

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2017

THESE 2017/TOU3/2040

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Aurélie VIDOR

Place de la Bédaquiline (SIRTURO®)
dans la prise en charge des
tuberculoses MDR et XDR en 2017

Directeur de thèse : Pr Pierre VERHAEGHE

JURY

Président : Pr Christophe PASQUIER

1^{er} assesseur : Dr Hélène GUET-REVILLET

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2016

Professeurs Émérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme AYYOUB M	Immunologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BARRE A	Biologie
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. PARINI A	Physiologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
		M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
Mme GANDIA-MAILLY P	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie
Mme THOMAS F	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C	Biophysique
M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C	Physiologie
Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
Mme COSTE A (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N	Biochimie
Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
Mme LEFEVRE L	Physiologie
Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
M. LEMARIE A	Biochimie
M. MARTI G	Pharmacognosie
Mme MIREY G (*)	Toxicologie
Mme MONTFERRAN S	Biochimie
M. Olichon A	Biochimie
M. PERE D	Pharmacognosie
Mme PORTHE G	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D	Hématologie
Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique

REMERCIEMENTS

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

Monsieur le Pr Christophe Pasquier,

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

Madame le Dr Hélène Guet-Revillet,

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

A ma famille,

A mes parents qui m'ont toujours encouragée et soutenue. J'y associe également mes frères et ma grand-mère.

A mes amis,

Les anciens, qui sont là depuis le collège et sur lesquels je peux toujours compter ;

Et mes compagnons de route de ces années de FAC très vite passées. Je me souviendrai longtemps de nos révisions galères et de nos premières sessions d'examen mitigées ; mais surtout je n'oublierai pas nos escapades à Saint-Jean-de-Luz et nos soirées-mousses ratées dans les rues de Toulouse.

TABLE DES MATIERES

1	Introduction Générale :	1
2	La Tuberculose :	3
2.1	Introduction :	3
2.2	Epidémiologie :	4
2.2.1	A l'échelle mondiale :.....	4
2.2.2	En France :.....	6
2.2.3	En Région Midi-Pyrénées :.....	9
2.2.4	Données du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse sur la tuberculose :..	10
2.3	Classification bactériologique et Physiopathologie :	11
2.3.1	Microbiologie et caractéristiques de <i>M. tuberculosis</i> :.....	12
2.3.2	Modes de transmission :.....	14
2.3.3	La primo-infection :.....	16
2.3.4	La tuberculose maladie :.....	18
2.3.4.1	Tuberculose pulmonaire :.....	19
2.3.4.2	Tuberculose miliaire :.....	20
2.3.4.3	Tuberculose extra-pulmonaire :.....	20
2.3.5	Résistances de <i>M. tuberculosis</i> aux antituberculeux:.....	21
2.3.5.1	La tuberculose multi-résistante :.....	21
2.3.5.2	La tuberculose ultrarésistante :.....	22
2.3.5.3	La tuberculose totalement résistante :.....	22
2.3.5.4	Evolution et épidémiologie des MDR-TB et XDR-TB en France et dans le monde :..	23
2.4	Arguments du diagnostic :	25
2.4.1	Contexte épidémiologique évocateur :.....	25
2.4.2	Eléments paracliniques d'orientation :.....	25
2.4.2.1	Imagerie :.....	25
2.4.2.2	Biologie :.....	27
2.4.3	Eléments de confirmation du diagnostic :.....	27
2.4.3.1	Prélèvements :.....	27
2.4.3.2	Méthodes bactériologiques :.....	28
2.4.3.3	Identification des souches de <i>M. tuberculosis</i> :.....	31
2.4.3.4	Test d'hybridation inverse sur bandelettes (MTBDR [®] plus, Hain LifeScience) :	31

2.4.3.5	Identification par biologie moléculaire : Test Xpert MTB/RIF® :.....	32
2.4.4	Diagnostic indirect :.....	33
2.4.4.1	Intradermoréaction à la tuberculine :.....	33
2.4.4.2	Test interféron :.....	34
2.5	Prévention primaire : la vaccination :	36
2.6	Conclusion :.....	37
3	Molécules recommandées par l’OMS pour le traitement de la tuberculose :.....	38
3.1	Introduction :.....	38
3.2	Médicaments antituberculeux de première intention : GROUPE I’	41
3.2.1	La RIFAMPICINE (RMP) :.....	41
3.2.2	L’ISONIAZIDE (INH) :.....	43
3.2.3	L’ETHAMBUTOL (EMB) :.....	45
3.2.4	Le PYRAZINAMIDE (PZA) :.....	47
3.3	Médicaments de seconde intention définis par l’OMS :.....	49
3.3.1	Les antituberculeux injectables : GROUPE II	49
3.3.1.1	Les aminosides :.....	49
3.3.1.2	La Capréomycine :.....	50
3.3.2	Les FLUOROQUINOLONES : GROUPE III	51
3.3.3	GROUPE IV :.....	52
3.3.3.1	RIFABUTINE :.....	52
3.3.3.2	CYCLOSERINE :.....	53
3.3.3.3	ETHIONAMIDE :.....	53
3.3.3.4	ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE :	54
3.3.4	GROUPE V : LINEZOLIDE :	55
3.4	Stratégie thérapeutique :.....	56
3.4.1	Traitement standard :.....	56
3.4.2	Traitement de la femme enceinte :	57
3.4.3	Traitement de l’enfant :	58
3.4.4	Traitement du patient VIH-positif :.....	59
3.4.4.1	Traitement de l’infection tuberculeuse latente (ITL) :	60
3.4.4.2	Traitement de la tuberculose maladie chez le patient recevant une thérapie antirétrovirale :.....	61
3.4.4.3	Patients non traités par thérapie antirétrovirale :.....	64

3.4.5	Patients insuffisants hépatiques :	65
3.4.6	Patients pré-traités en échec :	68
3.5	Résistances aux antibiotiques :	69
3.5.1	Mécanisme du développement de la résistance médicamenteuse :	69
3.5.2	Diagnostic de la tuberculose multi-résistante :	70
3.5.3	Formes cliniques de la tuberculose multi-résistante :	71
3.5.4	Traitement de la tuberculose multi-résistante :	71
3.5.4.1	Les antituberculeux de 1 ^{ère} ligne :	72
3.5.4.2	Les antituberculeux de deuxième ligne :	72
3.5.5	Contrôle et prévention de la tuberculose multi-résistante :	73
3.6	Conclusion :	74
4	La Bédaquiline :	77
4.1	Historique et découverte de la molécule :	77
4.1.1	La substance active :	78
4.1.2	Synthèse organique :	79
4.1.3	Forme pharmaceutique :	81
4.2	Mécanisme d'action :	83
4.3	Essais pré-cliniques :	86
4.3.1	Etudes <i>in vitro</i> :	86
4.3.2	Etudes <i>in vivo</i> sur l'animal :	90
4.3.2.1	Efficacité contre <i>M. tuberculosis</i> :	90
4.3.2.2	Pharmacocinétique :	91
4.3.2.3	Toxicité :	95
4.3.2.4	Associations médicamenteuses :	97
4.4	Essais cliniques :	99
4.4.1	Phase I :	99
4.4.1.1	Evaluation de la sécurité et de la tolérance de la bédaquiline :	99
4.4.1.2	Pharmacocinétique :	102
4.4.2	Phase II :	104
4.4.2.1	Essai clinique de phase IIa : Etude C202 :	104
4.4.2.2	Etude de phase IIb : Etape 2 de l'étude C208 :	113
4.4.2.3	Essai clinique de phase IIb : Etude C209 :	125
4.4.2.4	Discussion sur les études de phase II :	132

4.4.3	Phase III :	137
4.4.4	Phase IV :	138
4.5	Aspect règlementaire :	139
4.5.1	Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par procédure accélérée aux Etats-Unis : 139	
4.5.2	Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France :	139
4.5.3	Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) :	141
4.5.4	Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France délivré par l'ANSM :	141
4.5.4.1	Service Médical Rendu (SMR) :	141
4.5.4.2	Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :	143
4.5.4.3	Population cible :	143
4.5.4.4	Conditions de prescription :	144
4.6	Donnée du Centre hospitalier Universitaire de Toulouse sur l'utilisation de la Bédaquiline en 2015/2016 :	145
4.7	Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :	146
4.7.1	Place dans la stratégie thérapeutique :	146
4.7.2	Posologie et mode d'administration :	146
4.7.3	Classification :	147
4.7.4	Les propriétés pharmacocinétiques :	148
4.7.4.1	Absorption :	148
4.7.4.2	Distribution :	148
4.7.4.3	Biotransformation :	148
4.7.4.4	Elimination :	149
4.7.4.5	Les données dans les populations particulières :	149
4.8	Les limites de cette molécule et perspectives :	152
5	Conclusion générale :	156
6	Bibliographie :	158

1 Introduction Générale :

Des traces de tuberculose ont été retrouvées sur des gisements osseux humains datant de la préhistoire (3000 à 5000 ans avant JC).¹ Au cours de l'histoire, la tuberculose ressurgit de façon sporadique. Elle fut décrite sous diverses formes et emprunta différents noms (peste blanche, phthisie). Au début du 19ème siècle, l'épidémie atteint son apogée en Europe et en Amérique du Nord, où la surpopulation urbaine et la dégradation des conditions d'hygiène, favorisent la contagion. A cette époque, la cure "hygiéno-diététique" et le repos dans des *sanatorium* (dont le premier fut ouvert en 1854 en Allemagne) étaient la seule chance de récupération pour les tuberculeux.²

Ce n'est qu'à la fin des années 1960, suite à l'introduction de la vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) et à la mise au point de médicaments antibiotiques efficaces, que l'épidémie de tuberculose régresse.

Cependant, la tuberculose connaît aujourd'hui une recrudescence inquiétante, notamment dans les pays en voie de développement. Cette recrudescence est associée pour une part importante à l'accroissement des résistances des microorganismes à de nombreux antibiotiques. En effet, aucun nouveau médicament de première ligne n'a été introduit en thérapeutique depuis près de quarante ans. Ceci rend nécessaire le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. La dernière décennie a vu un renouvellement des efforts et des espoirs en matière de développement de nouveaux médicaments pour la chimiothérapie de la tuberculose.

Il y a plus d'une dizaine d'année, une équipe franco-belge a développé une molécule, la bédaquiline, ayant un mécanisme d'action inédit et fournissant ainsi une voie d'attaque alternative contre *Mycobacterium tuberculosis*. La bédaquiline (Sirturo®, TMC207), une diarylquinoléine qui inhibe l'ATP synthase mycobactérienne, est le premier antituberculeux présentant un mécanisme d'action innovant dans le traitement de la tuberculose multirésistante depuis 40 ans. En France, cette molécule vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché alors qu'elle est actuellement en phase III d'essais cliniques. Cependant,

¹ Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. A. Zink; C. Sola; U. Reischl; W. Grabner ; N. Rastogi. *J. Clin. Microbiol.* **2003**, *41*, 359-367.

² Evolution of Drug-Resistant Tuberculosis: A Tale of Two Species. M. Iselan. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 2428-2429.

malgré le potentiel indiscutable de ce nouveau médicament antituberculeux, des problèmes rencontrés au fur et à mesure de l'avancé des études sont encore à résoudre.

Quelle est la place actuelle de la Bédaquiline dans la prise en charge des tuberculoses MDR et XDR ? Que peut-on conclure des différentes études disponibles sur cette nouvelle molécule ?

Nous allons, dans un premier temps, évoquer l'épidémiologie sur le plan mondial puis national et régional. Nous rappellerons ensuite quelques bases physiopathologiques sur les différents types de tuberculoses, ainsi que les différents diagnostics indispensables pour la prise en charge.

Un deuxième grand chapitre détaillera les molécules recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans le traitement de la Tuberculose.

Enfin, le troisième grand chapitre portera sur la bédaquiline. Nous présenterons la découverte et la synthèse organique de cette molécule, ainsi que les principaux essais cliniques publiés récemment. Nous verrons ensuite l'évolution concernant sa réglementation, de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure accélérée aux Etats-Unis d'Amérique à son AMM sur le circuit de distribution du médicament en France en janvier 2016.

2 La Tuberculose :

2.1 Introduction :

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par une mycobactérie, que l'on peut définir comme un bacille acido-alcoolo-résistant, droit ou légèrement incurvé, parfois filamenteux, immobile et aérobie³. Chez l'Homme, le principal agent causal est *Mycobacterium tuberculosis*, également appelé Bacille de Koch (BK).

C'est le microbiologiste allemand, Robert Koch, qui observe et décrit pour la première fois ce germe pathogène en 1882. Il sera récompensé, en 1905, par le prix Nobel de médecine et de physiologie pour cette découverte.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)⁴, près d'un tiers de la population mondiale serait atteint de tuberculose latente mais seuls 5 à 10% de ce tiers développera une tuberculose active. Ce risque est intimement lié à l'origine géographique, aux conditions socio-économiques et à l'état immunitaire du sujet.

Cette maladie est la première cause de mortalité mondiale due à un agent infectieux. Elle tue plus de 1,4 millions de personnes chaque année. En dépit des traitements antibiotiques et du vaccin existant, on note une recrudescence mondiale de cette pathologie, que l'on considérait comme éradiquée dans les pays industrialisés.

Il est à noter que mettre un terme à l'épidémie de tuberculose d'ici à 2030, figure parmi les objectifs de développement durable, récemment adoptés aux Nations Unies.

³ Définition de mycobactérie, Dictionnaire de la langue française, consulté sur www.cnrtl.fr le 15 octobre 2016

⁴ Global Tuberculosis Report **2016**, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.

2.2 Epidémiologie :

2.2.1 A l'échelle mondiale :

D'après l'OMS et son « Global Tuberculosis Report » de 2016, la tuberculose est la première cause de décès par maladie infectieuse dans le monde. En 2015, il y a eu 10,4 millions de nouveaux cas, 1,4 millions de décès de patients VIH négatifs et 0,4 million de décès de patients VIH positifs.

Plus de 95% des cas et des décès surviennent dans les pays en développement. L'Inde et la Chine sont les pays comptabilisant le plus grand nombre de cas. Cependant, l'Afrique reste le continent où le taux d'incidence (nombre de nouveaux cas observés dans une population donnée) est le plus élevé.

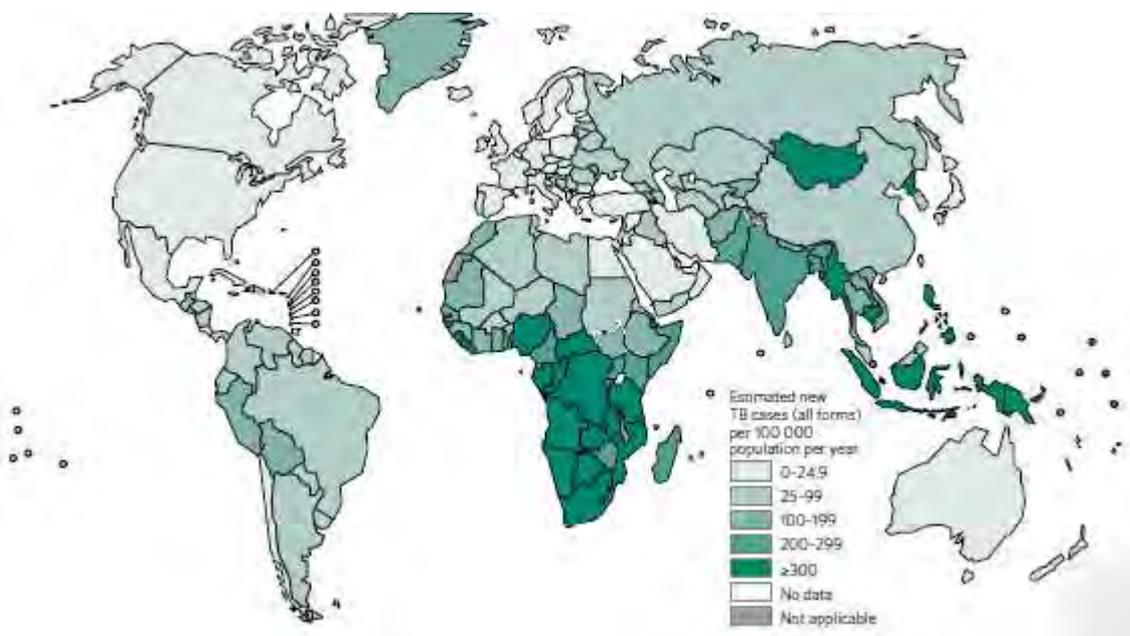


Figure 1 : Estimation du taux d'incidence de la tuberculose en 2015. ⁴

D'autres chiffres sont plus encourageants : l'incidence de la tuberculose a baissé en moyenne de 1,5% par an depuis l'an 2000 (soit une diminution totale de 18%). Le taux de

⁴ Global Tuberculosis Report 2016, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.

mortalité a chuté de 47% entre 1990 et 2015. Près de 43 millions de vies ont été sauvées entre 2000 et 2014 grâce au diagnostic et au traitement de la tuberculose.

Il est important de préciser que la tuberculose est une des principales maladies opportunistes touchant les patients atteints du VIH. Il existe cependant une très forte disparité ; en effet, l’Afrique abrite environ les 4/5^{ème} des patients co-infectés par ces deux maladies et une même proportion de décès par tuberculose chez des sujets VIH-positifs.

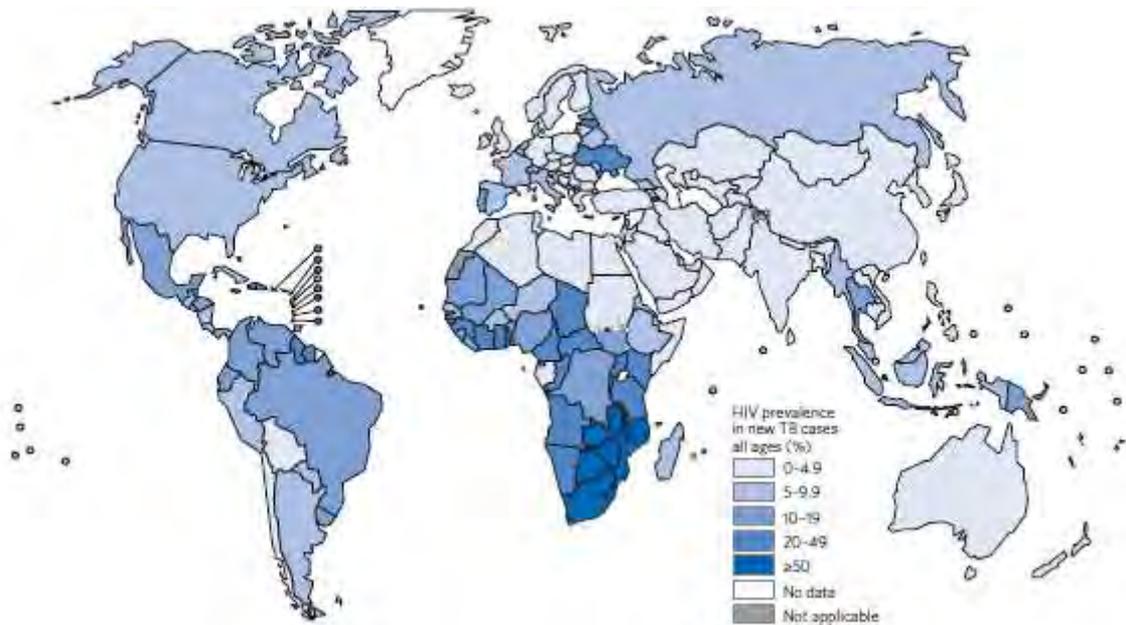


Figure 2 : Estimation de la prévalence du VIH chez les nouveaux cas et rechutes de tuberculose en 2015. ⁴

Globalement, la compréhension de l’épidémiologie, ainsi que l’efficacité dans le diagnostic et les traitements, ont permis d’importants progrès dans la prise en charge de la tuberculose. Néanmoins, la mortalité reste encore élevée en particulier dans les populations des pays en voie de développement.

⁴ Global Tuberculosis Report 2016, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.

2.2.2 En France :

D'après l'Institut de veille sanitaire, en 2013, 4934 cas de tuberculose maladie ont été déclarés en France (dont 189 dans les DOM), soit un taux de déclaration de 7,5 cas pour 10 000 habitants, toutes formes de tuberculose confondues (et 5,4/10⁵ pour les formes pulmonaires). Comparé à 2012, le nombre total de cas a diminué de 0,8% et le taux de déclaration de 1,3%.



Figure 3 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants) en France de 2000 à 2013.⁵

L'Ile-de-France est la région dans laquelle on retrouve le plus de cas. La Guyanne et Mayotte ont également un fort taux de déclaration. Dans toutes les autres régions, ce taux est inférieur à 8 cas pour 10⁵ habitants.

⁵ L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE EN 2013 ; Fatima Aït Belghiti, Delphine Antoine ; Bulletin épidémiologique hebdomadaire, www.invs.sante.fr, consulté le 14 juillet 2016.

