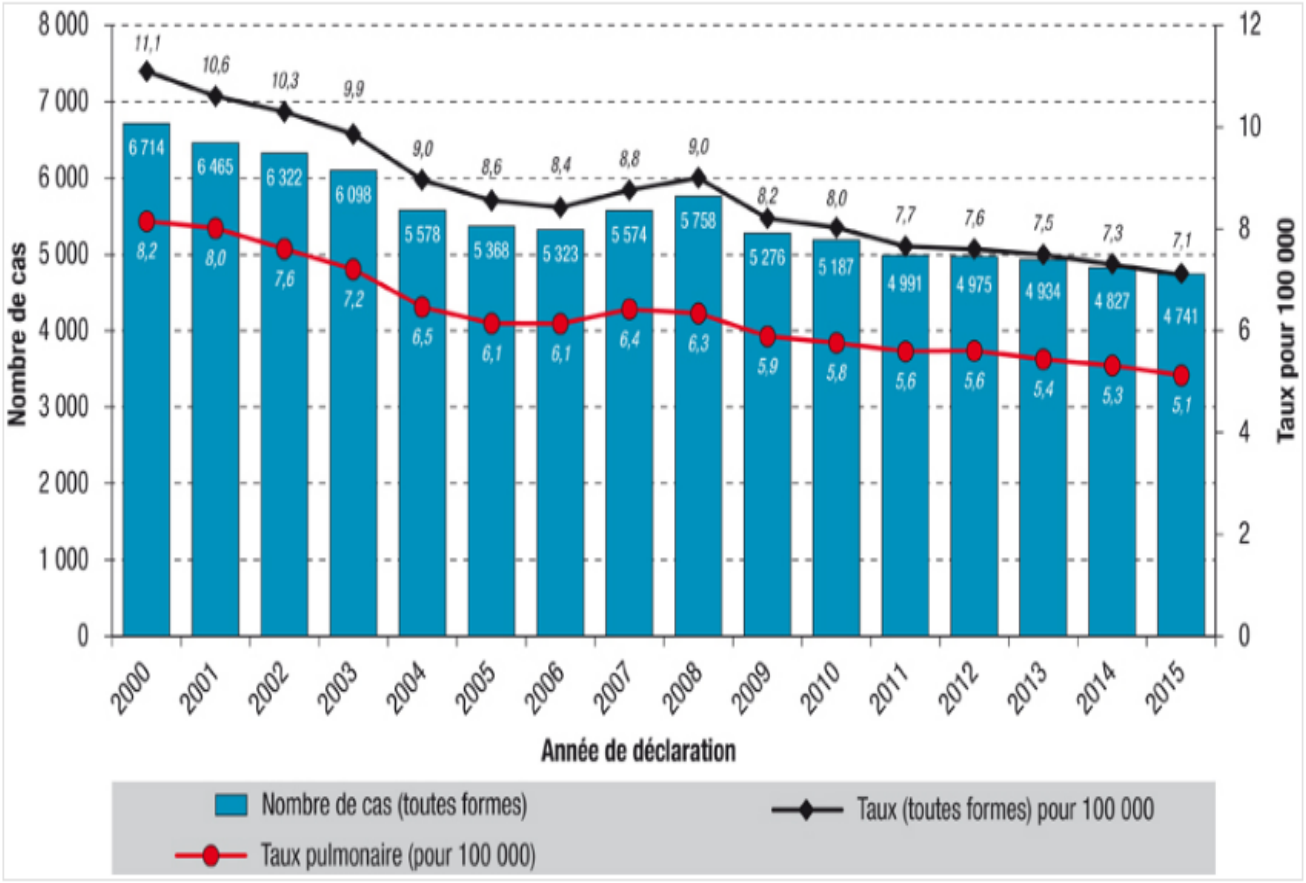


Figure 3 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants) dans la France entière, 2015[9].

En France, il existe une inégale répartition de la maladie sur l'ensemble du territoire. Les données globales montrent une distribution géographique de la maladie plus importante dans les grandes agglomérations. Ainsi, la première place revient à l'Ile-de-France qui concentre 37% des cas totaux, suivit de la région Auvergne-Rhône-Alpes qui concentre 9% des cas, tandis que les 48 autres départements, on totalise moins de 20 cas déclarés[9].

Les taux de déclaration les plus élevés sont observés dans les trois départements[9] :

- la Guyane : 18.3 cas pour 100.000 habitants,
- l'Ile-de-France : 14.5 cas pour 100.000 habitants
- Mayotte : 25.9 cas pour 100.000 habitants.

Les autres départements français (figure 4) affichent un taux de déclaration inférieur à 8/100.000 habitants.

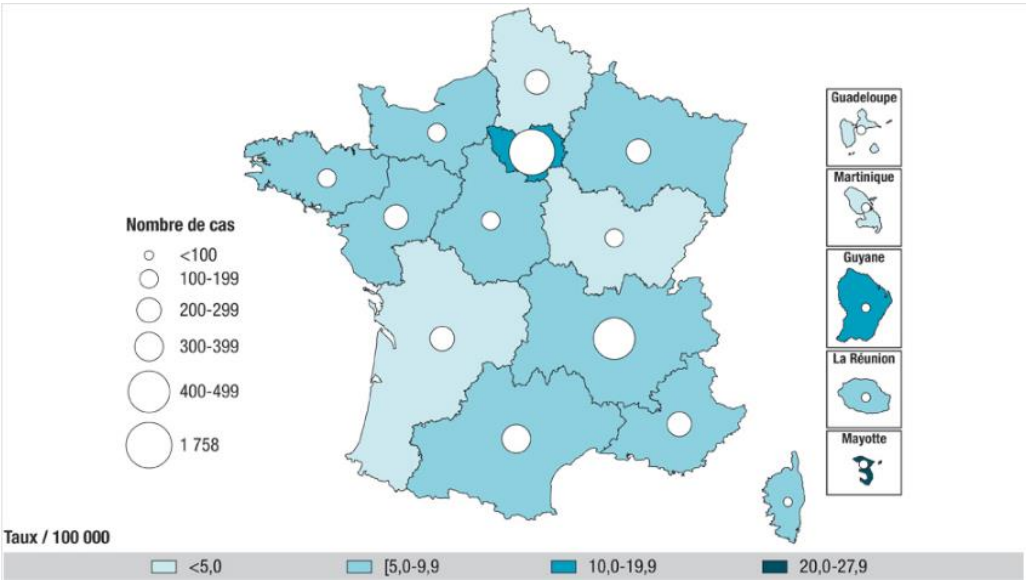


Figure 4 : nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100.000 habitants) par région de déclaration dans la France entière ,2015 (n= 4 741)[9].

2. Classification bactériologique et physiopathologie

2.1 Les mycobactéries et *Mycobacterium tuberculosis*

2.1.1 Classification des mycobactéries

Le bacille de koch appartient au règne des bactéries, de l'ordre des actinomycétales, à la famille des mycobactériacea, qui compte le seul genre *Mycobacterium*. Découverte par l'allemand Robert Koch en 1882, son génome a été entièrement séquencé en 1998 [10].

Il existe trois groupes dans le genre *Mycobacterium*[14] :

- Mycobactéries du complexe tuberculosis dite typique avec : *M. tuberculosis*, *M.bovis, M. africanum, M.canettii,M.microti et M.pinnipedii*.
- Mycobactéries atypiques sont souvent des bactéries de l'environnement, non pathogènes stricts pour l'homme, surtout responsable d'infections opportunistes chez les immunodéprimés. Ex : *M. avium, M.xenopi, M.intracellulare, M.kansasii, M.malmoense*.
- *Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen, qui est non cultivable.

Nous examinerons plus loin, les différentes caractéristiques de *Mycobacterium tuberculosis*, qui nous intéressent principalement dans ce travail bibliographique.

2.2 Structure de *Mycobacterium tuberculosis*

L'enveloppe du bacille tuberculeux peut être schématiquement subdivisée en trois parties (figure 5)[11] composées de :

- Une **membrane plasmique** qui est une double couche phospholipidique, dans laquelle sont enchâssées des protéines et glycoprotéines. Elle constitue une structure vitale et obligatoire pour la bactérie[12].
- Un **squelette pariétal ou paroi cellulaire** composée d'un complexe *peptidoglycane-arabinogalactane-acides mycolique*.
    - le peptidoglycane est une structure rigide et poreuse, capable de laisser diffuser certaines substances telles que les antibiotiques,
    - les arabinogalactanes sont composés d'acides mycoliques estérifiés sur l'arabinogalactane,
    - et les acides mycoliques sont des acides gras ramifiés, chaque souche de mycobactéries contient un mélange différents d'acides mycoliques. Ils empêchent par ailleurs la possibilité d'une coloration par le GRAM. Ces sont des BAAR (Bacille Acido-Alcoolo Résistant).

Dans l'ensemble la paroi est responsable de la rigidité et de la forme du bacille. C'est également une structure vitale[11, 12].

- **Une capsule ou couche externe** qui est gélatino-muqueuse, composée de polysaccharides acides, de polymères ramifiés, d'eau et de cations divalents. Elle est responsable de la virulence, de la pathogénicité et de la résistance à la disseccation[12].

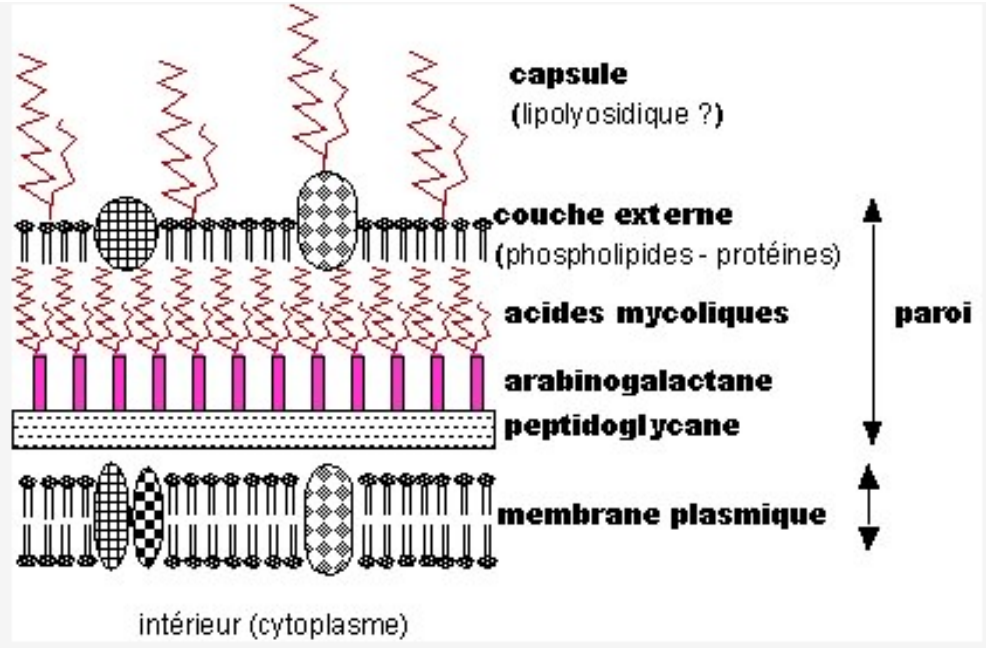


Figure 5 : Enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis*[13].

2.3 Caractéristiques culturaux du *Mycobactérium tuberculosis*

M. tuberculosis est une bactérie aérobie stricte. Elle est impossible à cultiver sur les milieux usuels (gélose de sang, gélose au sang cuit, bouillon riche…). Seuls les milieux de culture contenant du sérum, de la glycérine, de la pomme de terre glycérinée, de l'œuf ou de l'albumine bovine permettent l'obtention de colonies abondantes :

- Sur milieux solides : Löwenstein-Jensen, Coletsos.
- Sur milieux liquides : MGIT (mycobacterial growth indicator tube).[14]

Le milieu de culture solide est surtout représenté par le milieu de Löwenstein-jensen qui est le plus utilisé pour *M. tuberculosis*. Il s'agit d'un milieu à l'œuf, fécule de pomme de terre, asparagine et autres éléments minéraux qui assurent la croissance des mycobactéries aux exigences complexes. L'ajout du vert de malachite sert à inhiber la culture de la plupart des autres bactéries[14].L'inconvenient majeur de ce milieu, est la lenteur de pousse des colonies bactériennes, qui n'apparaissent qu'au bout de trois à quatre semaines sous la forme de choux fleurs, d'une coloration jaune-beige (figue 6 -7)[14,15].

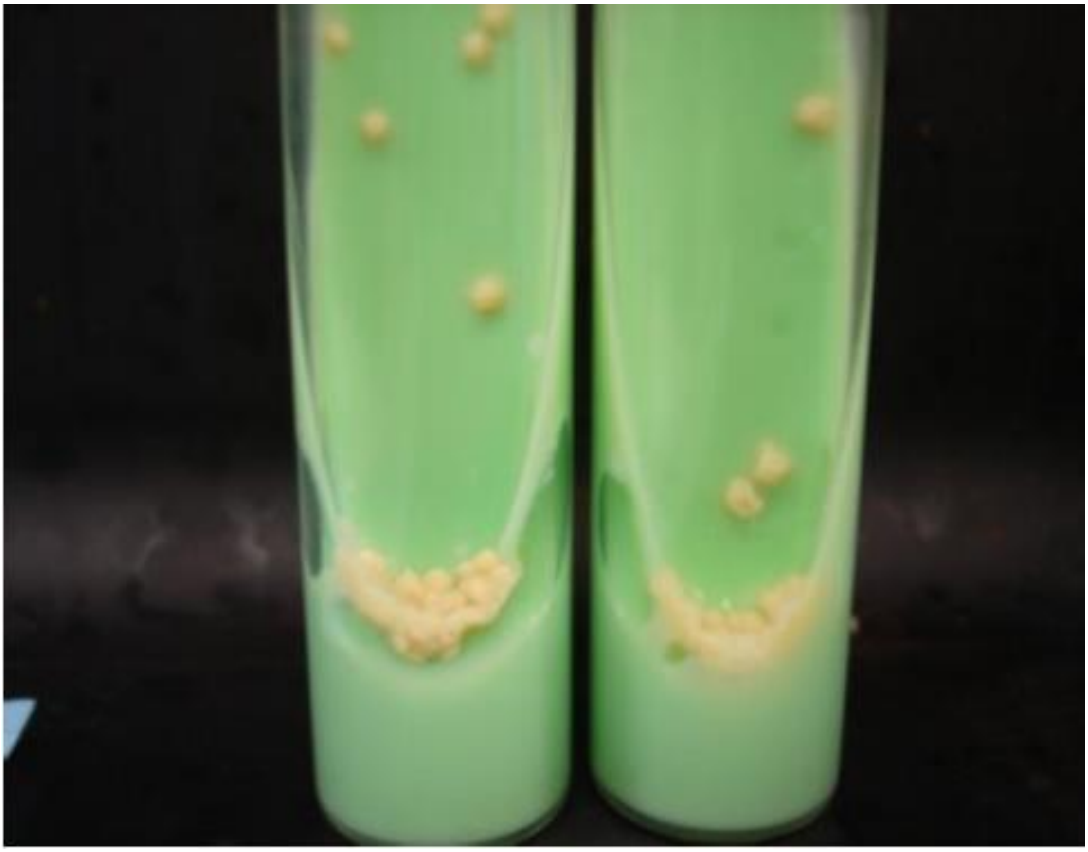


Figure 6 : colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur milieu de Löwenstein-Jensen[14].

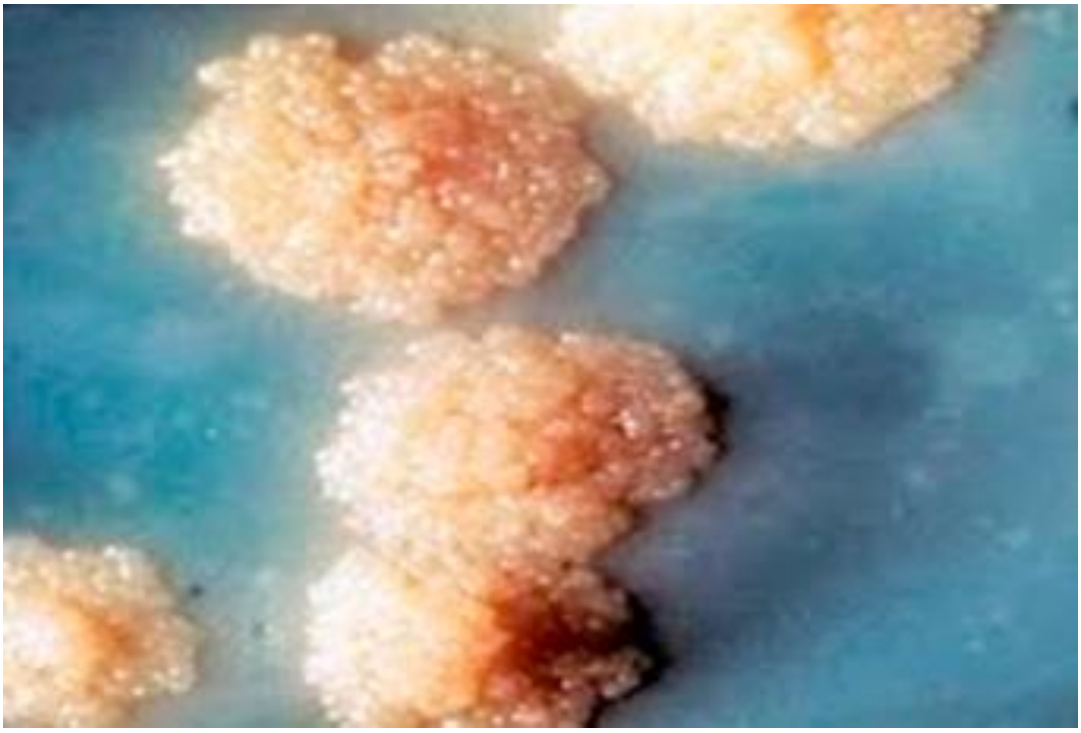


Figure 7 : colonie jaune rugueuse de *Mycobacterium tuberculosis* en culture sur milieu solide[15].

Le milieu solide de Coletsos, est également un milieu à l'œuf, qui est cependant plus concentré que celui de Löwenstein-jensen. En effet, il renferme du pyruvate de sodium en plus, ainsi que d'autres éléments minéraux qui favoriseront la pousse de mycobactéries plus exigeantes encore tels que *M. bovis, M.africanum, M.xenopi.*[14]

Les milieux solides requièrent une température de 37°C pour permettre l'obtention des colonies [14.] Leurs spécificités est de 100% et leur sensibilités comprises entre 60-90%[15].

Les milieux liquides ont un temps de détection bien plus rapide que les milieux solides. Il est de 12 jours pour l'examen direct des positifs et de 18 jours quand l'examen direct des bactéries est négatif[15].

Dans le milieu liquide **MGIT** (Mycobacterial Growth Indicator Tube), on emploie une méthode dont les manipulations peuvent être manuelles ou automatisées. Dans ce cas, la méthode employée est appelée BacTec 960TB (cette méthode remplace la BacTec 460 dans laquelle des produits radioactifs étaient employés). Le principe repose sur l'utilisation de sels de ruthénium qui, deviennent fluorescents à la lumière violette. La fluorescence augmente avec la diminution de l'oxygène dans le milieu. La diminution d'oxygène étant elle-même un signe de multiplication bactérienne dans le milieu. Le frein à l'expansion de cette méthode est son coût élevé qui en limite l'utilisation dans de nombreux pays [14,15].

2.4 Mode de contamination

M.tuberculosis est un pathogène de l'homme. La contamination interhumaine se fait par voie aérienne, *via* l'inhalation d'aérosols de gouttelettes infectantes de Pflügge (1 à 5 bacilles/gouttelette, sachant qu'une toux produit environ 3500 gouttelettes et un éternuement en produit environ 40.000)[14]. Les gouttelettes sont capables de tenir pendant plusieurs heures dans l'atmosphère, ce qui renforce la contagiosité, la dose infectieuse étant de 10 bacilles[17]. Plus l'exposition à la source de contamination est grande (intensité de la toux, durée d'exposition…) plus le risque de contamination est grand[16].

Les gouttelettes qui transportent les bacilles, une fois qu'elles sont inhalées par l'individu, iront se loger dans les alvéoles pulmonaires, qui constituent donc le foyer primaire de l'infection[16]. En effet, il s'agit d'une bactérie dont la multiplication se fait en milieu très oxygéné, ce qui explique donc cette localisation préférentielle au niveau des poumons[14]. Une fois dans les poumons, les bacilles tuberculeux, seront phagocytés par les macrophages alvéolaires (Figure 8)[17].

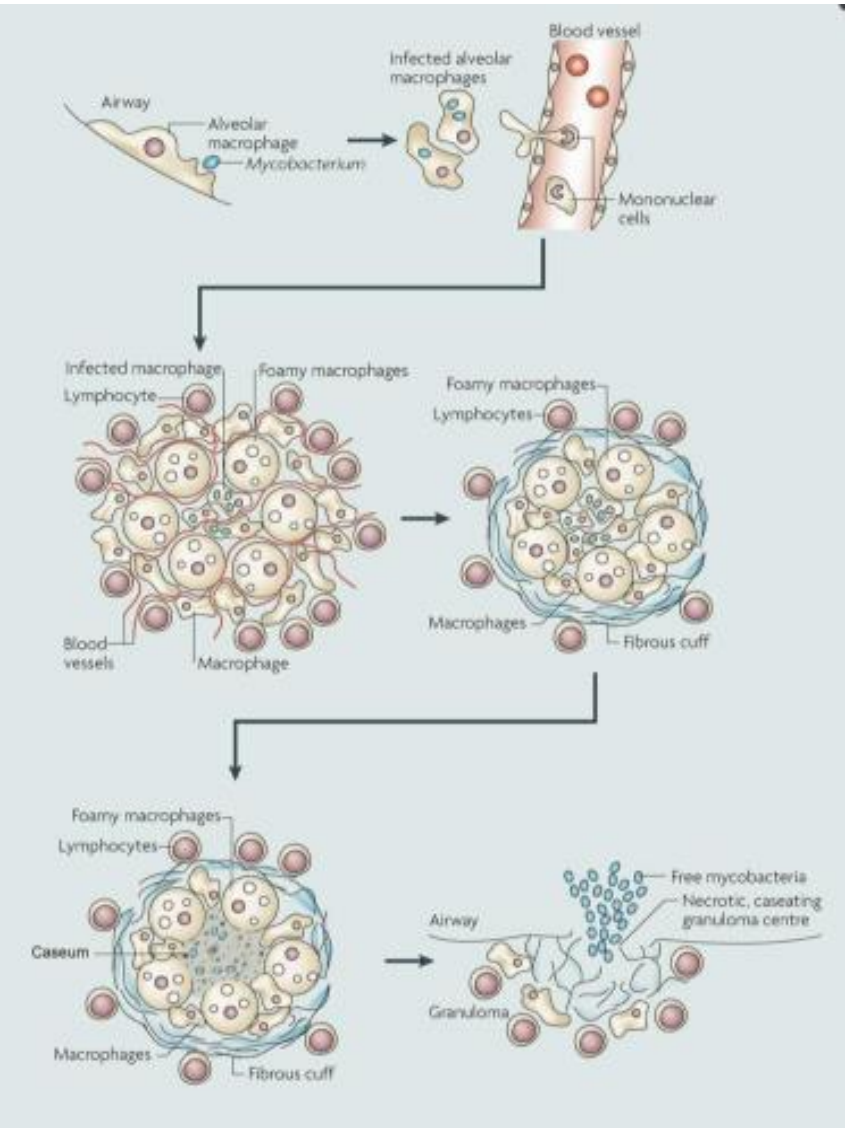


Figure 8 : Infection des macrophages par les bacilles tuberculeux [17]

Une fois phagocytés, les bacilles ne cesseront de se multiplier à l'intérieur même des macrophages. Ce phénomène sera responsable de la mise en place d'une réaction pro-inflammatoire. Ainsi, l'organisme se met à recruter des monocytes à partir des vaisseaux sanguins voisins, aboutissant ainsi à la formation du granulome précoce qui constitue la principale caractéristique de la maladie. Le granulome est constitué d'un noyau de macrophages infectés, entourés par des lymphocytes ainsi que d'autres phagocytes de monocytes. Au fil des semaines qui suivent, plus le granulome mûrit, plus il se développe autour de lui une capsule fibreuse qui, enveloppe le noyau de macrophages, en excluant les lymphocytes du centre. D'autres part, il n'y a quasiment plus de vaisseaux sanguins à proximité du noyau de macrophages, qui forme donc désormais une nécrose dite caséeuse, qui contient des bacilles quiescents[17]. L'individu est alors atteint d'une infection tuberculeuse latente (ITL). A n'importe quel moment ; en fonction des facteurs favorisants (figure 9), (précarité, malnutrition, alcoolisme, immunodépression…) la multiplication des bacilles quiescents peut se produire, l'individu est alors atteint d'une infection progressive au cours de laquelle le centre nécrotique caséeux se liquéfie et se creuse pour libérer des milliers de bacilles dans les voies respiratoires. A ce moment-là, les bacilles peuvent emprunter trois voies :

- La voie bronchogène pour une dissémination au niveau pulmonaire, à l'origine de la tuberculose commune, dont la manifestation initiale est une toux productive qui génère à son tour un aérosol infectant et met fin au cycle de la bactérie[16, 17].

- La voie hématogène à l'origine d'une tuberculose miliaire qui touche les poumons et de multiples viscères (cerveau, foie, rein, os…) [16].

- La voie lymphatique à l'origine d'une tuberculose extra-pulmonaire avec une atteinte multi-viscérale de la même ampleur qu'une tuberculose miliaire[16].