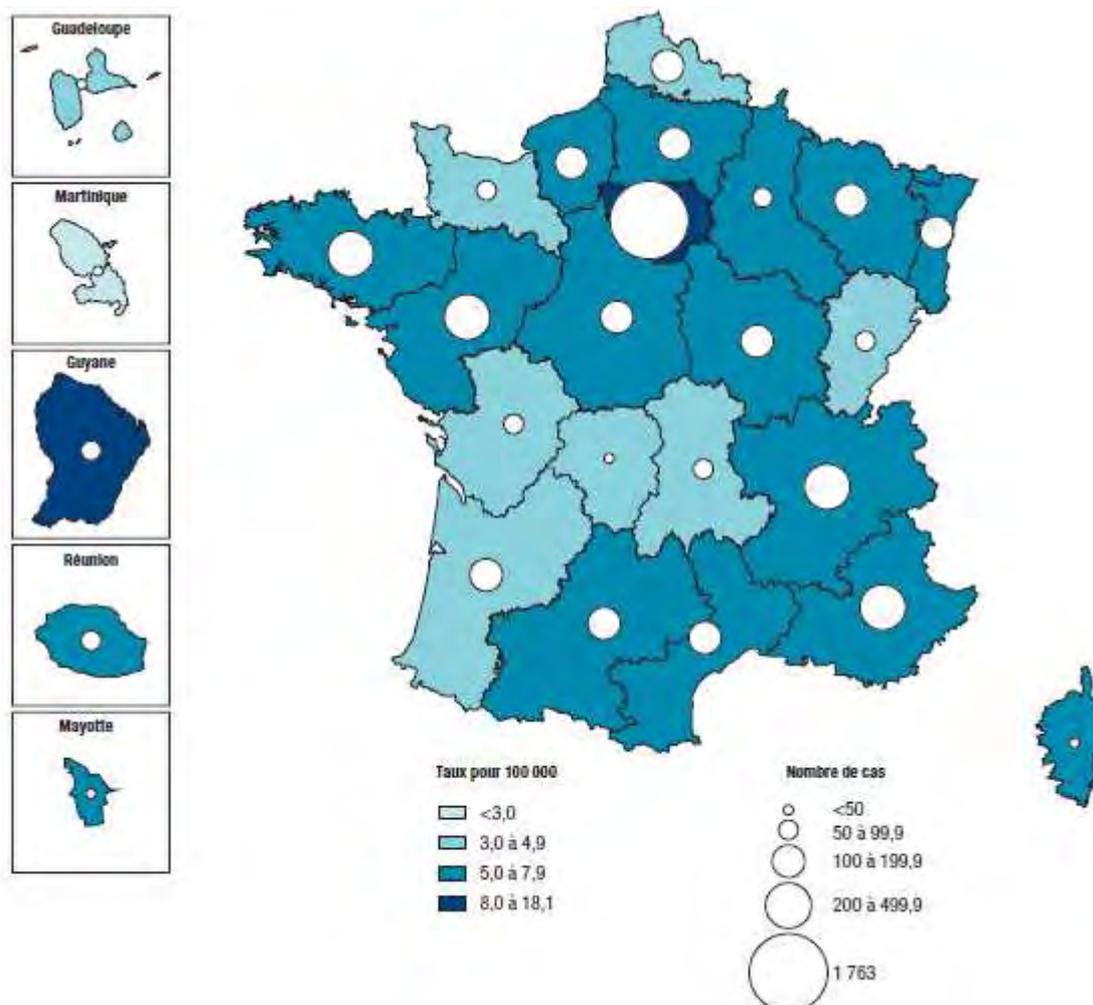


Figure 4 : Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants) par région de déclaration, France entière, 2013 (n=4 934). ⁵

Sur le plan sociodémographique, les hommes (62% des cas déclarés) sont plus souvent touchés que les femmes. De plus, le taux de déclaration est plus élevé chez les personnes âgées de 25 à 44 ans (11,4/10⁵).

⁵ L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE EN 2013 ; Fatima Aït Belghiti, Delphine Antoine ; Bulletin épidémiologique hebdomadaire, www.invs.sante.fr, consulté le 14 juillet 2016.

D'autre part, les individus les plus touchés sont les personnes sans domicile fixe (dont le taux de déclaration, $176,7/10^5$, est beaucoup plus élevé que chez la population générale) et les personnes vivant en collectivité (centre d'hébergement collectif, établissement pénitentiaire...).

Une autre caractéristique importante est l'origine des patients concernés. Ainsi, le taux de déclaration est 10 fois plus important chez les personnes nées à l'étranger (Afrique subsaharienne, Afrique du nord) que chez celles nées en France. Enfin, le taux de déclaration est plus élevé pour les personnes arrivées en France depuis moins de 2 ans.

Sur le plan clinique, les formes pulmonaires représentent 73% des cas. Le nombre de cas de tuberculose considérés comme potentiellement contagieux (cas pulmonaires avec un résultat positif de microscopie ou de culture sur prélèvement respiratoire) était de 2 587 en 2013, soit 73% des cas déclarés avec une localisation pulmonaire.

Dans 1,8% des cas déclarés, il s'agit d'une tuberculose méningée. Parmi ces cas déclarés, 5 enfants de moins de 15 ans, dont 3 avaient moins de 5 ans (2 d'entre eux étaient éligibles à la vaccination par le BCG).

Il ressort de ces différentes données, la persistance de disparités territoriales et populationnelles importantes. En Ile-de-France notamment, l'attractivité économique contribue à densifier cette région. De par le mode de transmission de la tuberculose, la promiscuité entre individus favorise ainsi la propension de la maladie.

Ainsi la sensibilisation et la formation des professionnels de santé sur la tuberculose et l'adaptation des mesures de lutte antituberculeuse aux populations les plus exposées (accès aux soins, observance...) restent donc des enjeux importants pour maîtriser la tuberculose en France.

2.2.3 En Région Midi-Pyrénées :

Au niveau régional, en 2011, 168 cas de tuberculose ont été déclarés soit un taux de déclaration de 5,8 cas pour 100 000 habitants. Comme nous pouvons le voir sur la **Figure 5**, ce taux est quasiment stable depuis 2005. Les données montrent que le taux de déclaration de la tuberculose est faible en Midi-Pyrénées, plus faible que celui de la moyenne nationale (7,7 cas pour 10⁵).

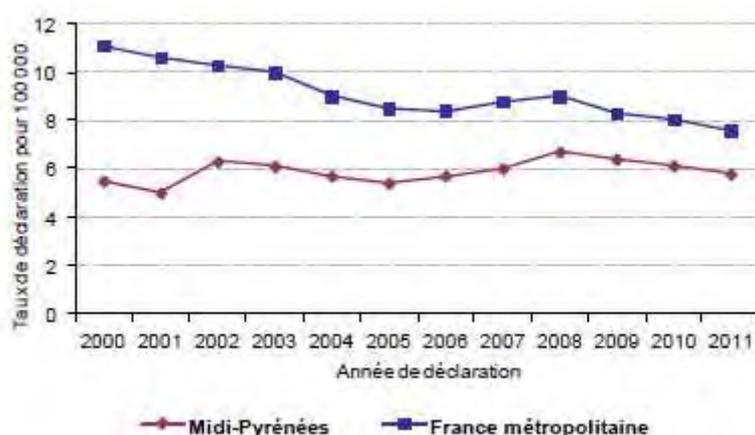


Figure 5 : Taux de déclaration de tuberculose, Midi-Pyrénées et France métropolitaine, 2000-2011.⁶

Les patients tuberculeux en Midi-Pyrénées se distinguent de la moyenne des patients français, avec davantage de sujets âgés et moins de personnes originaires de pays de forte endémie tuberculeuse.

Comme dans le reste du pays, les personnes présentant des caractéristiques favorisant le développement de la maladie (personne SDF, vivant en collectivité, personnes nées hors de France...) concernent 1 cas sur 5.

⁶ La tuberculose en Midi-Pyrénées, Bulletin de veille sanitaire, INVS – Numéro 7 / Février 2013

A partir de 2008, il est à noter que l'écart des taux de déclaration entre la France et la région tend à se resserrer (visible sur la **figure 5**). Sur le plan national donc, le taux de déclaration diminue plus vite que sur le plan régional, qui reste d'ailleurs plus élevé qu'au début des années 2000.

2.2.4 Données du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse sur la tuberculose :

Ces données couvrent l'ensemble de l'année **2015, de janvier à décembre**. Ainsi, au niveau du CHU de Toulouse, il a été recensé **58 cas de tuberculose**. Cette valeur, obtenue au sein du Service des Maladies Infectieuses et Tropicales de Toulouse, correspond à des cas documentés sur le plan microbiologique (culture positive).

Parmi ces patients, 5 ont présenté au moins une résistance à un antibiotique :

- 2 patients ont présenté une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide de haut niveau.
- 1 patient a présenté une résistance à l'isoniazide de haut niveau.
- 2 patients ont présenté une résistance à l'isoniazide de bas niveau.

Sur l'année **2016, 44 cas de tuberculose** ont été recensés au niveau du CHU de Toulouse.

Parmi ces patients :

- 1 patient a présenté une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.
- 1 patient a présenté une résistance à la rifampicine.

2.3 Classification bactériologique et Physiopathologie :

Les mycobactéries sont des bactéries qui se rencontrent dans la nature où elles vivent en saprophytes, mais également chez l'Homme et les animaux où elles se comportent soit en commensales, soit en pathogènes. Quelques espèces sont pathogènes strictes pour l'homme et d'autres pour l'animal.

Elles appartiennent au genre *Mycobacterium*, de la famille des *Mycobacteriaceae*, de l'ordre des Actinomycétales (gram positif) et de la classe des Actinobactéries.⁷

Cependant, il existe d'autres mycobactéries responsables de la tuberculose, également regroupées sous la dénomination « mycobactéries du complexe *M. tuberculosis* » :

- *Mycobacterium bovis* : responsable de la tuberculose chez les bovins et parfois chez l'homme.
- *Mycobacterium africanum* : agent responsable de la tuberculose, principalement en Afrique de l'Ouest.
- *Mycobacterium canetti* : responsable de tuberculose humaine (notamment à Djibouti).
- *Mycobacterium microti, caprae, pinnipedii* : responsables de la tuberculose chez les rongeurs, les chèvres et les mammifères marins.

Il existe une deuxième catégorie de mycobactéries, appelées mycobactéries atypiques, omniprésentes dans l'environnement. Dans certaines situations (immunodépression ...), elles peuvent devenir pathogènes pour l'homme. On parle alors d'infection opportuniste (mycobactériose).

Pour exemple :

- *Mycobacterium ulcerans* : responsable de l'ulcère de Buruli.

⁷ Mycobacterial taxonomy. Shinnick TM, Good RC, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1994** ; 13:884-901.

Enfin, *M. leprae* et *M. lepraemurium* sont respectivement les agents responsables de la lèpre humaine et du rat.

L'homme est l'unique réservoir de *M. tuberculosis*, qui est l'espèce responsable de 99% des infections pulmonaires et de plus de 80% de l'ensemble des tuberculoses. ⁸

2.3.1 Microbiologie et caractéristiques de *M. tuberculosis* :

Mycobacterium tuberculosis se présente sous la forme de bâtonnets, d'environ 4 µm de long et de 0,4 µm de large.

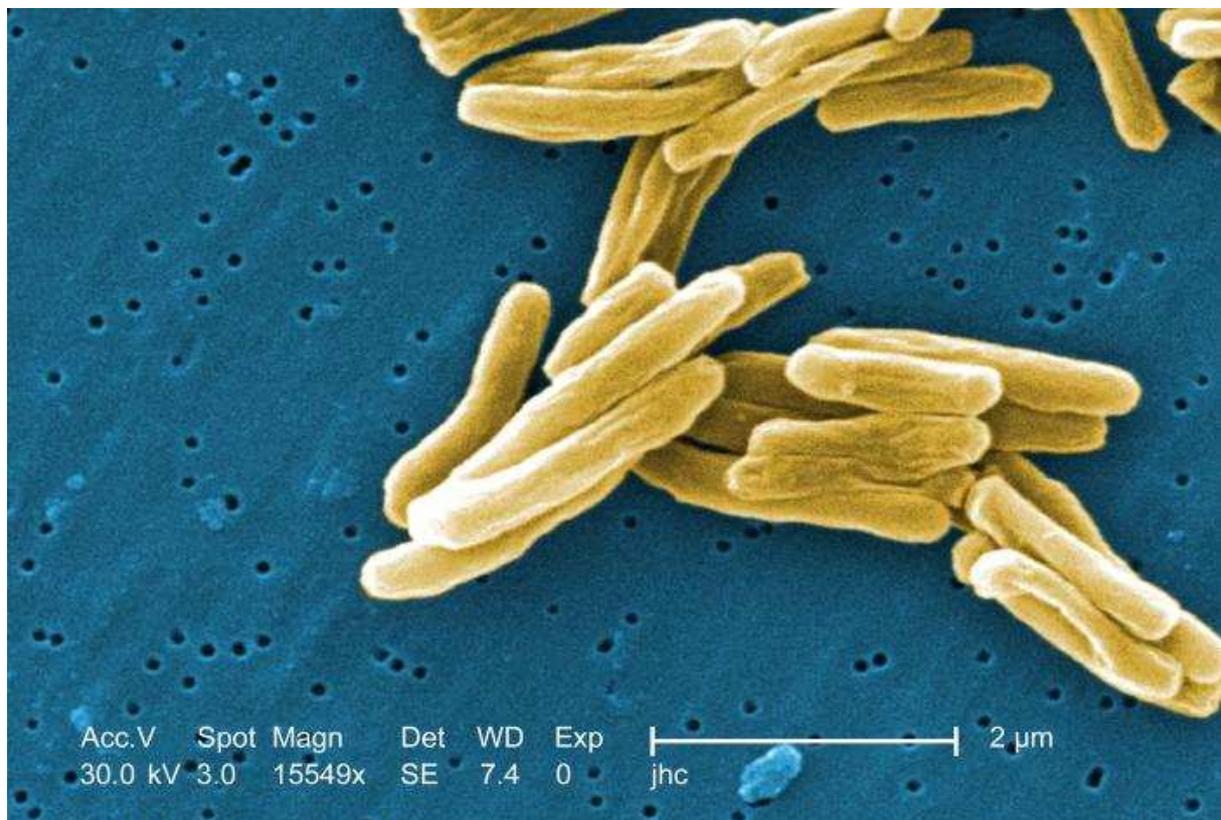


Figure 6 : Bacilles de *M. tuberculosis* au microscope électronique à balayage (x15549). ⁹

⁸ World Health Organization. Weekly Epidemiological Report. **2004**; 79: 25-40.

⁹ Centers for Disease Control and Prevention, photo de Janice Haney Carr, consulté sur <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/default.htm>, consulté le 14 juillet 2016.

Ce sont des **bacilles immobiles (avec une paroi complexe), intracellulaires facultatifs, aérobies stricts et de croissance très lente**. Cette dernière propriété revêt une importance particulière : en effet, l'isolement, après mise en culture puis l'identification du germe et l'antibiogramme peuvent prendre plusieurs semaines, ce qui impose un certain délai au diagnostic. De ce fait, la décision thérapeutique de commencer un traitement est prise très en amont de l'obtention des résultats de l'antibiogramme.

La paroi des mycobactéries, très spécifique, est particulièrement riche en lipides et se compose de trois couches distinctes. Ce haut contenu lipidique les rend imperméables aux colorants. La coloration de Gram est donc impossible.

Pour obtenir une visualisation des mycobactéries au microscope, il est nécessaire de réaliser la coloration de Ziehl-Neelsen dont le principe repose sur l'acido-alcool-résistance de la mycobactérie, c'est-à-dire sa capacité à résister à la décoloration par les acides et alcools après une coloration à base de triarylméthane, telle que la fuchsine de Ziehl.

La couche interne est formée d'un peptidoglycane où se fixent des polymères d'arabinoses et de galactoses, appelés arabino-galactanes. Ceux-ci sont estérifiés par des acides mycoliques au niveau de la deuxième couche. Enfin la couche externe de la paroi est constituée, entre autres, de lipo-arabinomannanes, de phospholipides et est traversée de porines.¹⁰

¹⁰ Molecular Diagnosis of Mycobacteria. H. Soini, J. Musser. *Clin. Chem.* **2001**; 47: 809-814.

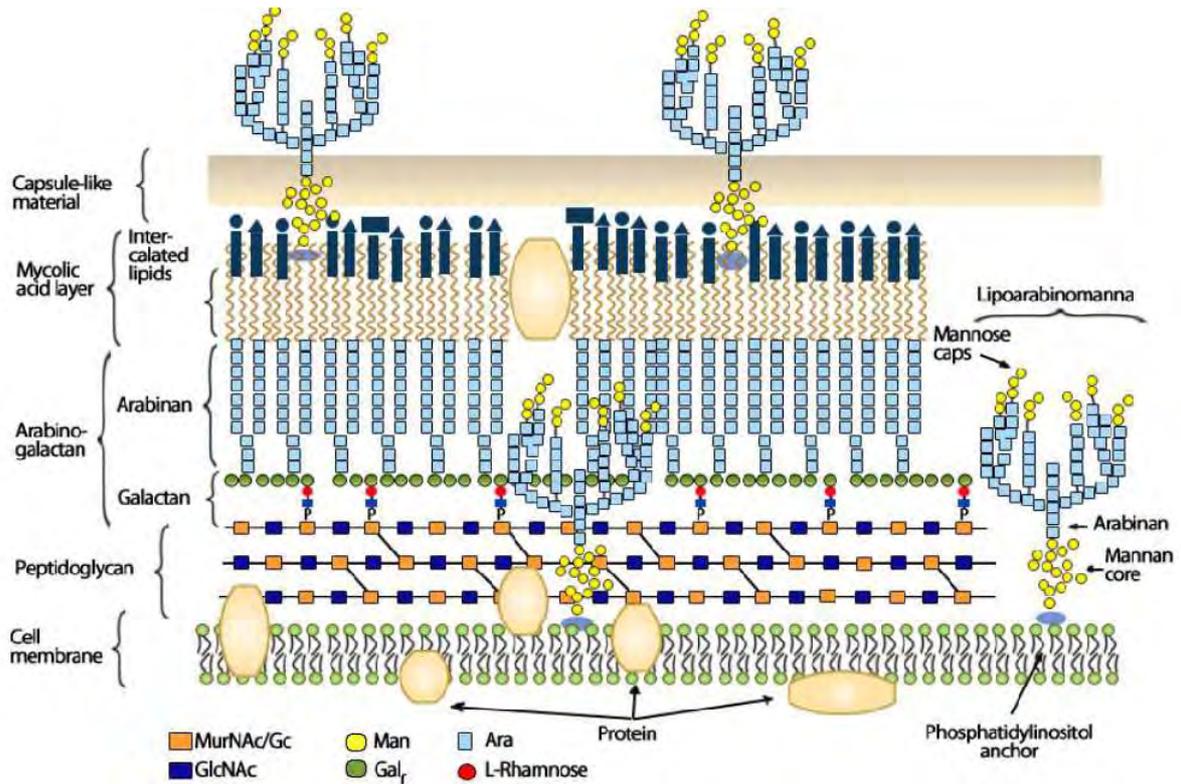


Figure 7 : Schéma de la paroi mycobactérienne. ¹¹

2.3.2 Modes de transmission :

La transmission de la maladie se fait essentiellement par voie aérienne (toux, éternuement, expectoration). L'homme constitue à la fois le réservoir et l'agent de transmission de la maladie. Le malade atteint par la tuberculose pulmonaire en phase active, va émettre dans l'air de fines gouttelettes (de 1 à 5 μm) chargées de bactéries. C'est en inhalant ces gouttelettes (aérosols) qu'un autre individu se contamine. De ce fait, il est compréhensible que les lieux de collectivité (prison, transport en commun...) favorisent la contamination, celle-ci étant proportionnelle au confinement de l'air.

¹¹ <http://2009.igem.org> consulté le 14 juillet 2016.

Les malades « bacillifères » (dont les bacilles sont retrouvés à l'examen microscopique dans les crachats) sont les principaux contaminants pour l'entourage, avec une probabilité de contamination allant de 30 à 80%. Les individus pour lesquels seul l'isolement par culture révèle la présence de bacille sont assez peu contaminants. Le risque de contamination est de 10 à 20%.¹² Il est important de noter que les patients immunodéprimés peuvent contracter l'infection après une unique et brève exposition, contrairement aux sujets sains, où un contact long et prolongé est souvent nécessaire.

Dans la majorité des cas, les bacilles tuberculeux sont arrêtés au niveau du nez, des bronches et des bronchioles. Ils sont alors entraînés par le mucus vers le pharynx puis déglutis et détruits par l'acidité de l'estomac.

Bien qu'environ 2 milliards de personnes soient infectées par le bacille tuberculeux, seulement 10% d'entre elles développent la maladie. En effet, un porteur de bacilles peut rester en bonne santé toute sa vie (la maladie est dite latente) ou bien développer une tuberculose active lorsque son équilibre immunitaire est bouleversé, par exemple en cas de malnutrition, de co-infection avec le VIH, de grossesse, de cancer, etc... De ce fait, la tuberculose est une maladie à caractère partiellement « opportuniste ».

Une autre espèce bactérienne, *Mycobacterium bovis*, infectant majoritairement le bétail, peut aussi être responsable d'une tuberculose clinique chez l'homme (essentiellement dans les pays en voie de développement). La contamination se fait par la consommation de lait infecté contenant un grand nombre de bactéries et les lésions primaires apparaissent au niveau des ganglions du cou et de l'intestin. Ces bactéries thermosensibles sont inactivées sous l'action de la chaleur, d'où la nécessité de la pasteurisation à haute température pour limiter cette transmission alimentaire.⁸

¹² Dans Le Moniteur Internat. F. Doucet-Populaire, P. Cruaud. Infectiologie. Rueil-Malmaison. **2013**. 3 : 413-430.

⁸ World Health Organization. Weekly Epidemiological Report. **2004**; 79: 25-40.

2.3.3 La primo-infection :

Il a déjà été dit précédemment qu'une majorité des personnes infectées par le BK ne développe pas la maladie, ces sujets ne présentent pas de signe clinique et ne sont pas contagieux : ils sont dit asymptomatiques. On va alors parler d'infection tuberculeuse latente dont la phase d'incubation peut s'étendre de 1 à 3 mois.

Dans une minorité des cas, les bacilles atteignent les alvéoles pulmonaires. Ils entrent alors en contact avec les macrophages alvéolaires qui, en général, les phagocytent, les dégradent et les éliminent. A ce stade, les bacilles ne sont pas présents dans les expectorations des patients, ceux-ci ne sont donc pas contagieux.