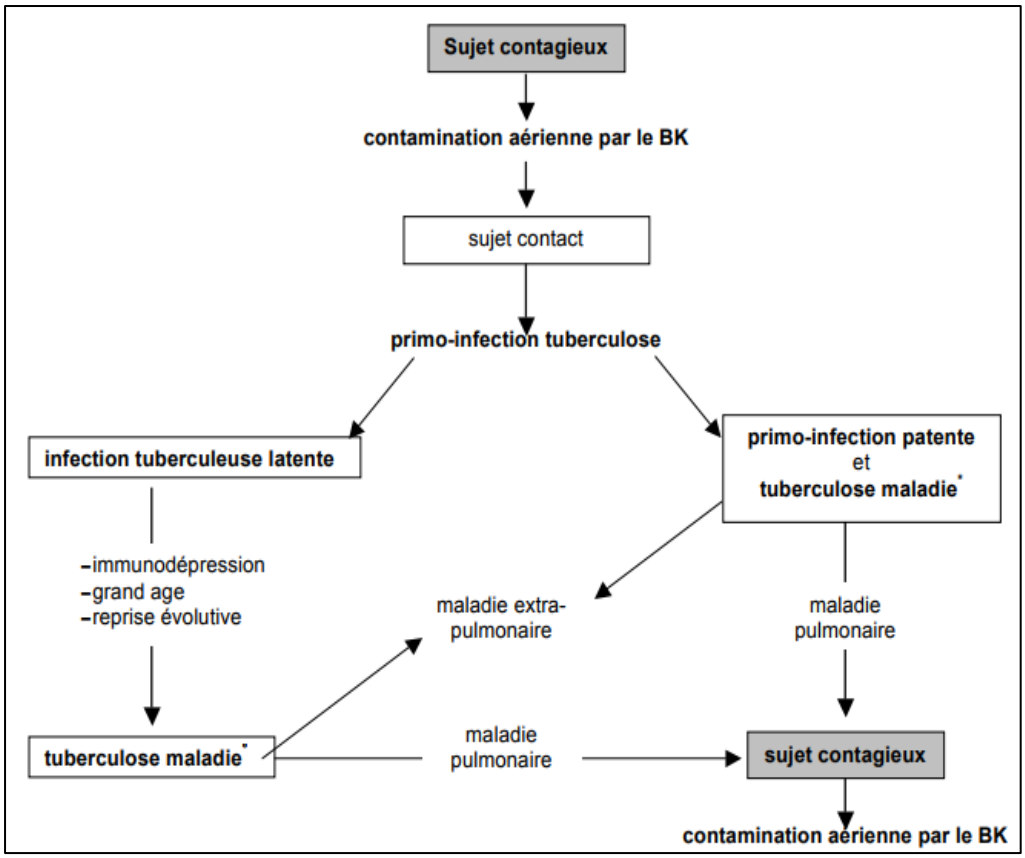


Figure 9 : mode d'infection et physiopathologie de la tuberculose [16].

2.5 Diagnostic de la tuberculose

2.5.1 Circonstances évocatrices et signes cliniques d'une tuberculose

Les signes cliniques évocateurs d'une tuberculose, évoluent sur plusieurs semaines ou mois. Parmi ces signes, nous pouvons retrouver :

- des signes respiratoires : toux chronique, hémoptysie (crachat ensanglanté), dyspnée (d'apparition tardive),
- signes généraux : AEG (altération de l'état général), asthénie, amaigrissement et anorexie. Fébricule à prédominance nocturne et sueurs nocturnes.

De plus, ces signes, lorsqu'ils sont produits dans un contexte épidémiologique évocateur tels que des situations de vie précaire, l'immunosuppression (co-infection par le VIH, iatrogénie avec des corticoïdes ou des anti-TNF-α), la provenance de zones de fortes endémies et la notion de contage; doivent permettre de poser rapidement le diagnostic d'une tuberculose[16].

Il est important de rappeler qu'un diagnostic de tuberculose ne se présente pas toujours comme une évidence, malgré la présence des différents éléments cités ci-dessus. En effet, la tuberculose qu'on nomme aussi « la grande trompeuse »[16] peut non seulement présenter la même symptomatologie que de multiples pathologies pulmonaires ou survenir en même temps que celles-ci, comme par exemple : un cancer du poumon, un abcès pulmonaire bactérien, un aspergillome; qui sont les principaux diagnostics différentiels d'une tuberculose pulmonaire[18].

D'autre part, la tuberculose est une maladie infectieuse dont la forme la plus répandue est sans doute la forme pulmonaire mais ; il existe aussi d'autres manifestations dites « extra-pulmonaires » (Figure 10), ces dernières ne facilitent pas toujours la détection rapide de la maladie et donc l'instauration précoce d'un traitement adéquat.

Site	Nombre	%
Pulmonaire	867	47
Cervical ganglionnaire	272	15
Ganglion lymphatique médiastinal	185	dix
Pleural	167	9
Autre	123	7
Spinal	133	7
Méningite du système nerveux central	78	4
CNS autre, par exemple tuberculomes	36	2
Gastro-intestinal	81	4
Miliaire	55	3
Autres os et articulations (pas la colonne vertébrale)	29	2
Génito-urinaire	19	1
Cryptique	20	1
Laryngé	2	0
Total	1853	100

Figure 10 : principaux organes et tissus de la maladie pour 1853 patients atteints de tuberculose au King's college hospital, Londres, Royaume-Uni 2000-2016 [18].

2.5.2 Signes radiologiques

En cas de tuberculose, les images radiologiques mettent en évidences trois types de lésions qui sont toujours localisées dans les segments apicaux des lobes pulmonaires, à savoir le segment supérieur et postérieur du lobe supérieur et/ou le segment supérieur du lobe inférieur. Ces localisations des lésions correspondent également aux zones dans lesquelles la pression en oxygène est la plus forte dans les poumons, ce qui est en accord avec les besoins des bacilles qui sont aérobies stricts[16, 19].

Les trois types de lésions rencontrées en radiographie des poumons, lors du diagnostic de tuberculose sont :

- Les infiltrats : sont des lésions parenchymateuses (figure 11), ils sont le plus souvent observés dans les stades initiaux d'une tuberculose[19].
- Les nodules peuvent être uniques ou multiples : ils correspondent à la cicatrisation des infiltrats. Ces lésions évoluent en calcification formant une zone de fibrose[19].
- Les cavernes sont des lésions à parois épaisses et bordures irrégulières, souvent observés dans des tuberculoses de stades avancés, elles peuvent contenir en leurs centres des mycobactéries latentes ou actives [19].



Figure 11 : radiographie pulmonaire, révélant des infiltrats bilatéraux du lobe supérieur suggérant une tuberculose [20].

2.5.3 Diagnostic direct

2.5.3.1 Les prélèvements

Il permet la mise en évidence du bacille de koch. La bonne qualité du prélèvement est l'atout déterminant pour réussir la mise en évidence du bacille. Pour une tuberculose pulmonaire commune, le prélèvement de la capacité à expectorer ou non :

- Si le patient crache : le prélèvement consiste à récupérer ces crachats le matin à jeun, 3 jours de suite. Il faudra expressément demander au laboratoire d'effectuer une recherche du bacille de koch, puisque celle-ci ne s'effectue de façon systématique. On réalisera donc, à partir de ce prélèvement un ECBC (examen cytobactériologique des crachats).
- Si le patient ne crache pas : il faudra effectuer un tubage gastrique, le matin à jeun et avant le lever du lit. Les bacilles qui sont avalés pendant la nuit, résiste à l'acidité de l'estomac, puisqu'ils sont acido-alcoolorésistants). On est donc certains d'en retrouver le matin dans l'estomac, avant qu'un processus de digestion quelconque ait pu être entamé.

Les prélèvements vont faire l'objet d'un examen direct par microscopie. Quand l'examen direct des crachats revient positif cela signifie généralement que le patient est fortement contagieux. En revanche, quand l'examen des crachats ou des prélèvements gastriques reviennent négatifs, on effectue alors une fibroscopie bronchique, le but étant de visualiser les potentiels territoires infectés.

Cette vue d'ensemble servira ensuite pour la réalisation un lavage broncho-alvéolaire(LBA) au sein d'un site précis, dans un territoire bien défini du lobe pulmonaire, préalablement incriminé par les radiographies pulmonaires[16].

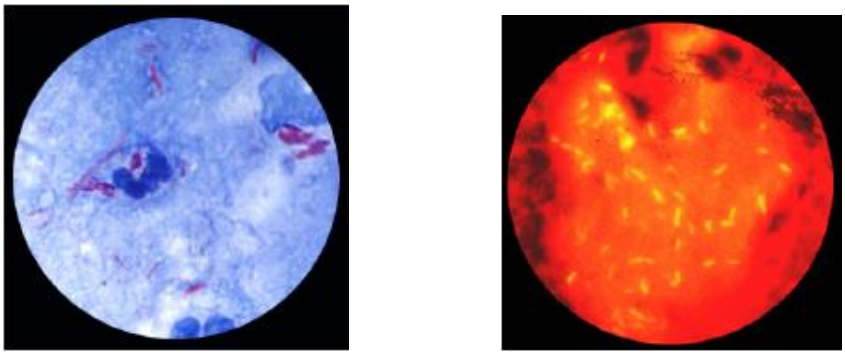
Pour les autres formes de tuberculose, les prélèvements seront fonction des points d'appels par exemple pour :

- La tuberculose miliaire : on peut effectuer les mêmes prélèvements respiratoires que ci-dessus, ou réaliser une hémoculture, ou un ECBU si atteinte rénale…
- Pour les formes extra-pulmonaires à localisation ganglionnaire on peut effectuer une exérèse d'une adénopathie satellite, pour les atteintes neuro-méningées on peut effectuer une ponction de LCR (liquide céphalo rachidien) [16].

2.5.3.2 Examens microscopiques

Il s'agit un examen microscopique des bacilles soit par la coloration de Ziehl-Nielsen ou par une coloration fluorescente à l'auramine. Cet examen présente l'avantage d'être peu coûteux et de réalisation rapide dans les 2 heures qui suivent [15]. Ils sont employés pour une détection en urgence de la présence des bacilles.

- Coloration de Ziehl Nielsen permet l'observation des prélèvements colorés par de la fuchsine à chaud. On peut alors voir apparaître les bacilles colorés en rouge (figure 12) au microscope optique, avec un grossissement de 100. La recherche des bacilles n'est positive que si l'échantillon prélevé présente une concentration au minimum de 10^3 bacilles/ml. L'inconvénient majeur de cet examen réside dans le fait qu'il ne permet pas de distinguer les mycobactéries tuberculeuses, des mycobactéries non tuberculeuses [14,15].
- Le microscope à fluorescence permettra quant à lui, d'observer les bacilles, au grossissement de 25 ou 40, après coloration des prélèvements par de l'auramine[14, 15].



A) Ziehl-Neelsen **B) Auramine**

Figure 12 : examen microscopique du bacille de Koch[14].

2.5.3.3 Milieux culturaux

La mise en culture est effectuée soit le sur le milieu de culture solide de Löwenstein Jensen qui est le milieu le plus utilisé, soit sur un milieu de culture liquide tel que le MGIT précédemment détaillés. Les cultures permettent de distinguer les mycobactéries tuberculeuses, des non tuberculeuses, mais en revanche ; elles sont longues (minimum 3 semaines), ce qui représente un frein non négligeable, en terme de perte de temps pour l'identification des souches et l'étude de leurs sensibilités aux antituberculeux[21].

2.5.3.4 Identification

Cette identification permet de faire la distinction entre les mycobactéries du complexe *tuberculosis* et les mycobactéries non tuberculeuses grâce à des techniques de biologie moléculaire. Le but est d'étayer le diagnostic de tuberculose pulmonaire lorsque l'examen direct s'est révélé positif ou du moins d'apporter un argument en faveur du diagnostic de tuberculose pulmonaire lorsque l'examen direct s'est avéré négatif[14].

La technique la plus employée, est la PCR (réaction de polymérisation en chaîne). Elle permet d'accroître le nombre copie d'une portion d'acide nucléique (ADN ou ARN) des mycobactéries du complexe *tuberculosis*, facilitant ainsi sa détection. La puissance de la méthode réside dans sa capacité à pouvoir détecter jusqu'à une seule molécule d'ADN (acide désoxyribonucléique) ou d'ARN (acide ribonucléique). Elle permet ainsi de révéler la présence des mycobactéries du complexe *tuberculosis* à partir de prélèvements dont l'examen microscopique est revenu négatif, et plus forte raison pour ceux dont l'examen microscopique est revenu positif. Les avantages de la PCR sont qu'ils permettent de s'affranchir du temps nécessaire à la multiplication des mycobactéries, puisque la technique repose essentiellement sur les réactions enzymatiques, qui permettent d'obtenir plusieurs millions de copies d'un gène d'intérêt en seulement quelques heures. On peut ainsi pallier à la lenteur de détection qui est liée à l'obtention des souches sur milieux de cultures. Les inconvénients principaux de cette technique sont qu'ils ne permettent pas d'établir une distinction entre les bacilles qui sont morts et ceux qui sont vivants d'une part, mais aussi qu'on a un meilleur rendement sur les échantillons respiratoires et beaucoup de faux négatifs pour les tuberculoses extra-pulmonaire [21,22].

2.5.4 Diagnostic indirect

Il s'agit de tests immunologiques, l'intradermoréaction à la tuberculine et dont le but est de révéler l'existence d'une infection tuberculeuse latente (ITL) dans trois types de situations en général[23] :

- Dans le cadre d'une situation réglementaire en vue de dépister ou de surveiller la présence d'ITL chez le personnel soignant, ou chez des migrants (provenance de zone de forte endémie).
- Dans le cadre d'enquête pour la prise en charge des sujets ayant été au contact d'un cas de tuberculose, afin de dépister rapidement une infection récente.

- Et, avant la mise en place d'un traitement anti-TNF-α ou chez un sujet positif à l'infection par le VIH; pour le dépistage d'une ITL à fort risque de réactivation dans ce cas, du fait de l'immunodépression induite.

2.5.4.1 L'Intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

L'IDR est un test *in vivo*, qui explore la réponse immunitaire à médiation cellulaire effectuer par les lymphocytes T, lors d'un premier contact entre un sujet et le bacille tuberculeux, ou le BCG qui est un vaccin contenant l'antigène de *Mycobacterium bovis*, ou une mycobactérie atypique[23]. La réalisation du test consiste en l'injection de Tubertest® qui contient 5 unités (0.1 ml) de tuberculine par voie intradermique, suivit d'une lecture 72 heures plus tard. Le médecin mesure, à l'aide d'une règle graduée en millimètres le diamètre de l'induration provoquée. L'interprétation du résultat dépendra de facteurs multiples tels que : le statut vaccinal par le BCG, l'immunodépression, la notion de contage, la dénutrition. Le diagnostic d'ITL sera porté, en fonction du diamètre de l'induration (figure 13)[23].

- IDR négatif si diamètre < 5 mm.
- IDR positif si diamètre ≥ 5 mm c'est un cas de figure majoritairement observé dans une population d'immunodéprimé au sein de laquelle on note une carence de la réponse immunitaire.
- IDR positif si diamètre > 10 mm chez une sujet immunocompétent non vacciné par le BCG.
- IDR est positif si diamètre > 15 mm chez un sujet immunocompétent vacciné depuis moins de 10 ans par le BCG.
- Un virage tuberculinique peut également être le signe d'une ITL : c'est quand le diamètre de l'induration augmente de plus de 10mm entre deux IDR dans un intervalle de 2 mois au moins.

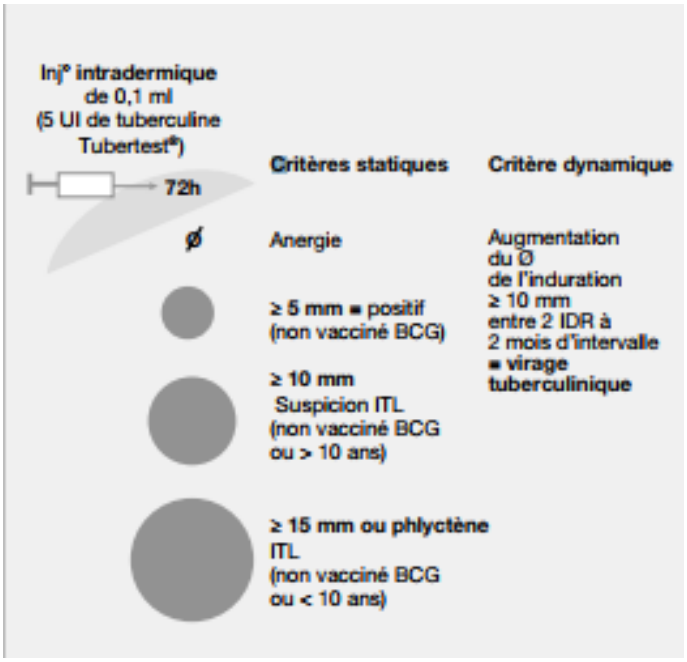


Figure 13 : interprétation de l'IDR chez l'immunocompétent [23].

2.5.4.2 Test de détection de l'interféron-γ (IGRA)

Il s'agit d'un test *in vitro*, réalisé à partir d'une simple prise de sang. Il permet de doser les interférons gamma qui sont des cytokines produites par des lymphocytes T effecteurs ayant récemment eu un contact avec le *Mycobacterium tuberculosis*. Les antigènes utilisés sont des protéines dont la transcription est effectuée à partir d'une région bien précise du génome des mycobactéries tuberculeuses. C'est en cela, que ce test gagne en spécificité (88.7%) [15] par rapport l'IDR (70%) [23], puisque ces protéines sont absentes de la souche atténuée de *Mycobacterium bovis* qui est employé dans le BCG. Une vaccination antérieure par le BCG ne peut donc pas fausser le test. Deux principaux tests sont utilisés : le QuantiFERON-TB® et le T-SPOT.TB®(le plus utilisé).[15]

Enfin, il faut savoir qu'aucun de ces deux tests, n'élimine pas la possibilité d'une infection tuberculeuse latente et donc un risque de développer une tuberculose maladie ultérieurement lorsqu'il revienne négatif et que le contrôle d'IDR après vaccination ne constitue pas une indication pour une éventuelle revaccination[23].

2ème partie Prise ne charge thérapeutique de la tuberculose

1. Chronologie de la découverte des antituberculeux

Depuis la découverte du bacille de Koch en 1882 jusqu'à nos jours, la tuberculose est un problème de santé publique majeur. La médecine est longtemps restée dans l'impasse thérapeutique, avant la découverte de nombreuses molécules à partir de 1943 (figure 14). En effet, la première molécule à avoir été découverte fût la streptomycine, qui était employé en monothérapie dans le traitement de la tuberculose, en tant qu'agent unique en 1943. Depuis les années 50, la nécessité d'une association dans le traitement de la tuberculose est largement reconnue. A cet effet, de nombreuses molécules ont pu intégrer l'arsenal thérapeutique de lutte contre la tuberculose. Des associations médicamenteuses de plus ou moins longue durée se sont alors succédées, toujours au profit d'innovations thérapeutiques se voulant mieux que les précédentes, surtout en matière de durée du traitement[24]. Voici quelques exemples de traitements qui ont été réalisés :

- en 1952, on associait : streptomycine + l'acide aminosalicylique + isoniazide pendant 24 mois,
- en 1960, on associait : streptomycine + éthambutol + isoniazide pendant 18 mois,
- en 1970, on associait, sept ans après sa découverte, la rifampicine + streptomycine + ethambutol + isonaizide pendant 9 à 12 mois,
- en 1980, on va finalement remplacer la streptomycine par le pyrazinamide qui fait partie des molécules antituberculeuse connues depuis 1953. C'est ainsi qu'il a été établit l'association dont on se sert encore de nos jours et qui correspond aux antituberculeux de 1ère ligne : rifampicine + isoniazide + pyrazinamide + éthambutol. Pour une durée de traitement qui varie de 6 à 8 mois.

Les antituberculeux de 1ère ligne ont montré une efficacité sans faille, jusqu'à l'apparition des formes de tuberculoses résistantes à ces derniers à partir des années 80. On parle alors de tuberculose multi-résistante (TB-MDR) à partir des années 80. La naissance des TB-MDR, a entrainé la relance d'une recherche infructueuse de nouvelles molécules. Il a donc été opportun de mener les recherches au sein des classes d'antibiotiques déjà connues telles que les fluoroquinolones, qui tiennent une place centrale dans la stratégie thérapeutique de ce qu'on va appeler, les antituberculeux de 2ème ligne ; qui sont indiqués dans le traitement de tuberculoses multi-résistantes. Les antituberculeux de deuxième lignes sont composés pour la plupart des molécules qui avait été mises de côté, au profit de l'utilisation d'antituberculeux de 1ère lignes. Ce sont :

- Certains aminosides (kanamycine,amikacine, capréomycine et streptomycine),
- les thionamides (éthionamide),
- cyclosérine et térizidone,
- acide para-aminosalicylique (PAS),
- et les fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine).

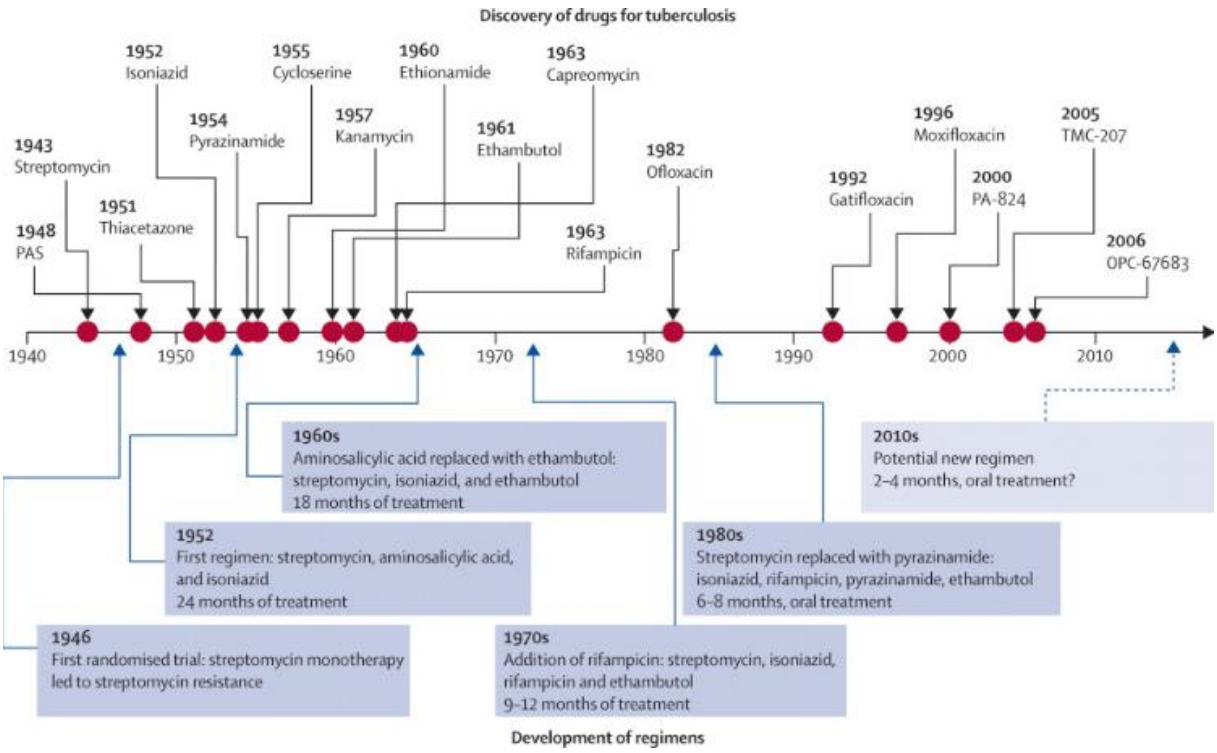


Figure 14 : chronologie de la découverte des antituberculeux[24]

Malheureusement, il est de plus en plus rencontré des phénomènes de résistances aux traitements antituberculeux de 2èmes ligne. On parle alors de tuberculose ultrarésistante (TB-XDR). Récemment, un nouvel antituberculeux majeur, la bédaquiline, a été mis sur le marché pour combattre ces phénomènes de résistances.

2. Stratégies thérapeutiques et traitements actuels de la tuberculose

Les traitements antituberculeux actuels sont obligatoirement basés sur une multi-thérapie sur plusieurs mois. Généralement la multi-thérapie est une quadrithérapie comprenant : rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol. Le principe repose sur la synergie d'action des différents antituberculeux utilisés, afin d'emmener le patient à une guérison complète, d'éviter tout risque de rechute ou encore la sélection de souches résistantes. Les modalités d'instauration d'un traitement antituberculeux, s'accompagnent de quelques modalités administratives. En effet, il s'agit tout d'abord d'une maladie à déclaration obligatoire en France, dont la déclaration doit être effectuée à la fois de façon nominative auprès du médecin inspecteur de l'ARS (agence régionale de santé) dans un but opérationnel. Et, une notification anonyme doit être faite pour le recueil de données épidémiologiques. Outre ces modalités administratives obligatoires, il est impératif d'informer le patient sur les modes de transmission du bacille de Koch (selon la loi du 4 mars 2002 : maladies exposants les tiers à un risque de contamination[23]). Ensuite, vient l'éducation du patient sur la durée et la composition de son traitement qui sont des notions primordiales, étant donné que le succès thérapeutique repose en grande partie sur la bonne observance du traitement. Très souvent, le traitement s'étale sur plusieurs mois (six mois au minimum), ce qui peut se révéler très contraignant pour le patient compte tenu des nombreux effets indésirables, due à la multiplicité des traitements à prendre de façon quotidienne[25].

Avant l'instauration d'un traitement antituberculeux, il est important de réaliser quelques examens biologiques et cliniques qui renseigneront sur l'état du patient, ces renseignements aideront par la suite à évaluer la tolérance du patient au traitement, ainsi qu'à optimiser la surveillance des constantes biologiques. Les principaux examens concernent :

- la fonction rénale (créatinine sérique),
- la fonction hépatique (transaminases),
- la recherche de grossesse chez une femme en âge de procréer (dosage de β-HCG),
- l'uricémie (quand le traitement comprend le pyrazinamide),
- le fond d'œil, les champs visuels et la vision des couleurs (quand le traitement comprend l'éthambutol),
- la sérologie VIH, hépatite B et C, du fait leur association épidémiologique à la tuberculose[23].

Nous allons maintenant voir plus dans le détail, les antituberculeux de 1ère ligne.

3 Les traitements antituberculeux

3.1 Antituberculeux de première ligne

Le schéma thérapeutique classique, est une quadrithérapie de deux mois, qui consiste à associer l'isoniazide (INH) à la rifampicine (RMP), avec de l'éthambutol (EMB) et de la pyrazinamide (PZA). Puis le traitement continu par une bithérapie suivit pendant quatre mois, et qui associe l'isoniazide à la rifampicine[16].

3.1.1 L'isoniazide

- Structure chimique

L'isoniazide est l'hydrazide de l'acide isonicotinique. Sa synthèse nécessite une oxydation de la methylpyridine en acide isonicotinique. Il est à la fois bactéricide et bactériostatique sur le bacille tuberculeux[26, 27].

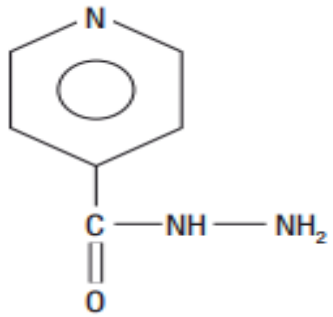


Figure 15 : structure chimique de l'isoniazide [26].

- Pharmacocinétique

L'isoniazide possède une bonne absorption par voie orale. Lorsqu'il est pris à distance des repas, on observe son pic plasmatique optimal dans les 1 à 2 heures qui suivent son absorption. Sa diffusion dans les tissus et séreuses sont excellentes. De plus, l'isoniazide démontre une bonne pénétration intracellulaire au sein des macrophages, les lésions caséeuses et le LCR. Il est faiblement fixé aux protéines plasmatiques. L'isoniazide est métabolisé par acétylation au niveau hépatique grâce à une acétyltransférase. La vitesse d'acétylation est déterminée génétiquement, ainsi il existe des acétyleurs lents ou rapides. La demi-vie d'élimination plasmatique varie selon les capacités d'acétylation des individus, on compte entre 1 heure et 1h30 chez les acétyleurs rapides contre 2 à 4 heures chez les acétyleurs lents. Environ 24 heures après la prise d'isoniazide, l'organisme élimine 75 à 95% du médicament par voie urinaire et en partie sous sa forme active[27].

- Mécanisme d'action

L'isoniazide est un antibiotique dit bactéricide sur les bacilles intra- et extracellulaire. L'isoniazide est une pro-drogue, qui ne peut être activé que par une enzyme, présente chez *M.tuberculosis* à savoir la KatG (Figure 15) qui, exerce une fonction de catalase-peroxydase. Une fois activé, le métabolite actif de l'isoniazide aura pour cible la protéine InhA qui ; est une enoyl-ACP réductase

impliquée dans le système d'élongation des acides gras FAS-II qui concourent à la formation des acides mycoliques. Ainsi inhiber par le métabolite actif de l'isoniazide, InhA perd de son activité et ne peut donc plus participer à la biosynthèse des acides mycoliques, qui rappelons le, sont des constituants indispensables de la paroi bactérienne. La conséquence directe est une augmentation de la perméabilité cellulaire, puisqu'on a vu précédemment que, le peptidoglycane qui est étroitement lié aux acides mycoliques dans la structure bactérienne, était poreux et donc capable de laisser diffuser certaines substances telles que les antibiotiques. Cette augmentation de la perméabilité conduit inexorablement à la mort cellulaire[28].

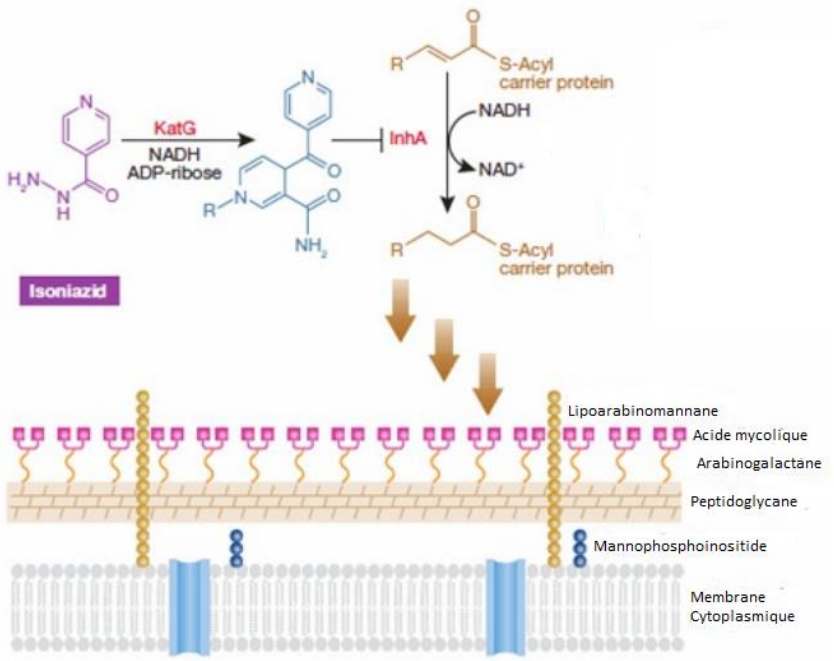


Figure 16 : Mode d'activation et d'action de l'isoniazide[29]

- Indications

L'isoniazide est indiqué chez l'adulte et l'enfant pour :

- le traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire et extra-pulmonaire,
- le traitement d'une primo-infection tuberculeuse,
- la chimioprophylaxie de la tuberculose,
- les traitements des infections à Mycobactéries atypiques sensibles[30].

- Contre-indications

L'emploi de l'isoniazide est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à cette molécule ou à l'un des composants des différentes spécialités. Il est également contre-indiqué chez les personnes souffrant d'insuffisance hépatique sévère[30].

- Effets indésirables principaux

Dans la longue liste des effets indésirables associés à l'isoniazide, on retrouve fréquemment :

- des hépatotoxicités qui peuvent se manifester par une élévation des transaminases et plus rarement par des hépatites médicamenteuses sévères qui conduisent, soit à l'arrêt du traitement pour cette dernière, soit impose une surveillance strict des transaminases,
- des neuropathies périphériques (carence en vitamine B6)[16].

- Spécialités possédant une AMM en France

- Rimifon® 150mg, 50mg comprimé voie orale. Disponible en réseau de ville.
- Rimifon® 500/5ml en solution injectable. Réservé à l'usage hospitalier.

3.1.2 La rifampicine

- Structure chimique

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines. Il est constitué d'une structure macrocyclique, qui comporte un chromogène type naphtohydroquinone. Cet antibiotique est obtenu par hémisynthèse, à partir de la rifamycine B, qui comporte plusieurs centres d'asymétrie [27].

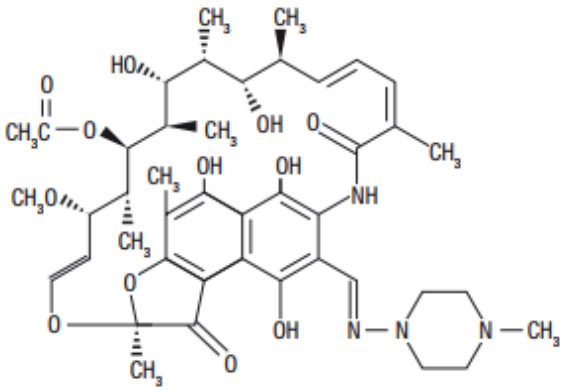


Figure 17 : structure chimique de la rifampicine [26].

- Pharmacocinétique

La rifampicine à une bonne résorption digestive, dès lors qu'elle est prise à jeun. Le pic plasmatique est atteint deux à trois heures après l'administration d'une dose de 600 mg de rifampicine prise à distance des repas. La diffusion dans des tissus tels que les poumons, les os, les reins et le foie est excellente grâce à sa liposolubilité. On constate également une bonne pénétration intracellulaire, notamment à l'intérieur des macrophages. La fixation aux protéines plasmatique est de 80%. Elle est principalement métabolisée au niveau hépatique, sous forme d'un métabolite actif désacétylé, qui a la même activité antibactérienne. La rifampicine a un effet inducteur sur son propre métabolisme. En effet, c'est un puissant inducteur des enzymes hépatiques (CYP3A, 2C9, et 2C19). Sa demi-vie d'élimination varie entre 3-4 heures après une administration de 600 mg. La rifampicine est majoritairement éliminée par voie biliaire à 80% et jusqu'à 18% par voie rénale[27, 31].

- Mécanisme d'action

La rifampicine est un antibiotique bactéricide sur les bacilles intra- et extracellulaires. Il inhibe l'action de l'ARN polymérase des mycobactéries. La rifampicine établit une liaison covalente avec la sous-unité β de l'enzyme, de telle sorte qu'il se forme un complexe stable médicament-enzyme (figure 17) qui empêche la formation des ARN messagers, ribosomaux et de transfert qui sont des molécules nécessaires à la survie de la bactérie[32].

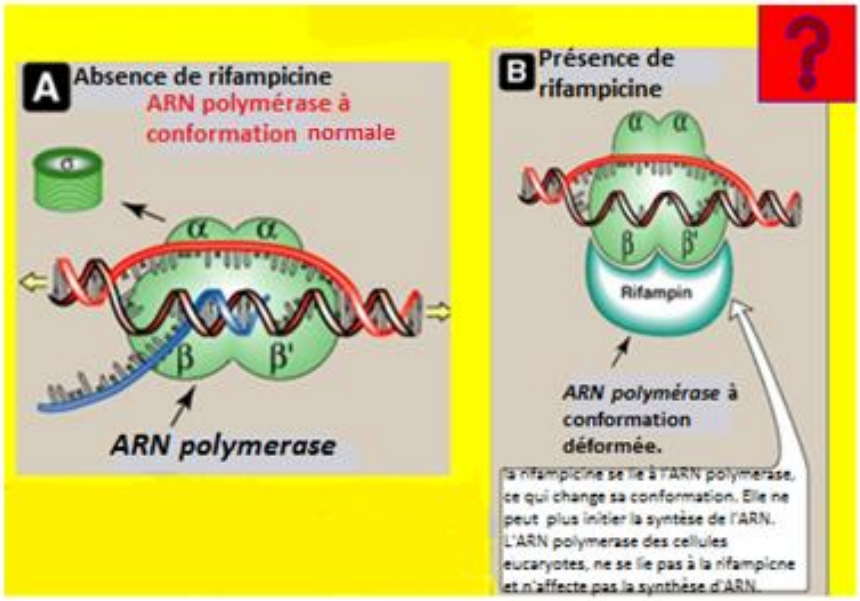


Figure 18 : action biomoléculaire de la rifampicine[29]

- Indications [31]

La rifampicine est un antituberculeux majeur bactéricide, à diffusion intra et extracellulaire, qui agit sur les mycobactéries typiques et atypiques. Il est indiquée dans le traitement de la tuberculose sous toutes ces formes en association poly-médicamenteuses dans :

- les tuberculoses pulmonaires de première atteinte ou de rechute,
- les tuberculoses extra-pulmonaires telles que les méningites tuberculeuses, tuberculose urogénitale, ostéo-articulaire, ganglionnaire, des séreuses, digestives, hépatosplénique, cutanée

- Contre-indications[31, 23]

- Porphyrie.
- Hypersensibilité aux rifamycines.
- Insuffisance hépatique majeure.

- Effets indésirables [23]

Les principaux effets indésirables sont :

- des hépatotoxicités : élévation des transaminases qui entrainent des hépatites,
- une cytolyse hépatique,

- une affection hématologique : thrombopénie, anémie hémolytique,
- des manifestations immuno-allergiques,
- une coloration orangé des liquides biologiques (larmes, spermes, urines) il faut penser à prévenir le patient,
- des nausées et vomissements.

  - Interactions médicamenteuses[16]

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique, son association avec certaines classes de médicaments doit être évitée dans la mesure du possible. Lorsqu'elle s'avère indispensable ; il est indispensable de réaliser une surveillance avec les traitements suivants :

- Les anticoagulants oraux : association nécessitant la surveillance de l'INR.
- La pilule oestroprogestative : nécessité de changer de mode de contraception.
- Les antirétroviraux (les antiprotéases) dont l'association avec la rifampicine entraine une diminution très importante de leur concentration plasmatique et fait donc l'objet d'une contre-indication.

  - Spécialités possédant une AMM en France dans le traitement de la tuberculose

- Rifadine® 2 % suspension buvable.
- Rifadine® 300 mg gélule.
- Rifadine® 600 mg poudre et solvant pour solution pour perfusion IV.
- Rimactan® 300 mg gélule.

3.1.3 Le pyrazinamide (PZA)

  - Structure chimique

Le pyrazinamide est un dérivé du nicotinamide au même titre que l'isoniazide. Il s'agit d'une pyrazine carboxylamine. C'est une prodrogue qui sera hydrolysée en acide pyrazoïque sous l'action d'une amidase [27, 32].

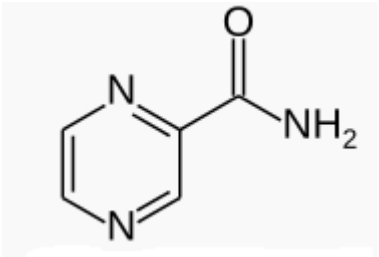


Figure 19 : structure du pyrazinamide[26].

  - Pharmacocinétique du pyrazinamide

L'absorption du pyrazinamide est rapide et totale au niveau gastro-intestinal. Un pic sérique pouvant aller jusqu'à 60 µg/ml est observer dans les deux heures qui suivent une prise de 3 grammes de pyrazinamide. On note une bonne diffusion tissulaire dans le poumon, le rein et le

foie. La métabolisation essentiellement hépatique permet l'obtention de son métabolite actif : l'acide pyrazinoïque, qui est dégradé par la xanthine oxydase en 5-hydroxy-pyrazinoïque. Ces deux métabolites sont les principales formes d'élimination rénale de la molécule. 4% du pyrazinamide sera éliminé sous forme inchangé 24 heures environ après son administration. La fixation aux protéines plasmatiques est quasiment nulle. On observe par ailleurs une demi-vie d'élimination d'environ 9 heures après ingestion de 1.5 g à 3 g de pyrazinamide[31].

- Mécanisme d'action

Le pyrazinamide (PZA) a une action bactéricide intracellulaire. Il agit à l'intérieur des granulomes tuberculeux. C'est dans un environnement à pH acide qu'on pourra observer la conversion du pyrazinamide en acide pyrazinoïque (POA) (figure 19) sous l'action d'une pyrazinamidase (PZAase) bactérienne. Par la suite, la drogue active agit de deux façons :

- en bloquant la synthèse des acides gras constitutifs de la membrane de la mycobactérie tuberculeuse,
- et, perturbe le potentiel de membrane cellulaire, en interférant ainsi avec la production d'énergie[33].

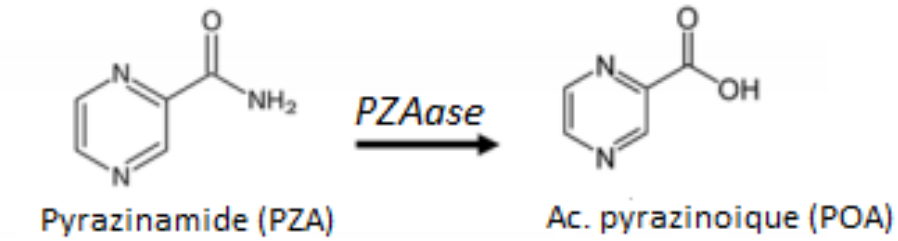


Figure 20 : activation de PZA dans POA[33].

- Indications

Le pyrazinamide est indiqué dans le traitement de la tuberculose pulmonaire par traitement court, en association avec les antibiotiques standards de la quadrithérapie (rifampicine, isoniazide et éthambutol). Il est également indiqué dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire à bacilles résistants, en association aux antibiotiques standards de la quadrithérapie ou, avec d'autres antibiotiques disponibles[31].

- Contre-indications[31]

Les principales contre-indications à l'emploi du pyrazinamide chez un individu sont :

- l'insuffisance hépatique,
- l'insuffisance rénale,
- porphyrie,

- sujets hyper-uricémiques (le pyrazinamide est un inhibiteur de l'excrétion de l'acide urique),
- grossesse.

  - Effets secondaires [16]

Les principaux effets indésirables sont :

- des hépato-toxicités dose-dépendantes : élévation des transaminases, cas rare d'hépatites,
- une cytolyse hépatique plus tardive que l'isoniazide nécessitant une surveillance des transaminases,
- des troubles neurologiques et psychiatriques nécessitant souvent l'association à la vitamine B6.
- une hyper-uricémie qui est constante au cours du traitement, et peut servir de marqueur d'une bonne observance du traitement, mais elle peut aussi donner des arthralgies et des crises de gouttes

  - Spécialités possédant une AMM en France
- Pirilène® 500 mg comprimés.

3.1.4 Ethambutol

  - Structure chimique

L'éthambutol est un antituberculeux majeur, moins actif que l'isoniazide ou la rifampicine. C'est un dérivé de l'éthylène diamine (*N, N'*-dihydrobutyléthylène). Il est utilisé en thérapeutique sous forme de sel (dichlorydrate du composé dextrogyre) qui correspond à un énantiomère de configuration (*S, S*) (figure 20)[26].

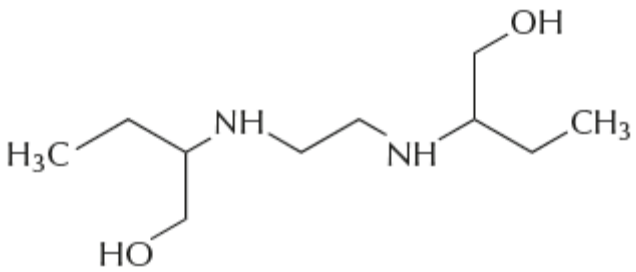


Figure 21 : structure chimique de l'éthambutol[27].

  - Pharmacocinétique

L'absorption digestive de l'éthambutol est assez rapide, le pic plasmatique est atteint au bout de deux heures environ. Cette absorption est de l'ordre de 80% et elle est indépendante de toute

prise alimentaire même si elle peut être diminuée par la prise d'antiacides. La diffusion dans le parenchyme pulmonaire ainsi que dans les autres tissus est bonne. Les macrophages alvéolaires atteignent parfois des concentrations 7 fois supérieurs au pic sérique. La métabolisation faible, s'effectue au niveau hépatique et l'élimination par voie urinaire s'effectue à 80% par la voie rénale sous forme non métabolisé active. La demi-vie d'élimination varie entre 9 et 12heures.

- Mécanisme d'action

L'éthambutol (EMB), est un antibiotique capable de se comporter en anti-métabolite qui bloque la synthèse de l'ARN. Il est à la fois bactériostatique avec une activité sur les bacilles extracellulaires. Il agit en inhibant des arabinosyltransférases (embA et embB) qui sont des enzymes impliquées dans la synthèse de la paroi bactérienne des mycobactéries (Figure 21). De ce fait, il interfère avec la synthèse et la polymérisation des arabinanes, puisque les arabinosyltransférases sont nécessaires à la synthèse de ces dernières. Plus particulièrement, avec l'arabinogalactanes (AG) et le lipoarabinomannane (LAM) ; qui sont les deux arabinanes essentiels à la formation de couches d'acides mycoliques[34].

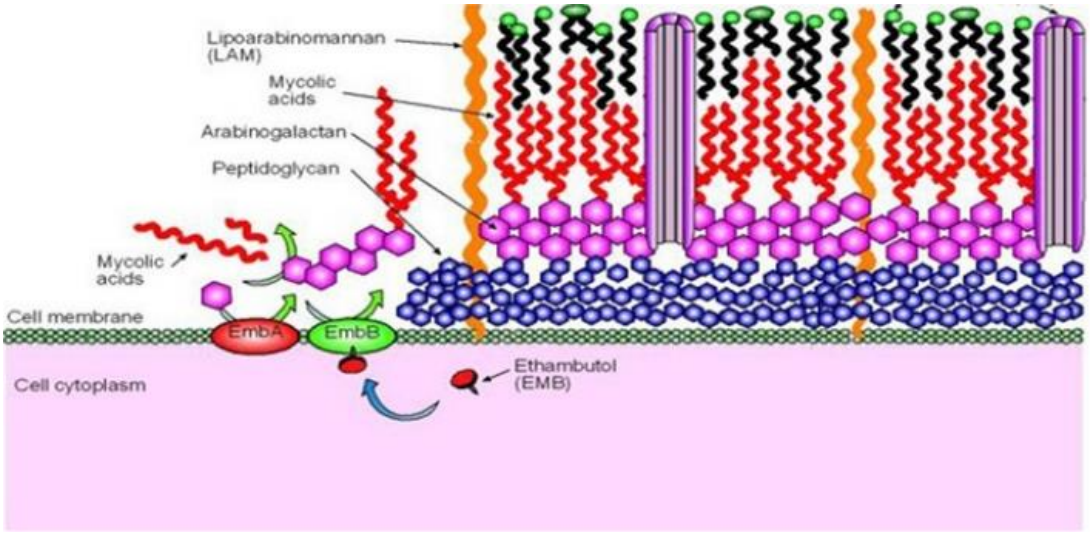


Figure 22 : Ethambutol inhibant les arabinosyltransferases et bloquant la synthèse des arabinogalactanes[29].

- Indications [31]

L'éthambutol est un antibiotique indiqué :

- En traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire et extra pulmonaire.
- Traitement d'une primo-infection tuberculeuse symptomatique.
- En prophylaxie, en cas de contre-indication à l'utilisation des antituberculeux reconnus, mais devra toujours être associé à un antituberculeux majeur au moins.

- Contre-indications[16]

La principale contre-indication à l'emploi de l'éthambutol concerne les troubles optiques (la névrite optique).

Elle impose une consultation ophtalmologique avant l'initiation du traitement, puis une fois par mois pendant la durée du traitement (vision des couleurs, acuité visuelle, champ visuel)

- Effets secondaires[31]

Le principal effet indésirable est :

La névrite optique favorisée par une posologie élevée mais réversible à l'arrêt du traitement.

- Spécialités possédant une AMM en France [27]

- Dexambutol 500 mg comprimés pelliculés.
- Myambutol 1000 mg/10 ml solution injectable.
- Myambutol 400 mg comprimé pelliculé sécable.

3.1.5 Synthèse de l'utilisation des antituberculeux de 1ère linge

Le schéma thérapeutique des antituberculeux de premières lignes est récapitulé dans le tableau 1.

Tableau 1 : les différents protocoles de la chimiothérapie antituberculeuse[25]

Traitement	1ère phase (deux mois)	2ème phase (au moins quatre mois)
Standard simplifié (1ère intention)	INH+RMP+PZA	INH+RMP durant quatre mois
Classique (permet une éventuelle adaptation posologique)	INH+RMP+PZA	INH+RMP durant quatre mois
Court (en cas de rechute ou de résistance)	INH+RMP+PZA+EMB	INH+RMP durant quatre mois
Chez la femme enceinte	INH+RMP+EMB	INH+RMP durant sept moi s
Court (2ème phase intermittente)	INH+RMP+PZA	INH (3 fois /semaine) durant quatre mois + RMP (3 fois / semaine) durant quatre mois

Les associations fixes des antituberculeux sont représentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : les associations fixes des antituberculeux [26]

	Isoniazide	Rifampicine	Pyrazinamide	Ethambutol
Rifinah®	150 mg	300 mg	-	-
Rifater ®	50 mg	120 mg	300 mg	
Déxambutol-INH®	150 mg			400

3.2 Les antituberculeux de deuxième ligne

3.2.1 Stratégie thérapeutique

Les antituberculeux de deuxième ligne sont des traitements de réserve. Ils sont employés pour des tuberculoses dites multi-résistantes à l'isoniazide et/ou à la rifampicine. Selon l'OMS le principe thérapeutique qui consiste à mettre en place un traitement antituberculeux de deuxième ligne repose sur les principes suivant :

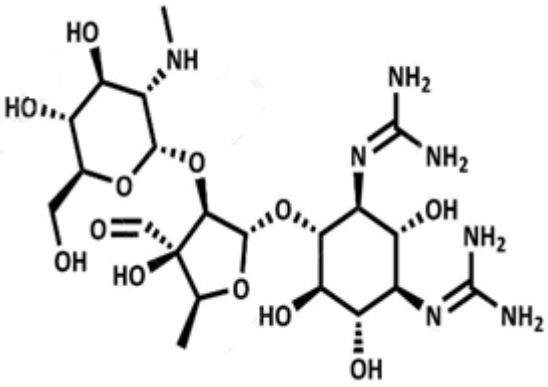
- Dans la phase initiale intensive qui doit durer au minimum 6 mois, le traitement doit être composé de l'association d'au moins cinq antibiotiques dont l'un sera obligatoirement une fluoroquinolone et d'un autre dont le principe actif est injectable.
- La phase d'entretien qui s'en suit, dure entre 12 et 18 mois après conversion des cultures. Elle doit être constituée d'au moins trois antibiotiques parmi les plus actifs et les mieux tolérés des quatre de la phase initiale[35].