Si les défenses immunitaires innées de l'individu sont réduites, si la charge bactérienne est élevée ou si la bactérie est fortement virulente, un certain nombre de bacilles survivent dans les macrophages et s'y multiplient.

Puis, les macrophages sont lysés et libèrent des centaines de bacilles. Il va ainsi se former un foyer inflammatoire. Ces BK libérés, puis de nouveau phagocytés par d'autres macrophages, vont alors être drainés par voie lymphatique, vont atteindre les ganglions et se rapprocher du territoire infecté.

Ces bactéries vont se développer de façon préférentielle là où la pression en O₂ est élevée, au niveau pulmonaire. L'organisme de la personne infectée réagit à cette primo-infection par une réponse immunitaire spécifique cellulaire et un granulome se forme, centré par une nécrose caséuse.

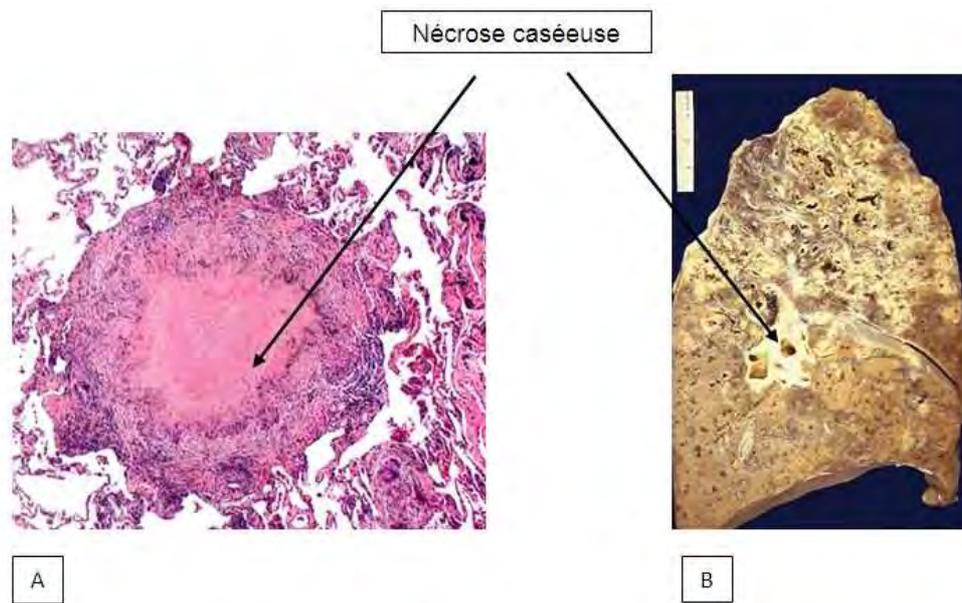


Figure 8 : A. Coupe histologique d'un granulome avec, au centre, un dépôt anhiste correspondant à la nécrose caséuse. **B.** Aspect macroscopique du tissu pulmonaire avec plusieurs foyers de nécrose caséuse (lésions blanchâtres disséminées).¹³

Celui-ci est constitué principalement de macrophages infectés et de lymphocytes T.¹⁴ La réaction immunitaire est majoritairement sous la dépendance des lymphocytes T et fait intervenir de nombreuses cellules dont les lymphocytes CD4 de type Th1, des cellules CD8 cytotoxiques et des lymphocytes T régulateurs. En conséquence, cette réaction va bloquer la multiplication des bacilles au sein des macrophages et induire une hypersensibilité retardée aux protéines bactériennes. Elle apparaît 6 semaines après le contage (délai correspondant à l'acquisition d'une immunité spécifique à médiation cellulaire).

Dans 90% des cas, la maladie ne se développe pas et ces patients ne seront donc pas contagieux. Le granulome va alors se calcifier (visible à la radiographie) et les bacilles emprisonnés vont rester à l'état quiescent, on parle alors « d'infection tuberculeuse latente ». Autre évolution possible, lors de la rupture de l'équilibre immunologique, les lésions primaires

¹³ Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose ; Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène, **2013** UMVF, consulté sur www.campus.cerimes.fr le 14 juillet 2016.

¹⁴ Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence. W. Bishai, J. Hopkins. **2008**.

(ou chancre tuberculeux d'inoculation) « se réactivent » et la matière caséuse se liquéfie. Le processus d'évolution vers la tuberculose est alors mis en route.¹⁵

Dans une grande majorité des cas (90%), la primo-infection tuberculeuse est cliniquement inapparente, elle se limite alors à un virage des réactions tuberculiques cutanées. La principale méthode de diagnostic à ce niveau de l'infection est le test d'hypersensibilité retardée (intradermoréaction à la tuberculine).

Concernant la symptomatologie de la primo-infection tuberculeuse (PIT), elle peut se manifester par une fièvre modérée avec altération de l'état général, un érythème noueux ou une pleurésie sérofibrineuse satellite d'un chancre d'inoculation sous-pleural. Rarement, on peut retrouver des troubles ventilatoires ou des bronchectasies.

Chez les personnes immunodéprimées, en particulier infectés par le VIH ainsi que chez l'enfant de moins de 5 ans, la guérison est moins fréquente (70% des cas). Les patients présentent alors une infection tuberculeuse latente.

2.3.4 La tuberculose maladie :

La tuberculose maladie correspond à l'évolution ultime des lésions de primo-infection vers la constitution d'une nécrose contenant des millions de bactéries. Elle ne se développe que chez 10% des personnes infectées par *M. tuberculosis*.

Les lésions caséuses liquéfiées s'ouvrent, permettant le passage des bacilles dans les bronches qui seront ensuite évacués par l'intermédiaire des expectorations dans le milieu environnant. Enfin, par destruction des tissus pulmonaires, ces lésions laissent place à des cavernes tuberculeuses mises en évidence par radiographie pulmonaire. Il s'ensuit un processus final de fibrose cicatricielle aboutissant à une insuffisance respiratoire irréversible.

¹⁵ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Tuberculose. Dans E. PILLY : ALINEA Plus Ed, Paris ; **2014** : 342-347

Il existe aussi une autre voie de dissémination qui est la voie hématogène, survenant surtout chez l'immunodéprimé, responsable d'une miliaire tuberculeuse (forme très grave, aiguë de tuberculose due à la dissémination lymphohématogène des bacilles tuberculeux à partir d'une lésion focale rompue dans le flux sanguin ou lymphatique) ou d'autres localisations extra-pulmonaires.

Les signes cliniques vont apparaître au fur et à mesure de la formation des lésions caséuses.

2.3.4.1 Tuberculose pulmonaire :

La Tuberculose pulmonaire est la forme la plus commune de la tuberculose (85% des cas). Elle est due à la dissémination par voie bronchique de bacilles directement à partir du nodule de primo-infection. Elle peut également se développer après plusieurs années suite à la réactivation de l'infection tuberculeuse latente (ITL) et dans ce cas, c'est la lésion formée qui se nécrose et qui libère les bacilles quiescents. Un diagnostic peut être proposé par radiographie ou scanner du thorax.

Les signes cliniques sont de deux types (respiratoires et généraux) :

Signes respiratoires	Signes généraux
<ul style="list-style-type: none"> - Toux prolongée, productrice ou non, notamment nocturne. - Hémoptysies (présence de filets de sang dans les crachats) - Dyspnée si forme évoluée ou atteinte pleurale - Douleurs thoraciques 	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de l'état général, asthénie, amaigrissement, anorexie - Fièvre prolongée à prédominance vespérale avec frissons et sueurs nocturnes. - Anomalies évocatrices sur la radiographie du thorax (au niveau de l'apex du poumon)

Tableau n°1 : Signes cliniques de la Tuberculose pulmonaire.

2.3.4.2 Tuberculose miliaire :

Nous avons vu que, *via* les systèmes lymphatique et sanguin, les bacilles tuberculeux peuvent être transportés partout dans l'organisme et créer de nouveaux foyers infectieux. Dans ce type de tuberculose, il y a constitution de multiples granulomes de la taille d'un grain de mil. Il s'agit d'une forme disséminée de tuberculose qui peut survenir rapidement après la phase de primo-infection par propagation hématogène de bacilles ou bien lors de la phase terminale d'une tuberculose, sans prise en charge thérapeutique.¹⁶

Les signes cliniques se caractérisent essentiellement par une fièvre prolongée, des sueurs nocturnes, des signes neuro-méningés (surtout chez l'enfant et le nourrisson). Rarement, cette tuberculose peut être responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe.

L'évolution extra-pulmonaire vers une péricardite ou une méningite est possible.

2.3.4.3 Tuberculose extra-pulmonaire :

Les formes extra-pulmonaires représentent environ 25% des cas de tuberculose en France.¹⁵

	Physiopathologie	Signes cliniques
Tuberculose ganglionnaire	Localisation extra-pulmonaire la plus fréquente	Adénopathie cervicale volumineuse et diffuse pouvant fistuliser à la peau
Tuberculose osseuse	Evolution de la tuberculose par dissémination hématogène ou lymphatique	Spondylodiscite tuberculeuse ou « mal de Pott »
Méningite tuberculeuse	Début progressif, dissémination hématogène de la bactérie responsable à partir d'un foyer initial.	Altération de l'Etat Général, syndrome méningé, rhombencéphalite et déficits focaux

¹⁶ Advances in the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. Payam Nahid, Madhukar Pai, and Philip C. Hopewell ; *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2006** Mar; 3(1): 103–110.

¹⁵ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Tuberculose. Dans E. PILLY : ALINEA Plus Ed, Paris ; **2014** : 342-347.

<p>Pleurésies ou Péricardites tuberculeuses</p>	<p>Rares</p>	<p>Pleurésie : Douleur thoracique, gêne respiratoire, toux sèche et quinteuse. Péricardite : Douleur thoracique, fièvre, syndrome viral.</p>
--	--------------	---

Tableau n°2 : Les différentes formes cliniques extra-pulmonaires de tuberculose.

Lorsque la tuberculose est extra-pulmonaire, les symptômes peuvent varier en fonction de la région corporelle atteinte et la radiographie pulmonaire, réalisée habituellement suite à la détection d'une IDR positive, n'apporte aucune information complémentaire dans ce cas. La forme extra-pulmonaire est plus fréquemment observée chez les patients VIH positifs dont le système immunitaire ne peut contrôler l'infection. Chez les enfants, les tuberculoses miliaires (disséminées) sont plus fréquentes que les tuberculoses pulmonaires.

2.3.5 Résistances de *M. tuberculosis* aux antituberculeux:

D'après l'OMS, on estime à environ **480 000 le nombre de cas de tuberculose multi-résistante dans le monde en 2015**. Environ 3,9 % des nouveaux cas de tuberculose dans le monde sont dus à des souches multi-résistantes (**MultiDrug-Resistant Tuberculosis** ou **MDR**). Chez les patients déjà traités, la proportion atteint 21 % environ. **Erreur ! Signet non défini.**

D'autre part, des cas de tuberculose ultra-résistante (**EXtensively Drug-Resistant Tuberculosis** ou **XDR**) ont été rapportés dans 105 pays et 9,7 % des cas de tuberculose multi-résistantes sont ultra-résistantes.

2.3.5.1 *La tuberculose multi-résistante :*

La TB-MDR est défini par l'OMS comme ceci :

- « La tuberculose multi-résistante (**MultiDrug-Resistant TB** ou **MDR-TB**) est causée par des micro-organismes qui sont résistants aux médicaments antituberculeux les

plus efficaces : l'isoniazide et la rifampicine. La TB-MR résulte de l'infection par des bacilles déjà pharmacorésistants ou peut se développer en cours de traitement. »¹⁷

2.3.5.2 La tuberculose ultrarésistante :

La TB-XDR est défini par l'OMS comme ceci :

- « La tuberculose ultrarésistante (**EX**tensively **D**rug-**R**esistant **TB** ou **XDR-TB**) est une forme de tuberculose causée par des micro-organismes qui sont résistants à l'isoniazide et à la rifampicine (TB-MR) ainsi qu'à toutes les fluoroquinolones et à n'importe lequel des médicaments antituberculeux injectables de deuxième intention (amikacine, kanamycine ou capréomycine). »

2.3.5.3 La tuberculose totalement résistante :

- Tuberculose « totalement résistante » (**T**otally **D**rug-**R**esistant tuberculosis : **TDR-TB**). Il existe encore peu de données et la surveillance coordonnée par l'OMS suggère que la TDR-TB est une itération meurtrière de différentes formes très résistantes de la tuberculose signalées au cours de la dernière décennie.¹⁸
Ainsi, on peut définir la tuberculose de « totalement résistante » pour les souches de tuberculose qui ont montré une résistance *in vitro* aux médicaments de première et deuxième ligne, à savoir l'isoniazide, la Rifampicine, la Streptomycine, Ethambutol, Pyrazinamide, l'Ethionamide, l'acide para-aminosalicylique, la Cyclosérine, l'Ofloxacine, l'Amikacine, la Ciprofloxacine, la Capréomycine, et la Kanamycine.

¹⁷ World Health Organization ; Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) **2013** Update ; www.who.int/tb/

¹⁸ The totally drug resistant tuberculosis (TDR-TB), Ali Akbar Velayati, Parissa Farnia, and Mohammad Reza Masjedi, *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2013**; 6(4): 307–309.

2.3.5.4 Evolution et épidémiologie des MDR-TB et XDR-TB en France et dans le monde :

En France, en 2013, 83 souches MDR-TB ont été reçues au Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, dont 44 (53%) isolées chez des patients nés dans des pays d'Europe de l'Est (parmi eux, 73% étaient nés en Géorgie, n=32).

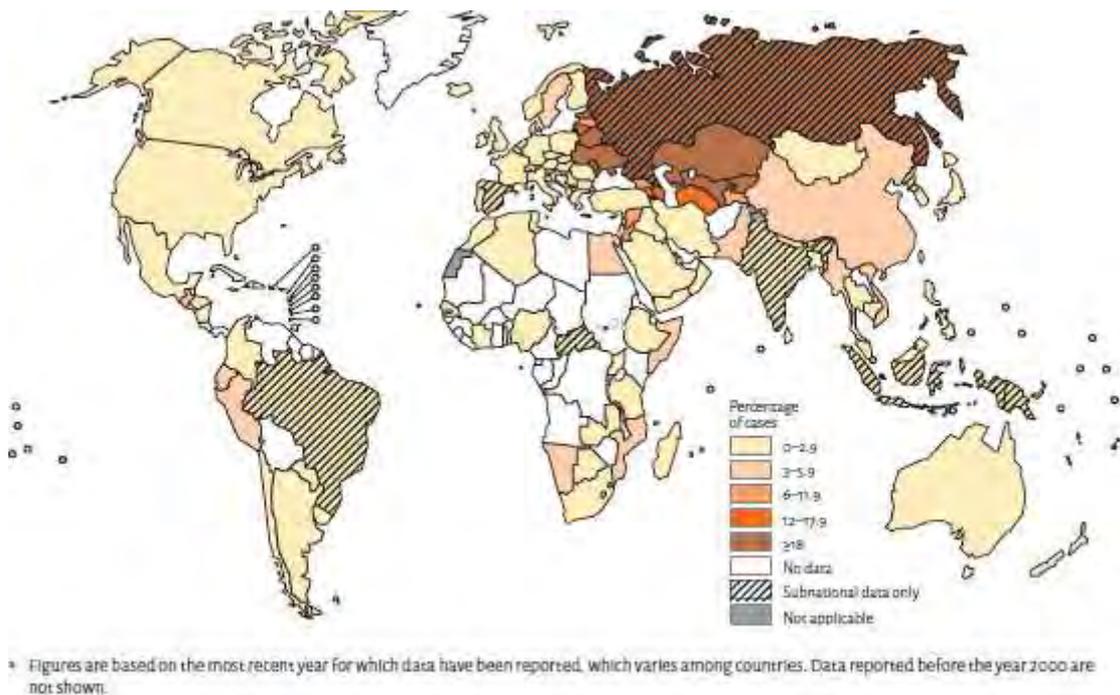
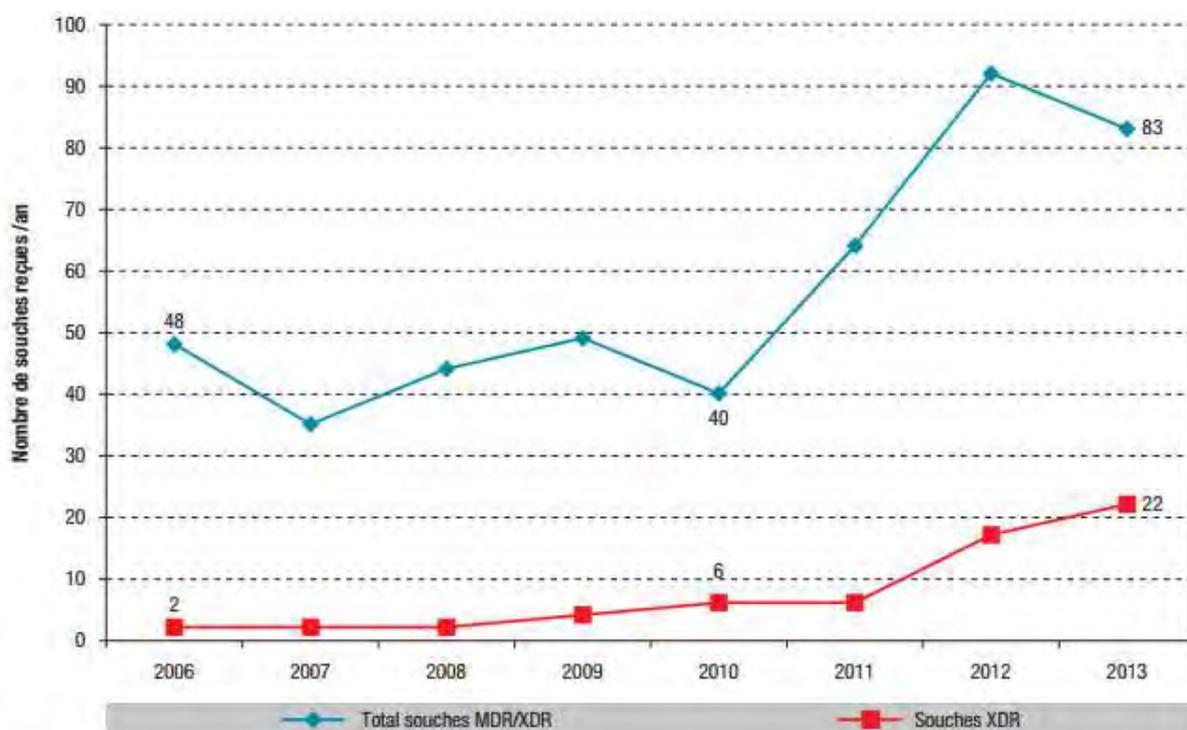


Figure 9 : Proportion de MDR-TB dans les nouveaux cas de tuberculose. ¹⁹

L'augmentation de cas de tuberculose MDR observée en 2012 et 2013 s'accompagne également d'une augmentation des cas à bacilles XDR. Parmi les 39 cas de tuberculose à bacilles XDR rapportés en France en 2012 et 2013 (Figure 10), 87% (n=34) étaient nés en Géorgie, 10% (n=4) étaient nés dans d'autres pays d'Europe de l'Est et 1 seul cas était né en France.

¹⁹ Global Epidemiology of Tuberculosis ; Philippe Glaziou and al, *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* **2013** ; 34:3-16



MDR : multidrug resistant ; XDR : extensively drug resistant.

Figure 10 : Nombre de souches de tuberculose multirésistantes (MDR) et ultrarésistantes (XDR) reçues au Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR-MyRMA), 2006-2013, France.²⁰

La pharmaco-résistance est le résultat d'un traitement inadéquat. Les bacilles tuberculeux devenus résistants, peuvent se transmettre d'une personne à l'autre de la même façon que la tuberculose pharmaco-sensible. Ainsi cela suggère que les cas de MDR-TB sont majoritairement issus de pays ayant accès au médicament : la Chine et l'Europe de l'Est (comptabilisant pourtant moins de 10% des cas mondiaux) concentrent 65% des cas de tuberculoses résistantes.⁴

²⁰ Résistance aux antituberculeux en France en 2013. Auteur Jérôme Robert, CNR-MyRMA, www.invs.sante.fr

⁴ Global Tuberculosis Report **2016**, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.

2.4 Arguments du diagnostic :

2.4.1 Contexte épidémiologique évocateur :

Le diagnostic doit être particulièrement évoqué chez une personne se trouvant dans un contexte particulier :

- Avec notion de contagio tuberculeux ;
- Immunodépression cellulaire (infection à VIH, traitement immunosuppresseur...) ;
- En provenance d'un pays de forte endémie ;
- Echec de traitement d'une pneumonie récidivante avec amaigrissement et altération de l'état général ;
- Dénutrition chronique.

Pour évoquer le diagnostic de tuberculose maladie chez l'adulte, les signes pulmonaires et/ou généraux et/ou extra-pulmonaires doivent persister depuis plus de 3 semaines. Par contre, chez l'enfant, la symptomatologie est souvent absente ou aspécifique, le diagnostic sera alors évoqué devant la persistance des symptômes malgré une antibiothérapie.

2.4.2 Eléments paracliniques d'orientation :

2.4.2.1 *Imagerie :*

L'examen radiologique permet de mettre en évidence les formes pulmonaires de la maladie, il est souvent évocateur. Cependant, la radiographie pulmonaire est systématique pour tous les patients, y compris dans une forme extra-pulmonaire.

Même si les anomalies radiologiques peuvent être très variées, on observe en général dans la tuberculose pulmonaire, la présence d'infiltrats (zones blanches sur le cliché) : infiltrats des sommets parfois excavés (chancre d'inoculation) et opacités segmentaires ou lobaires (cavernes). On peut également retrouver des nodules isolés.