Les principales classes de molécules antibiotiques utilisées aujourd'hui sont principalement les *aminosides* et les *fluoroquinolones*. La *rifabutine*, l'*éthionamide*, la *cyclosérine*, l'*acide para-amino salicylique* (PAS) et le *linézolide* seront secondairement utilisées ; uniquement sur avis médical et, après autorisation temporaire d'utilisation[16].

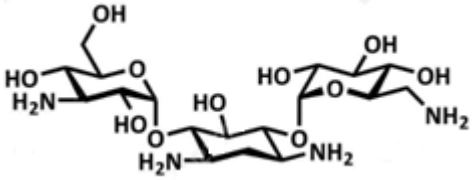
3.2.2 Les aminosides [35,36, 37]

Les quatre composés de la famille des aminosides qui sont utilisés dans la tuberculose multi-résistante sont : la streptomycine, l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine.

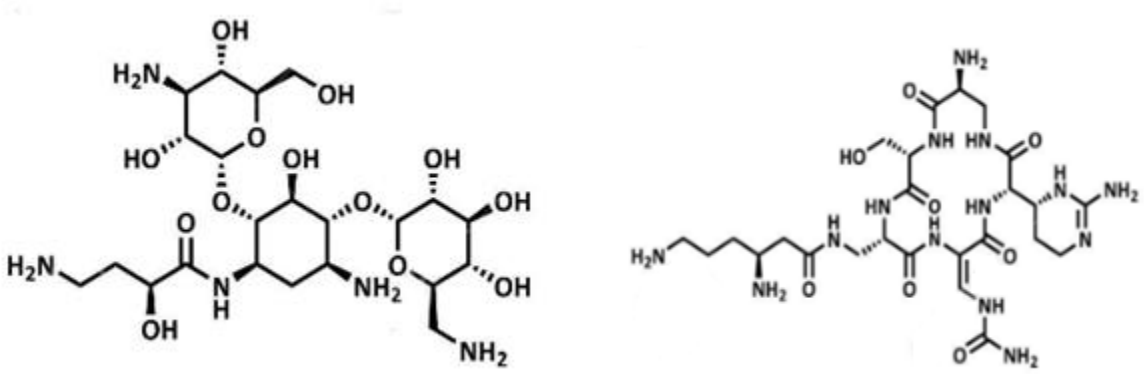
- Structure chimique



Streptomycine



kanamycine



Amikancine Capréomycine

Figure 23 : structures des aminosides utilisés contre la tuberculose[37].

Les aminosides sont des molécules naturelles ou semi-synthétiques de petite taille. C'est la structure de leur chaine latérale qui sera responsable des différences d'activités d'une molécule à l'autre. Ce sont des bases, dont l'activité antibactérienne n'est optimale qu'à pH alcalin[36].

- Pharmacocinétique

Les aminosides sont des molécules dont l'administration se fait par voie par voie intraveineuse ou plus rarement intramusculaire. Il n'y pas d'absorption entérale pour cette famille. Ils ont une excellente diffusion dans le parenchyme pulmonaire, rénale et péricardique, tandis que la diffusion dans les autres tissus s'avère médiocre. Leur demi-vie est de deux heures en moyenne. L'élimination est exclusivement rénale sous forme inchangé et actives pour 85 à 90 % de la dose administrée dès les premières 24 heures qui suivent.

- Mécanisme d'action

Les aminosides sont des molécules bactéricides sur les bacilles extracellulaires. Ils bloquent la sous-unité 30s du ribosome et empêchent ainsi la synthèse des protéines bactériennes.

- Indications

Ils sont indiqués dans le traitement de la tuberculose multi-résistante. Généralement en association avec une fluoroquinolone. Les plus couramment utilisés, sont la streptomycine et l'amikacine[35]. La capréomycine pour être utilisé doit faire l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU) et son usage est réservé à des situations dans lesquelles le patient est résistant à la streptomycine, l'amikacine et la kanamycine (non commercialisé en France) [35,38].

- Les effets indésirables

Les principaux effets indésirables sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité[36].

- Contre-indications

L'emploi des aminosides est contre-indiqué avec l'état de myasthénie et de grossesse. En cas d'insuffisance rénale, on réalise des adaptations posologiques, guidées par des dosages sériques[36].

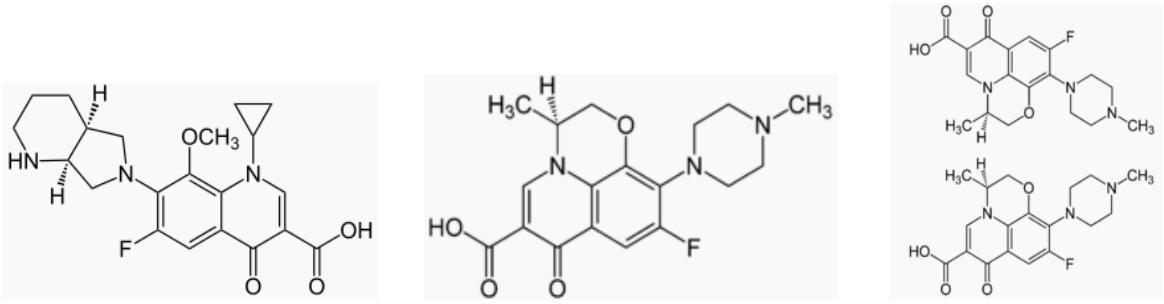
- Posologie

La posologie usuelle est de 15 mg/Kg/jour sans dépasser 1g/jour[16].

3.2.3 Les Fluoroquinolones

Trois représentants de la famille des fluoroquinolones sont employés dans les cas de tuberculose multi-résistante, ce sont : la lévofloxacine, la moxifloxacine et l'ofloxacine.

- Structure chimique



Moxifloxacine lévofloxacine Ofloxacine

Figure 24 : structures des 3 principales fluoroquinolones utilisées dans les cas de tuberculose multi-résistante[37].

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques de synthèse, qui dérivent toutes de l'acide nalidixique (quinolone de 1ère génération) qui était leur chef de file et il a été très utilisé dans le traitement des infections urinaires à *E.coli*. Le spectre de cette famille s'est vu élargi, depuis l'adjonction d'un atome de fluor et d'un noyau pipérazinique. Aujourd'hui, les quinolones de 1ère génération ne sont plus utilisées, il ne reste que les quinolones de 2ème génération ou fluoroquinolones dont les caractéristiques pharmacocinétiques et le large spectre antibactérien, permettent une utilisation dans de nombreux cas d'infections systémiques[36,39].

- Pharmacocinétique

Les fluoroquinolones ont une bonne absorption digestive, très large diffusion tissulaire et intracellulaire, mais de faibles concentrations sanguines. L'élimination peut être hépatique et/ou urinaire[36].

- Mécanisme d'action

Les fluoroquinolones sont bactéricides sur les bacilles intra- et extracellulaires. Elles agissent en bloquant deux enzymes : l'ADN gyrase (topo-isomérase II) et la topo-isomérase IV. Ce qui se traduit par une inhibition de l'élongation de l'ADN bactérien et le blocage de la réplication bactérienne en conséquence[36].

- Indications

La lévofloxacine et la moxifloxacine sont les deux fluoroquinolones dont l'OMS recommande l'utilisation, dans les cas de tuberculose multi-résistante. L'ofloxacine a une efficacité médiocre sur les bacilles en comparaison aux deux autres. Elle fait tout de même parti de l'arsenal thérapeutique[35].

- Contre-indications

Les principales contre-indications des fluoroquinolones sont :

- la grossesse,
- l'enfant en période de croissance,
- les antécédents de tendinopathies lié à l'administration de fluoroquinolones,
- et l'allongement du QT et insuffisance hépatique avec moxifloxacine[36].

- Effets secondaires

Les principaux effets indésirables sont :

- tendinopathies,
- photosensibilités
- et, des hépatites, ainsi qu'un risque de torsade de pointe notamment avec moxifloxacine[36].

- Posologies

- Ciprofloxacine : jusqu'à 1.5 g/24H.
- Moxifloxacine : jusque 400 mg/24H.
- Ofloxacine : jusqu'à 600 mg/24H.[36]

3.2.4 Les autres molécules utilisées

3.2.4.1 La rifabutine

La rifabutine est un dérivé de la rifamycine, qui a une demi-vie plasmatique beaucoup plus longue que celle de la rifampicine. L'intérêt de son utilisation réside dans la possibilité d'une administration bi-hebdomadaire. L'emploi de la rifabutine est réservé à des cas de tuberculoses

multi-résistantes pour lesquelles, l'utilisation de rifampicine est contre-indiquée. C'est l'exemple des patients VIH positifs chez lesquels, le métabolisme des anti-protéases est fortement perturbé, lorsqu'il y a une co-administration de celles-ci, en même temps que la rifampicine[40].

3.2.4.2 Ethionamide, cyclosérine, PAS et linézolide

Ce sont des molécules dont l'emploi est limité en raison de leurs fortes toxicités ou de leurs mauvaises tolérances. La cyclosérine, par exemple, ne rencontre aucun problème de résistance croisé avec d'autres antituberculeux, mais est d'une toxicité élevée, responsable de sa limite d'utilisation. Le linézolide est souvent retrouvé dans les associations de traitements de tuberculose multi-résistante, du fait de sa concentration inhibitrice maximale (CMI) basse, cependant du fait de sa forte toxicité, il ne sera employé qu'à demi-dose c'est-à-dire à 600mg /jour. L'acide para-amino salicylique sera surtout employé en tant que bactériostatique pour prévenir les résistances à l'isoniazide[35, 36].

4 Les phénomènes de résistances

Depuis les années 1950 au cours desquelles les traitements antituberculeux de première et, de deuxième ligne ont été découverts, le monde médical n'a plus connu d'innovation dans le traitement de la tuberculose. Cette absence d'innovation a eu des répercussions pour les malades notamment en termes de durée du traitement qui est devenue plus ou moins longue, en fonction du schéma thérapeutique choisi. D'autres part, la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques de première ligne, a contraint le monde médical à se tourner vers des antibiotiques à large spectre qui avait été abandonné jusqu'alors. La résistance de *M. tuberculosis* se manifeste différemment en fonction de la cible moléculaire de l'antibiotique utilisée. On dira que *M. tuberculosis* est multi-résistante lorsque celle-ci est résistante à au moins deux antibiotiques majeurs du traitement classique de la tuberculose à savoir *rifampicine* et *isoniazide*. *Comment se manifeste cette multi-résistance ?* [41]

4.1 Résistance à la rifampicine

Nous savons déjà que la rifampicine doit se lier à la sous-unité β de l'ARN polymérase de *M.tuberculosis* qui est codée par le gène *rpoB*. C'est par ce mécanisme que la rifampicine bloque la transcription de gènes chez la bactérie pour entrainer sa mort. Chez les bactéries résistantes on a pu observer une mutation de 27 codons située dans le centre du gène *rpoB*. Cette mutation est responsable d'un défaut de liaison entre la sous-unité β et la rifampicine, d'où son inéfficacité[41].

4.2 Résistance à l'isoniazide

Il est important de rappeler que : l'isoniazide subit une réaction d'oxydation par une catalase-peroxydase codée par le gène *KatG* à l'intérieur de *M.tuberculosis*. Cette réaction transforme l'INH en un dérivé plus actif et qui entraîne la mort de la bactérie. Chez les souches les plus résistantes, il

a été observé soit une délétion chromosomique du gène *KatG*, soit une mutation de ce gène, ayant pour conséquence la diminution de son activité catalytique pour l'INH d'où sa perte d'efficacité. Par ailleurs, l'une des cibles de l'INH est la protéine *InhA*, codée par le gène *InhA,* et qui joue un rôle dans la synthèse des acides mycoliques de la paroi bactérienne. Quand l'oxydation de l'INH n'a pas lieu, on remarque qu'il se produit une mutation du gène *InhA* à l'origine d'une surexpression de la protéine *InhA*[41].

Outre la multi-résistance, il existe également le phénomène d'ultra-résistance. On parle de souches ultrarésistantes lorsque celles-ci sont résistantes à la fois à l'isoniazide, la rifampicine et un des antibiotiques majeurs du traitement de deuxième ligne de la tuberculose, soit une fluoroquinolone, soit un antibiotique par voie injectable, un aminoside. Les différentes variantes de l'ultra-résistance sont détaillées plus loin[42]

4.3 Résistance aux fluoroquinolones

Les fluoroquinolones ont pour cible les ADN-gyrases qui sont composées de 2 sous-unités A et B. Elles sont codées respectivement par les gènes *gyr A* et *gyr B*. La résistance aux fluoroquinolones est due à une mutation autour du codon 90 de *gyrA*[41].

4.4 Résistance aux aminosides

La résistance chez les aminosides est le plus souvent liée à la modification de leur cible.

Ainsi la résistance à la *streptomycine* sera causée soit par la mutation du gène *rpsl* de la protéine ribosomale, soit par la mutation du gène *rrs* de l'ARN 16S.

La *kanamycine* et l'*amikacine* font l'objet d'une résistance croisée, due à la mutation du gène *rrs*. Il existe cependant des souches résistantes à la *kanamycine* mais sensible à l'*amikacine*[42].

5 Schéma récapitulatif de la classification groupée des antituberculeux de 2ème ligne

Le tableau 4, ci-dessous représente de façon simplifiée un récapitulatif des principes qui régissent l'élaboration d'un schéma thérapeutique de tuberculose multi-résistante, ainsi que les différents groupes auxquels appartiennent les antituberculeux précédemment énumérés.

Tableau 3 : stratégies thérapeutiques pour le traitement de la tuberculose multirésistante[43].

Groupes	Molécules (abréviations)	Remarques
Groupe 1	- Ethambutol (E) - Pyrazinamide (Z) - Rifabutine(Rb)	Ce sont les plus puissants et les mieux tolérés.
Groupe 2	- - Kanamycine (Km) - Amikacine (Am) - Capréomycine (Cm)	Tous les patients doivent recevoir un agent injectable, si la sensibilité est documentée. Km et Am ont moins d'ototoxicité que la streptomycine. Si le patient est résistant à Km, on évite de mettre Am (résistance croisée), il faudra alors utiliser la Cm ou PAS.
Groupe 3	- Lévofloxacine (Lfx) - Moxifloxacine(Mfx) - Ofloxacine (Ofx)	Tous les patients doivent en recevoir Lfx ou Mfx, ce sont les fluoroquinolones les plus recommandées. La ciprofloxacine n'est plus recommandée depuis 2010.
Groupe 4	- Ethionamide (Eto) - Protionamide (Pto) - Acide amino-P-salicylique(PAS) - Cyclosérine (Cs) - Térizidone (Trd)	Eto ou Pto sont souvent choisis, car ils sont moins coûteux. Quand le coût ne représente pas une contrainte, il vaut mieux utiliser le PAS qui est mieux toléré au niveau digestif. On préfèrera ajouter la Cs, lorsque l'ajout d'un 2ème agent du groupe 4 est nécessaire. Si trois agents sont nécessaire, alors l'association sera : Eto+Cs+PAS. Il faut savoir que l'association PAS + (Eto ou Pto) engendre des effets indésirables gastro-intestinaux élevés, ainsi que des hypothyroïdies.
Groupe 5	- Clofazimine (Cfz) - Amox/ Ac. Clavulanique (Amx/clv) - Clarithromycine (Clr) - Linézolide (Lzd) - Thioacétazone (Thz) - Imipénème (Ipm) - Cilastine (Cln) - Isoniazide forte dose *(H) ○ (*16 -20mg/Kg/j)	L'OMS ne recommande pas l'utilisation du groupe 5 dans la TB-MDR, car leur contribution à l'efficacité dans le schéma thérapeutique n'est pas claire. Ils sont utilisés quand il devient difficile de concevoir des schémas thérapeutiques adéquats, à partir des molécules des groupes 1 à 4, comme dans les tuberculoses ultrarésistantes.

A l'aide de ce tableau, il devient donc aisé de comprendre les raisons pour lesquelles il n'existe pas de traitement standardisé de la tuberculose multi-résistante. En effet, chaque patient à un profil

singulier, le choix des antituberculeux est souvent basé sur plusieurs critères tels que leurs actions, on note ainsi la présence d'antibiotiques bactéricides parmi les groupes 1,2 & 3 qui sont considérés comme essentiels et d'utilisation prioritaire dans la prise en charge de la tuberculose multi-résistante, à condition qu'il n'y ait pas de résistance. Le coût des médicaments sera un autre critère de choix des antituberculeux, qui varie beaucoup d'un pays à l'autre. On constate qu'il peut diriger le choix des médicaments du groupe 4. Et enfin, le choix se base également sur des tests de sensibilité individuels, les médicaments du groupe 5 seront utilisés seulement en dernier recours.

L'OMS recommande ainsi que chaque pays doit établir une stratégie thérapeutique basée sur la fréquence d'utilisation des médicaments au sein du pays, ainsi que sur les données de pharmaco-résistances qui lui sont propres. Les schémas thérapeutiques ne doivent inclurent que des médicaments ayant une efficacité certaine. Lorsque les preuves d'efficacités ne sont pas claires, le médicament incriminé ne pourra être inclus dans le schéma thérapeutique[43]

6 Les différentes phases de traitements d'une tuberculose multi-résistante et posologies des antituberculeux

La durée d'un traitement de TB-MDR est basée sur deux phases :

- Une phase intensive au cours de laquelle on initie au moins les 5 médicaments suivants (sauf si sensibilité non documenté) qui seront modifiés en fonction du profil patient (tableau 4) :
    - **amikacine** (ou Kanamycine) **+ lévofloxacine** (ou Moxifloxacine) **+ éthionamide + cyclosérines** (ou PAS ou Prothionamide) **+ pyrazinamide (vit B6**) (ou E),
    - la phase intensive est définie par la durée de traitement, en présence de l'agent injectable. Elle dure de 6 à 8 mois sachant que les traitements de la phase intensive doivent être maintenus au moins 4 mois après que le frottis des cultures soit revenu négatif[44].
- Une phase d'entretien est marquée par l'arrêt de l'agent injectable (Am ou Km). Les autres traitements étant poursuivis, cette phase dure en moyenne 12mois.
    - La durée moyenne de traitement d'un traitement après conversion de culture est de 18 mois,
    - la durée totale de traitement du TB-MDR est comprise entre 18 et 24 mois.
    - L'administration de chaque médicament est effectuée en fonction d'une fourchette de poids (tableau 4).
    - L'évolution de la TB-MDR dépend surtout de la durée du traitement et de la qualité de la prise en charge[44].

Les antituberculeux sont souvent de façon d'une administration individualisée. Les schémas thérapeutiques sont adaptés à l'historique médicamenteux de chaque patient. Le tableau 4 synthétise la posologie d'utilisation des antituberculeux en fonction du poids corporelle.

Tableau 4 : posologie des antituberculeux, en fonction du poids corporelle[45]

poids / Médicaments	< 33 kg	33-50 kg	51-70 kg	> 70 kg
Ethambutol (400 mg) Pyrazinamide (500mg)	25mg/kg/j	800 – 1200 mg	1200-1600 mg	1200-1600mg
	30-40 mg/kg/j	1000-1750 mg	1750-2000 mg	2000-2500 mg
Kanamycine (1g/ampoule) Amikacine (1g/ampoule) Capréomycine (1g/ampoule)	15-20 mg/kg/j	500-750 mg	1000 mg	1000 mg
Lévofloxacine (250,500mg) Moxifloxacine (400 mg) Ofloxacine (200,300, 400 mg)	7.5 -10 mg/kg/j	750 mg	750 mg	750 -1000 mg
	7.5-10mg/kg/j	600 mg	800 mg	800mg
	15-20 mg/kg/j	800 mg	800 mg	800- 1000 mg
Ethionamide (250mg) Protionamide (250 mg) PAS (4 g) Cyclosérine (250 mg) Térizidone (300 mg)	15-20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
	15-20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750 -1000 mg
	150 mg/kg/j	8 g	8 g	8-12 g
	15-20 mg/kg/j	500 mg	750 mg	750-1000 mg
	15-20 mg/kg/j	600 mg	600 mg	900 mg
Clofazimine (100 mg) Amox/Ac.clav (500/125 mg) Linézolide (600 mg) Isoniazisde forte dose (100 mg)	50 mg	100 mg	100 mg	100 mg
	500/125 mg 3 fois/jour ou 1000/250/jour (dose max)			
	600mg	600 mg	600 mg	600 mg
	16-20 mg/kg/j	400 mg	600 mg	600 mg

La proposition d'un schéma thérapeutique adéquat devient de plus en plus difficile à élaborer. Les formes multi-résistantes nécessitent des traitements longs de 20 mois en moyenne, tandis que pour les formes ultra-résistantes, la tendance est de se servir des molécules qui avaient jadis été abandonnées et qui peuvent être potentiellement sujettes à la résistance du fait d'un mécanisme d'action souvent voisin. De plus la durée des traitements, ainsi que les effets indésirables favorisent l'inobservance. L'OMS souhaite améliorer la compliance des malades aux traitements, en raccourcissant la durée de ceux-ci[43]**.** C'est dans ce contexte que les recherches ont porté leurs fruits et que les chercheurs ont enfin découvert un médicament prometteur. D'abord nommé TMC-207 au cours des essais cliniques, la *bédaquiline* est arrivé comme une bénédiction dans l'arsenal thérapeutiques de la tuberculose multi-résistante, avec un mécanisme d'action complètement révolutionnaire, par rapport aux antibiotiques employés jusqu'ici. Nous allons à présent découvrir dans le chapitre suivant, la bédaquiline qui est un nouvel antituberculeux récemment apparu sur le marché après plus 40 ans passés sans réel innovation thérapeutique dans ce domaine.

3ème partie : la bédaquiline

1 Histoire et découverte de la molécule

La bédaquiline appartient aux diarylquinoléines ou DARQs, qui sont une nouvelle classe de composés antituberculeux ayant un mécanisme d'action innovant sur leurs cibles : les mycobactéries. La découverte de la BDQ est le fruit d'un long criblage de plus de 70 000 molécules, testées sur *Mycobacterium smegmatis* (non pathogène pour l'homme et dont la culture *in vitro* est plus rapide que celle de *Mycobacterium tuberculosis*). Plusieurs essais cliniques chez l'homme, ont confirmé l'activité de la molécule aussi bien sur les tuberculoses multi-résistantes que sur les ultrarésistantes[46].

C'est en 2005 que le journal *science* publie un article scientifique annonçant la découverte de la bédaquiline par une équipe de chercheurs franco-belge. Il s'agit de Jérôme Guillemont (France) et de Koen Andries (Belgique) ainsi que leurs équipes. Ils reçoivent, en juin 2014, le prix de l'inventeur européen dans la catégorie industrie, décerné par l'office européen des brevets (OEB) pour avoir trouvé un médicament véritablement nouveau depuis 40 ans, et qui constitue une arme puissante (de par son mécanisme d'action tout à fait innovant) dans la lutte contre la tuberculose multirésistante[47].



Photographie de Koen Andries et Jérôme Guillemont.

Koen Andries est microbiologiste, vétérinaire de formation qui s'intéresse surtout aux viroses animales. En 2001, la lecture d'un rapport alarmant de l'OMS sur la progression de plus en plus inquiétante de la tuberculose, le décide à se tourner vers la médecine humaine. C'est en association avec Jérôme Guillemont qu'ils vont mener des travaux de recherches contre la tuberculose.

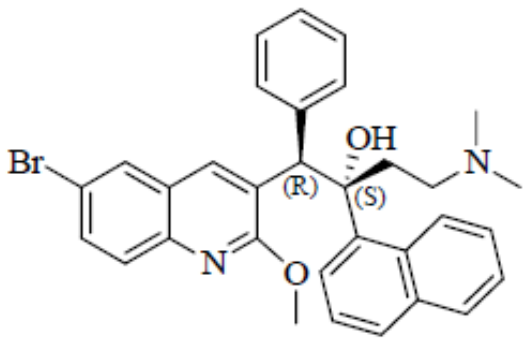
Jérôme Guillemont est docteur en chimie, diplômé de l'université de Rouen. Il dirige une équipe de recherche en chimie médicinale anti-infectieuse, basée au centre du laboratoire Janssen pharmaceutica, qui commercialise aujourd'hui la BDQ sous le nom de Sirturo®[47].

1.1 Structure chimique de la bédaquiline

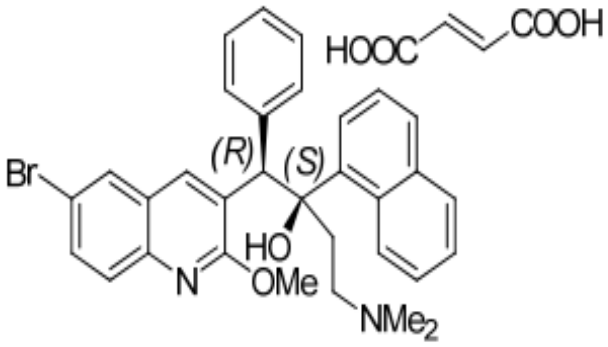
La dénomination chimique de la *bédaquiline* est : (*1R*, *2S)*-1-(6-bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol

La formule brute de la bédaquiline (figure 25 (a)) est : $C_{32}H_{31}BrN_2O_2$, son poids moléculaire est de 555.50 g/mol.
Sirturo® comporte du fumarate de bédaquiline (figure 25 (b)) dont la formule brute est

$C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \bullet C_4H_4O_4$ et le poids moléculaire de 671.58 g/mol (555.50 + 116.07)[48].



(a)



(b)

Figure 25 : a-structure chimique de la *bédaquiline* [46], b- fumarate de bédaquiline [48].

1.2 Relations structure activité

La BDQ est une **diarylquinoléine** qui contient deux carbones asymétriques C-1(*R*) qui porte le groupement phényle et qui est lié au noyau quinoléine et ; C-2(*S*) qui porte le groupement hydroxyle (figure 26). Cette configuration a été établit comme étant la configuration absolue (après analyse par l'approche RMN 2D et après analyse conformationnelle) pour l'utilisation thérapeutique.

Structurellement et mécaniquement, les DARQ sont différentes des fluoroquinolones et des autres classes de quinoléines par le fait qu'elles possèdent un hétérocycle central particulier. En effet, cet hétérocycle est fonctionnalisé par la présence d'une chaîne latérale en position 3, responsable de l'activité anti-mycobactérienne. Cette chaîne contient deux centres stéréogènes adjacents : un alcool tertiaire et une amine tertiaire[46].

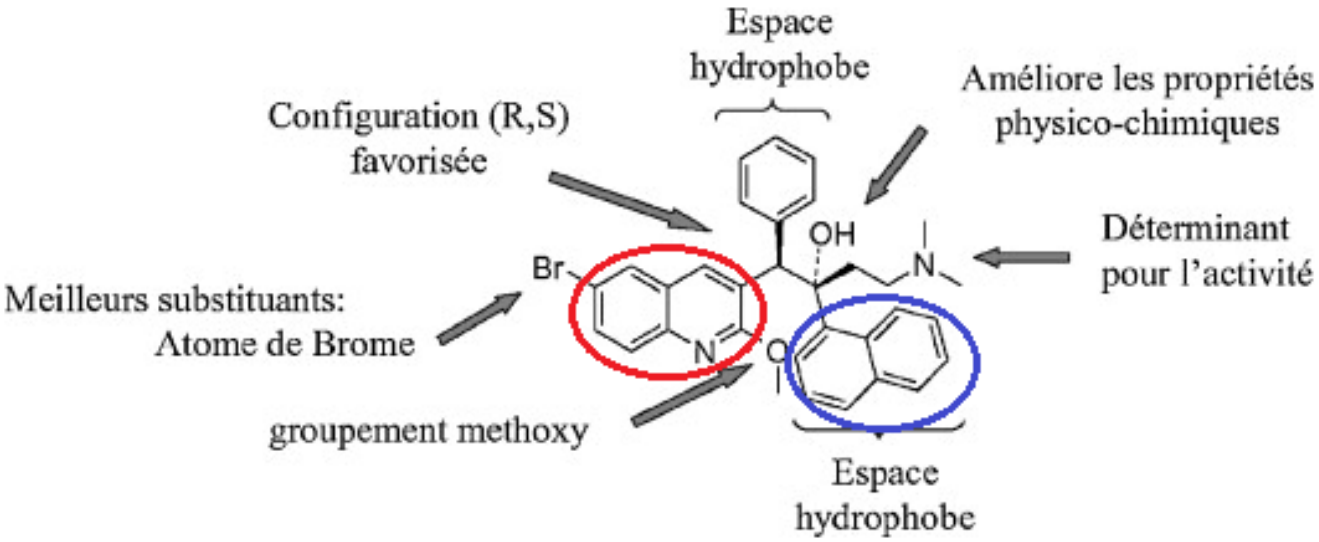


Figure 26 : relations structure activité de la bédaquiline[46].

1.3 Synthèse organique

L'obtention de la bédaquiline par une voie de synthèse convergente, est réalisée à l'aide des 5 étapes suivantes (figure 27) :

1) La phase initiale consiste à faire réagir l'acide 3- phénylproprionique **1** avec le chlorure de thionyle ($SOCl_2$) pour former du chlorure de 3- phenylpropanoyle, qui aboutit à la formation d'un amide intermédiaire **2**, par réaction avec le 4-bromo-aniline (4-Br-aniline).
2) L'amide intermédiaire précédemment formé **2**, est le substrat qui servira à la formation du noyau quinoléine, par la réaction de Vilsmeier-Haack (réaction entre le trichlorure phosphoryle et le diméthylformamide), suivit d'une substitution nucléophile aromatique avec le méthoxyde de sodium ; pour aboutir à la formation de la benzyle quinoléine **3**.
3) Il est ensuite réalisé une réaction de métallation, dont le but est de déprotonner le méthylène comportant les noyaux benzyle et quinoléine avec du di-isopropylamide de lithium (LDA), en présence de tétrahydrofurane (un solvant polaire). La benzylquinoléine ainsi déprotonnée est ensuite condensée avec un composé cétonique **4**.
4) A l'issu de l'étape précédente, on obtient un mélange de deux couples de diastéréoisomères **5**, avec un rapport (*RS, SR*) / (*RR, SS*) de 40/60.
5) Le mélange obtenu est facile à purifier et à séparer sur gel de silice. Et pour finir, il est réalisé une séparation chirale du couple diastéréoisomèrique (*RS, SR*) qui conduit à la bédaquiline **6** de configuration (*1R, 2S*) [46, 48].

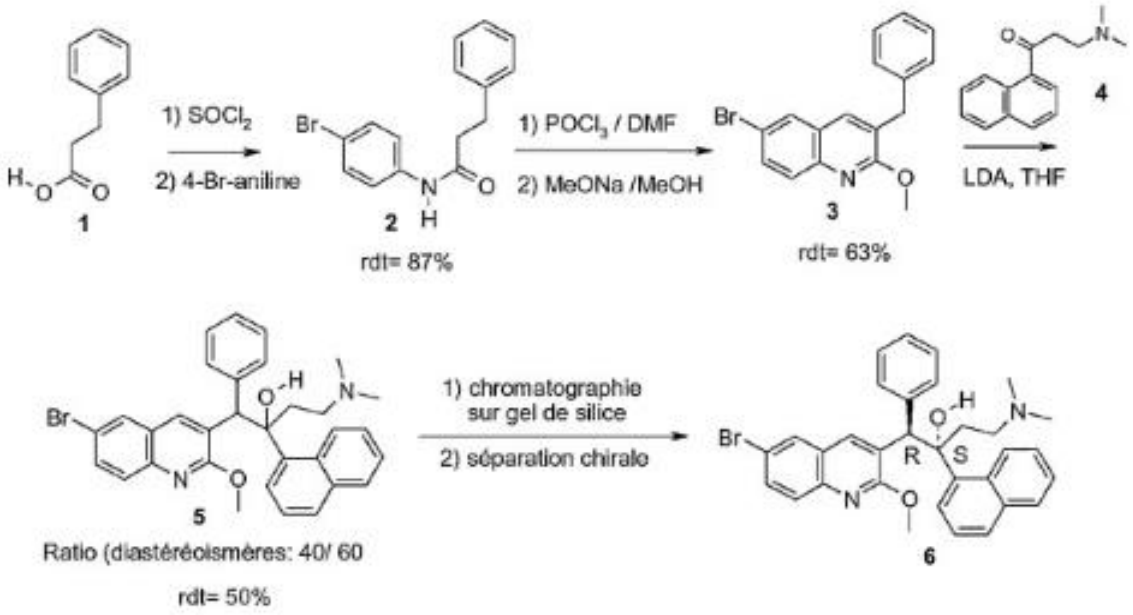


Figure 27 : étapes clés de la synthèse de la bédaquiline[46].

2 Mécanisme d'action

2.1 Action sur l'ATP-synthase des mycobactéries

La bédaquiline (BDQ) est une diarylquinoléine qui agit par inhibition de la pompe à protons de l'ATP-synthase mycobactérienne. Elle bloque ainsi la production d'ATP (adénosine triphosphate) au sein de *Mycobacterium tuberculosis.* L'ATP est une molécule connue pour être le support énergétique nécessaire à l'ensemble des réactions métabolique permettant la croissance et la survit bactérienne [50].

2.2 Structure et fonction de l'ATP-synthase mycobactérienne

Pour mieux comprendre les mécanismes régissant l'interaction entre la BDQ et l'ATP-synthase, il est nécessaire de faire un point sur la structure de cette dernière :

- L'ATP synthase (figure 28) est une enzyme composée de deux domaines transmembranaires (F_0 et F_1), qui fonctionnent de manière complémentaire pour aboutir à la synthèse d'ATP.
    - Le domaine membranaire F_0 est composé d'une partie mobile qu'on appelle l'anneau rotor (sous-unité c) et d'une partie fixe appelé le stator (sous-unité a). L'interface entre ces deux parties sert au passage des protons qui occasionnent alors la rotation de l'anneau.

- Le domaine F_1 est le prolongement extra-membranaire du domaine précédent. En effet, il comprend la tige γ de l'anneau rotor ainsi que les trois sous-unités β du stator.

- La rotation de l'anneau rotor provoquée par le passage des protons, entrainera la rotation de la tige γ qui à son tour, entrainera la déformation des sous-unités β qui possèdent les sites actifs pour la synthèse de l'ATP.
- Une rotation complète produira trois molécules d'ATP par phosphorylation oxydative (c'est-à-dire qu'un adénosyl-diphosphate ou ADP et un phosphate inorganique ou P_i produiront une molécule d'ATP sous l'action d'une ATP-synthase) [50].

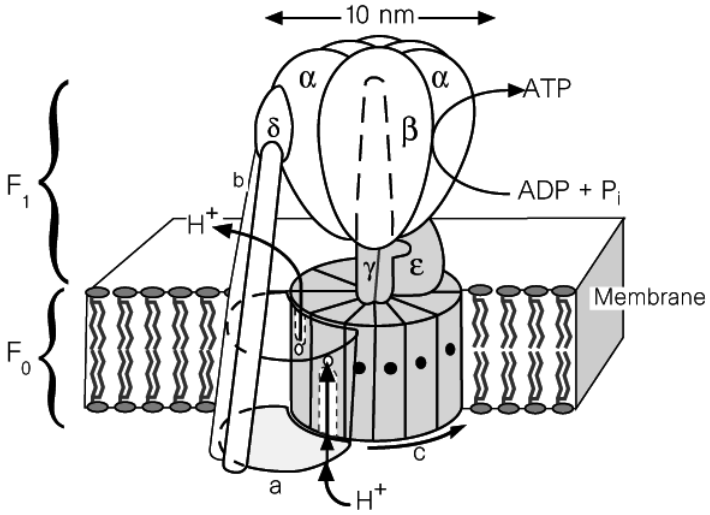


Figure 28 : structure de l'ATP-synthase d'une mycobactérie [50].

La BDQ ciblera donc l'anneau rotor de l'ATP-synthase mycobactérienne. Se faisant, elle recouvrira les sites de liaisons ioniques présents sur l'anneau rotor, l'empêchant de servir de navette pour le passage des protons à travers la membrane[51]. La BDQ bloque le fonctionnement de l'ATP-synthase mycobactérienne, en se montrant 20 000 fois plus sélective pour l'ATP-synthase de la bactérie que pour l'ATP-synthase des cellules humaines[49]. C'est par ce mécanisme d'action nouveau qu'il a été possible de constater que la bédaquiline entrainait une puissante inhibition *in vitro*, des différentes souches de *Mycobacterium tuberculosis* à la sensible et multirésistante[52].

2.3 Spectre bactériologique de la bédaquiline

Le spectre d'activité de la BDQ (**tableau 5**) est spécifique et unique aux mycobactéries. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour *Mycobacterium tuberculosis* varient entre 0.03 µg/ml et 0.12 µg/ml. Tandis la CMI de la rifampicine est de l'ordre de 0.5 µg/ml et, celle de

l'isoniazide de 0.12 µg/ml. La BDQ a une activité aussi forte pour les souches de mycobactéries sensibles aux antituberculeux actuels, que sur les souches qui y sont résistantes[53].

Les valeurs seuils de la concentration minimale inhibitrice (CMI) sont les suivantes :

Seuil épidémiologique (ECOFF) 0,25 µg/l

Concentrations critiques cliniques : S ≤ 0,25 µg/l; R > 0,25 µg/l **(S = sensible R = résistant)** [54]

Tableau 5 : CMI de la bédaquiline pour les différentes espèces mycobactérienne[53].

Espèces mycobactériennes	Nombre de souches	CMI pour les différentes souches (µg/ml)	CMI moyenne (µg/ml)
M.tuberculosis, H37Rv	1	-	0.03
M. tuberculosis,souches cliniques sensibles	6	0.03 -0.12	0.06
M.tuberculosis résistant à l'isoniazide	7	0.003 - 0.006	0.01
M.tuberculosis résistant à la rifampicine	1	-	0.03
M.tuberculosis résistant à l'INH & RMP	2	0.03 – 0.03	0.03
M. tuberculosis résistant à l'INH & streptomycine	1	-	0.01
M. tuberculosis résistant à l'éthambutol	1	-	0.01
M.tuberculosis résistant à la pyrazinamide	1	-	0.03
M.tuberculosis résistant aux fluoroquinolones	2	0.06 – 0.012	0.09
M.bovis	1	-	0.003
M.ulcerans	1	-	0.5
M.avium/M. inntracellulare (MAC)	7	0.007 – 0.01	0.01
M. kansasii	1	-	0.003
M. marinum	1	-	0.003
M. fortuitum	5	0.007 – 0.01	0.01
M. abscessus	1	-	0.25

De faibles CMI ont été observées pour certaines espèces mycobactériennes telles que : *Mycobacterium bovis, Mycobacterium kansasii, et Mycobacterium ulcerans*. D'autres espèces naturellement résistantes à de nombreux agents antituberculeux et qui sont souvent impliquées

dans des infections opportunistes (complexe *Mycobacterium avium* (MAC)), *Mycobacterium abscessus, Mycobacterium fortuitum et Mycbacterium marinum)* ont-elles aussi montrées des CMI faible.

Des espèces de mycobactéries sont naturellement résistantes à la BDQ, ce sont : *M. xenopi*, *M. novocastrense*, *M. shimoidei.* La résistance naturelle de ces espèces serait expliquée par la diversité génétique observée sur le gène *atpE* codant pour la sous-unité c de l'ATP-synthase qui modifie les possibilités de liaison de la BDQ sur ces sites, entravant ainsi son action [53].

La BDQ semble être spécifique aux mycobactéries. Il a été remarqué des CMI beaucoup plus élevées chez d'autres espèces bactériennes (tableau 6). Elle n'aura donc pas d'activité sur les autres bactéries non mycobactériennes. Quelques exemples le montrent bien, en effet sa CMI pour *Corynebacterium urealyricum* et *Helicobacter pylori* est de l'ordre de 4.0µg/ml et celle d'*Escherichia coli* est supérieur à 32µg/ml[53].

Tableau 6 : CMI de la bédaquiline pour différentes espèces non mycobactériennes[53]

Espèces bactériennes	**CMI (µg/ml)**
Corynebacterium jeikeium;	4
Corynebacterium urealyricum	4
Helicobacter pylori	4
Nocardia asteroides	>16
Nocardia fareinica	>16
Escherichia coli	>32
Haemophilus influenzae	>32
Streptococcus pneumoniae	> 32
Staphylococcus aureus	>32

Il a par ailleurs été noté, l'absence de résistances croisées entre la bédaquiline et les autres traitements antituberculeux actuels. Cela suggère que la bédaquiline conserve une activité sur les souches de *Mycobacterium tuberberculosis* multi-résistantes.

En effet, avec l'utilisation du système BACTEC (système basé sur la respirométrie radiométrique et, mesurant le taux de CO_2 libéré par les mycobactéries au cours de leur croissance pour une détection rapide de la croissance de celles-ci), il a été observé l'inhibition de la croissance bactérienne, quand les souches multi-résistantes étaient exposées à des concentrations fixes de bédaquiline (tableau 7).

Ainsi sur les 30 isolats de *Mycobacterium tuberculosis* multi-résistants testés, on a pu remarquer que tous ont montré une sensibilité pour la BDQ avec une CMI de 0.1 µg/ml. Au sein de cette même population, 57% des isolats ont manifestés une sensibilité pour la BDQ avec une CMI de 0.01 µg/ml.

La méthode BACTEC c'est montré reproductible, en présentant des résultats de sensibilités similaires, parmi autant de souches sensibles ou résistantes[53].

Tableau 7 : sensibilité des *Mycbobacterium tuberculosis* multirésistants, à deux concentrations de R207910, mesurée par le système BACTEC[53].

Modèle de résistance	Nombre totale de souche	Nombre de souches inhibées par 0.1 µg/ml de bédaquiline	Nombre de souches inhibées par 0.01 µg/ml de bédaquiline
M. tuberculosis, isolats totalement sensibles	10	10	1 (10%)
M. tuberculosis, isolats résistants	40	40	22 (55%)
MDR *M. tuberculosis* (résistant au moins à l'isoniazide et la rifampicine)	30	30	17 (57%)
M. tuberculosis résistant à l'isoniazide, la rifampicine, la streptomycine et l'éthambutol	13	13	8 (62%)
M. tuberculosis résistant à l'isoniazide	38	38	20 (53%)
M. tuberculosis résistant à la rifampicine	30	30	17 (57%)
M. tuberculosis résistant à la streptomycine	25	25	15 (60%
M.tuberculosis résistant à l'éthambutol	20	20	12 (60%)

3 Les essais cliniques

Avant d'entamer une présentation des essais cliniques concernant la bédaquiline, il est important de rappeler que, dans le cadre du développement d'un médicament, les essais cliniques sont toujours précédés par les études pré-cliniques. En effet, les études pré-cliniques permettront souvent d'appréhender le comportement d'un médicament chez l'animal. A travers des essais pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques, ces différents types d'essais auront respectivement pour but de valider le mécanisme d'action ainsi que l'activité du médicament. Elles permettront de fournir des données sur le devenir du médicament, ainsi que sur son comportement dans l'organisme. Et enfin, elles permettront d'établir les organes ciblés par le médicament, ainsi que les doses toxiques de celui-ci. Les études pré-cliniques ont de ce fait, l'avantage de fournir un intervalle sécuritaire des doses à administrer à l'homme au cours des essais cliniques, avec un risque réduit au maximum.

Nous allons à présents voir brièvement les quatre phases d'essais cliniques qui ont été réalisées pour la bédaquiline, chez l'homme.

3.1 Phase 1 étude clinique C202[55]

Les études cliniques de phase I sont toujours réalisées sur des volontaires sains. Dans l'étude clinique NCT009920269 qui a été réalisé, en 2009 aux États-Unis, par la National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) sur l'innocuité, la tolérabilité et les interactions pharmacocinétiques de la bédaquiline et d'éfavirenz chez des volontaires sains, 37 participants ont été sélectionnés. Ici les participants appartiennent à la tranche d'âge comprise entre 18 et 65 ans. L'âge médian était de 44 ans, et 92% des sujets étaient des hommes.

Les principaux **critères d'inclusion** à l'étude étaient :

- Femmes n'ayant pas de potentiel de reproduction (stérilisées chirurgicalement ou ménopausée depuis deux ans au moins).
- Hommes ayant accepté l'utilisation de contraceptions s'ils participent à une activité sexuelle pouvant mener à une grossesse, et la poursuite de cette contraception dans les 4 semaines suivant l'arrêt du médicament.
- Dans les 21 jours précédents l'entrée dans l'étude avoir :
- des résultats négatifs au test de l'infection par le VIH avec la méthode immuno-enzymatique (ELISA),
- une clairance > 50 ml/min par la méthode Cockcroft- Gault,
- résultats négatifs pour les tests de grossesse, d'hépatite B & C.

Les principaux **critères d'exclusion** de l'étude étaient :

- l'utilisation d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques du CYP3A dans les 30 jours précédents l'entrée dans l'étude,
- l'incapacité à ne pas consommer des boissons alcoolisées, du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant toute la durée de l'étude,
- l'incapacité à ne fumer que 5 cigarettes par jour ou moins durant toute la durée de l'étude,
- faire usage de drogues illicites actives,
- des antécédents de maladie cardiovasculaire, rénale, hépatique, hématologique, neurologique, gastro-intestinale, psychiatrique, endocrinienne ou immunologique,
- un électrocardiogramme (ECG) présentant un intervalle QTc> 400 millisecondes ou un intervalle PR > 200 millisecondes,
- l'allaitement maternelle[55].

Description de l'étude :

Le protocole expérimental consistait à administrer à différent moment, la bédaquiline, puis l'éfavirenz. Ainsi donc, les sujets ont reçus :

- J1 : une dose unique de 400 mg de bédaquiline.
- J 14 à J 28 : 600 mg d'éfavirenz.
- J 29 : une dose unique de 400 mg de bédaquiline.
- J 29 à J 43 : poursuite de l'administration de 600 mg d'éfavirenz.

Après chaque administration d'une dose de bédaquiline, les sujets étaient appelés à suivre une visite pharmacocinétique (vérifications des signes vitaux et de l'ECG, ainsi que les antécédents médicamenteux par rapport aux symptômes). La première visite pharmacocinétique a eu lieu de J1 à J3 et la seconde de J28 à J31. Il a ensuite été prélevé plusieurs échantillons de sang, à l'aide d'une sonde à demeure préalablement mise en place chez les sujets dès le début des trois jours que durait la visite pharmacocinétique. Les prélèvements d'échantillons sanguins se font dans l'ordre suivant :

- le 1er prélèvement s'effectue avant l'administration de TMC 207 (BDQ),
- puis il est suivit des autres prélèvements de sang : 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 12 heures après administration de BDQ ainsi qu'aux matins de J2 et J3 qui suivent cette administration.
- Dans les 11 jours qui font suite à chaque visite pharmacocinétique, les participants devront également se soumettre à 6 visites ambulatoires au cours desquelles de nouveaux prélèvements sanguins seront effectués.

Les critères de jugements principaux ont été d'une part, l'Aire sous la courbe (ASC ou concentration plasmatique de la bédaquiline en fonction du temps) de la bédaquiline seule ou en association avec l'éfavirenz par jour et, d'autre part, les potentiels effets indésirables de grade 2 ou plus (selon le tableau de classement des évènements indésirables DAIDS).

Résultats :

Sur les 37 sujets sélectionner au début de l'étude, quatre ont été retirés, un pour raisons de visites manquantes, un autre encore pour raisons personnelles, puis un autre pour non observance et enfin un dernier pour élévation sérique des transaminases de grade 3. Finalement 33 sujets étaient éligibles pour la réalisation d'une analyse des paramètres pharmacocinétiques de la bédaquiline seule, et associé à l'éfavirenz.

Chez les sujets éligibles, aucun effet indésirable de grade 3 n'a été observé avec la bédaquiline seule. Seuls des effets indésirables cliniques ou biologiques de grade 2 ont été noté. Mais, un sujet a présenté 14 jours après la première dose de bédaquiline une augmentation des transaminases sériques de grade 2 qui est passé en grade 3, le premier jour de l'administration de l'éfavirenz entrainant comme conséquence un arrêt du médicament à l'étude pour ce sujet. Chez un autre patient, il a été constaté une hypoglycémie de grade 3 lors de l'étape d'initiation de l'éfavirenz, celle-ci a été résolue sans intervention spécifique.

L'augmentation de l'intervalle QTc dans les 4 à 6 heures qui suivent la première, puis la deuxième administration de la bédaquiline était respectivement de 12,3 millisecondes et de 12,8 millisecondes. Un sujet présentait un QTc à 480 millisecondes après la deuxième dose de bédaquiline, et un autre présentait un QTc à 450 millisecondes après la deuxième dose (tous étaient d'une toxicité de grade 1). Enfin, tous les autres sujets présentaient un intervalle QTc post-dose inférieur à la valeur normale haute de l'intervalle QTc qui est égale à 450 millisecondes.

Discussions :

Il est courant d'observer une co-infection par le VIH et *Mycobacterium tuberculosis*. L'éfavirenz qui est un médicament largement prescrit dans cette indication, est aussi un inducteur enzymatique du CYP3A, dont la bédaquiline est aussi un substrat.

La prise concomitante d'éfavirenz et de bédaquiline va entraîner une baisse de 20% de l'aire sous la courbe (ASC) de la BDQ (figure 29). Bien que la concentration maximale (Cmax) du métabolite actif de la bédaquiline (M2) augmente de 90%, son ASC n'est pas modifiée.

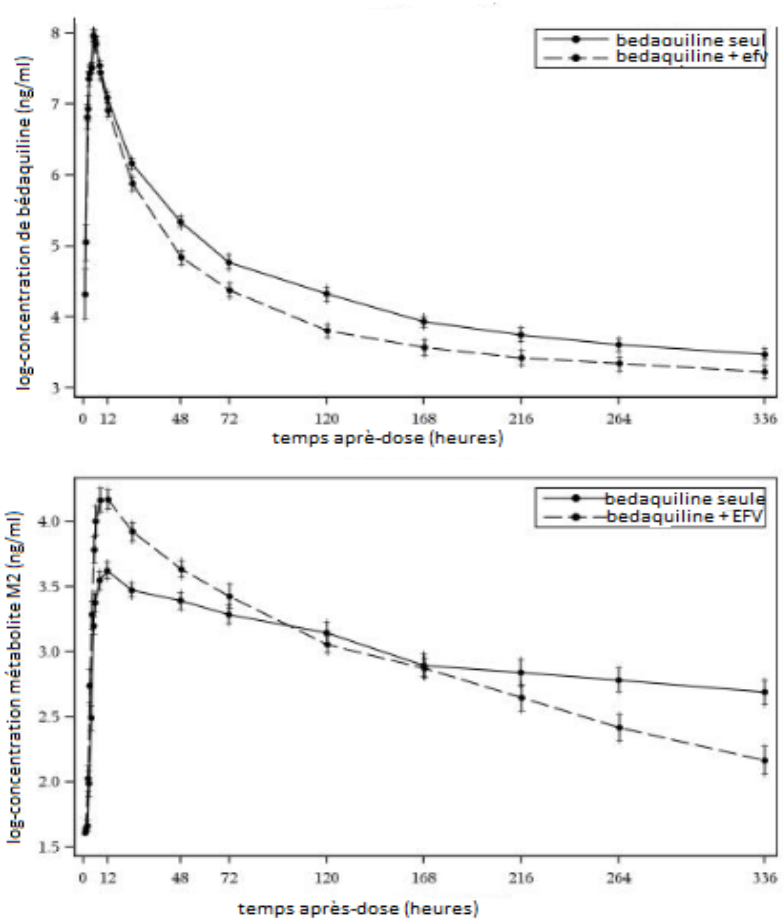


Figure 29 : courbe moyenne de la concentration plasmatique de bédaquiline et de son métabolite actif M2 en fonction du temps, après l'administration de 400 mg de bédaquiline seul (trait plein) et d'une dose de bédaquiline associée à l'éfavirenz[55].