Figure 11 : Radiographie thoracique avec présence de nodules et de cavités (flèche) bilatérales dans la zone supérieure du poumon.²¹

Dans la **primo-infection tuberculeuse** (PIT), il y a souvent présence d'une adénopathie médiastinale unilatérale, des nodules au niveau du lobe moyen (souvent non visible) et plus rarement un épanchement pleural.

Dans l'**infection tuberculeuse latente** (ITL), les séquelles radiographiques retrouvées sont des nodules calcifiés et/ou une adénopathie hilare.

Enfin, dans le cas de la **tuberculose miliaire**, on retrouve des lésions micronodulaires (1 à 2 mm), diffuses.

Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) est utile dans les formes complexes ou quand la radiologie standard est prise en défaut.

²¹ Chest Radiographic Findings in Primary Pulmonary Tuberculosis. Won-Jung Koh, Yeon Joo Jeong, O. Jung Kwon, Hee Jin Kim, En Hi Cho, Woo Jin Lew, and Kyung Soo Lee, Korean J. Radiol. **2010** ; 11(6): 612–617.

2.4.2.2 *Biologie :*

D'un point de vue biologique, une leucocyturie aseptique doit faire pratiquer une recherche de BK dans les urines. D'autre part, l'absence de syndrome inflammatoire n'élimine pas le diagnostic. Une hyponatrémie peut orienter le diagnostic (fréquente dans les méningites tuberculeuses), de même qu'une cytolyse et une cholestase suggèrent une localisation hépatique. La sérologie VIH sera proposée de façon systématique au patient.

D'un point de vue histologique, la découverte d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire oriente vers le diagnostic de tuberculose.

2.4.3 Eléments de confirmation du diagnostic :

Bien que la radiographie du thorax apporte des informations importantes, elle ne permet donc qu'un diagnostic présomptif. Seule la mise en évidence de bacilles tuberculeux par culture de prélèvement permet de confirmer la présence d'une infection tuberculeuse chez un patient (diagnostic de certitude).

2.4.3.1 *Prélèvements :*¹⁵

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, on doit effectuer 3 prélèvements sur 3 jours consécutifs, en privilégiant les produits de l'expectoration spontanée matinale afin de réaliser un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC). En effet, l'émission de bacilles étant discontinue, la chance de rencontrer un BAAR à l'examen direct est augmentée en répétant les prélèvements.

En cas de difficulté d'expectoration, la recherche sera menée soit sur le contenu gastrique prélevé par tubage gastrique réalisé au réveil, à jeun et avant le lever, soit par expectorations

¹⁵ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Tuberculose. Dans E. PILLY : ALINEA Plus Ed, Paris ; **2014** : 342-347.

induites (aide du kinésithérapeute). D'autres part, après 3 prélèvements négatifs avec une forte présomption diagnostique, la recherche est complétée par une fibroscopie bronchique par aspiration des sécrétions bronchiques distales ou par lavage broncho-alvéolaire (LBA).

En cas de suspicion de formes extra-pulmonaires, les prélèvements à effectuer seront différents :

Suspicion de Tuberculose rénale	Suspicion de méningite tuberculeuse	Suspicion d'atteinte ganglionnaire	Autres localisations (plèvre, péritoine, bronche, os, péricarde, foie...)
Prélèvements urinaires seulement si leucocyturie aseptique (totalité de la miction du matin, 3 jours consécutifs)	Prélèvement du liquide céphalorachidien par ponction lombaire (au moins 2mL)	Exérèse ou ponction	Ponction ou biopsie

Tableau n°3 : Prélèvements effectués en fonction de la forme de tuberculose.

2.4.3.2 Méthodes bactériologiques :

Le recueil des prélèvements au laboratoire doit être rapide. Le laboratoire équipé doit répondre à des critères de sécurité adéquats (confinement L3) et celui-ci est placé en dépression afin d'éviter la sortie de BK.

L'objectif ici est d'une part, une recherche de BAAR à l'examen direct ou ED (réponse rapide) et d'autre part de procéder à une mise en culture (délai de réponse plus long), isoler la bactérie et évaluer la sensibilité aux antibiotiques. Cela va permettre d'augmenter la sensibilité du diagnostic.

Les expectorations vont être fluidifiées par l'ajout d'*N*-acétylcystéine, puis, tout en préservant la viabilité des mycobactéries, les échantillons septiques subissent une décontamination. Celle-ci a pour but d'éliminer la flore saprophyte des échantillons afin qu'elle ne contamine pas les milieux de culture. Les produits utilisés sont des bases (soude), des acides ou des

antiseptiques associés ou non à des antibiotiques. L'ajout d'antibiotiques va permettre de compléter l'action de décontamination. Cette 1^{ère} étape constitue le traitement de l'échantillon.

L'**examen microscopique** repose sur la mise en évidence de bacilles tuberculeux après coloration de Ziehl-Neelsen ou par l'utilisation de l'auramine en microscopie à fluorescence. La coloration reflète le caractère acido-alcool-résistant des mycobactéries.

La coloration à l'auramine s'effectue en première intention. Observés au microscope à fluorescence, les BAAR apparaissent jaunes fluorescents sur fond orangé. La lecture se fait ici au grossissement x20/25.

La méthode de Ziehl-Neelsen est la technique de référence, à chaud, utilisant comme colorant la fushine phéniquée. La recherche de BAAR sur lame est plus longue, mais cette technique permet de confirmer le diagnostic. La quantification est semi-quantitative au microscope à transmission directe.

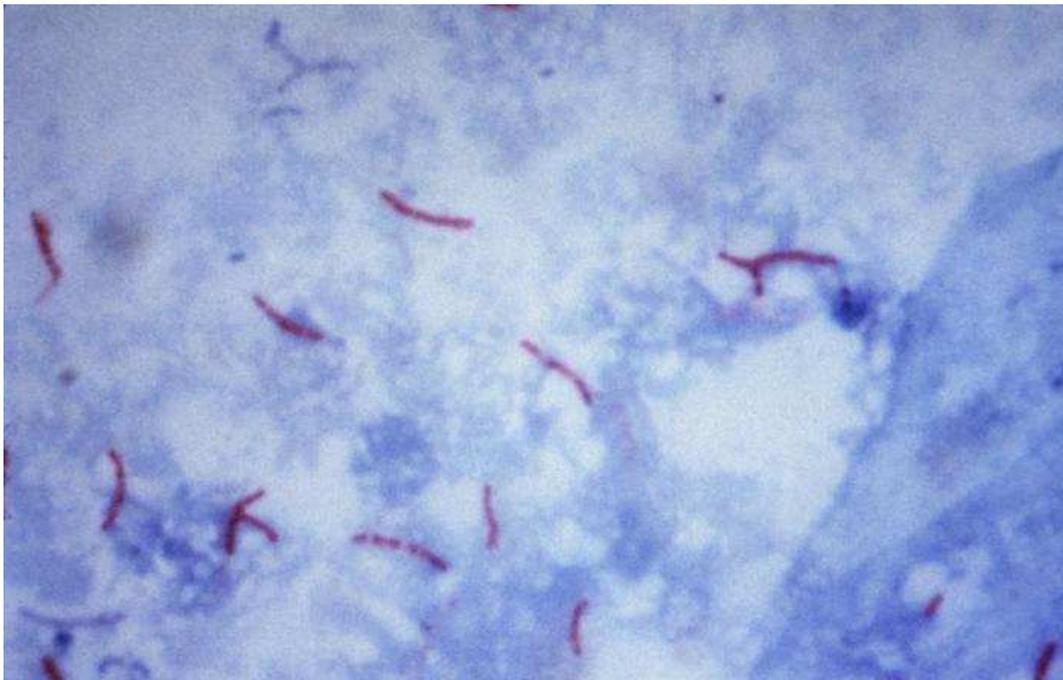


Figure 12 : Image de *M. tuberculosis* au microscope après coloration de Ziehl-Neelsen²²

²² CDC/ Dr. George P. Kubica, Public Health Image Library, www.phil.cdc.gov, consulté le 14 juillet 2016.

Cet examen n'est ni spécifique (tous les BAAR ne sont pas des BK), ni sensible (seuil de détection = 10^4 bacilles par mL), d'où la présence de faux-positifs et de faux-négatifs. Ainsi, une coloration négative n'exclut pas une tuberculose.

Origine des faux positifs	Origine des faux négatifs
Débris alimentaires, précipités de colorant, autres espèces de bactéries ayant l'aspect de BK, erreurs de manipulation.	Erreurs de recueil, de conservation, de préparation et de coloration.

Tableau n°4 : Origine des faux positifs et faux négatifs dans l'examen microscopique.

Une fois l'échantillon décontaminé et centrifugé, le culot seraensemencé. La **culture** s'effectue à 37°C dans une atmosphère humide et, en pratique, le milieu est observé 2 fois par semaine durant 3 mois.

Concernant la culture sur milieux solides, il est recommandé d'utiliser les milieux de Löwenstein-Jensen ou le milieu coletsos. La méthode consiste àensemencer un inoculum sur une gélose contenant une concentration définie d'antibiotique. L'ensemencement s'effectue avec des dilutions successives d'antibiotique. L'incubation est de 3 semaines à 37°C (Les colonies sont rugueuses, d'aspect en fleur de chou-fleur et de couleur chamois). La quantité de colonies est alors dénombrée et comparée à des milieux témoins exempts d'antibiotiques mais dont les conditions d'incubation sont identiques. Au-delà de la proportion critique de 1%, la souche est dite résistante. Cependant, il a été démontré que l'ensemencement sur gélose au sang est aussi efficace que ces milieux sélectifs.²³

Contrairement à l'état actuel des choses, la culture en milieux liquides a longtemps été peu utilisée. Les milieux 7H9 et 7H12 de Middlebrook sont exploités dans des automates couplant

²³ Dramatic reduction of culture time of *Mycobacterium tuberculosis*, R. Ghodbane, D. Raoult, and M. Drancourt, *Sci. Rep.* **2014**; 4: 4236.

l'incubation à un détecteur de croissance. Ils permettent une meilleure sélectivité et des délais de positivité réduits par rapport aux milieux solides (7 à 10 jours environ). De plus, la sensibilité de détection serait supérieure avec ces milieux car la prolifération est augmentée.¹²

Après isolement et identification d'une souche tuberculeuse, l'analyse sera complétée par la réalisation d'un **antibiogramme**. Il permet de déterminer la sensibilité du bacille tuberculeux aux différents antibiotiques utilisés dans le traitement basal.

2.4.3.3 Identification des souches de *M. tuberculosis* :

Classiquement, les souches de *M. tuberculosis* vont être identifiées par la morphologie des colonies en milieu solide (aspect rugueux, en chou-fleur, blanc crème) et des tests biochimiques (catalase thermolabile, présence de nitrate réductase).²⁴

Le diagnostic direct est également possible par amplification génique : de nombreuses techniques, permettant la détection du complexe *tuberculosis* à partir d'échantillons biologiques, ont été commercialisées.

2.4.3.4 Test d'hybridation inverse sur bandelettes (MTBDR[®]plus, Hain LifeScience) :

Ces tests consistent à faire une amplification multiplex d'ADN couplée à une hybridation sur bandelettes. Ils vont être utilisés en routine pour l'identification des mycobactéries. Le kit GenoType[®] Mycobacterium CM/AS (Hain LifeScience) permet de mettre en évidence le complexe *tuberculosis*. Pour cela, il va cibler l'ADNr 23S. Ainsi, l'identification d'espèce au sein du complexe *tuberculosis* par le test GenoType[®] MTBC est fondée sur l'analyse du

¹² Doucet-Populaire F, Cruaud P. Infectiologie. Dans Le Moniteur Internat. Rueil-Malmaison. **2013**. 3 : 413-430.

²⁴ Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose, *Rev. Mal. Respi.* **2003** ; 20 : 7S34-7S40

polymorphisme du gène *gyrB*.²⁵ L'identification se pratique directement sur des colonies isolées, cultivées en milieu solide ou en bouillon.

Ces tests permettent aussi la détection de la résistance aux antituberculeux. Le principe repose sur l'amplification de fractions de gènes codant pour la cible des antituberculeux, puis sur l'hybridation avec des sondes correspondant aux gènes sauvages ou aux gènes mutés présents sur la bandelette.

Globalement, il est possible d'être rapidement informé sur la présence d'une bactérie appartenant au complexe *tuberculosis* et sur la sensibilité aux deux antituberculeux majeurs (rifampicine et isoniazide).

2.4.3.5 Identification par biologie moléculaire : Test Xpert MTB/RIF® :²⁵

La PCR est réalisée sur les échantillons de fibroaspiration, les expectorations ou sur le liquide bronchoalvéolaire. Ce diagnostic permet la détection des fragments d'ADN du génome des mycobactéries du complexe *tuberculosis* et leur éventuelle résistance à la rifampicine en deux heures. Ce test a donc l'avantage d'être rapide et la résistance à la rifampicine qu'il peut détecter, est un très bon marqueur pour les TB-MDR.

²⁵ Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie, C. Guillet-Caruba/ *La Revue de médecine interne* 35, 2014, 794–800

2.4.4 Diagnostic indirect :

Il s'agit des tests de libération d'interféron gamma (IGRA) et d'intradermo réaction (IDR), visant à mettre en évidence la mémoire immunitaire, suite à un contact avec une mycobactérie du complexe *tuberculosis*.

Un test immunologique négatif, que ce soit une IDR ou un test IGRA, ne permet pas d'éliminer une tuberculose maladie. Il ne permet pas non plus de différencier une infection ancienne d'une infection récente.

Enfin, il est à noter que l'ensemble des résultats doit être évalué en fonction du statut immunitaire du sujet.

Depuis 2011, les tests immunologiques ne doivent être utilisés que pour le seul diagnostic de tuberculose latente et uniquement dans l'objectif d'un traitement. Pour le diagnostic de la tuberculose maladie, ces tests ne doivent pas être indiqués en pratique courante mais peuvent toutefois apporter une aide dans certains cas de diagnostic difficile.²⁶

D'autre part, ces tests ne sont pas validés chez l'enfant.

2.4.4.1 *Intradermoréaction à la tuberculine :*

Le test consiste à injecter cinq unités (0,1 mL) de tuberculine par voie intradermique stricte (injection exsangue) sur la face antérieure du bras. La lecture se fait 72 heures plus tard en mesurant le diamètre d'induration en millimètre.

Dans les heures suivant l'injection, il se produit un afflux de monocytes-macrophages et l'afflux d'un grand nombre de lymphocytes T CD4+. Conjointement, les kératinocytes prolifèrent dans la basale de l'épiderme et se chargent à leur surface en protéines HLA II. La

²⁶ Groupe de travail Haut Conseil de la Santé publique. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma; **2011**.

réaction cutanée résulte principalement de l'afflux cellulaire local des macrophages et des lymphocytes T et elle se caractérise par l'aspect typique de papule indurée érythémateuse.²⁷

Chez les personnes non vaccinées, l'interprétation est simple : toute IDR \geq 10 mm de diamètre traduit une infection tuberculeuse, soit latente, soit une tuberculose-maladie.

Chez les sujets vaccinés par le BCG, l'interprétation est plus délicate : le BCG peut en effet entraîner une IDR \geq 10 mm en l'absence de toute infection tuberculeuse. Cependant, dans 90% des cas, lorsque la vaccination est ancienne (plus de 10 ans), l'IDR est le témoin d'une infection tuberculeuse. Et l'IDR sera jugée négative si le diamètre est $<$ 5 mm.

Dans le cas du sujet immunodéprimé (notamment par le VIH), la diminution de l'immunité cellulaire entraîne une disparition progressive de l'hypersensibilité retardée. De ce fait, il est admis que chez le patient VIH +, ayant moins de 500 CD4/mm³, une IDR $>$ 5 mm a la même signification qu'une IDR $>$ 10 mm chez le sujet immunocompétent.¹⁵

Le cas particulier du virage tuberculique se traduit par une augmentation du diamètre de l'IDR d'au moins 10 mm entre 2 tests réalisés à 3 mois d'intervalle.

2.4.4.2 Test interféron :

Les nouveaux tests immunologiques IGRA ont été autorisés par la Haute Autorité de santé à partir de 2006 chez l'adulte.

L'IFN- γ est une des cytokines clés sécrétées par les lymphocytes T en réponse à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*. Les tests IGRA reposent sur la détection de la production d'IFN- γ par les cellules mononuclées sanguines du patient après contact avec des protéines spécifiques de *M. tuberculosis* : ESAT-6, CFP-10 et TB7.7.

Il existe 2 types de tests disponibles en France : le Quantiféron basé sur la mesure de la production *in vitro* d'IFN- γ par test Elisa (Quantiferon-TB®) et le test appelé T-SPOT-TB® basé

²⁷ L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine, Rev. Mal. Respi. **2003** ; 20 : 7S27-7S33

¹⁵ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Tuberculose. Dans E. PILLY : ALINEA Plus Ed, Paris ; **2014** : 342-347.

sur une technique d'ELISPOT quantifiant le nombre de cellules mononuclées sanguines capables de produire de l'IFN- γ en réponse à un contact avec ces différents antigènes.

Ces tests, par rapport à l'intradermoréaction, sont plus spécifiques, ils sont plus reproductibles et ne nécessitent pas de revoir le patient après 72 h.

Tests IDR à la tuberculine	Tests interféron
<ul style="list-style-type: none"> - 200 antigènes communs avec BCG et mycobactéries atypiques - Technique : opérateur dépendant - 2 visites dont une à 72 heures pour mesurer l'induration - Sensibilité : 70 % (49–90 %) - Spécificité (varie en fonction du BCG) : 40–90 % 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 antigènes spécifiques de <i>M. tuberculosis</i> : ESAT-6, CFP-10 - Technique reproductible - 1 seule visite - Sensibilité : 80–88 % - Spécificité : 88–99 %

Tableau n°5 : Comparaison des tests tuberculiques et des tests IGRA (tests de libération d'interféron gamma).^{28 29}

²⁸ Interferon-release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. R. Diel, D. Goletti, G. Ferrara, G. Bothamley, D. Cirillo, B. Kampmann. *Eur. Respir. J.* **2011** ; 37:88–99

²⁹ Screening for latent infection with Mycobacterium tuberculosis: a plea for targeted testing in low endemic regions. D. Goletti, M. Sester. *Exp. Rev. Mol. Diagn.* **2012** ; 12:231–4.

2.5 Prévention primaire : la vaccination : ³⁰

La prévention primaire consiste à vacciner les enfants par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin), avec pour objectif principal de les protéger des formes graves de tuberculose précoce, de tuberculose miliaire et de méningite tuberculeuse en particulier.

La plupart des pays d'Europe de l'Ouest (dont la France) et d'Amérique du Nord font partie des pays à faible incidence de tuberculose. En France, depuis juillet 2007, la politique de vaccination, est basée sur une recommandation forte de vaccination des enfants appartenant à des groupes à risque (c'est-à-dire les enfants résidant en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte ; nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse ; ayant des antécédents familiaux de tuberculose, vivant dans des conditions de logement ou socio-économiques défavorables). Avant cette date, tous les enfants et adolescents étaient vaccinés contre la tuberculose.

Il est à noter que la vaccination des étudiants et professionnels des secteurs sanitaire, social et santé reste obligatoire.

Le BCG est un vaccin à agent vivant atténué dérivant d'un isolat de *M. bovis*. Depuis janvier 2006, le vaccin BCG SSI® (Staten Serum Institute de Copenhague) pour injection intradermique est celui qui est distribué en France. Il présente des effets indésirables notables, notamment au point d'injection (d'où la limitation de vaccination). La proportion des complications locales et locorégionales est de 3%.

Les enfants vivant dans un environnement à risque, seront vaccinés dès la naissance ou durant les premiers mois de vie car le risque de développer la tuberculose maladie ainsi que la fréquence des formes graves sont d'autant plus élevés que l'enfant est jeune.

Les données épidémiologiques actuelles confortent la stratégie de vaccination en France, cependant différentes enquêtes ont montré que la vaccination était encore insuffisante dans les groupes à risque en dehors de l'Île-de-France. Il convient donc d'être particulièrement

³⁰ Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Point sur la vaccination : la tuberculose, février 2013. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr> consulté le 16 mars 2017

vigilant vis-à-vis de la tuberculose, quel que soit l'âge de l'individu (favoriser le dépistage, le diagnostic précoce et la surveillance) et de vacciner tous les enfants à risque élevé de tuberculose.

2.6 Conclusion :

La tuberculose est une maladie ancienne, bien connue sur le plan physiopathologique. La mycobactérie responsable de l'infection (principalement pulmonaire) est un bacille immobile (avec une paroi complexe), intracellulaire facultatif, aérobic strict et de croissance très lente. Du fait de ces caractéristiques très particulières, les moyens de diagnostic ont beaucoup évolués avec le temps, devenant ainsi toujours plus performants et permettant donc une prise en charge plus rapide. Le rapport annuel de l'OMS⁴ rapporte également que la mortalité a baissé de 47 % depuis 1990, grâce en grande partie au développement de l'antibiothérapie ainsi que des modalités de dépistage et de prévention.

Cependant, de nouvelles données épidémiologiques font état d'une tendance alarmante et une source croissante d'inquiétude pour la santé publique : l'émergence de souches de *M. tuberculosis* résistantes à plusieurs antibiotiques (MDR-TB et XDR-TB). Ainsi, en 1998, 39 cas de tuberculose MDR-TB avaient été déclarés en France ; en 2013, il y en avait 82 : l'incidence des résistances augmente.³¹ Actuellement dans le monde, seulement 52% des cas de tuberculose-MDR et 28% des cas de tuberculose-XDR sont traités avec succès.

Nous allons à présent exposer les différentes modalités de traitement de la tuberculose.

⁴ Global Tuberculosis Report **2016**, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.

³¹ Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux, Rapport d'activité pour l'année 2014, publié en avril **2015** sur <http://cnrmyctb.free.fr>

3 Molécules recommandées par l'OMS pour le traitement de la tuberculose :

3.1 Introduction :

Historiquement, on note deux premières découvertes majeures d'antibiotiques antituberculeux en 1944.