Les conséquences d'une diminution des concentrations sériques de la bédaquiline chez les patients ayant une multi-thérapie avec des antirétroviraux, ne sont pas connues. La variation des concentrations de la BDQ associé à une administration concomitante d'éfavirenz reste modeste et peu pertinente sur le plan clinique.

Les principales limites de cette étude sont les suivantes :

Le fait de n'avoir administré que deux doses unique de bédaquiline, ne permet pas d'établir un profil complet d'innocuité et de tolérance, surtout lors de l'administration avec éfavirenz.

De plus, nous ne savons pas si l'éfavirenz diminuerait d'avantage les concentrations de BDQ en présence d'autre inducteur enzymatique du CYP3A tel que la rifampicine.

L'augmentation rapide des concentrations de M2 lors d'une administration concomitante d'éfavirenz, est suivie d'une élimination plus rapide du métabolite. Cela se traduit par des concentrations stables de M2, puisque celles-ci ne diffèrent pas significativement, lorsque la bédaquiline est administrée seule ou avec éfavirenz (figure33). L'éfavirenz ne compromet pas l'efficacité de la BDQ contre la tuberculose[55].

3.2 Phases II de l'étude clinique C208

La phase II d'une étude clinique permet d'établir la sécurité du produit chez les patients malades. Souvent réparti en deux phases, on distingue :

- la phase IIa qui est effectuée sur un petit groupe de sujets malades. Son but est de permettre d'affirmer que le médicament choisit est bien actif sur la maladie qui est ciblée. Cette phase est donc décisive dans la vie du produit, puisqu'elle permet d'évaluer la pertinence d'une éventuelle poursuite de la phase de développement de la molécule.
- La phase IIb sert à évaluer la dose à laquelle on atteint la meilleure efficacité de la molécule, avec un minimum d'effets indésirables (ils ne cesseront d'être évalués tout au long de la phase II).

Pour une approbation de la mise anticipée sur le marché de la bédaquiline aux États-Unis, la FDA (food drug administration) s'est basée sur deux études cliniques de phase II (C208 et C209). Nous allons regarder plus en détails l'étude clinique C208. Nous étudierons par la phase IIa puis ensuite, la phase IIb de cette étude.

3.2.1 Phase IIa étude clinique C208[52]

L'étude C208 conçue et réalisée par le sponsor Tibotec BVBA (appartenant au groupe Johnson & Johnson) à débuter le 5 juin 2007, pour se terminer le 25 janvier 2008. Il s'agit d'une étude multicentrique qui a été menée sur 47 patients âgés de 18 à 65 ans. Les patients choisis étaient issus de six centres hospitaliers sud-africains, et venaient d'être diagnostiqués d'une tuberculose multi-résistante. C'est une étude comparative *versus* placebo, dont le but est de démontrer que la molécule TMC 207 (administrée à 23 patients) possède une activité antibactérienne supérieure à celle du placebo (administrée à 24 patients) ; lorsque les deux sont administrés en association avec un traitement standard de tuberculose multi-résistante. L'étude était randomisée et en double aveugle.

Les principaux **critères d'inclusions** à l'étude étaient :

- des patients hommes ou femmes (en l'absence de grossesse) âgés de 18 à 65 ans,
- des patients atteints d'une tuberculose pulmonaire multi-résistante, avec notamment, une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine préalablement démontré par des tests de sensibilités. Et, nouvellement diagnostiquée par des frottis positifs de bacilles acido-alcoolo-résistants.

Les principaux **critères d'exclusions** à l'étude étaient :

- des patients ayant déjà reçus un traitement pour une tuberculose multi-résistante, ou dont les isolats sont non sensibles aux fluoroquinolones et aux aminosides (hors streptomycine),
- des patients présentant des troubles du rythme cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux,
- des patients présentant des manifestations sévères de tuberculoses extra-pulmonaires,
- des patients infectés par le VIH et dont le nombre de CD4+ est inférieur à 300 cellules/µl,

- des patients ayant reçus dans les 3 mois précédent le début de l'étude des antirétroviraux, ou des antifongiques,
- des femmes enceintes ou allaitantes,
- et des volontaires sains.

Description de l'étude :

Le protocole expérimental qui a été mis en place au cours de cette étude, nécessitait tout d'abord une période de dépistage d'une semaine, au cours de laquelle un traitement antituberculeux de première intention était interrompu (cohérant puisqu'il s'agit de patients atteints de tuberculose multi-résistante). Les patients ont ensuite été classés, en fonction du centre d'étude dont ils étaient issus, et de la taille de leur cavitation pulmonaire observée en radiographie (> 2 cm bilatéralement ou unilatéralement, et < 2 cm).

L'attribution au groupe TMC207 ou au groupe placebo a été effectuée de façon aléatoire. Ainsi, les patients allaient recevoir soit :

- du TMC207 à raison de 400 mg (4cpr)/jour pendant les semaines 1 & 2 puis 200 mg (2cpr) 3 fois / semaine pendant les semaines 3 à 8,
- ou du placebo à raison de 4 comprimés/ jour pendant les semaines 1 & 2, puis 2 comprimés 3 fois/ semaine, pendant les semaines 3 à 8.

La prise des comprimés devait s'effectuer après le petit déjeuner le matin. Il fallait en outre, initier un traitement de fond de la tuberculose multi-résistante en association au traitement fourni au cours de l'étude. Le traitement de fond de la tuberculose multi-résistante recommandé selon le plan national de la lutte contre la tuberculose est composé de : kanamycine, ofloxacine, éthionamide, pyrazinamide et cyclosérine ou térizidone. Le traitement de fond pouvait cependant être modifié au cours de l'étude, pour des raisons liées aux résultats des tests de sensibilités apparus durant l'étude, ou à cause d'une interruption d'approvisionnement du médicament par le fournisseur. Le traitement de fond de la tuberculose multi-résistante sera ensuite poursuivi seul, au-delà de la semaine 8.

Des prélèvements d'échantillons d'expectorations sont recueillis tout au long de la période qui entoure l'étude, en vue d'une évaluation microbiologique :

- 1er prélèvement à J-1 avant le début de l'étude,
- puis, prélèvement 1 fois/semaine au cours de la phase en double aveugle,
- et prélèvement dans la nuit chez des patients issus de deux centres à J-1 avant le début de l'étude, ainsi qu'aux semaines S1, S2, S4, S6 et S8

Des échantillons de sang sont également prélevés chez les patients de l'étude, en vue de réaliser une évaluation pharmacocinétique afin de :

- déterminer les concentrations plasmatique de TMC207, il faut prélever les échantillons de sang toutes les semaines, au moment précédent la prise de TMC207 ou du placebo,
- et, pour établir un profil pharmacocinétique du TMC207, les prélèvements sont effectués de la manière suivante :
    - tout au long de la semaine 2, prélèvements sanguins en série de 24 heures

- tout au long de la semaine 8, prélèvements sanguins en série de 48 heures.

L'évaluation de la sécurité, a été réalisée sur l'analyse des paramètres suivants :

- examens physiques,
- signes vitaux,
- ECG,
- Et surveillance des effets indésirables.

Ces différents paramètres ont été contrôlés chez les patients, dès le début de l'étude et ensuite régulièrement 1 fois /semaine.

Le **critère de jugement principal** de l'étude est :

L'évaluation du délai de conversion des cultures d'expectorations positives (recueillis à la date d'initiation du traitement), en cultures d'expectorations négatives (date d'acquisition de la 1ère culture négative, ou au moins de deux cultures consécutives négatives) dans le système MGIT[52].

Résultats :

Sur les 47 patients nouvellement diagnostiqués d'une tuberculose multi-résistante par frottis positifs, 41 patients ont réussi à aller jusqu'au bout des 8 semaines de traitements. Il restait donc 20 patients dans le groupe TMC207 et 21 patients dans le groupe placebo, ainsi, chaque groupe a perdu 2 patients au cours de la première semaine car, ils étaient atteints de tuberculose ultra-résistante (critères d'exclusions de l'étude). Dans chacun des deux groupes ensuite, 1 patient présentait des cultures d'expectorations négatives tout au long de l'étude, ce qui rendait l'analyse d'efficacité impossible à réaliser.

D'un point de vue sécuritaire, dans aucun des deux groupes, le besoin d'arrêter prématurément le traitement pour cause d'effets indésirables n'a été ressenti. Le profil d'effets secondaires dans les deux groupes étaient globalement similaires avec : nausées, surdité unilatérale, hémoptysies, hyperuricémie, douleurs aux extrémités, éruptions cutanées et douleurs de poitrines. Les nausées cependant, étaient présentes en plus grande proportion dans le groupe TMC207 (26%), que dans le groupe placebo (4%). Par ailleurs, la plupart des effets indésirables notés étaient d'intensités légères à modérées ; à l'exception de 2 patients dont un appartenant au groupe TMC207 a présenté une acidocétose diabétique de grade 4, et l'autre du groupe placebo qui a présenté un pneumothorax de grade 4. Aucun de ces deux évènements n'a pourtant été considéré comme étant liés au médicament de l'étude. Enfin, il n'y a pas eu de modification cliniquement significative de la fréquence cardiaque, ou des intervalles QRS et PR de l'ECG. En revanche, il a été noté une augmentation de l'intervalle QT moyen corrigé, plus élevé dans le groupe TMC207, que dans le groupe placebo, sans que cette valeur ne soit jamais supérieure à 500 ms. Il n'y a pas non plus eu d'effets indésirables corrélés aux modifications électrocardiographiques.

Sur le plan pharmacocinétique, la majorité des patients ont atteints, à l'état d'équilibre, des concentrations plasmatiques de TMC207 supérieures de 600 ng/ml de la valeur cible, tout au long de la période d'administration (400 mg/ jour pendant 2 semaines, puis 200mg 3 fois / semaine jusqu'à la semaine 8). Aucune différence significative des concentrations plasmatiques à l'état

d'équilibre n'a par ailleurs été observée entre le groupe de patient qui affichait une conversion des expectorations négatives, et ceux qui ne l'affichaient pas.

Comparativement au placebo, l'adjonction de BDQ (aussi appelé TMC 207 au cours des études cliniques) au traitement standard de la TB-MR permet une réduction du temps de conversion des expectorations positive (au bacille de Koch) en expectorations négatives (figure 30). De même, l'adjonction de BDQ permet l'augmentation de la proportion de patients qui présentent une conversion de la culture de leurs expectorations (48% pour la BDQ contre 9% pour le placebo) [52].

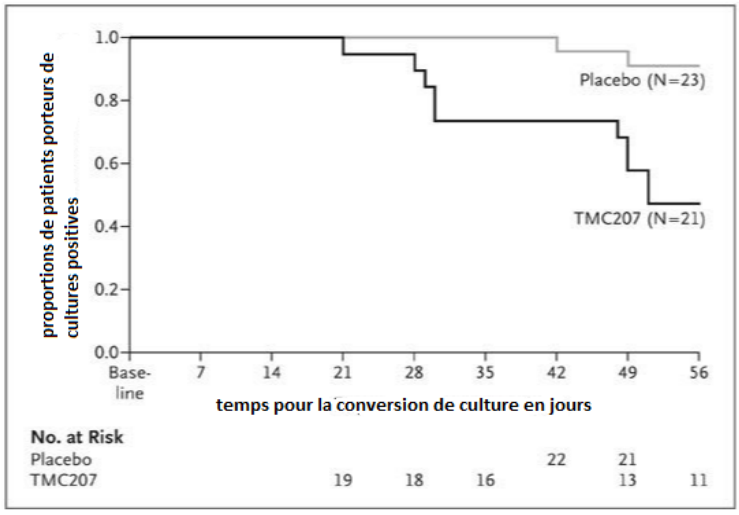


Figure 30 : proportion de patients porteurs de culture positives et délai de conversion. Et comparaison entre TMC207(BDQ) et placebo en association avec les traitements standard[52].

Il est également constaté une diminution plus rapide du nombre moyen log_{10} d'unités formants colonies (UFC) dans le groupe BDQ par rapport au groupe placebo (figure 31)[52].

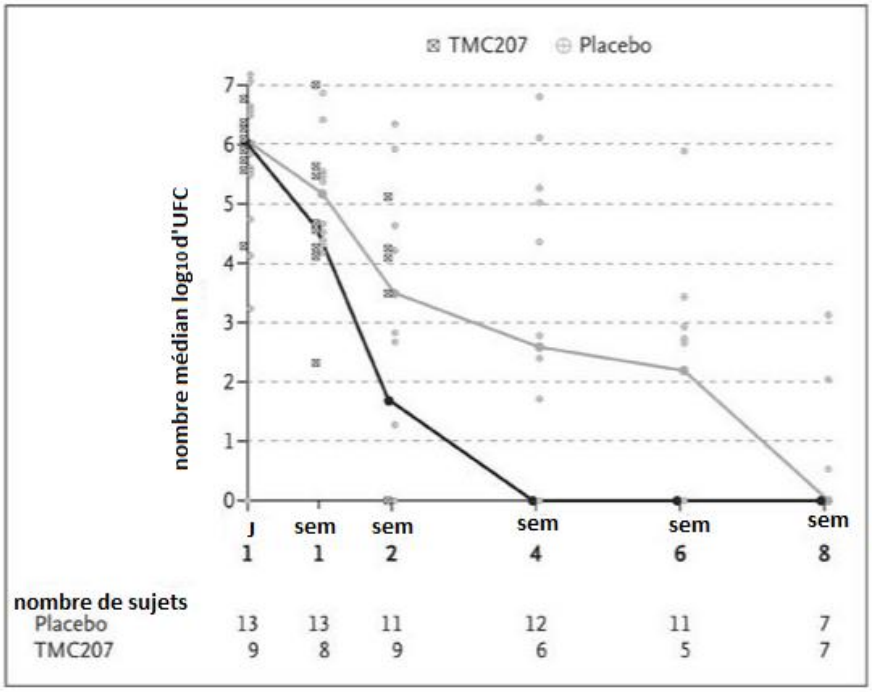


Figure 31 : évolution du nombre d'unités formants colonies (UFC) pendant 8 semaines de traitements avec le TMC 207 (BDQ) et le placebo en association avec les traitements standard [52].

Pour ce qui se rapporte à l'activité du TMC207 sur le *M. tuberculosis* multi-résistant, il a été remarqué au cours des 8 semaines d'administration du traitement que, l'ajout de TMC207 au traitement de fond de la tuberculose multi-résistante, a conduit à une conversion plus rapide des cultures d'expectorations négatives, en comparaison avec le placebo. Ainsi, dans le groupe TMC207, 10 patients sur 21 (48%) ont eu une conversion de cultures négatives, lorsque seulement 2 patients sur 23 (9%) dans le groupe placebo présentaient une conversion de cultures négatives. A la semaine 4, le taux de frottis négatif aux BAAR était de 57% dans le groupe placebo et de 77% dans le groupe TMC207, pour finir par être de 68% dans le groupe placebo et de 84% dans le groupe TMC207, à la semaine 8[52].

Discussions :

La démonstration d'une activité antituberculeuse du TMC207 est plus facile à détecter chez des patients atteints d'une tuberculose multi-résistante, que chez ceux souffrants d'une tuberculose pharmaco-sensible. En effet, les traitements standards actuels d'une tuberculose multi-résistante ont une faible efficacité thérapeutique. De ce fait, lorsqu'ils sont administrés chez un patient, en association avec un agent antituberculeux expérimental, il est plus aisé de détecter l'effet thérapeutique de dernier.

Les données de cette étude ont permis de démontrer que lorsque le TMC207 était associé aux traitements standards d'une tuberculose multi-résistante, le temps de conversion des cultures d'expectorations négatives était raccourci comparativement à une association de ces mêmes traitements avec un placebo. Il a par ailleurs été observé une plus grande proportion de patients dont les cultures d'expectorations sont devenues négatives, après 8 semaines de traitement sous TMC207, comparativement au placebo.

La phase IIa de l'étude C208, a permis de confirmer, les résultats d'efficacité et d'innocuité du TMC207 ; ainsi que la confirmation des résultats obtenus dans le modèle murin au cours des études précliniques. En revanche, l'étude ne permet pas de détecter les cas de rechutes avec ce nouvel antituberculeux et, l'absence de mesures fiable des résultats permettant une prédiction précoce de la guérison clinique attendue reste tout de même gênant.

Nous allons à présent étudier la phase IIb de cette étude clinique.

3.2.2 Phase IIb étude clinique C208[56]

Objectif de l'étude :

La phase IIb de l'étude clinique C208 a été réalisée par le laboratoire Janssen, qui est le laboratoire fabriquant de la bédaquiline. L'étude se déroulait en deux étapes, la première étape est strictement identique à la phase IIa que nous venons de traiter, la deuxième étape étant celle que nous allons traiter. Les résultats de cette étude ont été publiés le 25 juin 2013. L'objectif de cette étude était de réussir à démontrer que l'activité antibactérienne du TMC207 était meilleure que celle du placebo, lorsque tous deux sont additionnés à un traitement standard de TB-MDR. L'évaluation des paramètres de sécurité et de tolérabilité sont également menée.

Les principaux critères d'inclusions à l'étude étaient :

- des patients hommes ou femmes (sans grossesse) âgés de 18 – 65 ans,
- des patients porteurs d'une tuberculose multi-résistante nouvellement diagnostiquée par un examen microscopique positif des expectorations,
- le diagnostic positif pouvait également être posé, à partir de la réalisation d'un test de dépistage rapide positif (test FAST-plaque réponse) ; mais il faut répéter le test, avant inclusion des patients à l'étude,
- les patients devaient consentir au test de dépistage du VIH et celui-ci devait être négatif.

Les critères d'exclusion à l'étude étaient :

- des patients ayant reçus un traitement antérieur par de la bédaquiline,
- des patients ayant déjà reçus un traitement contre la tuberculose multi-résistante,
- des patients porteurs du VIH avec :
    - un taux de CD4+ < à 300 cellules/mm^3 ou,
    - ayant reçus des antirétroviraux ou des antifongiques per os ou en iv dans les 3 mois précédant l'inclusion ou,
    - patients pouvant avoir besoin de débuter une thérapie antirétrovirale, au cours des semaines d'administration de la bédaquiline.
- des patients présentant des formes de tuberculoses extra-pulmonaires ou neurologiques compliquées,
- des patients présentant des arythmies cardiaques, nécessitant un traitement médicamenteux,
- des patients ayant des facteurs de risques de torsades de pointes, ou un intervalle corrigé du QT,
- des patients ayant abusés de l'usage de drogue ou d'alcool.

Description de l'étude :

Il s'agit d'une étude multicentrique, dont les sites d'essais étaient situés au Brésil, en Inde, en Lettonie, au Pérou, aux Philippines, en Russie, en Afrique du sud et en Thaïlande. Cette étude était randomisée et menée sur 150 participants, qui ont reçu de façon aléatoire le placebo ou la bédaquiline ; en association avec un traitement de fond de la TB-MDR, composé essentiellement de : pyrazinamide, éthionamide, ofloxacine, kanamycine et cyclosérine. Cette population de traitement, a reçu le schéma d'administration suivant :

- semaine 1 & 2 : 4 comprimés/jour de BDQ ou de placebo,
- semaines 3 à 24 : 2 comprimés de BDQ ou de placebo 3 fois /semaine.

Après la période de 24 semaines sous BDQ ou placebo, les patients ont été appelés à poursuivre le traitement de fond de la tuberculose multi-résistante pendant 96 semaines, soit une durée de 120 semaines au total.

La population d'analyse constituée de :

- la population en intention de traiter (ITT), qui incluait tous les patients préalablement randomisés et, ayant reçus au moins une dose de BDQ ou de placebo, au cours de la période d'étude. Elle permet l'analyse des données recueillis sur la BDQ comparativement au placebo, ainsi que l'analyse des données d'innocuité.
- La population en intention de traiter modifiée (ITTm), permet l'analyse d'efficacité. Elle regroupe tous les patients ITT excepté ceux dont les résultats de culture ne permettaient pas une évaluation de l'efficacité, ainsi que ceux dont le TB-MDR n'a pas pu être confirmée avant inclusion dans l'étude ou encore les patients atteints d'une tuberculose à germe sensible ou ultrarésistant.

Critère de jugement principal :

Le critère d'évaluation principal est le délai de conversion de culture d'expectoration qui a été défini comme étant l'obtention en milieu liquide, de deux cultures consécutives négatives, à partir d'échantillons d'expectorations recueillis à au moins 25 jours d'intervalle ; sans que cela soit suivit d'un retour de l'obtention de cultures positives. L'analyse du critère de jugement principal a eu lieu au cours des 24 semaines pendant lesquelles BDQ ou placebo ont été administrés.

Critère de jugement secondaire :

Il concernait l'analyse d'efficacité par l'évaluation du taux de conversion des cultures d'expectorations, après les 24 semaines d'administration de traitement, puis après 120 semaines.

Calculs du nombre de sujets nécessaires :

Parmi les 150 patients randomisés, il a été établi qu'une répartition de 75 patients par groupe, permettrait de détecter avec une puissance de 80%, la différence de conversion de culture, entre le groupe placebo (50% de conversion) et le groupe BDQ (72% de conversion) sur une période de 24 semaines. Cette différence de 22% représente la durée médiane de négativation de cultures qui est de 168 jours dans le groupe placebo et 92 jours dans le groupe BDQ. C'est par la méthode

Kaplan-Meier (figure 32, courbe temps-réponse) qu'il a été possible d'estimer la durée médiane de négativation.

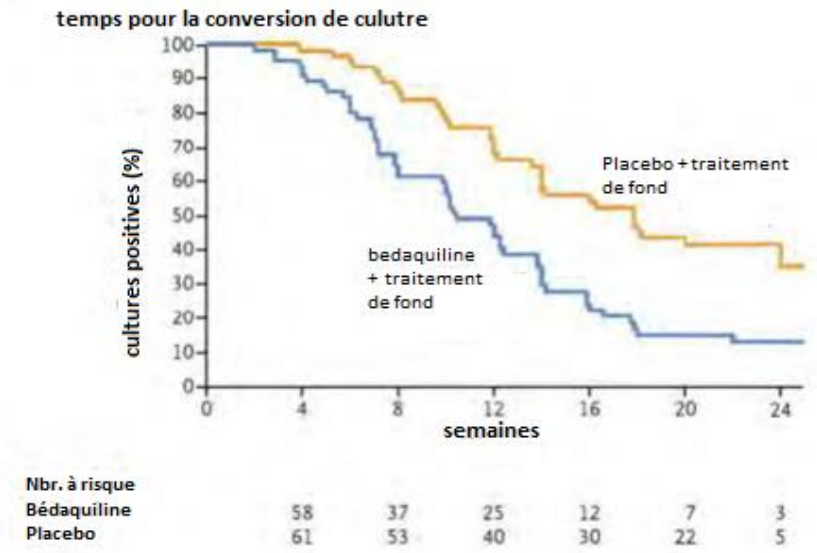


Figure 32 : graphique de Kaplan-Meier délai de conversion de culture en fonction du temps de la population ITTm[56].

Résultats de l'étude :

Au sein de la population d'analyse, il a été constaté que, parmi les 161 patients randomisés de la population ITT, 79 ont été attribués au groupe BDQ et 81 au groupe placebo. Dans la population ITTm comprenant 132 patients randomisés, 66 patients ont été attribués à chaque groupe. La majorité des patients inclus à l'étude provenaient d'Afrique du sud (55%), 26% provenaient d'Amérique du sud, 12% de l'Europe de l'est et 7% d'Asie.

Dans chacune des populations ITT et ITTm, il a été constaté une perte d'environ 1/3 de leur effectifs soit 30 patients par groupe, qui ont arrêté prématurément le traitement pour des raisons d'effets indésirables ou de retrait de leur consentement.

Dans la plupart des cas, le traitement de fond qui était administré en même temps que la BDQ ou le placebo, était majoritairement composé d'une fluoroquinolone (*ofloxacine* chez 74,4% des patients), d'un aminoglycosides et d'un autre antituberculeux (*amoxicilline/ acide clavulanique, capréomycine, cyclosérine, éthambuthol, éthionamide, Pas, protonamide, pyrazinamide et térizidone*). Ainsi, au sein de la population ITT la majorité des patients (80%) prenait 3 antituberculeux comme traitement de fond. Le dernier tiers de cette population a eu besoin d'un 4ème antituberculeux. Par ailleurs, au sein de la population ITTm (population d'efficacité défini par le protocole), il a été observé que 58% des patients appartenant au groupe placebo avaient besoin d'un antituberculeux supplémentaire ajouté à leur traitement de fond, contre 47% dans le groupe BDQ.

Critère de jugement principal :

Dans la population ITTm (figure 34), le délai médian de négativation des cultures était de 83 jours dans le groupe BDQ, et de 125 jours dans le groupe placebo. HR = 2.44, IC : 95% (1.57 ; 3.80).

Dans la population ITT le délai de négativation des cultures est également plus court dans le groupe BDQ (72 jours), que dans le groupe placebo (125 jours). HR = 2.55, IC : 95% (1.69 ; 3.87).

Critère de jugement secondaire :

Le pourcentage de négativation des cultures a été plus élevé dans le groupe BDQ, que dans le groupe placebo après 24 puis, 120 semaines de traitement (figure 35) les résultats obtenus sont les suivants :

- Semaine 24 :
  - groupe BDQ, il a été observé un pourcentage de 79% de négativation des cultures (soit 52/66 patients),
  - groupe placebo, il a été observé un pourcentage de 58% de négativation soit (38/66 patients)
- Semaine 120 (figure 33) :
  - groupe BDQ, on observe 62% de négativation (soit 41/66 patients),
  - groupe placebo, on observe 44% de négativation (soit (29/66 patients)

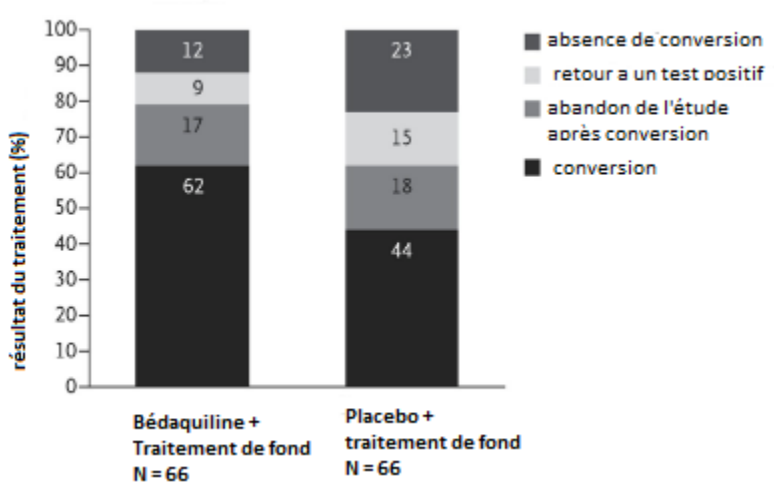


Figure 33 : résultats de l'étude après 120 semaines de traitement dans la population ITTm, selon la méthode d'analyse définie par le protocole[56].

Selon l'OMS, une obtention de 5 cultures consécutives négatives est nécessaire, pour parler de guérison. Chacune des cultures, devant être effectuée sur des échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle, durant les 12 derniers mois de traitement. Les patients présentant une culture positive dans cet intervalle, ne peuvent être considéré comme guéri, que s'ils présentent par la suite 3 cultures consécutives négatives, toujours prélevés à intervalle régulier de 30 jours. C'est

sur la base de cette définition de l'OMS, que le pourcentage de guérison dans le groupe BDQ a été porté à 58% (figure 34) et à 32% dans le groupe placebo.

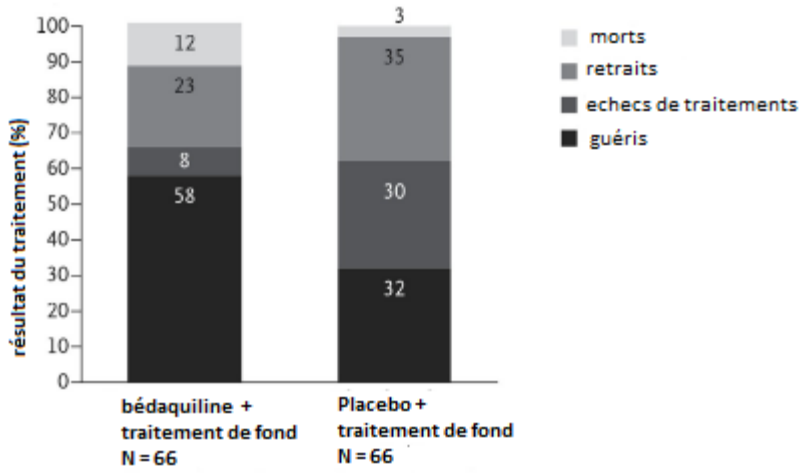


Figure 34 : résultats de l'étude après 120 semaines de traitement dans la population ITTm, selon la méthode d'analyse définie par l'OMS[56].

Par ailleurs, au cours de l'étude, il a été constaté lors d'une analyse de l'émergence des résistances aux traitements de fond de la TB-MDR qu'il semblait y avoir moins d'apparition de résistances dans le groupe BDQ, que dans le groupe placebo. En effet, parmi 12 patients qui avaient été sélectionnés dans le groupe BDQ, seulement 2 d'entre eux ont présenté des résistances ; tandis que 16 patients parmi les 31 sélectionné dans le groupe placebo présentaient des résistances. Ces résultats restent cependant discutables, au vu des faibles effectifs de chacun des groupes choisis.

Analyse de la sécurité :

En terme de sécurité, il a été constaté un taux de décès plus élevé dans le groupe BDQ (10 patients sur 79 soit 13%), que dans le groupe placebo (2 patients sur 81 soit 2%). En s'intéressant de plus près au décès survenu dans le groupe BDQ, il est constaté que 1 décès est survenu au cours des 24 semaines d'administration du traitement, et que les 9 autres sont survenus après les 24 semaines de traitement, dont 1 au-delà des 120 semaines. 5 de ces décès ont été imputé à la tuberculose dans le groupe BDQ, quand 1 seul décès l'était, dans le groupe placebo. Cependant, selon un enquêteur, qui n'était pas au courant des assignations de groupes, les décès survenus n'étaient pas dus au médicament de l'étude, pas plus qu'ils n'étaient corrélés avec une concentration plasmatique de la BDQ ou une modification de l'intervalle QTc. La différence de survenue des décès dans les deux groupes, reste donc inexpliquée.

Au cours de cette étude, on a pu remarquer que la survenue d'effets indésirables était comparable entre les deux groupes avec 97.5% dans le groupe BDQ et 95.1% dans le groupe placebo. L'augmentation de l'intervalle QTc était plus élevée dans le groupe BDQ (15.4ms) que dans le groupe placebo (3.3ms). Cette augmentation plus importante dans le groupe BDQ a été suivie d'une diminution progressive de la valeur de l'intervalle QTc, après arrêt du traitement par la BDQ ; jusqu'à atteindre une valeur moyenne similaire dans les deux groupes, à la 60ème semaine de

l'étude. On note par ailleurs une augmentation des transaminases plus importante, dans le groupe BDQ (ALAT : 24.4% et ASAT : 50%), que dans le groupe placebo (ALAT : 7.5% et ASAT : 38.8%).

Discussion :

Au cours de cette étude, il a été constaté qu'un traitement de 24 semaines par la BDQ, associé à un traitement de fond de la tuberculose multi-résistante permettait une réduction du délai de mise en culture, et augmentait le taux de conversion de cultures d'expectorations positives, en comparaison au placebo utilisé dans des conditions identiques. Cette observation a permis de confirmer les résultats de conversion rapide de culture, qui avait été rapporté à l'étape 1 de l'étude C208, après 8 semaines de traitement par la BDQ. A l'issu des 120 semaines de l'étude, l'avantage thérapeutique que représente l'ajout de BDQ à un traitement de fond de la TB-MDR a pu être confirmé, notamment en terme de patients ayant obtenu une réponse durable et d'ampleur similaire tout au long de l'essai. En effet, deux fois de plus de patients ont été guéries dans le groupe BDQ, en comparaison au groupe placebo. Ce constat vient répondre au besoin, jusque-là non satisfait d'amélioration des résultats de traitement à long terme de la tuberculose multi-résistante.

Par ailleurs, il a été constaté que l'inclusion de la BDQ est également associée, à une réduction du risque de résistance aux médicaments de 2ème ligne. En effet, les patients qui présentaient des isolats avec une résistance à la *pyrazinamide* ou, à des isolats multi-résistants avaient une conversion de culture plus rapide sous BDQ qu'avec le placebo.

La survenue d'effets indésirables était par ailleurs similaire, entre l'ajout de BDQ à un traitement de tuberculose multi-résistante et l'administration d'un traitement de 2ème ligne de la TB-MDR. L'augmentation des transaminases hépatiques qui avaient déjà été observée durant les études précliniques, a été plus fréquemment observée dans le groupe BDQ, que dans le groupe placebo. La survenue de ces évènements indésirables suggère que l'utilisation de la BDQ, chez des patients connus pour avoir une pathologie hépatique sous-jacente, doit être envisagée avec prudence. Les données actuelles suggèrent, une étroite surveillance des patients lors d'une administration concomitante de la BDQ avec des médicaments ayant une toxicité hépatique comme le *pyrazinamide* par exemple[57]. Par ailleurs, il a été établit que la présence de BDQ dans le schéma thérapeutique des patients était associée à un allongement modéré de l'intervalle QTmoyen, ce qui soulève un problème de toxicité cardiaque important, puisqu'un allongement de l'intervalle QT est considéré comme étant un facteur de risque potentiellement mortelle, appelé torsade de pointe. Il existe un risque d'allongement prolongé de l'intervalle QT, lors de l'association de la BDQ avec d'autres médicaments qui allongent également le QT, tels que les *fluoroquinolones* ou encore les *antipaludéens 4-aminoquinoléines*.

La cause de mortalité plus élevée dans le groupe BDQ, en comparaison du groupe placebo reste inexpliquée. De ce fait, le développement de la BDQ pour des indications telles que le traitement de la tuberculose sensibles aux médicaments ou, en traitement préventif, doit être envisagé avec prudence, jusqu'à l'obtention de données plus précises permettant de clarifier les causes de l'excès de décès constater par rapport à la population placebo.

En définitive, seuls 79 patients auront reçu la BDQ comme traitement au cours de la phase IIb de l'étude C208, ce qui représente tout de même un très faible échantillon de patients. D'autre part, l'exclusion de patients porteurs du VIH est une donnée qui ne peut être ignorée longtemps,

puisqu'en l'état actuel de la situation de nombreux patients porteurs de TB-MDR sont souvent co-infectés par le VIH.

De toute évidence, pour les patients présentant un niveau de résistance avancés, le rapport bénéfice/risque reste en faveur de l'utilisation de la BDQ, associé à un traitement de fond de la TB-MDR[56].

Nous allons à présent étudier quelques études cliniques III en cours.

3.3 Phase III

Quelques études de phase III sur la BDQ sont actuellement en cours. Une de ces études, portant sur 180 patients, a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de différentes doses et durées de traitements. IL s'agit d'évaluer l'association : *linézolide* + *BDQ* + *prétomanide* pendant 26 semaines chez les participants qui sont atteints de tuberculose multi-résistante et ultrarésistante. Les résultats de cette étude sont attendus pour janvier 2022[58].

Une autre étude clinique de phase III, qui a débuté en décembre 2016 : End TB trial, porte sur l'évaluation des médicaments nouvellement approuvées pour la tuberculose multi-résistante. Le schéma thérapeutique évalué, porte sur l'association des nouveaux médicaments approuvés (bédaquiline et *délamanide*) et ceux déjà connus pour être actifs contre le bacille tuberculeux (clofazimine*, moxifloxacine, lévofloxacine, linézolide, pyrazinamide*). L'étude se déroule sur 104 semaines et compte 750 participants qui seront randomisés. Les résultats de cette étude sont attendus pour avril 2021[59].

Une étude de phase III (étude **STREAM**) actuellement en cours, a comme objectif de démontrer la supériorité d'un traitement par *bédaquiline, lévofloxacine, clofazimine,éthambutol et pyrazinamide* pendant 10 mois, complétés par de l'*isoniazide* et du *prothionamide* au cours des 4 premiers mois de traitement d'une TB-MDR. Par rapport à un traitement par *moxifloxacine, clofazimine, éthambutol* et *pyrazinamide* pendant 10 mois, complétés par de *l'isoniazide, la kanamycine* et du *prothionamide* au cours des 4 premiers mois. Les résultats finaux de cette étude sont attendus pour 2021[60].

Nous allons à présent parler la phase IV.

3.4 Phase IV

Le laboratoire rédige actuellement un registre international, dont l'objectif est de décrire les conditions d'utilisation de la *bédaquiline*[60]**.**

3.5 Conclusion des études cliniques

La bédaquiline est le premier antibiotique contre la tuberculose qui agit par inhibition de la production d'énergie (ATP) d'une bactérie. Ce nouveau médicament inhibe l'ATP synthase mycobactérienne induisant la mort des bacilles tuberculeux, aussi bien ceux en réplication que ceux qui sont dormants. Il présente l'avantage de trois administrations hebdomadaire qui améliore d'avantage l'observance qu'une administration quotidienne.

Pour la réalisation de ces études cliniques, il était d'abord primordial d'établir un profil d'innocuité de la bédaquiline à travers une étude préclinique, menée sur volontaire sain. Ensuite il a fallu confirmer son efficacité et son profil de tolérance. Les phases IIa et IIb de l'étude C208 sur la bédaquiline ont permis de démontrer sa supériorité par rapport au placebo sur le critère de jugement principale (conversion de culture bactériologique) à 83 jours contre 125 jours pour le placebo, ainsi que sur les critères de jugement secondaire (pourcentage de négativation des cultures) à 79% pour la bédaquiline et 58% pour le placebo.

Les résultats très encourageants de ces études, sont pourtant difficiles à extrapoler compte tenu de l'absence de données d'études au sein de la population pédiatrique, des femmes enceintes et des personnes âgées. Il en va de même pour les personnes souffrantes d'insuffisances hépatiques et atteintes par le VIH.

Les données de tolérance et de sécurité établissent un profil d'effets indésirables importants, notamment en ce qui concerne l'allongement de QT, qui laisse supposer qu'il est problématique d'associer la bédaquiline avec des médicaments présentant ce même effet indésirable (les fluoroquinolones par exemple). L'hépatotoxicité et le taux de mortalité élevé qui ont été constatés rendent difficile une appréciation objective du profil de tolérance de la bédaquiline.

La bédaquiline présente cependant un rapport efficacité/ effets indésirables important, et représente un tournant décisif dans la prise en charge des tuberculoses multi-résistante qui étaient jusqu'alors sans issue avec un taux de mortalité de plus en plus élevé. Il faut encore attendre les résultats des études cliniques de phase III en ce qui concerne la sécurité d'emploi de la bédaquiline, il sera alors fort probable de voir établir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la tuberculose multi-résistante, incluant la bédaquiline.

Nous allons maintenant aborder les aspects réglementaires de la bédaquiline en France.

4 Aspect réglementaire

- De l'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France :
    - En France, la bédaquiline ou TMC207 est disponible depuis 31 mars 2011, dans le cadre d'une ATU d'abord nominative, qui a ensuite été suivie d'une ATU cohorte à partir de mars 2014. Une ATU s'accompagne obligatoirement d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT), celui-ci a été élaboré par l'ANSM, en collaboration avec le laboratoire en décembre 2011 pour le suivit de la bédaquiline. Un protocole PUT permet d'apporter des informations de sécurité, d'efficacité et d'effets indésirables, dans les conditions réelles d'utilisation du médicament. Le laboratoire JANSSEN-CILAG qui avait le devoir d'effectuer une demande d'AMM pendant le déroulement des ATU cohorte, a ainsi obtenu une AMM conditionnelle en mars 2014 pour la commercialisation de la *bédaquiline* (conditionnée surtout par la réalisation d'étude de phase III, permettant d'établir un meilleur profil sécuritaire, compte tenu du taux de mortalité élevé, dans le groupe BDQ par rapport au placebo, lors de la phase 2 l'étude C208). Les ATU ont pris fin en février 2016, avec la commercialisation de SIRTURO, puisque la France a reconnu l'AMM européenne en janvier 2016[60].

- Service médical rendu (SMR) :
    - Dans l'indication de l'AMM, la commission de transparence la haute autorité de santé (HAS), considère que le service médical rendu par *sirturo®* est **important** ; chez les patients atteints d'une tuberculose MDR, XDR ou pré-XDR, lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable, en raison d'intolérance ou de résistance. La lutte contre la tuberculose est une priorité de santé publique mondiale inscrite dans le programme national de lutte contre la tuberculose[60].

- Amélioration du service médical rendu (ASMR) :

    - En dépit du profil d'efficacité et de tolérance mal établies dans les études cliniques pour la *bédaquiline,* et compte tenu du besoin thérapeutique important ainsi que, des données d'utilisations en France qui sont à ce jour rassurante ; SIRTURO , en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une ASMR III (modéré). Celle-ci s'inscrit dans la stratégie de prise en charge des patients atteints d'une tuberculose XDR, pré-XDR ou MDR, lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances[60].

- Population cible :

    - Depuis 2011, le nombre de cas de tuberculoses multi-résistantes recensées en France, est en nette augmentation avec 83 cas en 2013, contre 40 cas en 2010. La population cible de SIRTURO est donc potentiellement d'environ 20 patients porteur d'une souche ultrarésistante par an, en plus des 60 patients MDR/an devenant intolérants ou résistants à leur traitement.

- A titre informatif, entre 2011 et 2014, 122 patients ont bénéficié d'un traitement par de la BDQ, dans le cadre d'une ATU. Au total, la population cible de SIRTURO ne devrait pas dépasser 45 patients/an[60].

- Condition de prescription :
  - La prescription de SIRTURO est restreinte aux médecins expérimentés dans la prise en charge de tuberculoses multi-résistantes. Il s'agit d'une prescription restreinte et hospitalière obligatoire. SIRTURO doit être prescrit pour une durée de 24 semaines, en association avec une poly-antibiothérapie qui devra être poursuivie, après l'arrêt du traitement par la bédaquiline[60].
- Classification :
  - classe pharmacologique : anti-infectieux à usage systémique, antituberculeux, anti-mycobactérien,
  - condition de prescription/ statut particulier : médicaments **liste I**, soumis à la prescription hospitalière, statut de **médicament orphelin**,
  - code CIP : 34009 300 158 1 0.

Nous allons à présent voir comment, selon les recommandations de l'OMS, la bédaquiline occupe désormais une place centrale dans les nouvelles stratégies thérapeutiques de prise en charge des tuberculoses multi-résistantes.

5 Place de la bédaquiline dans la stratégie thérapeutique

La bédaquiline, selon les lignes directrices de l'OMS 2016, était employé jusqu'à présent comme antituberculeux de 2ème intention en association avec d'autres antituberculeux, lorsque qu'un autre schéma thérapeutique était impossible à mettre en place pour des raisons de résistances ou d'effets indésirables :

- Soit, dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes (nécessitant au moins de traiter avec l'*isoniazide* et la *rifampicine*) lorsque l'usage des antituberculeux majeurs de premières lignes n'est pas recommandé, pour cause d'intolérance ou de résistance.
- Soit, dans le traitement des tuberculoses pré-ultrarésistantes, qui sont caractérisées par leur résistance à l'*isoniazide*, la *rifampicine*, aux fluoroquinolones ou un aminoside injectable ; et pour lesquelles le maintien de quatre médicaments efficaces est requis.
- Soit, dans le traitement des tuberculoses ultra-résistantes, qui sont résistantes aux traitements de premières et de deuxième ligne. La *bédaquiline* sera alors utilisée en association avec un médicament du groupe V (linézolide, amoxicilline/acide clavulanique, thioacétazone, clarithromycine, imipénème/cilastatin et, *clofazimine*) dont le profil de toxicité et de tolérance n'est pas toujours bien maitrisé.

Cependant, de nouvelles données factuelles provenant d'essais cliniques, d'études de cohortes, d'observations de mise en œuvre de schémas thérapeutiques plus longs et plus courts ont été observé. Il y a par la suite eu un suivi pour évaluer la contribution individuelle des médicaments aux résultats du traitement des patients, dans le but d'éclairer la conception des schémas thérapeutiques de la TB-MDR, ainsi que l'impact des profils de résistance aux médicaments.

En juillet 2018, une réunion tenue par l'OMS avait pour but d'évaluer les résultats des différentes analyses effectuées, à l'aide du système GRADE (classement des recommandations, évaluations, élaborations et, évaluations pour preuves scientifiques, et élaboration de lignes directrices et recommandations fondées sur des preuves). Les conclusions de cette réunion ont abouti à la création des nouvelles lignes directrices pour le traitement de la tuberculose multi-résistante, qui ont été publiée en Août 2018. Ces nouvelles lignes directrices remplacent toutes lignes directrices actuelles ou antérieures de l'OMS, ce sont les suivantes :

- **Pour le traitement long de la TB-MDR**

Il est désormais préconisé d'utiliser les médicaments qui ont été groupé en trois catégories et classés en fonction des données plus récentes sur le plan de l'efficacité et de la sécurité

  - **Groupe A** : ce sont les médicaments à utiliser en priorité « *lévofloxacine*(**Lfx**)/*moxifloxacine*(**Mfx**), ***bédaquiline*(BDQ**) et *linézolide* (**LZD)** ».
  - **Groupe B** : ce sont les médicaments qui seront ajoutés ensuite : *clofazimine* (**Cfz**) et *cyclosérine*(**Cs**)/*térizidone* (**Trd**).
  - **Groupe C** : ce sont les médicaments à inclure pour compléter le schéma thérapeutique et lorsque les agents du groupe A et B ne peuvent être utilisé : *éthambutol, délamanid, pyrazinamide, imipénèm-cialstine, méropénème, amikacine/streptomycine, éthionamide/prothionamide et acide-P-aminosalicylique*.

La bédaquiline qui était jusqu'ici utilisée en 2ème intention, appartient désormais au groupe des médicaments à utiliser en priorité.

L'utilisation de la *kanamycine* et de la *capréomycine* n'est plus recommandée, compte tenu du risque élevé d'échec du traitement et de rechute associé à leur utilisation dans des schémas thérapeutiques longs de TB-MDR. L'*amikacine* ne présente pas ce problème-là, bien qu'il présente les mêmes problèmes de sécurité que les autres injectables. Par ailleurs, une réévaluation de la position du *delamanid* est actuellement en cours[61].

- **Pour le traitement court de la tuberculose multi-résistante** :

La phase 1 de l'essai STREAM, portant sur un schéma thérapeutique plus court de la TB-MDR (9mois), montre que les patients éligibles aux traitements plus courts de la TB-MDR ont une probabilité comparable de succès thérapeutique qu'avec le schéma plus long, ainsi qu'un risque d'interruption du traitement plus faible. Cependant, les schémas thérapeutiques plus courts sont associés à un risque plus élevé d'échec du traitement, et de rechute plus importante, par rapport au schéma thérapeutique plus long. Les preuves sont insuffisantes, pour démontrer l'efficacité du schéma thérapeutique plus court qui a été modifié à partir des recommandations élaborées dans les lignes directrices de l'OMS 2016. Ces modifications suggèrent par exemple de remplacer l'agent injectable par la *bédaquiline* ou du *linézolide* ou propose par exemple le remplacement de la *moxifloxacine* par de la *levofloxacine*[61].

La composition du schéma thérapeutique plus court élaboré en 2016 était le suivant :

- Pendant 4-6mois : Am/Km + Mfx + Pto/Eto + Cfz + Z + H + E (dose élevée),
- puis pendant 5 mois : Mfx + Cfz + Z + E[61].

6 Résumé des caractéristiques du produit

6.1 Indication thérapeutique

Sirturo® (bédaquiline) est indiqué chez l'adulte, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multi-résistante (TB-MDR), en association avec les autres médicaments antituberculeux appropriés, chez des patients adultes[50].

L'utilisation de la BDQ est préconisée, lorsqu'il est impossible d'employer tout autre schéma thérapeutique efficace, pour des raisons d'intolérance ou de résistance [52].

6.2 Posologie et mode d'administration

L'instauration et la surveillance du traitement par la BDQ doivent être effectuées par un médecin spécialisé dans la prise en charge de TB-MDR à *Mycobacterium tuberculosis*.

La BDQ doit obligatoirement être associée avec au moins trois autres médicaments antituberculeux auxquels ; l'isolat *in vitro* du patient est sensible.

Après l'arrêt du traitement par la BDQ, la prise des autres traitements antituberculeux, de l'association initiale doit être maintenue.

Il est recommandé que la BDQ soit administrée selon la stratégie de traitement sous observation directe (TOD) qui permet de lutter contre l'apparition des multi-résistances.

- **Posologie**

Le SIRTURO doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des tuberculoses multi-résistantes à *Mycobacterium tuberculosis*. Il doit être initié en association avec au moins trois autres médicaments antituberculeux.

La posologie recommandée est de :

- **Semaines 1 & 2 : 400 mg/jour en une prise (soit 4 comprimés de 100 mg).**
- **Semaines 3 - 24 : 200 mg 3 fois /semaine avec un intervalle d'au moins 48 heures entre chaque prise.**

La durée totale du traitement par la BDQ est de 24 semaines. Toute durée de traitement prolongée au-delà de cette période doit être envisagée au cas par cas, et s'accompagner d'une surveillance étroite de la sécurité d'emploi.

En cas d'oubli :

- Si l'oubli à lieu au cours des 2 premières semaines de traitement, le patient ne prendra pas la dose oubliée, mais devra poursuivre son schéma posologique habituel.
- Si l'oubli survient à partir de la 3ème semaine de traitement, le patient devra prendre la dose de 200mg de BDQ aussitôt l'oubli constaté, puis poursuivre le traitement à raison de 3 prises/semaine.

- **Mode d'administration :**

Le SIRTURO doit être administré par voie orale, au cours d'un repas ou d'une collation, car sa biodisponibilité orale augmente jusqu'à deux fois avec la prise alimentaire. Les comprimés doivent être pris entier (sans croquer, ni écraser) [62].