En effet, Waksman, un microbiologiste américain, met en évidence l'activité anti-tuberculeuse de la Streptomycine (SM).³² Lehman, synthétise l'acide *para*-aminosalicylique (PAS) à Göteborg en Suède, également actif sur *M. tuberculosis*.

Aujourd'hui, des résistances limitent leur utilisation. Des essais cliniques furent réalisés (de 1944 à 1949) afin de comparer le PAS et la Streptomycine, seul et en association (Medical Research Council, 1950).³³ Les résultats montrèrent un net avantage de la bithérapie, à la fois pour la guérison et pour prévenir l'apparition de souches résistantes (fréquente lors de l'utilisation d'un seul antibiotique).

En 1952, Domagk découvre l'Isoniazide (INH), un composé clef pour le traitement de la tuberculose. La thérapie combinée acide *para*-aminosalicylique + Streptomycine évolua alors vers une trithérapie INH + acide *para*-aminosalicylique + Streptomycine, qui assurait la guérison de 90 à 95% des patients. Cependant, la durée du traitement particulièrement importante (24 mois) était contraignante pour la prise en charge des patients.

En 1960, la durée du traitement fut réduite à 18 mois suite au remplacement de l'acide *para*-aminosalicylique par l'éthambutol (EMB).

Une autre étape importante dans l'évolution de la thérapie anti-tuberculeuse, fut la découverte de la rifampicine (RIF) en 1967.

Ce n'est qu'en 1980 que le pyrazinamide (PZA) fut introduit dans le schéma de base du traitement de la tuberculose.

³² Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. A. Schatz, E. Bugie, S.A. Waksman, *Proc. Exp. Biol. Med.* 55 (1944), p. 66–69.

³³ Report of the Medical Research Council for the Year 1950-51, *Postgrad. Med. J.* 1953 Jan; 29(327): 46.

Ainsi, compte tenu de l'émergence rapide de résistances acquises, une quadrithérapie est la stratégie utilisée pour lutter contre la sélection de mutants résistants : en 2017, les antibiotiques de première ligne ayant une activité sur *M. tuberculosis* sont l'**isoniazide**, la **rifampicine**, l'**éthambutol** et le **pyrazinamide**.

Environ 3,7% des cas de tuberculose diagnostiqués dans le monde présentent un agent résistant à au moins un de ces 4 antibiotiques, notamment l'isoniazide et la rifampicine. Cette proportion s'élève à 20% chez les patients ayant déjà reçu un traitement.

Selon le Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, en 2013 en France, les cas résistants aux deux antibiotiques majeurs constituent environ 1,7% des cas. Cela constitue une importante augmentation par rapport à 2010 (environ 1%).

D'un pays à un autre, les taux de MDR-TB varient considérablement : 60% des cas sont concentrés dans les zones de forte endémie telles que l'ex-URSS et la Chine. Ces régions bénéficient d'un bon accès aux médicaments et à première vue, la quadrithérapie est suffisante. Cependant, la mauvaise tolérance au traitement et la durée importante de celui-ci rendent difficile la bonne observance médicamenteuse. Ces notions expliquent en partie les conséquences d'une mauvaise prise en charge. Le respect des recommandations ainsi que l'éducation thérapeutique font partie intégrante de celle-ci. Les autres causes d'émergence des résistances sont les difficultés d'accès aux soins mais aussi les comorbidités comme l'infection par le VIH, particulièrement en Afrique. Les problèmes de ressources humaines et économique rendent plus difficile le combat mondial contre la tuberculose.³⁴

Ainsi, pour pallier à ces résistances, l'utilisation des médicaments de 2^{ème} intention est nécessaire : on retrouve les aminosides (amikacine, streptomycine) et la capréomycine classés dans le groupe 2 selon l'OMS, les fluoroquinolones constituent le groupe 3 (lévofloxacine,

³⁴ A review of compliance to anti tuberculosis treatment and risk factors for defaulting treatment in Sub Saharan Africa. B. Castelnovo. *Afri. Hea. Scien.* **2010**; 10: 320-324

ofloxacine, moxifloxacine) et les groupes 4 et 5 renferment, entre autres, l'éthionamide d'une part et le linézolide d'autre part. Il est à noter que les spécialités de deuxième ligne sont plus chères mais aussi plus toxiques avec une durée de traitement allongée. Ces paramètres rendent la prise en charge de ces patients MDR-TB plus difficile.

Depuis 1994, l'OMS a établi une classification des groupes de médicaments antituberculeux. Le chapitre suivant présentera ces groupes sous forme de tableaux. Ainsi, le groupe I regroupe les agents antituberculeux oraux de première intention ; le groupe II, les agents antituberculeux injectables ; le groupe III, les fluoroquinolones ; le groupe IV, les agents antituberculeux oraux bactériostatiques de deuxième intention et le groupe V, les agents antituberculeux dont l'efficacité n'est pas sûre (non recommandés par l'OMS pour un usage systématique chez les malades atteints de MDR-TB).

Le traitement standard pour les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire dure 6 mois. Il comprend une phase initiale de deux mois associant quatre antituberculeux de première ligne : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB) suivi d'une phase d'entretien où deux antibiotiques sont maintenus pendant les quatre mois suivants : INH et RMP. Avec ce schéma standard, la guérison d'une tuberculose à bacilles sensibles est obtenue dans 95 % des cas (**Figure 13**).

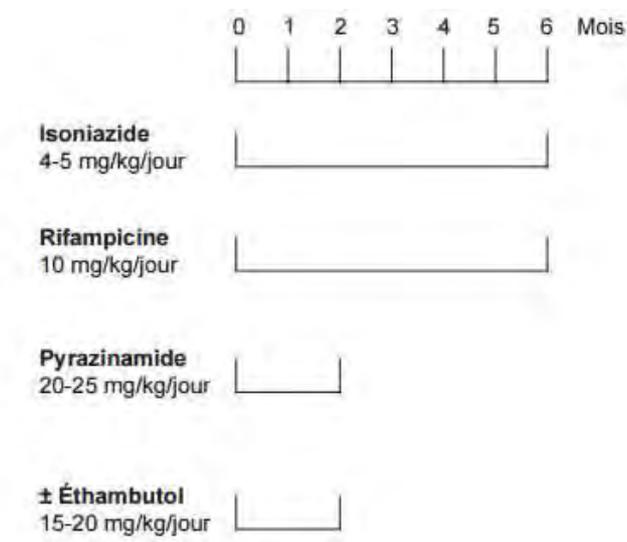
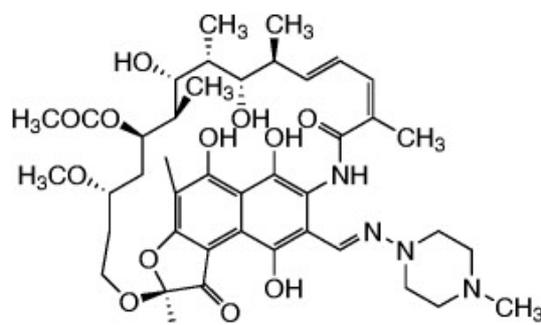


Figure 13 : Schéma standard du traitement antituberculeux chez l'adulte.³⁵

³⁵ Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. D. Abiteboul, F. Antoun, Z. Bessa, C. Billy, B. Dautzenberg, B. Decludt. *Rev. Mal. Respir.* **2003** ;20:7S3-7S4.

3.2 Médicaments antituberculeux de première intention : GROUPE I^{4,36}

3.2.1 La RIFAMPICINE (RMP) :



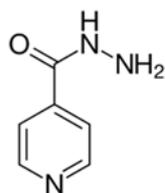
Origine	Molécule héli-synthétisée à partir de la rifamycine B naturelle, extraite de <i>Streptomyces mediterranea</i>
Nom de spécialité	Rifadine [®] , Rifater [®] (+ PZA, + INH), Rifinah [®] (+ INH).
Posologie	- 10 mg/kg/jour chez l'adulte et l'enfant en traitement curatif et prophylactique. - Le matin à jeun avec les autres antituberculeux
Mécanisme d'action	Inhibiteur de l'ARN polymérase ADN dépendante bactérienne par formation d'un complexe stable → blocage de la synthèse d'ARN.
Spectre d'action	- <i>Haemophilus</i> , <i>Brucella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycobacterium leprae</i> , <i>Staph. aureus</i> ... - <i>M.tuberculosis</i> , <i>M.bovis</i> . - Bactéricide , actif sur les BK en intra- et extracellulaire. - Actif sur les mycobactéries atypiques.
Pharmacocinétique	- Bonne absorption orale mais diminuée par la prise d'aliments. - Molécule lipophile donc bonne diffusion tissulaire, notamment au niveau des poumons et des reins, mais franchit peu la barrière hémato-encéphalique. - Fixation aux protéines plasmatiques = 80%.

⁴ Global Tuberculosis Report 2016, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.

³⁶ Résumés des caractéristiques du produit, www.anm.sante.fr

	<ul style="list-style-type: none"> - Métabolisation au niveau hépatique par le CYP3A4 (par son effet inducteur enzymatique, la Rifampicine accélère son propre métabolisme). - Demi-vie plasmatique : 1 à 3 heures. - Voie d'élimination : majeure partie éliminée par voie biliaire, une partie sera retrouvée dans les urines.
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Administration continue. Un traitement intermittent peut provoquer un phénomène immuno-allergique. - Insuffisance hépatique : diminuer la posologie. - Grossesse : surveillance car passage de la barrière foeto-placentaire.
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestation auto-immune : syndrome pseudo-grippal. - Nausées, vomissement, hypersensibilité (très rare). - Hépatotoxicité majorée lors de l'association avec INH ou PZA. - Coloration orangée des urines, selles, larmes, lentilles de contact.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Porphyrie, allergie aux rifamycines.
Interactions médicamenteuses	<ul style="list-style-type: none"> - Très nombreuses. - Inducteur enzymatique puissant des CYP 3A4, 2C9, 2C19. - Immunosuppresseurs, oestroprogestatifs, antivitamines K, antiépileptiques, méthadone, inhibiteurs de la protéase du VIH, antifongique azolés...

3.2.2 L'ISONIAZIDE (INH) :

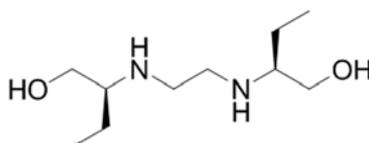


Origine	- Hydrazide de l'acide IsoNicotinique
Noms de spécialités	- Rimifon® (seul), Rifinah® (+ Rifampicine), Rifater® (+ Rifampicine + Pyrazinamide).
Posologie	<p>- La capacité d'acétylation est variable selon les individus et sous contrôle génétique (transmission autosomique), permettant de différencier deux phénotypes : sujets acétyleurs rapides et sujets acétyleurs lents. Les conséquences de cette différence de vitesse d'acétylation sont difficiles à déterminer : il ne semble pas y avoir de différences d'efficacité, mais les effets secondaires neurologiques seraient plus importants chez les acétyleurs lents. La détermination de ces phénotypes permet d'adapter les posologies à chaque individu.</p> <p>- Chez l'adulte : 3 à 5 mg/kg/jour en une seule prise le matin à jeun.</p> <p>- Chez l'enfant : 10 à 15 mg/kg/jour en une seule prise le matin à jeun.</p>
Mécanisme d'action	<p>- L'isoniazide est une prodrogue qui, pour être efficace, nécessite d'être activée par une enzyme bactérienne à activité catalase peroxydase (KatG).</p> <p>- Inhibition de la protéine InhA, une réductase de <i>M. tuberculosis</i> appartenant au système d'élongation, impliquée dans la synthèse des acides mycoliques.</p> <p>- L'isoniazide inhibe ainsi la synthèse des acides mycoliques de la paroi mycobactérienne, entraînant la mort cellulaire.</p>

<p>Spectre d'action</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Molécule active sur <i>M. tuberculosis</i>. - Actif sur les BK en intra- et extracellulaire → Bactéricide en intracellulaire ! - Antituberculeux pour lequel la résistance primaire est la plus importante.
<p>Pharmacocinétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne absorption orale, diminuée par la prise d'aliments. - Diffusion excellente dans tous les tissus, les séreuses et le LCR. Pénètre dans les macrophages et les lésions caséuses. - Métabolisation en un métabolite inactif au niveau hépatique essentiellement par une acétylation variable selon le génotype des personnes (<i>N</i>-acétylhydrazine). - Dosage sur prélèvement sanguin effectué généralement 3h après administration d'isoniazide. Elle doit être comprise entre 1 et 2 µg/ml. - Demi-vie d'élimination variable selon les individus, de 60 à 90 minutes chez les acétyleurs rapides, de 120 à 240 minutes chez les acétyleurs lents. - Excrétion en grande partie dans les urines: 75-95% de la dose administrée est excrétée en 24 heures, pour 30% sous forme active chez le métaboliseur lent et pour 10% sous forme active chez le métaboliseur rapide.
<p>Précautions d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prise du médicament le matin à jeun, en une seule prise. - Administration de vitamine B6 (pyridoxine) chez les sujets à risques (patients alcooliques, dénutris, diabétiques, insuffisants rénaux et acétyleurs lents) et en cas de neuropathies. - Surveillance de la fonction rénale: réduction de la posologie si la clairance est inférieure à 30 ml/min. En cas d'hémodialyse, le traitement doit être administré en fin de séance. - Surveillance de la fonction hépatique : adaptation de posologie en fonction des activités sériques des transaminases.

Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Très hépatotoxique, augmentée par l'association avec la rifampycine et le pyrazinamide. - Neuropathies périphériques attribuées à une interférence avec le métabolisme de la pyridoxine. Cela apparaît surtout chez les patients alcooliques, dénutris, diabétiques, insuffisants rénaux et les acétyleurs lents. - Troubles psychiques à type d'excitation neuropsychique : hyperactivité, euphorie, insomnie.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent d'hépatite due à l'INH - Insuffisance hépatique sévère

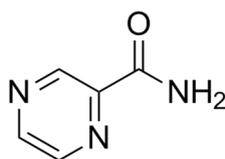
3.2.3 L'ETHAMBUTOL (EMB) :



Origine	Molécule de synthèse
Noms de spécialités	- Dexambutol®, Myambutol®
Propriétés physico-chimiques	- Petite molécule très hydrophile
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> - 15 à 20 mg/kg/j chez l'adulte (25 mg/kg en cas de rechute ou de multi-résistance). - 25 à 30 mg/kg/j chez l'enfant.
Mécanisme d'action	- Inhibition de la synthèse d'arabino-galactanes impliqués dans la synthèse des acides mycoliques.
Spectre d'activité	<ul style="list-style-type: none"> - <i>M. tuberculosis</i> : formes typiques et atypiques. - <i>M. bovis</i>, <i>M. avium complex</i>, <i>M. kansasii</i>. - Bactériostatique, devenant bactéricide à partir d'une certaine concentration.

	<ul style="list-style-type: none"> - Action sur les BK en intra- et extracellulaire.
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption par voie orale : 75-80%, diminuée de 20-30% en cas de prise d'antiacide. - Fixation protéique faible (20-40%). - Faible métabolisation hépatique. - t_{1/2} environ de 9 à 12 heures. - Elimination par voie rénale (80%) sous forme active.
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance de la fonction rénale : adaptation de la posologie en fonction de la clairance de la créatinine. - Surveillance ophtalmique pré-thérapeutique puis tous les 2 mois après initiation du traitement: si trouble de la vision, arrêt immédiat. Surveillance particulière pour ceux ayant des FDR supplémentaires (lésion oculaire, intoxication alcoolo-tabagique, patients diabétiques...).
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de la vision pouvant aller jusqu'à la névrite optique rétro-bulbaire (réversible à l'arrêt du traitement).
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité - Névrite optique rétro-bulbaire

3.2.4 Le PYRAZINAMIDE (PZA) :



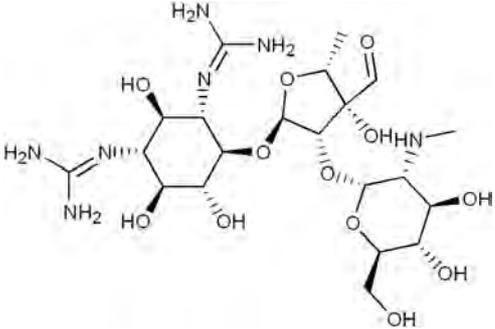
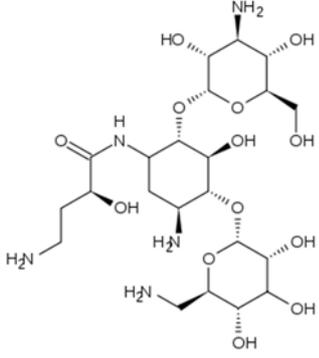
Origine	Molécule de synthèse
Nom de spécialité	- Pirilène®, Rifater® (PZA + RMP + INH).
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> - Prodrogue de l'acide pyrazinoïque. - Cette molécule est bactéricide sur les bacilles intracellulaires dits «quiescents » et sur les bacilles à métabolisme lents contenus dans le caseum. Pour être actif, le pyrazinamide nécessite un pH acide et la présence de pyrazinamidase (codée par le gène pncA) qui permet de transformer le pyrazinamide en acide pyrazinoïque, le composé actif, qui agirait en inhibant la synthèse des acides gras à chaînes courtes du BK.
Spectre d'activité	<ul style="list-style-type: none"> - <i>M. tuberculosis</i>, <i>M. africanus</i> + Bactéries résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine. - <i>M.bovis</i> et les autres mycobactéries sont naturellement résistants. - Bactériostatique. - Molécule majeure pour traiter la méningite tuberculeuse.
Pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne absorption orale, distribution large et passage intracellulaire. - Passage dans le SNC. - Pyrazinamide transformé en acide pyrazinoïque au niveau du foie puis par la xanthine oxydase en acide 5-hydroxy-pyrazinoïque. - Elimination urinaire des métabolites en compétition avec l'acide urique.
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Bilan initial hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, γ-GT) et rénal + uricémie (car élimination en compétition avec l'acide urique) avant la mise en place du traitement.

	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance rénale et hépatique avant et pendant le traitement.
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatites cytolitiques (augmenté par l'association avec l'INH et/ou la RMP). - L'acide pyrazinoïque inhibe la sécrétion tubulaire de l'acide urique, provoquant une hyperuricémie → élévation de l'uricémie (crise de goutte) et arthralgie. A corriger par un hypourécémiant, à l'exception des inhibiteurs de la xanthine oxydase (Allopurinol ou Febuxostat) car cela trouble le métabolisme de la molécule. - Rash, érythème.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité - Grossesse - Insuffisance hépatique ou rénale (sauf nécessité absolue) - Porphyrie

3.3 Médicaments de seconde intention définis par l’OMS :

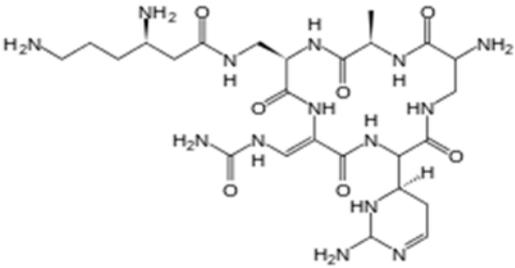
3.3.1 Les antituberculeux injectables : GROUPE II

3.3.1.1 Les aminosides :

<p style="text-align: center;">Molécules</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;"><u>Streptomycine</u></p>  <p style="text-align: center;"><u>Amikacine</u></p> </div>	<p style="text-align: center;">Streptomycine et Amikacine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Streptomycine : 1er antituberculeux majeur découvert avant l’isoniazide. - Amikacine : dérivé hémisynthétique de la Kanamycine, ce dernier n’est plus commercialisé en France. - Traitement seulement par voie injectable.
<p style="text-align: center;">Spectre d’activité</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Activité sur <i>M. tuberculosis</i> 10 fois plus faible que l’INH. - Bactéricide.
<p style="text-align: center;">Mécanisme d’action</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur de la synthèse des protéines
<p style="text-align: center;">Posologies</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 15 mg/kg/jour en IM ou IV.
<p style="text-align: center;">Effets indésirables</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ototoxicité avec risque de perte d’audition irréversible. - Néphrototoxicité.
<p style="text-align: center;">Contre-indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie aux aminosides - Myasthénie - Grossesse

Précautions d'emploi	- Surveillance de la fonction auditive et de la fonction rénale (élimination rénale)
-----------------------------	--

3.3.1.2 La Capréomycine :

Molécules	CAPREOMYCINE
	Cyclopeptide
Spectre d'activité	Souches résistantes à la streptomycine.
Mécanisme d'action	- bloque la biosynthèse des protéines des bactéries qui présentent un gène <i>tlyA</i> actif
Posologie	1 g par jour pendant 60 à 120 jours chez l'adulte et l'adolescent, puis 1 g, 2 à 3 fois par semaine après cette période.
Effets indésirables	- Ototoxicité avec risque de perte d'audition irréversible. - Néphrotoxicité.
Précautions d'emploi	- Surveillance de la fonction auditive et rénale. - Voie IM seulement.
Contre-indications	- Grossesse.

3.3.2 Les FLUOROQUINOLONES : GROUPE III ³⁷

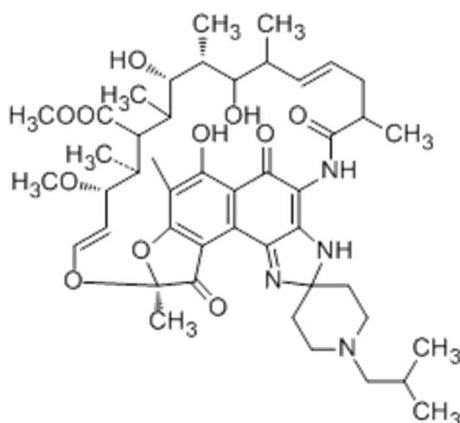


Molécules	Lévoﬂoxacine, Moxiﬂoxacine, Ofﬂoxacine
Mécanisme d'action	- Ciblent les topo-isomérases bactériennes de type II (ADN gyrase et topo-isomérase IV). Contrairement à la plupart des bactéries d'intérêt médical, <i>M. tuberculosis</i> est dépourvu de topo-isomérase IV. L'ADN gyrase est donc l'unique cible des quinolones chez cette bactérie.
Spectre d'activité	- <i>M. tuberculosis</i> en association avec la Rifampicine. - Large spectre (<i>S.pneumoniae</i> , Gram négatif aérobies, anaérobies...)
Posologie	- Lévoﬂoxacine : 1000 mg/j - Moxiﬂoxacine : 400 mg/j - Ofﬂoxacine : 800 mg/jour
Effets indésirables	- Moxiﬂoxacine : Allongement de l'espace QT - Photosensibilisation - Tendinopathie - Atteinte des cartillages. - Troubles digestifs.
Précautions d'emploi	- Suivi important : ECG, bilan hépatique, rénal. - Interactions : Intervalle de 6 h entre la prise de ce médicament et de cations (Calcium, Zinc, Magnésium, Fer ferreux, Aluminium). - CI chez la femme enceinte. - CI chez les patients de moins de 15 ans (trouble de la croissance).

³⁷ Place des Fluoroquinolones dans le traitement des tuberculoses à bacilles résistants, Fillion, Pantel, Veziris, Aubry. La Lettre de l'Infectiologie, Tome XXVII - n° 1 - janvier-février 2012

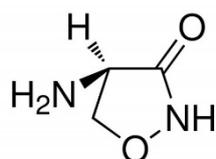
3.3.3 GROUPE IV :

3.3.3.1 RIFABUTINE :



Molécules	- Appartient à la famille des Rifamycines. - Molécule héli-synthétique
Nom de spécialité	- Ansatipine®
Spectre d'activité	- Action sur <i>M.tuberculosis</i> résistant ou non à la rifampicine, et sur les mycobactéries atypiques notamment <i>M. avium complex</i> .
Posologie	- 600 mg/jour en curatif pour les sujets pesant plus de 50 kg.
Effets indésirables	- Myalgie, Arthralgie - Modification du goût - Neutropénie - Coloration orangée des sécrétions. - Thrombopénie - Rashes cutanés
Précautions d'emploi	- Inducteur enzymatique mais effet moindre par rapport à la Rifampicine : attention aux autres médicaments pris en même temps et métabolisés par les CYP 3A4, 2C9, 2C19 (contraceptifs oraux, certains antirétroviraux (anti-protéases)). - Adaptation des posologies.

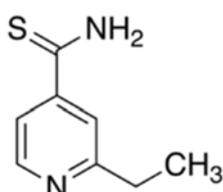
3.3.3.2 CYCLOSERINE :



ATU

Molécules	Antituberculeux de seconde intention.
Spectre d'activité	- <i>M. tuberculosis</i> .
Posologie	- 500 mg à 1 g par jour en doses fractionnées (intervalles de 12h).
Effets indésirables	- Toxicité neurologique. - Neuropathies périphériques. - Convulsions. - Troubles du comportement.
Précautions d'emploi	- Administration concomitante de pyridoxine. - Voie IV seulement.
Contre-indications	- Antécédents neuropsychiatriques.

3.3.3.3 ETHIONAMIDE :

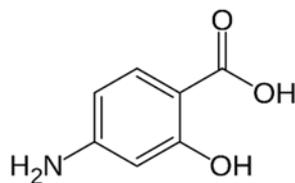


ATU

Molécules	- Dérivé de l'acide isonicotinique. - Molécule ayant un mécanisme d'action similaire à l'Isoniazide (c'est une prodrogue activée par la flavine monooxygenase, EthA) - Faible marge thérapeutique.
Spectre d'activité	- <i>M. tuberculosis</i> - Bactériostatique
Mécanisme d'action	- cible l'InhA, une enzyme du système FAS II de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nécessaire à l'élongation des acides gras qui participent à la synthèse des acides mycoliques qui sont

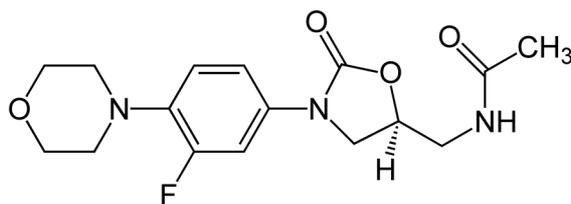
	des constituants nécessaires de la paroi de cette mycobactérie.
Posologie	- Adultes et enfants : 5 mg/kg et par jour (dose habituelle pour adultes, 250 à 375 mg).
Effets indésirables	- Gastro-intestinaux - Hépatiques (élevations des transaminases) - Neuropsychiques (dépression, anxiété, psychose).
Précautions d'emploi	- Administration concomitante de pyridoxine. - Adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux.

3.3.3.4 ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE :



Molécules	- Acide 4-amino-2-hydroxybenzoïque - Molécule ressemblant à l'acide acétylsalicylique
Spectre d'activité	- <i>M.tuberculosis</i> uniquement - Bactériostatique
Effets indésirables	- Troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées). - Réactions d'hypersensibilité (5-10%). - Hypothyroïdie à long terme.
Précautions d'emploi	- Le contenu des sachets doit être mélangé à un aliment acide avant d'être administré. - Contre-indiqué chez l'insuffisant rénal sévère.

3.3.4 GROUPE V : LINEZOLIDE : ³⁸



Molécules	- Famille des oxazolidinones.
Spectre d'activité	- Gram + - Activité bactéricides sur les <i>M.tuberculosis</i> (notamment MDR-TB et XDR-TB)
Mécanisme d'action	- Se fixe à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, perturbant la synthèse protéique et limitant la croissance des bactéries.
Effets indésirables	- Neuropathie optique ou périphérique - Insuffisance myéloïde provoquant anémie et neutropénie - Hyperlactémie et Rhabdomyolyse
Interactions	- médicaments sérotoninergiques.

Le Linezolid n'est pas la seule molécule du groupe V. Les autres molécules (PNU 100480, AZD 5847) ne présentent pas un aussi grand intérêt.

³⁸ Tuberculosis : The drug development pipeline at a glance. B. Villemagne, C. Crauste, M. Flipo, A. Baulard, B. Déprez, N. Willand. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**; 51: 1-16

3.4 Stratégie thérapeutique :

La prise en charge médicamenteuse de la tuberculose, en plus de concerner directement la santé d'un individu, est également une affaire de santé publique. Les praticiens qui prescrivent et délivrent doivent s'assurer d'évaluer l'adhésion du patient au traitement, afin de pallier à une éventuelle mauvaise observance.

3.4.1 Traitement standard :

Tous les patients (y compris ceux qui sont séropositifs pour le virus de l'immunodéficience humaine) qui n'ont pas été traités antérieurement doivent recevoir un traitement antituberculeux de première ligne. La phase initiale doit comporter **2 mois** de quadrithérapie par **Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide et Ethambutol** puis **4 mois** de bithérapie par **Isoniazide et Rifampicine**. L'administration d'Isoniazide et l'Ethambutol pendant la seconde phase est une alternative mais ce traitement est associé à un taux plus élevé d'échecs et de rechutes, surtout chez les patients séropositifs pour le VIH.

Médicaments	Dose quotidienne en mg/kg de poids corporel *
Isoniazide	5 (4-6), maximum 300 au quotidien
Rifampicine	10 (8-12) maximum 600 au quotidien
Pyrazinamide	25(20-30)
Ethambutol	15 (15-20)

*(valeurs extrêmes)

Tableau n°6 : Posologie des antituberculeux de première ligne chez l'adulte.

3.4.2 Traitement de la femme enceinte : ³⁹

Les antituberculeux sont *a priori* à éviter au cours de la grossesse. Cependant, en cas de tuberculose-maladie, le traitement curatif de la tuberculose est impératif chez la femme enceinte. Ainsi, une femme enceinte doit commencer un traitement anti-tuberculeux dès suspicion de la maladie.

Le traitement privilégié est l'**Isoniazide**, la **Rifampicine** et l'**Ethambutol** en prise quotidienne pendant **2 mois**, suivi par l'**Isoniazide** et la **Rifampicine** quotidiennement ou 2 fois par semaine pendant **7 mois** (pour un total de 9 mois de traitement).

La Rifampicine peut entraîner des hémorragies maternelles et néonatales qui seront prévenues par l'administration systématique de vitamine K1 à la mère et à l'enfant. L'administration d'Isoniazide au cours de la grossesse doit s'accompagner d'une prescription systématique de vitamine B6.

Le pyrazinamide est contre-indiqué au cours de la grossesse du fait de ses effets inconnus sur le fœtus.

Les aminosides tels que l'Amikacine doivent être évités. Si leur utilisation est indispensable, elle doit être la plus brève possible en raison du risque de toxicité cochléo-vestibulaire pour l'enfant.

Les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez la femme enceinte et allaitante (en raison du passage dans le lait maternel).

³⁹ Tuberculosis and Pregnancy. TB elimination, Centers for Disease Control and Prevention, consulté sur www.cdc.gov le 24 mars 2016.

3.4.3 Traitement de l'enfant :⁴⁰

Le Committee for Medicinal Products for Human Use de l'EMA a recommandé d'appliquer les schémas posologiques des antituberculeux suivants chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois, en concordance avec les doses préconisées par l'OMS:

Substances actives	Doses recommandées chez l'enfant à partir de l'âge de 3 mois (fonction du poids corporel de l'enfant)
Isoniazide (INH)	10 (10-15) mg/kg
Rifampicine (RMP)	15 (10-20) mg/kg
Pyrazinamide (PZA)	35 (30-40) mg/kg
Ethambutol (EMB)	20 (15-25) mg/kg

Ces posologies peuvent toutefois être ajustées au cas par cas au sein des services spécialisés en tenant compte des facteurs influençant la pharmacocinétique des médicaments (statut nutritionnel, maturité enzymatique, âge...). Chez l'enfant, en raison d'un métabolisme médicamenteux plus important que chez l'adulte, une dose plus élevée est donc nécessaire afin d'obtenir des taux sériques comparables.

A noter qu'au regard de l'insuffisance des données, il n'a pas été possible d'émettre de recommandations posologiques chez l'enfant âgé de moins de 3 mois.

⁴⁰ Révision des posologies des antituberculeux standards chez l'enfant, ANSM, consulté sur www.ansm.sante.fr le 6 novembre 2016.

3.4.4 Traitement du patient VIH-positif :

La pandémie due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représente un défi majeur pour les programmes de lutte antituberculeuse dans le monde. La tuberculose est une des premières causes de décès évitables chez les personnes vivant avec le VIH.

On estime qu'en 2014, au moins un tiers des personnes vivant avec le VIH dans le monde sont infectées par le bacille tuberculeux. Il est estimé à 1,2 million le nombre de nouveaux cas de tuberculose chez des personnes VIH-positifs, 74 % d'entre elles vivant en Afrique.

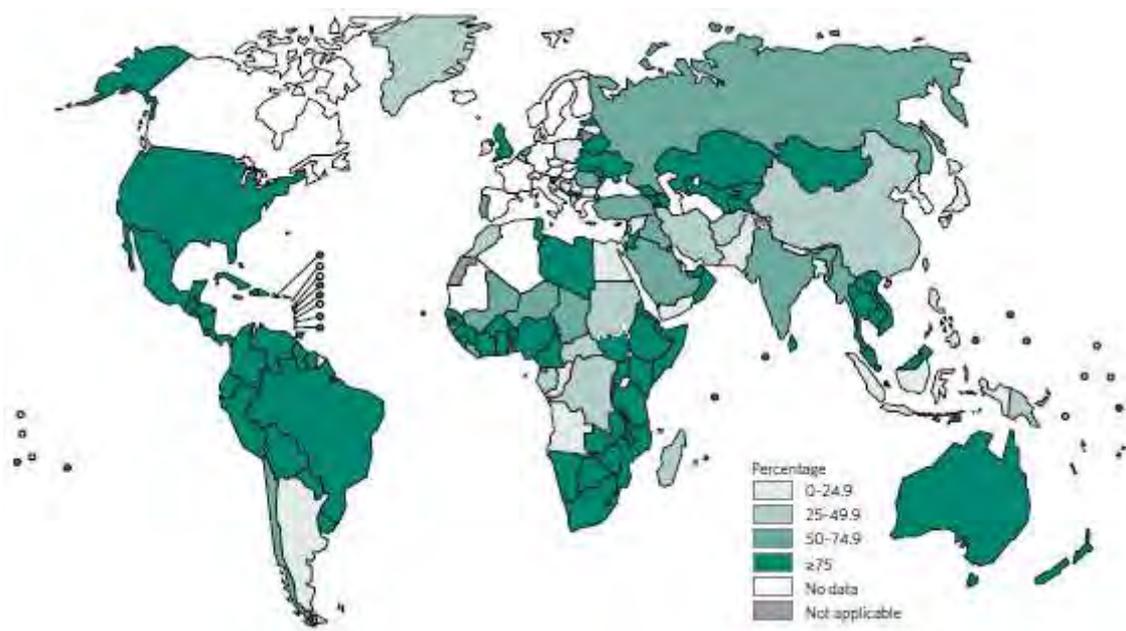


Figure 14 : Pourcentage, par pays, de patients tuberculeux avec un statut VIH positif connu, en 2015.⁴

Les personnes co-infectées par le VIH et la tuberculose ont un risque beaucoup plus élevé de développer une tuberculose maladie que les individus VIH-négatif, et ce risque augmente d'autant plus que la déficience immunitaire s'aggrave.

⁴ Global Tuberculosis Report 2016, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.

3.4.4.1 Traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) : ⁴¹ ⁴²

De nombreux essais cliniques ont démontré que le traitement de **l'infection tuberculeuse latente (ITL)** réduit le risque de tuberculose maladie chez les personnes infectées par le VIH, en particulier celle ayant un test tuberculinique cutanée positif.

Après exclusion de tout diagnostic de tuberculose maladie, les recommandations préconisent plusieurs schémas thérapeutiques incluant l'Isoniazide (INH), la Rifapentine (RPT) et la Rifampicine (RMP) :

Molécules	Durée	Intervalle	Indications
Isoniazide	9 mois	Tous les jours ou 2 fois par semaine pour les femmes enceintes (supplémentation en vit B6)	- personne vivant avec le VIH - enfants de 2 à 11 ans
Isoniazide	6 mois	Tous les jours ou 2 fois par semaine	- personne vivant avec le VIH
Isoniazide + Rifapentine	3 mois	1 fois par semaine	- patients de plus de 12 ans Non recommandé : - chez les enfants de moins de 2 ans, - les patients suivant un traitement anti-rétroviral, - les femmes enceintes ou désirant le devenir avant la 12 ^{ème} semaine de traitement.

⁴¹ Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. C. Akolo, L. Adetifa, S. Shepperd, J. Volmink. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**

⁴² Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of M. tuberculosis infection in HIV co-infected persons. TR. Sterling, NA. Scott, JM. Miro. *AIDS.* 2016

Rifampicine	4 mois	Tous les jours	- personne vivant avec le VIH
--------------------	--------	----------------	-------------------------------

Tableau 7 : Schémas thérapeutiques préconisés dans l'infection tuberculeuse latente (ITL) chez le patient VIH-positif.⁴³

3.4.4.2 *Traitement de la tuberculose maladie chez le patient recevant une thérapie antirétrovirale :*

Concernant les patients VIH-positif suivant un traitement antirétroviral, le diagnostic d'une **tuberculose maladie** exige la prise en charge immédiate de celle-ci.

Lorsque la tuberculose est diagnostiquée chez un patient recevant un traitement antirétroviral, il est probable que ce traitement soit modifié, du fait des nombreuses interactions pharmacocinétiques possibles avec le traitement antituberculeux.

Traitement combiné du VIH et de la tuberculose	Interactions pharmacocinétiques de la Rifamycine sur le traitement ARV	Tolérance / Toxicité	Activité antirétroviral avec prise concomitante de Rifamycine	Recommandations
Efavirenz + Rifampicine	Modeste diminution de concentration de l'Efavirenz chez certains patients	Faible taux d'abandon	Excellent	Efavirenz ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte pendant le premier trimestre
Inhibiteurs de protéase + Rifabutine	Peu d'effet de la Rifabutine sur les concentrations d'IP, mais augmentation marquée des concentrations de Rifabutine	Faible taux d'abandon	Favorable	Donné aux patients ne pouvant prendre d'Efavirenz. En cas d'arrêt d'IP, ne pas laisser une dose réduite de Rifabutine
Nevirapine + Rifampicine	Modeste diminution de concentration	Hépatotoxicité lorsqu'il est utilisé avec	Largement favorable quand la Névirapine	Alternative pour les patients ne pouvant

⁴³ Treatment Regimens for latent TB infection, CDC, consulté sur <http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm> le 19 juillet 2016

		l'isoniazide, la rifampicine et le pyrazinamide	est administrée deux fois par jour tout au long du co-traitement	pas prendre l'Efavirenz
Raltegravir + Rifampicine	Diminution significative des concentrations	Expérience limitée	Publications cliniques limitées	Alternative à haute dose pour les patients ne pouvant pas prendre l'Efavirenz et ayant une charge virale initiale < 100 000 copies/mL
Zidovudine / lamivudine / abacavir / tenofovir + Rifampicine	Diminution de 50% de la zidovudine, l'effet possible sur abacavir (non évalué)	Anémie	Peu de publications, mais cette combinaison est moins efficace qu'avec l'Efavirenz ou à base d'Atazanavir chez les personnes non traitées par la Rifampicine	Alternative pour les patients qui ne peuvent pas prendre Efavirenz et si Rifabutine est non disponible
Zidovudine / lamivudine / tenofovir + Rifampicine	Diminution de 50% de la Zidovudine, pas d'autres effets prédits	Anémie	Favorable	Alternative pour les patients qui ne peuvent pas prendre l'Efavirenz et l'abacavir et si rifabutine est non disponible
Zidovudine / lamivudine / abacavir + Rifampicine	Diminution de 50% de la Zidovudine, effet possible sur Abacavir non évalué	Anémie	Expérience favorable, mais cette combinaison est moins efficace qu'avec l'Efavirenz ou à base de Névirapine chez les personnes	Alternative pour les patients qui ne peuvent pas prendre l'Efavirenz et le Ténofovir et si la Rifabutine est non disponible

			non traitées par la rifampicine	
Lopinavir + Ritonavir + Rifampicine	Modeste diminution des concentrations d'inhibiteurs de protéine	Hépatite	Favorable chez les enfants et les adultes déjà sous traitement ARV à l'initiation de la Rifampicine	Alternative si rifabutine non disponible.

Tableau 8 : Recommandations pour les traitements concomitants de VIH et de tuberculose chez l'adulte. ⁴⁴

Ainsi, plusieurs problèmes se posent chez les patients infectés par le VIH et souffrant de tuberculose-maladie : interactions médicamenteuses, intolérances fréquentes, risque d'aggravation paradoxale, risque de résistance.

Globalement, on prendra en compte les interactions entre les inhibiteurs de protéase (IP), les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase (INN) et la rifampicine. La rifampicine, puissant inducteur enzymatique, diminue les concentrations plasmatiques des IP et des INN et est contre-indiquée avec les IP et les INN. Cependant, l'utilisation de la rifampicine avec l'efavirenz est possible sous réserve d'une augmentation de la posologie de celui-ci à 800 mg au lieu de 600 mg, et d'un contrôle régulier de sa concentration plasmatique. De même, l'utilisation du saquinavir associé au ritonavir est possible avec la rifampicine.

La rifabutine est un inducteur enzymatique moins puissant et peut remplacer la rifampicine dans le traitement antituberculeux.

Il n'est pas nécessaire, dans les cas de tuberculose à bacilles sensibles, de prolonger la durée du traitement plus de 6 mois si le traitement standard a pu être conduit. En cas de culture

⁴⁴ Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Consulté sur http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf le 19 juillet 2016

positive des crachats à 2 mois de traitement, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à 9 mois.

3.4.4.3 Patients non traités par thérapie antirétrovirale :

Chez les patients ne prenant pas de traitement antirétroviral au moment du diagnostic de la tuberculose, retarder le début de son initiation pendant une période prolongée, pourrait entraîner une nouvelle baisse immunitaire et un risque accru de nouvelles maladies opportunistes, voire de décès, en particulier chez les patients au stade SIDA. Plusieurs essais contrôlés randomisés ont tenté d'aborder le moment optimal de l'initiation du traitement antirétroviral dans le cadre de la tuberculose maladie.

- **Patients ayant un taux de CD4 < 50 cellules / mm³ :** ^{45 46}

Trois grands essais cliniques randomisés chez des patients co-infectés par le VIH et la Tuberculose, menés en Afrique et en Asie, ont démontré qu'une initiation précoce d'un traitement antirétroviral (2 semaines et au plus tard 4 semaines après le début du traitement de la tuberculose) diminuait considérablement le risque d'apparition de maladies opportunistes et de mort.

- **Patients ayant un taux de CD4 ≥ 50 cellules / mm³ :**

Dans les 3 études mentionnées ci-dessus, il n'y avait aucun bénéfice sur la survie, pour les patients avec une numération des CD4 ≥ 50 cellules / mm³, ayant initiés un traitement antirétroviral au plus tard 2 semaines (contre 8 à 12 semaines) après initiation du traitement antituberculeux. Cependant, étant donné le nombre croissant de preuves appuyant l'initiation

⁴⁵ Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. SS. Abdoool Karim, K. Naidoo, A. Grobler. *N. Engl. J. Med.* **2010** ; 362(8):697-706.