6.3 Effets indésirables

Des effets indésirables de SIRTURO ont été identifiés à partir des données compilées des essais cliniques de phase IIb (contrôlé et non-contrôlé) comprenant 335 patients ayant reçu SIRTURO en association avec un traitement de fond constitué de médicaments antituberculeux. L'évaluation du lien de causalité entre les effets indésirables et SIRTURO ne s'est pas limitée à ces essais, mais a aussi pris en compte les données de sécurité compilées de phase I et de phase IIa.

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10,0% des patients) pendant le traitement par SIRTURO dans les essais contrôlés étaient **des nausées, des arthralgies, des céphalées, des vomissements et des sensations vertigineuses**.

Les effets indésirables de SIRTURO rapportés dans les essais contrôlés chez 102 patients traités par SIRTURO sont présentés dans le **tableau 8**. Les effets indésirables sont listés par classe de système d'organes et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 to < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000 to < 1/100)[62].

Tableau 8 : effets indésirables cours du traitement par la bédaquiline[62].

Classe de système d'organes	Catégorie de fréquence	EI
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
Affections cardiaques	Fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, vomissements
	Fréquent	Diarrhée
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des transaminases (ALAT, ASAT)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies
	Fréquent	Myalgies

6.4 Contre-indication

Il y a une contre-indication à l'administration de la BDQ, en cas d'hypersensibilité à la substance ou à l'un de ces excipients[62].

6.5 Interactions médicamenteuses

L'utilisation de la bédaquiline est déconseillée en association avec les médicaments appartenant aux groupes suivants :

- **Les inducteurs enzymatiques du CYP3A4** : la bédaquiline étant métabolisée par le CYP3A4, une co-administration avec des médicaments inducteurs de cette même coenzyme, aura pour conséquence, une diminution des concentrations plasmatiques de la bédaquiline, et donc de son efficacité thérapeutique.
- **Les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4** : l'association de la bédaquiline avec des inhibiteurs du CYP3A4, va entrainer une diminution de son métabolisme hépatique, avec pour conséquence une augmentation de l'exposition systémique qui peut entrainer une augmentation des effets indésirables. Une association de la bédaquiline de plus 14 jours avec les inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4, doit être évitée. Si la co-administration ne peut être évitée, une surveillance plus fréquente des ECG et transaminases devra être réalisées.
- **Millepertuis** : l'association entraine un risque de diminutions des concentrations plasmatiques de la bédaquiline[62, 63].

6.6 Propriétés pharmacocinétiques

- Absorption

L'administration orale de 400 mg/jour de BDQ chez des sujets sains a montré que la BDQ est rapidement absorbée et qu'elle atteint sa concentration plasmatique maximale dans les 5 heures qui suivent l'administration de la dose. La prise concomitante de BDQ avec un repas entraine une augmentation allant jusqu'à deux fois sa biodisponibilité orale ; en comparaison à une administration à jeun. Il est donc recommandé de prendre la BDQ au cours d'un repas. La concentration plasmatique maximale (Cmax) est de 5,5 µg/ml. L'aire sous la courbe (ASC) est de 64,75 µg/h/ml. L'ASC augmente proportionnellement à l'augmentation des doses administrées[62].

- Distribution

Le volume moyen de distribution de la BDQ après administration oral d'une dose de 400mg chez des sujets sains est de 164 litres. La BDQ se lie à plus de 99% aux protéines plasmatiques[62].

- Métabolisation

La principale voie de métabolisation de la BDQ est hépatique. Le CYP 450 3A4 est la principale iso-enzyme responsable de la formation du métabolite *N*-monodesméthyle (M2) de la BDQ qui est 4 à 6 fois moins actif en termes de puissance antimycobactérienne[45]. D'autres iso-enzymes contribuent également à la métabolisation de la BDQ, ce sont les CYP2C8 et CYP2C19. En présence d'inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine et l'éfavirenz, la BDQ peut voir sa concentration plasmatique diminuée de 50%.

In vitro, la BDQ n'est pas un inhibiteur de l'activité des iso-enzyme CYP450 testées (CYP 1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 et CYP4A. Elle ne se comporte pas en inducteur de l'activité des iso-enzymes CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19[62].

- Elimination

La BDQ est majoritairement éliminée dans les fèces. Il est noté que moins de 0.001% de l'administration d'une dose de BDQ est éliminé par voie urinaire sous forme inchangée. L'élimination par voie urinaire est donc négligeable. Une fois la Cmax atteinte, les concentrations de BDQ décroissent de façon triexponentielle[62].

La demi-vie d'élimination terminale de la BDQ, ainsi que celle de son métabolite actif M2 est de 5 mois en moyenne. Cette longue phase d'élimination permet l'administration selon un mode hebdomadaire plutôt que le mode quotidien employé jusqu'ici[62]

- Population particulière

  - *Insuffisance hépatique*

Une étude à dose unique de BDQ chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) a démontré que l'exposition à la BDQ et à M2 (ASC_{672H}) était 19% plus faible comparé aux sujets sains. Aucun ajustement de la posologie n'est jugé nécessaire chez les patients

présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La BDQ n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère[62].

- *Insuffisance rénale*

La BDQ a été principalement étudiée chez des patients avec une fonction rénale normale. L'excrétion rénale de la BDQ sous forme inchangée est négligeable (< 0.001%). Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par la BDQ à la dose de 200mg trois fois par semaine, la clairance de la créatinine (valeurs allant de 40 à 227 ml/min) n'a pas influencé les paramètres pharmacocinétiques de la BDQ. Par conséquent, il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale légère ou modérée ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition à la BDQ. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, les concentrations de la BDQ peuvent être augmentées en raison de l'altération de l'absorption, de la distribution et du métabolisme de la substance active secondaire au dysfonctionnement rénal. Comme la BDQ est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est probable qu'elle soit significativement éliminée du plasma par hémodialyse ou dialyse péritonéale[62].

- *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique de la BDQ dans la population pédiatrique n'a pas été évaluée[62].

- *Origine ethnique*

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO, l'exposition à la BDQ s'est révélée plus faible chez les patients d'origine ethnique noire que chez les patients d'autres origines. Cette faible exposition n'a pas été considérée comme cliniquement significative dans la mesure où, dans les essais cliniques, il n'a été observé aucune relation entre 15 l'exposition à la BDQ et la réponse. De plus, dans les essais cliniques, les taux de réponse chez les patients ayant terminé la période de traitement par la BDQ étaient comparables entre les différentes origines ethniques[62].

- Sexe

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO, aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre l'exposition chez les hommes et l'exposition chez les femmes[62].

6.7 Propriétés pharmacodynamiques

La bédaquiline présente une activité contre *Mycobacterium tuberculosis* avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) comprise entre ≤ 0,008 et 0,12 µg/l aussi bien pour les souches sensibles que pour les souches résistantes (souches multi-résistantes comprenant les souches pré-ultrarésistantes et les souches ultrarésistantes). Le métabolite *N*-monodesméthyle (M2) n'est pas considéré comme contribuant significativement à l'efficacité clinique, étant donné ses plus faibles expositions moyennes chez l'Homme (23% à 31%) et activité anti-mycobactérienne (3 à 6 fois plus faible) comparées à celles du composé mère.

L'activité bactéricide intracellulaire de la bédaquiline dans les macrophages péritonéaux primaires et dans une lignée cellulaire du type macrophages était supérieure à son activité extracellulaire. La bédaquiline a également une activité bactéricide sur les bacilles tuberculeux dormants (non en réplication). Dans le modèle murin de l'infection TB, la bédaquiline a démontré des activités bactéricides et stérilisantes.

La bédaquiline est bactériostatique pour de nombreuses espèces mycobactériennes non tuberculeuses. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* et les espèces non mycobactériennes sont considérées comme intrinsèquement résistantes à la bédaquiline[62].

Conclusion

La tuberculose multi-résistante représente depuis les années 90, un enjeu de santé public. Elle entrave le plan de l'OMS visant à éradiquer la tuberculose dans le monde. En effet, dans son dernier rapport l'OMS indiquait que 480 000 nouveaux cas de TB-MDR avaient été signalés dans le monde en 2014. Parmi les pays qui présentent le plus fort taux de patients infectés d'une TB-MDR, on compte les pays d'Europe de l'Est en première position, suivit de l'Asie du Sud-Est et de l'Afrique sub-saharienne[64].

La multi-résistance est souvent le résultat d'une mauvaise observance, ou d'une mauvaise prescription, ou de l'utilisation de médicaments de mauvaises qualités[60]. L'absence d'innovation thérapeutique dans ce domaine au cours des 4 dernières décennies, s'est traduite par l'augmentation des phénomènes de résistances à l'isoniazide et/ou à la rifampicine pour la multi-résistance et aux fluoroquinolones et/ou aux aminosides en plus des deux premiers médicaments pour l'ultra-résistance.

Le traitement repose sur l'association d'une poly-antibiothérapie choisie, en fonction des tests de sensibilités effectués au préalable, ainsi que du profil du patient (pays d'origine, antécédents de traitement par des médicaments de seconde ligne). Certaines molécules administrées au long cours (18-20 mois) ont un profil d'effets indésirables trop important, en regard de leur efficacité relative qui limitent leur utilisation. L'éducation thérapeutique et sanitaire du patient est indispensable pour la réussite de la prise en charge. La mortalité sur 1 an pour la tuberculose multi-résistante avoisinait 17% avant 2014[64].

Le pronostic de la tuberculose s'est amélioré ces dernières années, grâce à la création d'équipes spécialisées, la mise en place de protocole de traitement personnalisé et la découverte de nouveaux antibiotiques actifs contre *M.tuberculosis* tels que le linézolide et surtout le délamanid (mécanismes d'action voisin du PAS, favorise un taux de récupération plus élevé chez les patients atteints d'une TB-MDR) et la bédaquiline. Ces trois antibiotiques ont fait leur entrée dans le guide des lignes directrices de l'OMS en 2016, pour le traitement en 2ème intention de la TB-MDR, lorsque les schémas thérapeutiques proposés s'étaient révélés inefficace ou mal tolérés.

C'est la bédaquiline, qui a permis d'apporter une solution de choix, face aux problèmes d'impasses thérapeutique présents dans les différentes formes de résistance de la tuberculose, du fait d'un mécanisme d'action innovant. En effet, la bédaquiline en agissant sur l'ATP-synthase mycobactérienne ne présente aucun risque de résistance croisée puisqu'elle a un mécanisme d'action tout à fait singulier en comparaison avec les autres classes d'antibiotiques. De plus, la bédaquiline est active sur les bacilles dormants et présente également une activité stérilisante jugée satisfaisante, qui la rend potentiellement utile pour réduire la durée de traitement d'une TB-MDR. Selon l'OMS, une réduction de la durée de traitement portée à 9 mois, permettrait d'améliorer l'observance des patients, aidant ainsi à la réduction des risques d'échec du traitement, ainsi que la sélection de mutants résistants.

C'est en regard de ces différents éléments que l'OMS a finalement décider en août 2018, que la bédaquiline serait finalement utilisée en première intention dans les TB-MDR, malgré des études

cliniques de phase III encore en cours. L'étude C208 avait révélé un taux de mortalité plus élevé dans le groupe BDQ, qui reste encore inexpliqué. Ce résultat d'étude a permis aux autorités française de jugée la bédaquiline comme apportant une ASMR modérée compte tenu du profil sécuritaire incertain. De nombreuses molécules sont actuellement en cours d'essai, pour permettre d'élargir le choix thérapeutique, face à la tuberculose qui présente un risque de résistance perpétuelle.

Bibliographie

1. G.Dutau « petite histoire illustrée de la tuberculose ». *Archives de pédiatrie* 2005; **12** (2) 88-95
2. Wikipédia. La tuberculose humaine. Origine de la phtisie. Consulté le 12, décembre 2017, sur www.wikipedia.org/wiki/Tuberculose_humaine.
3. Philippe Meyer et Patrick Triadou. « leçons d'histoire de la pensée médicale : sciences humaines et sociales en médecine ». *ed. O.Jacob* 1996 ; 89-93.
4. J.Brossollet « Vinchow Rudolf-1821-1902 ».Encyclopaedia unoversalis (en ligne) consulté le 12, décembre 2017 sur : http://www.universalis.fr/encyclopedie/rudolf-virchow/.
5. Huard P, Laplane R. « La Tuberculose ». Histoire Illustrée de la pédiatrie. *Tome I. Editions Roger Dacosta, Paris* 1981 ; 179-90.
6. Steve M. Blevins, Michael S.Bronze. « Robert koch et «l'âge d'or » de la bactériologie ». *Revue Internationale des maladies infectieuses* 2010 ; **14** (9) 744-51.
7. Organisation Mondiale de la Santé. Tuberculose. Consulté le 19, décembre 2017, sur http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/
8. Organisation Mondiale de la Santé. Les 10 principales causes de mortalité dans le monde. Consulté le 20, décembre 2017, sur http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/
9. Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH). Journée mondiale de lutte contre la tuberculose le 24 mars 2017. Consulté le 06 janvier 2018 sur http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/7/2017_7_1.html
10. Bactériologie Clinique, *édition ellipse* 2010 ; 470-487
11. M.Daffé, « structure de l'enveloppe de mycobacterium tuberculosis » Médecine et maladie infectieuses 1996 ; **26** (11) 891-897.
12. Cours de microbiologie « les mycobactéries » consulté le 09janvier 2018, sur : http://microbia.free.fr/TS2ABM/Mycobacteries/Cours-Mycobacteries.pdf
13. Beatrice Caux. Les mycobactéries « genre mycobacterium » (serial online). Consulté le 09 janvier 2018, sur : http://www.techmicrobio.eu/index.php/microbio/systematique-bacterienne?id=99
14. *Mycobacterium*. consulté le 09 janvier 2018, sur : https://www.slideshare.net/prabeshrajjk/14-mycobacteria
15. H.jabri, N.Lakhdar, W.El khattabi, H.Afif. « les moyens diagnostiques de la tuberculose ». *Revue de pneumologie clinique* 2016 ; **72**(5) 320-325.
16. Collège des enseignants en pneumologie. *4ème ed.s-editions* 2015 ; 61-77
17. Russell, D.G., P.J. Cardona, et al. « Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma ». Nat Immunol 2009 ; **10**(9) pp : 943-948.
18. Richard D.Barker. « clinical tuberculosis ». *Médecine* 2016 ; **44**(6) 384-389.
19. J ;Andreu,J.Càceres,E.Pallisa,M.Martinez-Rodriguez. « Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis ». *EMC-Radiologie* 2005 ; **2**(1) 121-132.
20. Vezhavendhan Nagaraj, Shanthi Sashykumar,Stalin Viswanathan, and Sathish Kumar. « Multiple oral ulcers leading to diagnosis of pulmonary tuberculosis ». *Eur J Dent* 2013 ; **7**(2) 243-245.
21. A.Vachée, C. Savage, P. Vincent. « Nouvelles méthodes de diagnstic bactériologique des mycobactéries ».*Immunoanal Biol Spéc* 1996 ; **11** 249-258.

22. Chantal Truffot-Pernot, Nicolas Vérizis, Wladimir Sougakoff. « Diagnostic moderne de la tuberculose». *La presse médicale* 2006 ; **35** (11) 1739-1746.
23. CMIT. E-pilly maladies infectieuses et tropicales. « Tuberculose de l'adulte et de l'enfant ». *4ème ed. Alinea plus* 2016 ; 123-135.
24. Zhenkun Ma, Christian Lienhardt, Helen Mcilleron, Andrew J. Nunn and Xiexiu Wang. « Global tuberculosis drug development pipeline : the need and the reality ». *The Lancet* 2010 ; **375** (9731) 2100- 2109.
25. Marine Gayout, Julia Ballouhey, Boris Melloni. « Modalités de traitement de la tuberculose ». *Actualités pharmaceutiques* 2017 ; **56** (568) 30-37.
26. Sébastien Faure. « Antituberculeux ». *Actualités pharmaceutiques* 2009 ; **48** (484) 45-48.
27. P.Hindet, F.Lemaitre. « les antituberculeux » 19 août 2013. Consulté le 04 février 2018 sur : http://www.remede.org/librairie-medicale/pdf/e9791090018297.pdf
28. F.Brossier. « mécanisme d'action et de résistance de l'isoniazide, un antituberculeux de première ligne ». Journal des antiinfectieux 2011 ; **13** (4) 217-227.
29. Définition de la tuberculose : infection et, dans certains cas maladie pulmonaire due à *Mycobacterium tuberculosis.* 9582 cas signalés en 2013.Consulté le 05 mars 2018 sur :http://slideplayer.com/slide/10241283/
30. ANSM. rimifon®150mg. Résumé caractéristiques du produit. Consulté le 05 février 2018 sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69568222&typedoc=R
31. Vidal 93ème édition. 2017.
32. Pascal Coudert, catherine Rubat-Coudert. « Médicaments de la tuberculose ». *Actualités pharmaceutiques* 2017; **56** (568) 25-29.
33. Joao Paulo-dos Santos Fernandes, Fernando Rogerio Pavan, Clarice Queico,Fujimura Leite, Veni Maria Andres Felli. « synthèse et évaluation d'un promédicament de l'acide pyrazinoïque chez Mycobacterium tuberculosis » *Saudi Pharmaceutical Journal* 2014 ; **22**(4) 376-380.
34. « Ethambutol ». *Tuberculosis* 2008. **88** (2) 102-105.
35. Organisation Mondial de la Santé. Le traitement de la tuberculose, principe à l'intention des programmes nationaux 2003. Consulté le 11 mars 2018 sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69518/1/WHO_CDS_TB_2003.313_fre.pdf?ua=1
36. CMIT. E-Pilly maladies infectieuses et tropicales. « les anti-infectieux ». *26ème ed. Alinea plus* 2018 ; 28-80.
37. Wikipédia
38. Le Vidal en ligne. « deltyba(delamanide) : nouvel antibiotique dans la prise ne charge des tuberculoses pulmonaires multirésistante »2016. Consulté le 12 mars 2018 sur : https://www.vidal.fr/actualites/19606/deltyba_delamanide_nouvel_antibiotique_dans_la_prise_en_charge_des_tuberculoses_pulmonaires_multiresistantes/
39. M.Calas,J. Bompart , L. Giral, G.Grassy. « Relation structure-activité dans la série des quinolones ». European Journal of Medicinal Chemistry 1991. **26**(3) pp : 279-290.
40. Richard J.,O'Brien , Mel Spigelmen. «New drugs for tuberculosis : current status and future prospects » *clinics in chest medicine,* 2005, **26**(2), 327-340.
41. B.Heym, S.T. Cole. « les mécanismes moléculaires de la résistance de *Mycobactrium tuberculosis* aux antibiotiques» *médecine et maladies infectieuses*, 1996, **26** (11), 926-929.

42. Jeanne Maugein, Audrey Chemoul. « la résistance aux antituberculeux ». *revue francophone des laboratoires*, 2010 (**422**), 43-50.
43. OMS traitement de la tuberculose lignes directrices, 4ème édition 2010. Consulté le 24 janvier 2019 sur https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
44. F.Tritar, H.Daghfous, S.Ben Saad, L.Slim-Saidi. « prise en charge de la tuberculose multirésistante ». Revue de pharmacologie clinique 2015, 71 (**2-3**), 130-139.
45. Guide de prise en charge de la tuberculose en tunisie, édition 2018. Consulté le 24 janvier 2019 sur : http://www.fmt.rnu.tn/uploads/media/30102018Guide-PNLT-2018.pdf.
46. N.Lounis, J.Guillemont, N.Verizis, A.Koul, V.Jarlier, K.Andries. « R207910 (TMC 207) : un nouvel antibiotique pour le traitement de la tuberculose ». *Médecine et Maladies infectieuses*, 2010, 40 (**17**), 383-390.
47. European Patent Office. Consulté sur https://www.epo.org/learning-events/european-inventor/finalists/2014/andries_de.html le 19 septembre 2018.
48. Medication Guide, U.S. Food and Drug Administration,december 2012, ref ID : 3237647. Consulté le 20 septembre 2018 sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf.
49. Frederico Silva Castelo Branco, Angelo C .Pinto, Nubia Boechat. « une mise à jour sur la chimie et chimie médicinal des nouveaux composés antimycobactériens ».Current *topics in medicinal chemistry*, 2013, **13**, 2808-2849.
50. Université de Neuchâtel. Jean-Marc Neuhaus (2002). Biochimie. Consulté le 04 septembre 2018, sur : http://wwwa.unine.ch/bota/bioch/cours/ATPsynthase.html
51. Laura Preiss, Julian D.Langer, Özkan yildiz,Luise Eckhardt-strelau, Jérôme E. G. Guillemont, Anil Koul, Thoma Meier. « Structure de l'anneau rotor de l'ATP-synthase F0 mycobactérienne, en complexe avec la bédaquiline, un médicament antituberculeux » *Science Advances*, 2015, 1 (**4**), 1-8.
52. Andreas H. Diacon *et al*. « la diarylquinoléine TMC 207 pour la tuberculose multirésistante ». *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360, 2397-2405
53. Andries. K et al. « un médicament à base de diarylquinoléine actif sur l'ATP-synthase du *Mycobacterium tuberculosis* ». *Science*, 2005, 307 (**5707**), 223-227.
54. N.Verizis. « les nouveaux antituberculeux (2) : nouvelles molécules *». Journal des Anti-infectieux*, 2013, 15,133-140.
55. Kelly E. Dooley *et al*. « Sûreté, tolérabilité et interactions pharmacocinétiques de l'agent antituberculeux TMC207 (bedaquiline) avec l'éfavirenz chez des volontaires sains : étude A5267 du groupe des essais cliniques sur le SIDA *». Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2012, 59 (**5**), 455 - 462.
56. Andreas H.Diacon. « tuberculose multirésistante et conversion de la culture avec la bédaquiline ». *The New Journal of Medicine*, 2014, 371, 723-732.
57. Shih Ty, Pai Cy, P. Yang, Chang.WL, Nc. Nc, Hu Oy. « Un nouveau mécanisme sous-entend l'hépatotxicité du pyrazinamide ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, 57 (**4**), 1685-1690.
58. Innocuité et l'efficacité de différentes doses et traitement Durées du linézolide plus bédaquiline et Pretomanid chez les participants ayant la tuberculose pulmonaire, la tuberculose-UR, pré TB-UR ou non sensibles / intolérantes TB-MDR (Zenix). Consulté le

13 janvier 2019 sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486?term=tmc207%2C+bedaquiline&cond=Multidrug+Resistant+Tuberculosis&phase=2&rank=2

59. Evaluation des médicaments nouvellement approuvés pour la tuberculose multirésistante. Consulté le 13 janvier 2019 sur : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765?term=tmc207%2C+bedaquiline&cond=Multidrug+Resistant+Tuberculosis&phase=2&rank=6
60. Haute autorité de santé. Sirturo 100mg, avis de la commission de transparence du 22 juillet 2015. Consulté le 14 janvier 2019 sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13617_SIRTURO_PIC_INS_Avis2_CT13617.pdf.
61. OMS août 2018. communication rapide : principaux changements apportés au traitement de la tuberculose multirésistante et résitante à la rifampicine. Consulté le 29 janvier 2019 sur : https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf?ua=1.
62. Agence européenne du médicament. Annexe I Résumé des caractéristiques du produit. Sirturo,INN-bedaquiline. Consulté le 31 janvier 2019 sur : https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2018/20180305140116/anx_140116_fr.pdf.
63. Thesaurus des interactions médicamenteuses 2018. Consulté le 31 janvier 2019 sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf.
64. T.Maitre, A.Aubry, V.Jarlier, J.Robert, N.Verizis. « Tuberculose à bacilles multi et ultrésistants ». *Médecine et maladies infectieuses*.2017, 47 (**1**), 3-10.

SONGO SYLVIE

LA BEDAQUILINE, UN NOUVEAU ANTITUBERCULEUX

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

Année 2019

MOTS CLES

Tuberculose - Multirésistance – Bédaquiline - Sirturo®- ATP-synthase - mycobactéries - études cliniques

RESUME

La tuberculose représente un problème de santé publique mondial. Elle touche surtout les personnes issues de milieux sociaux défavorables et son mode de transmission par voie aérienne, facilite une transmission rapide de la maladie.

Il est possible de soigner et guérir une tuberculose à bacille sensible, à condition que les traitements soient bien conduits, que des moyens de surveillance soient mis en place et que la sensibilisation du patient sur l'importance de l'observance soit effectuée. En l'absence de ces points essentiels, on constate souvent l'échec du traitement du traitement et la naissance de souches résistances. On parle alors de tuberculose multi-résistante, dans laquelle les souches bactériennes, ne réagissent plus aux traitements classique de la tuberculose. Toutefois, il reste possible de soigner et guérir une tuberculose multi-résistance par des traitements de deuxième intention qui sont chers, toxiques et nécessitent une longue durée d'administration (jusqu'à 2 ans).

Pendant plus de 40 ans, le même arsenal médicamenteux a été utilisé chez les différents malades avec des espoirs de guérison plus ou moins incertains. C'est dans ce contexte que la bédaquiline est apparue. Elle agit de manière singulière, par inhibition de l'ATP-synthase des mycobactéries, détruisant ainsi toute dynamique de production d'énergie par la bactérie, et entrainant donc la mort des bacilles les plus résistants. Des études cliniques ont permis de démontrer son efficacité et sa capacité à diminuer l'apparition des résistances, lors de son association aux traitements standards d'une tuberculose multi-résistante. Cependant, des paramètres sécuritaires à long terme font encore l'objet d'études cliniques de phase III, afin de rassurer sur l'utilisation de la bédaquiline.

JURY :

Président : Madame Sylvie Baltora
Professeur de chimie organique à l'UFR de pharmacie d'Amiens

Membres : Monsieur Pascal Sonnet
Professeur de chimie thérapeutique à l'UFR de pharmacie d'Amiens

Mademoiselle Dietrich Faustine
Docteur en pharmacie