⁴⁶ Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. DV. Havlir, MA. Kendall, P. Ive. *N. Engl. J. Med.* **2011**; 365(16):1482-1491.

précoce du traitement antirétroviral, les recommandations préconisent le début du traitement antirétroviral dans les 8 semaines suivant le début du traitement antituberculeux pour les patients ayant un taux de CD4 \geq 50 cellules / mm³.

3.4.5 Patients insuffisants hépatiques :

Les antituberculeux, en particulier le Pyrazinamide, l'Isoniazide et la Rifampicine, ont un métabolisme hépatique qui peut être ralenti en cas d'atteinte hépatique. Ces trois molécules peuvent entraîner des dommages hépatiques supplémentaires chez les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante. Cependant, compte tenu de l'efficacité de ces médicaments (en particulier INH et RIF), il est généralement recommandé qu'ils soient utilisés si possible, même en présence d'une maladie hépatique préexistante. De tous ces médicaments, la RIF est moins susceptible de causer des lésions hépatocellulaires, bien qu'elle puisse rarement provoquer une jaunisse cholestatique. Parmi les trois agents, le PZA est probablement le plus hépatotoxique.⁴⁷

La surveillance hépatique sous antituberculeux est donc la règle, en sachant qu'une atteinte hépatique peut être liée à une localisation hépatique de la maladie, en particulier en cas de tuberculose miliaire ou d'atteinte ganglionnaire comprimant le cholédoque.

Pour les sujets ayant des transaminases normales en début de traitement mais chez qui une montée des transaminases est observée sous traitement : ⁴⁸

- Si les **transaminases sont à plus de 10 fois la normale avant l'initiation du traitement**, on n'entreprendra le traitement qu'après un bilan complet destiné à expliquer cette hépatite. Le traitement est débuté si cela est indispensable, mais n'utilisera que des molécules peu ou pas hépatotoxiques. On utilisera par exemple les premiers jours

⁴⁷ Antitubercular therapy in patients with cirrhosis : Challenges and options. Naveen Kumar, Chandan Kumar Kedarisetty, Sachin Kumar, Vikas Khillan, Shiv Kumar Sarin. *World J. Gastroenterol.* **2014** ; 20(19): 5760-5772.

⁴⁸ « Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ? » B. Dautzenberg, M. Frechet-Jachym, J.-P. Maffre, E. Cardot, J.-P. Grignet, SPLF, *Rev. des Mal. Respi.* Vol 21, N° 3-c2- juin **2004** p. 75-97.

éthambutol + aminoside + moxifloxacine, puis si l'état hépatique le permet l'isoniazide voire la rifampicine seront introduit.

- Si les **transaminases sont entre 3 et 10 fois la normale avant le début du traitement**, après un bilan tentant d'expliquer cette hépatite on entreprendra un traitement par éthambutol + moxifloxacine + aminoside puis une introduction progressive des antituberculeux suspects d'être hépatotoxiques.
- Si les **transaminases sont à moins de 3 fois la normale**, après bilan on entreprendra un traitement standard mais sans pyrazinamide les premiers jours. Le pyrazinamide ne sera introduit qu'après quelques jours de traitement si les transaminases se sont normalisées.
- S'il persiste une atteinte hépatique, le traitement se fera sans pyrazinamide. La deuxième phase de traitement sera alors prolongée et la durée totale du traitement sera de 9 mois.

Chez les patients initialement atteints d'une maladie chronique du foie, le traitement antituberculeux doit être utilisé avec précaution et le choix du schéma thérapeutique doit être basé sur la gravité de la maladie hépatique sous-jacente (évaluée notamment par le score de Child-Pugh) :

Score de Child-Pugh	Maladie hépatique	Traitement
≤ 7	Stable	Recommander le traitement avec deux médicaments potentiellement hépatotoxiques, susceptibles d'être bien tolérés ; éviter le pyrazinamide.
8-10	Avancée	Recommander un traitement avec un seul médicament potentiellement hépatotoxique; La rifampicine est préférée à l'isoniazide ; le Pyrazinamide ne doit pas être utilisé.
≥ 11	Très avancée	Recommander un schéma thérapeutique sans médicaments potentiellement hépatotoxiques; Peuvent être utilisés (streptomycine, éthambutol, fluoroquinolones, amikacine, kanamycine) et d'autres médicaments oraux de deuxième ligne pendant 18-24 mois.

Tableau 9 : Utilisation de médicaments antituberculeux dans les maladies chroniques du foie.⁴⁹

⁴⁹ A guide to Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease. Radha K. Dhiman, Vivek A. Saraswat, Harshal Rajekar, Chandrasekhar Reddy, and Yogesh K. Chawla. *J. clin. Exp. Hepatol.* **2012** ; 2(3): 260-270.

3.4.6 Patients pré-traités en échec : ⁴⁸

L'échec thérapeutique se définit comme la persistance de cultures positives après 4 mois de traitement antituberculeux ou la réapparition de cultures positives alors qu'elles s'étaient négativées.

Après 3 mois de traitement pour tuberculose à souche sensible, 95 % des patients ont des cultures négatives et ont une amélioration clinique significative.

Il existe différentes causes possibles d'échec thérapeutique : une observance imparfaite, problème de tolérance, présence d'effets indésirables, posologie inadaptée. Ces situations seront alors automatiquement réévaluées par une équipe spécialisée. Cependant, la principale cause d'échec thérapeutique est la résistance des bacilles aux antituberculeux. Un antibiogramme sera systématiquement refait sur une souche isolée après 3 mois de traitement.

Après avoir analysé les différentes causes possibles d'échec au traitement et en cas de suspicion de résistance aux antituberculeux, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement alors inefficace pour éviter le développement d'autres résistances.

Si le tableau clinique l'exige, on débute un traitement antituberculeux empirique en suivant les critères énoncés pour la prise en charge des tuberculoses multi-résistantes.

⁴⁸ « Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ? » B. Dautzenberg, M. Frechet-Jachym, J.-P. Maffre, E. Cardot, J.-P. Grignet, SPLF, *Rev. des Mal. Respi.* Vol 21, N° 3-c2- juin **2004** pp. 75-97.

3.5 Résistances aux antibiotiques :

La pharmacorésistance aux médicaments antituberculeux est un problème majeur de santé publique qui compromet les avancées en matière de lutte contre la tuberculose.

Les pharmacorésistances ne sont pas dues au hasard, elles apparaissent quand les antibiotiques sont mal utilisés chez des patients dont la tuberculose est sensible. Ce mésusage peut être la conséquence d'un certain nombre d'erreurs, comme l'administration de schémas thérapeutiques inadaptés par les professionnels de santé ou le fait qu'ils n'ont pas contrôlé l'observance du patient, souvent très mauvaise en raison de la durée particulièrement longue du traitement et des nombreux effets indésirables de celui-ci.

3.5.1 Mécanisme du développement de la résistance médicamenteuse :⁵⁰

La **multirésistance** apparaît lorsqu'une mycobactérie développe successivement deux mutations qui la rendent résistante à l'isoniazide et à la rifampicine. Un germe qui a subi une première mutation, par exemple à l'isoniazide (cas le plus courant), et qui est soumis à l'influence d'un traitement insuffisant (par exemple, administration d'isoniazide et de rifampicine) sera soumis à une monothérapie involontaire (dans ce cas, la rifampicine) qui favorisera l'émergence d'une nouvelle mutation conduisant au développement d'une multi-résistance (à savoir à l'isoniazide et la rifampicine).

Le phénomène peut se poursuivre par l'apparition successive de résistances contre d'autres antituberculeux (**phénomène « d'amplification »**).

Les patients peuvent être porteurs de mycobactéries résistantes d'emblée lors d'une première manifestation de tuberculose (**résistance primaire**) ou héberger des mycobactéries qui étaient initialement sensibles et qui sont devenues résistantes en cours de traitement ou entre un premier et un second traitement (**résistance secondaire ou acquise**). Les premiers

⁵⁰ Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. J.A. Caminero. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* **2008** ; 12 : 869-877.

ont acquis les mycobactéries par contamination à partir d'un patient atteint de tuberculose multi-résistante, les seconds sont probablement porteurs de germes qui ont subi une mutation en cours de traitement.

Il en résulte que la multi-résistance peut se développer même chez un patient bénéficiant d'un traitement antituberculeux standard, si la sensibilité initiale du germe est méconnue et/ou si le risque de résistance primaire envers l'un des médicaments de base, est élevée.

3.5.2 Diagnostic de la tuberculose multi-résistante : ⁵¹

La détection de la résistance médicamenteuse peut s'effectuer par des **méthodes bactériologiques** traditionnelles telles que les tests de sensibilité *in vitro* à partir de cultures en milieu solide ou liquide (tests phénotypiques) ou par des **méthodes moléculaires** qui mettent en évidence les mutations génétiques associées aux différents types de résistance, par exemple *kat G* et *inh A* pour la résistance à l'isoniazide et *rpo B* pour la résistance à la rifampicine (tests génotypiques). Les méthodes génotypiques reposant sur l'amplification de séquences génétiques, ne nécessitent pas la croissance des mycobactéries (contrairement aux méthodes bactériologiques), ainsi en théorie, les résultats sont attendus en quelques heures. Elles ont une fiabilité comparable à celle des méthodes traditionnelles et offrent donc un avantage considérable par rapport à ces dernières, mais leur coût et leur complexité technique représente un obstacle à leur diffusion large, précisément dans les régions où la multi-résistance est la plus répandue.

L'OMS insiste, dans la dernière révision de ses recommandations, sur la nécessité de pratiquer une recherche de la sensibilité des germes dans tous les cas où une multi-résistance est probable, par exemple en cas d'échec d'un traitement standard bien supervisé, de rechute après deux cures de traitement, dans les cas chroniques, les contacts documentés avec un cas

⁵¹ Multidrug resistant tuberculosis – its extent, hazard and possible solutions, J.-P. Zellweger, *Rev. des Mal. Respi.* **2011**, 28, 1025-1033.

de tuberculose multi-résistante, ou chez ceux qui ont été contaminés dans un pays ou un milieu où la multi-résistance est fréquente.

3.5.3 Formes cliniques de la tuberculose multi-résistante :

La tuberculose multi-résistante se présente cliniquement comme la tuberculose à germe sensible. Cependant, du fait que les formes multi-résistantes réagissent plus lentement au traitement, la présentation clinique et radiologique peut être plus sévère et l'évolution peut être plus lente que dans les formes sensibles. D'autre part, une large proportion des tuberculoses multi-résistantes s'observe chez des malades qui ont subi un échec thérapeutique ou une rechute, donc a priori chez ceux dont la tuberculose n'a pas totalement guéri lors d'un premier traitement et qui sont donc porteurs de formes étendues.

3.5.4 Traitement de la tuberculose multi-résistante :⁵²

Les choix des antibiotiques antituberculeux tiennent compte des données disponibles sur leur activité microbiologique vis-à-vis de *M. tuberculosis*, de leurs propriétés pharmacologiques, de leurs données d'efficacité et de tolérance dans la tuberculose. Ce choix dépend aussi des stratégies d'utilisation de combinaisons de traitements basées sur les conduites à tenir (et notamment des recommandations de l'OMS). Enfin, la prise en charge sera fonction de l'accessibilité et de la mise à disposition du médicament (statut réglementaire).

⁵² Tuberculose à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge, Haut Conseil de la Santé Publique, **2014**, consulté sur www.hcsp.fr, le 1^{er} septembre 2016.

3.5.4.1 Les antituberculeux de 1^{ère} ligne :

On utilise chaque fois que possible les antituberculeux de première ligne encore actifs : éthambutol et pyrazinamide. Ce dernier est alors généralement utilisé pendant toute la durée du traitement. Dans certains cas très particuliers, l'isoniazide ou les Rifamycines (rifampicine, rifabutine) peuvent être considérés comme ayant encore une certaine activité, malgré la présence de mécanisme de résistance conférant une résistance de bas niveau. Ils sont donc parfois proposés en complément, lorsqu'il y a trop peu d'antituberculeux encore actifs.

3.5.4.2 Les antituberculeux de deuxième ligne :

- ❖ Les **fluoroquinolones** ont un rôle essentiel dans le traitement des tuberculoses multi-résistantes. Compte tenu des données disponibles, le choix se porte sur la moxifloxacine (la lévofloxacine étant utilisée en cas de contre-indication à la moxifloxacine, et alors à forte dose (750 mg/j)). La ciprofloxacine ne doit pas être utilisée en raison de sa faible activité.
- ❖ Les **aminosides et apparentés** sont efficaces et sont utilisés en priorité malgré leur toxicité et le fait qu'ils ne puissent être administrés que par voie IM ou IV. Les dosages sanguins sont nécessaires pour limiter cette toxicité. Il n'y a pas de supériorité d'activité entre la kanamycine, l'amikacine et la capréomycine en cas de sensibilité à ces trois molécules. En cas de tuberculose multi-résistante sensible aux fluoroquinolones, l'administration de l'aminoside pourra être interrompue 3 mois après la négativation des cultures. Par contre, en cas de résistance aux fluoroquinolones, l'administration de l'aminoside doit être prolongée pendant 6 mois à 1 an après la négativation des cultures. Compte tenu de la longueur du traitement dans ce dernier cas, on peut envisager une administration 3 fois par semaine en fonction de l'évolution et de la toxicité.

- ❖ Parmi les antituberculeux bactériostatiques oraux de seconde ligne, l'**éthionamide** aurait une meilleure efficacité que la **cyclosérine**, elle-même supérieure à l'**acide para-aminosalicylique (PAS)**.
- ❖ La **bédaquiline** (molécule qui fait l'objet du chapitre 4) et le **délamanide** sont de nouveaux antituberculeux. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a octroyé une AMM à ces spécialités en 2014 dans les indications de TB MDR-XDR. Leur utilisation doit être réservée aux tuberculoses XDR, à certaines formes pré-XDR ou à des tuberculoses MDR en cas d'intolérance majeure aux anti-tuberculeux cités précédemment.

Les recommandations de l'OMS préconise un **traitement d'attaque**, d'une durée de **8 mois**, comportant **au moins quatre antituberculeux** dont l'efficacité est certaine, poursuivi par un **traitement d'entretien** pour une durée totale d'**au moins 18 mois**.

Le schéma thérapeutique initial comporte si possible le pyrazinamide, une fluoroquinolone, un aminoside, l'éthionamide, la cyclosérine, ou le PAS si la cyclosérine ne peut être utilisée. On y ajoute au moins un autre antibiotique pour espérer que quatre ou cinq des antibiotiques composant le traitement soient actifs.

3.5.5 Contrôle et prévention de la tuberculose multi-résistante :

La surveillance de la tuberculose s'appuie principalement sur la déclaration obligatoire.

Le contrôle de la tuberculose multi-résistante peut s'effectuer à deux niveaux :

- Un **contrôle individuel** par le traitement approprié des patients atteints,
- Un **contrôle général** par la prévention des erreurs qui aboutissent à la création de souches multi-résistantes.

Ce dernier niveau de contrôle est le seul qui offre à long terme une perspective de réduction de la tuberculose multi-résistante dans une population. Il implique la possibilité d'un dépistage rapide des cas résistants (pour éviter la mise en route d'un traitement inapproprié), et une augmentation du taux de guérison des cas (pour éviter les échecs et les rechutes). Il s'agit donc en pratique de prévenir les « phénomènes d'amplification », à l'origine de la transformation de souches sensibles en souches résistantes.

3.6 Conclusion :

Le constat est indéniable, la lutte contre la tuberculose a fait d'importants progrès ces dernières décennies. En effet, environ 43 millions de vies ont été sauvées depuis l'an 2000. L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques antituberculeux a été rapportée dès leurs premières utilisations. On pensait ce problème contrôlable *via* l'utilisation de thérapies combinées. Cependant la polychimiothérapie antituberculeuse actuelle est très longue, contraignante et accompagnée de très nombreux effets indésirables : hépatotoxicité, neuropathie périphérique, troubles psychiques, trouble de la vision, arthralgie, troubles digestifs, crise de goutte...

De ce fait, le manque d'observance, engendré donc par la longueur du traitement et les nombreux effets indésirables associés, est à l'origine de l'émergence de résistances acquises.

Depuis une quinzaine d'année, de nouvelles formes de tuberculose résistantes aux médicaments (MDR, XDR et TDR) forcent la communauté internationale à s'intéresser à l'une des premières causes de mortalité dans les pays en voie de développement.

Ainsi, en 2014, près de 480 000 personnes ont développé une tuberculose multi-résistante. Globalement, il y a 3,3% de nouveaux cas de tuberculose MDR dans le monde en 2014 et 20% des patients traités ont développé une multi-résistance aux médicaments. En moyenne, on estime que 9,7% des patients avec une MDR-TB ont développé une XDR-TB.

Les traitements actuels, de première et deuxième ligne, manquent d'efficacité sur les souches les plus résistantes, il apparaît donc comme une nécessité de recourir à de nouvelles molécules innovantes. Parmi celles-ci, on distingue des molécules inspirées de structure déjà existantes sur le marché (« me too ») et de molécules totalement novatrices (« nouvelles entités chimiques »). Ces dernières représentent l'avenir thérapeutique ; avec une structure et un mécanisme d'action différents, elles contournent les résistances acquises.

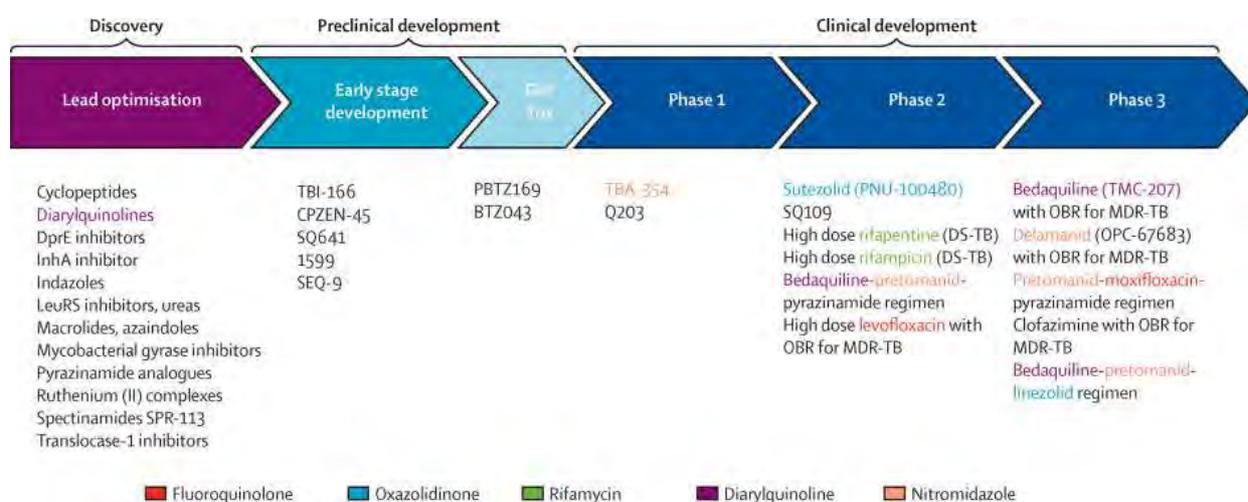


Figure 15 : Projets de recherche et développement de nouveaux médicaments antituberculeux en 2017 (Pipeline mondial).⁵³

La bédaquiline, molécule étudiée dans le chapitre 4, est actuellement en phase III de développement clinique. Les résultats de ces études ne sont pas encore connus.

Ces dernières années, une dizaine de candidats, provenant de 5 classes chimiques différentes (fluoroquinolone, oxazolidinone, rifamycine, diarylquinoléine et nitro-midazole), est entrée en phase de développement clinique. Seule 3 d'entre elles n'ont pas encore donné de composés

⁵³ Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. R.S. Wallis, M. Maeurer, P. Mwaba ; J. Chakaya, R. Rustomjee, G. Migliori, B. Marais, M. Schito, G. Churchyard, S. Swaminathan, M. Hoelscher, A. Zumla. *Lancet Infectious Diseases*, **2016**, Vol 16, p 34-46.

utilisés dans le traitement de la TB. L'approche médicament-cible a souvent été infructueuse et décevante dans le domaine de la découverte d'agents anti-infectieux menant ainsi les chercheurs à revoir le criblage de composés synthétiques ou de produits naturels comme moyen de génération de nouvelles molécules avec des cibles inédites. La valeur de cette approche a été magnifiquement illustrée par la découverte et le développement de 3 nouvelles entités aux mécanismes d'action novateurs : la bédaquiline, le delamanide et la pretomanide. Parmi ces molécules, deux d'entre elle, la bédaquiline et le délamanide, ont obtenu récemment une AMM accélérée sur la base de plusieurs études de phase II pour le traitement de la tuberculose MDR (respectivement en 2012 et 2014).

4 La Bédaquiline :

4.1 Historique et découverte de la molécule :

La Bédaquiline est une nouvelle molécule de la famille des diarylquinoléines constituant le principe actif d'un médicament antituberculeux présentant un nouveau mécanisme d'action, nommé **SIRTURO®**. Celui-ci est commercialisé par la compagnie pharmaceutique Janssen Pharmaceutica, filiale du groupe américain Johnson & Johnson, dont le siège est situé dans la commune belge de Beerse, en région flamande.

La bédaquiline a été découverte après le criblage de plus de 70 000 composés ayant une activité sur *Mycobacterium smegmatis* (mycobactérie non pathogène pour l'Homme, et donc couramment utilisé en laboratoire). Chez l'Homme, plusieurs essais cliniques ont montré que cette molécule était active sur la tuberculose MDR et XDR.

La découverte de la Bédaquiline (ancien R207910 et TMC207) et de son mécanisme d'action ont été annoncés dans un article publié dans *Science* par une équipe de scientifiques franco-belge en **2005**.⁵⁴

En juin 2014, le prix de l'Inventeur européen dans la catégorie Industrie a été décerné à **Jérôme Guillemont** (France) et **Koen Andries** (Belgique) ainsi que leurs équipes pour la découverte de la bédaquiline qui a permis de « *réduire de façon significative la durée des traitements contre la tuberculose et à parvenir à une guérison complète, même pour les formes multirésistantes* », a souligné l'Office Européen des Brevets lors de la remise des prix à Berlin.

Microbiologiste, détenteur d'un doctorat en médecine vétérinaire, Koen Andries commence sa carrière dans la recherche sur les viroses animales. En 2001, un rapport de l'Organisation

⁵⁴ R207910, a diarylquinoline active on ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. K. Andries, P. Verhasselt, J. Guillemont, HWH. Göhlmann, JM. Neefs, H. Winkler, JV. Gestel, P. Timmerman, M. Zhu, E. Lee, P. Williams, D. DE Chaffoy, E. Huitric, S. Hoffner, E. Cambau, C. Truffot-Pernot, N. Lounis, and V. Jarlier. **2005**. *Science*, 307:223-227.

Mondiale de la Santé faisant état de la progression inexorable et de plus en plus imprévisible de la tuberculose l'incite à se recentrer sur la médecine humaine. Associé au chimiste français Jérôme Guillemont, ils se mettent alors à la recherche d'un traitement contre la tuberculose.

Docteur en chimie, diplômé de l'Université de Rouen, Jérôme Guillemont est le directeur d'une équipe de recherche en chimie médicinale anti-infectieuse, basée au centre de recherche du laboratoire Janssen, à Val-de-Reuil. C'est dans la chimiothèque de ce centre de recherche que sera intégrée la bédaquiline.⁵⁵



Photo 1 : Koen Andries et Jérôme Guillemont.

4.1.1 La substance active :

La Bédaquiline est chimiquement désignée comme le (1R, 2S) -1- (6-bromo-2-méthoxyquinoléin-3-yl)-4-(diméthylamino)-2-(naphtalén-1-yl)-1-phénylbutan-2-ol.

Sa formule brute est $C_{32}H_{31}BrN_2O_2$ et sa masse molaire est de **555,51 g/mol** (soit une masse molaire de 671,58 g/mol pour le fumarate de bédaquiline contenu dans SIRTURO®).

⁵⁵ European Patent Office, consulté sur www.epo.org le 4 octobre 2016

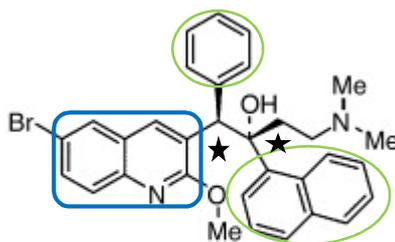


Figure 16 : Structure de la Bédacquiline.⁵⁶

La Bédacquiline est donc une **diarylquinoléine** et contient deux carbones asymétriques, C-1 (R) et C-2 (S). L'hétérocycle central (quinoléine) est fonctionnalisé par une chaîne latérale (en 3) responsable de l'activité antimycobactérienne. Cette chaîne aminée avec une fonction alcool tertiaire possède deux substituants aromatiques et est caractérisée par la présence de deux centres stéréogènes adjacents. L'isomère de configuration R,S est celui utilisé en thérapeutique. Le log P (7,74) est positif et très élevé, ce qui reflète le caractère lipophile de la molécule et donc un risque de bioaccumulation important dans l'organisme.⁵⁷

4.1.2 Synthèse organique :⁵⁸

La vue de synthèse de la bédacquiline, présentée en **Figure 17** (rétro-synthèse), conduit à un mélange de 4 stéréoisomères.

La dernière étape de la synthèse de la bédacquiline est une étape de convergence entre un synthon A et un synthon B, en présence de butyllithium.

⁵⁶ Medication Guide, U.S. Food and Drug Administration, December **2012**, Ref ID: 3237647.

⁵⁷ Un nouvel antibiotique pour le traitement de la tuberculose. N. Lounis, J. Guillemont, N. Veziris, A. Koul, V. Jarlier, K. Andries. R207910 (TMC207). *Méd. Mal. Infect.* **2010** ; 40(7):383-90.

⁵⁸ Patent Application Publication, US 20050148581A1. J. Van Gestel, J. Guillemont, M. Venet, H. Poinet, L. Decrane. Jul. 7, **2005**.

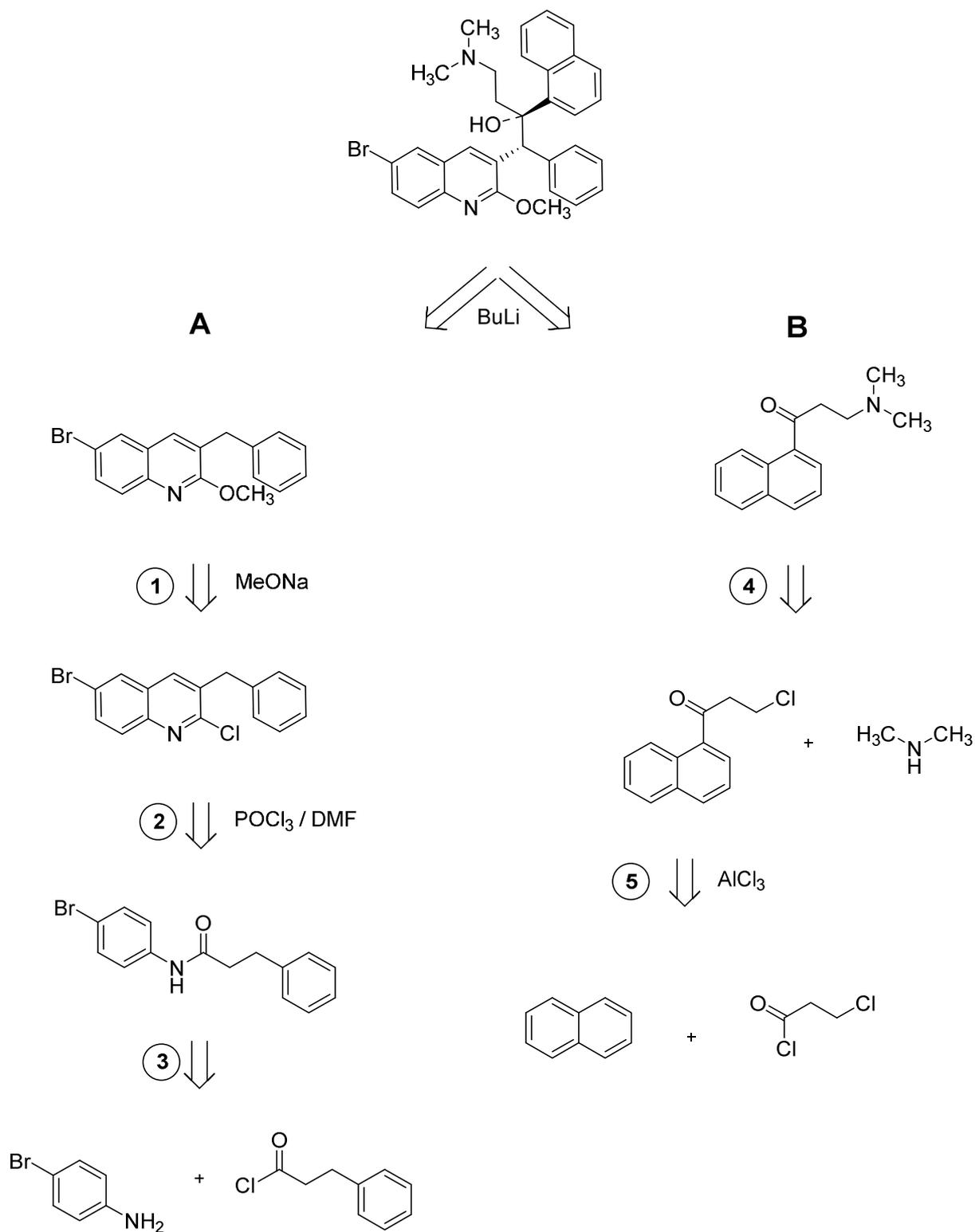


Figure 17 : Rétro-synthèse de la bédaciline.

L'étape 1 est une substitution nucléophile aromatique, dont le nucléofuge est un ion chlorure et le nucléophile est le méthylate de sodium. L'étape 2 permet la formation du cycle quinoléine suite à l'action de l'oxychlorure de Phosphore. L'étape 3 est une *N*-acylation entre une aniline et un chlorure d'acide. Dans l'étape notée 4 (synthèse du synthon B), la diméthylamine (nucléophile) réagit sur un chlorure d'alkyle par substitution nucléophile (SN2). Enfin, l'étape 5 du schéma est une substitution électrophile sur un cycle aromatique ; un acide de Lewis (AlCl₃) réagit avec un chlorure d'acide, ce qui génère un ion acylium venant acyler le naphthalène.

4.1.3 Forme pharmaceutique :

SIRTURO® est disponible sous forme de comprimés de fumarate (sel) de Bédacuiline de 120,89 mg équivalent à 100 mg de Bédacuiline. L'ajout du sel contribue à une meilleure absorption du principe actif (en le rendant plus hydrophile), notamment par voie orale.

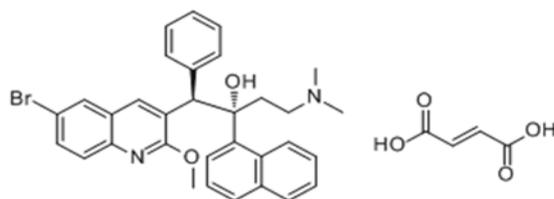


Figure 18 : Structure du fumarate.

Les comprimés sont non pelliculés, blancs à presque blancs, biconvexes, ronds, de 11 mm de diamètre, portant l'inscription "T" au dessus d'un "207" sur une face et d'un "100" sur l'autre face.



Photo 2 : Comprimés de 100 mg de bédacuiline.

Les **excipients** utilisés sont :

- **Lactose monohydraté** (145mg) : C'est un **excipient à effet notoire**. Il est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou du syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en lactase.
- Amidon de maïs
- Hypromellose
- Polysorbate 20
- Cellulose microcristalline
- Croscarmellose sodique
- Silice colloïdale anhydre
- Stéarate de magnésium

4.2 Mécanisme d'action :

La Bédaquiline **inhibe de façon sélective l'ATP (adénosine 5'-triphosphate) synthase mycobactérienne**, une enzyme essentielle à la production d'énergie chez *Mycobacterium tuberculosis*. La Bédaquiline est le premier médicament sur le marché à cibler l'ATP synthase mycobactérienne. La production d'ATP par l'enzyme ATP synthase est cruciale pour la survie des cellules à la fois pour les cellules procaryotes et eucaryotes. L'ATP synthase mitochondriale humaine affiche une affinité 20000 fois plus faible pour la bédaquiline que l'ATP synthase mycobactérienne, ce qui explique l'absence de toxicité de la molécule liée à la synthèse d'ATP dans les cellules de mammifères.⁵⁹ L'inhibition de l'ATP synthase entraîne des effets bactéricides tant sur les bacilles tuberculeux en répllication que sur les bacilles dormants.

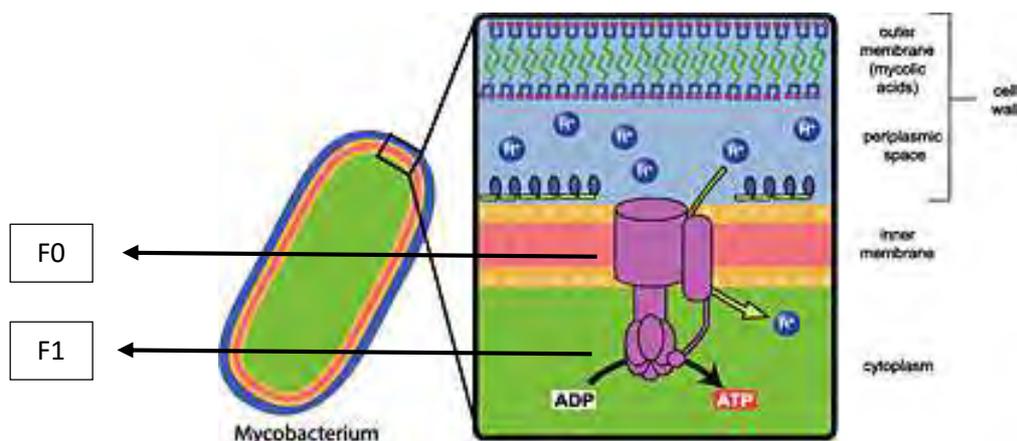


Figure 19 : Production d'ATP par l'ATP synthase mycobactérienne.⁶⁰

⁵⁹ Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. A.C. Haagsma, R. Abdillahi-Ibrahim, M.J. Wagner, K. Krab, K. Vergauwen, J. Guillemont, K. Andries, H. Lill, A. Koul, and D. Bald. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**; 53: p. 1290-1292.

⁶⁰ ATP synthase in mycobacteria: special features and implications for a function as drug target. P. Lu, H. Lill, D. Bald. *Biochim. Biophys. Acta.* **2014**; 1837: 1208–18.

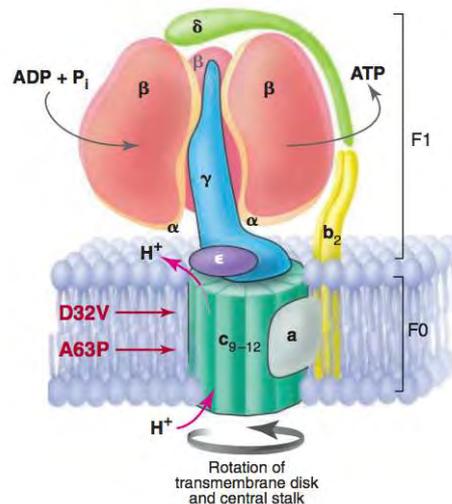


Figure 20 : Mécanisme d'action de la Bédacuiline.⁶¹

L'ATP synthase se compose d'un domaine transmembranaire (F0) et d'un domaine cytoplasmique (F1).

Le domaine F1, hydrophile, (qui fait saillie dans le stroma) comprend 5 polypeptides (sous-unités α , β , δ , γ , ϵ). La sous-unité γ forme une tige à l'intérieur de l'anneau (hexamère) constitué par les sous-unités α et β du domaine F1.

Le domaine F0 est un complexe protéique intégré à la membrane. Ce domaine est formé de sous-unité c (très hydrophobe) ; de la sous-unité a, formant 2 demi-canaux à protons permettant le passage des protons entre les deux faces de la membrane à l'intérieur de la bicouche ; et de 2 sous-unités bb' qui incluent une partie transmembranaire et un domaine très polaire, qui s'étend à l'extérieur de la membrane et établissent une liaison avec la partie F1 de l'enzyme *via* la sous unité δ (**Figure 20**).

Le flux de protons qui passe à travers le domaine F0 conduit à une rotation des sous-unités c et γ du domaine F1. Cette rotation entraîne la synthèse d'ATP de l'hexamère d' $\alpha\beta\delta$ (**Figure 19**). En effet, l'ATP synthase facilite le passage de protons de l'espace périplasmique au cytoplasme. Ce flux de protons entraîne des changements conformationnels qui catalysent la

⁶¹ Bédacuiline. Centre for Human Drug Research, Leiden, the Netherlands and 2 Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands. S. C. Goulooze, A. F. Cohen, R. Rissmann. *Br. J. of Clin. Pharmacol.* **2015** ; 182/182–184/80:2

production d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique. Ce processus est essentiel à la survie des cellules.

Le site de liaison principal de la bédaquiline est situé entre les sous-unités a et c du domaine FO, à proximité du résidu d'acide aminé Glu61. En effet, il a été démontré que la mutation dans le gène *atpE* codant pour la sous-unité c de l'ATP synthase mycobactérienne confère une résistance à la bédaquiline, ce qui suggère que celle-ci se lie de façon cruciale à cette cible.

Lors de la liaison sur le site, la Bédaquiline inhibe la synthèse d'ATP en bloquant le flux de protons et donc les changements conformationnels ultérieurs. Cela provoque la mort cellulaire à la fois des mycobactéries en répliation et quiescentes, ce qui fait de la bédaquiline un antibiotique bactéricide.

Ce nouveau composé antituberculeux a été recherché en sélectionnant des prototypes issus de différentes séries chimiques.

Une optimisation chimique du composé principal a conduit à la découverte d'une diarylquinoléine ayant une forte activité *in vitro* contre plusieurs Mycobactéries, y compris *M. tuberculosis*.

Le pouvoir inhibiteur de la bédaquiline a initialement été testé sur des cycles de croissance de *Mycobacterium smegmatis*, mycobactérie classiquement utilisée en laboratoire pour le criblage car non pathogène pour l'Homme.

4.3 Essais pré-cliniques :

4.3.1 Etudes *in vitro* :⁵⁴

➤ **Efficacité de la bédaquiline :**

Au moment des premières études, une vingtaine de molécules des séries de diarylquinoléines avaient une concentration minimale inhibitrice (CMI) *in vitro* en dessous de 0,5 µg/mL contre *M. tuberculosis* H37Rv (souche standard, sensible à toutes les molécules). La CMI représente la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne.

La bédaquiline présente une activité contre *M. tuberculosis* avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) comprise entre $\leq 0,003$ et 0,12 µg/mL aussi bien pour les souches sensibles que pour les souches résistantes (souches multi-résistantes comprenant les souches pré-ultrarésistantes et les souches ultrarésistantes), contre 0,500 µg/mL pour la Rifampicine et 0,120 µg/mL pour l'Isoniazide (**Tableau 9**).

Masses molaires des molécules en g/mol	CMI en µg/mL	CMI en mol/L
Bédaquiline : 555,51 g/mol	0,003 à 0,120	$5,4 \cdot 10^{-9}$ à $2,2 \cdot 10^{-7}$
Rifampicine : 822,94 g/mol	0,500	$6,1 \cdot 10^{-7}$
Isoniazide : 137,139 g/mol	0,120	$8,7 \cdot 10^{-7}$

Tableau 10 : Comparaison des CMI contre *M. tuberculosis* entre différentes molécules.

⁵⁴ R207910, a diarylquinoline active on ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. K. Andries, P. Verhasselt, J. Guillemont, HWH. Göhlmann, JM. Neefs, H. Winkler, JV. Gestel, P. Timmerman, M. Zhu, E. Lee, P. Williams, D. DE Chaffoy, E. Huitric, S. Hoffner, E. Cambau, C. Truffot-Pernot, N. Lounis, and V. Jarlier. **2005**. *Science*, 307:223-227.

D'après les résultats exposés au **tableau 11**, la CMI de la bédaquiline est plus faible ou presque équivalente à celles de la Rifampicine et de l'Isoniazide. On peut en conclure que la bédaquiline est plus efficace que ces deux autres antibiotiques contre *M. tuberculosis*.

La bédaquiline a démontré une efficacité similaire *in vitro* contre les isolats de *M. tuberculosis* résistants aux agents suivant : Isoniazide, Rifampicine, Streptomycine, Ethambutol, Pyrazinamide et Moxifloxacine.

Espèces de Mycobactéries	Nombre de souches	Intervalles de CMI pour l'ensemble des souches (µg/mL)	Médiane des CMI (µg/mL)
<i>M. tuberculosis</i> , H37Rv	1	-	0,030
<i>M. tuberculosis</i> , isolats cliniques totalement sensibles	6	0,030-0,120	0,060
<i>M. tuberculosis</i> résistant à l'Isoniazide	7	0,003-0,060	0,010
<i>M. tuberculosis</i> résistant à la Rifampicine	1	-	0,030
<i>M. tuberculosis</i> résistant à l'Isoniazide et à la Rifampicine	2	0,030-0,030	0,030
<i>M. tuberculosis</i> résistant à l'Isoniazide et à la Streptomycine	1	-	0,010
<i>M. tuberculosis</i> résistant à l'Ethambutol	1	-	0,010
<i>M. tuberculosis</i> résistant au Pirazinamide	1	-	0,030
<i>M. tuberculosis</i> résistant au fluoroquinolone	2	0,060-0,120	0,090
<i>M. bovis</i>	1	-	0,003

<i>M. avium</i> / <i>M. intracellulaire</i>	7	0,007-0,010	0,010
<i>M. kansasii</i>	1	-	0,003
<i>M. marinum</i>	1	-	0,003
<i>M. fortuitum</i>	5	0,007-0,010	0,010
<i>M. abscessus</i>	1	-	0,250
<i>M. smegmatis</i>	7	0,003-0,010	0,007
<i>M. ulcerans</i>	1	-	0,500

Tableau 11 : Concentrations minimales inhibitrices R207910 qui inhibent 99% de la croissance des différentes espèces de Mycobactérie.

L'absence de résistance croisée avec les agents antituberculeux usuels suggère que la bédaquiline conserve l'activité contre les souches tuberculeuses multi-résistantes (MDR).

Effectivement, en utilisant le système de culture BACTEC, il a été observé une inhibition de la croissance bactérienne quand les souches MDR-TB sont exposées à des concentrations fixes de bédaquiline.

Tous les 30 isolats de MDR-TB testés ont été sensibles à la bédaquiline (la CMI était de 0,100 µg/mL) ; parmi eux, 17 (57%) ont été sensibles à la bédaquiline (la CMI était de 0,010 µg/mL). En utilisant la même méthode, il a été observé une sensibilité similaire parmi les 10 souches totalement sensibles aux antibiotiques.

Modèle de résistance	Nombre total de souches	Nombre de souches inhibées par 0,100 µg/ml de bédaquiline	Nombre de souches inhibées par 0,010 µg/ml de bédaquiline
<i>M. tuberculosis</i> , isolats totalement sensibles	10	10	1 (10%)
<i>M. tuberculosis</i> , isolats résistants	40	40	22 (55%)
MDR <i>M. tuberculosis</i> (résistant au moins à l'isoniazide et la Rifampicine)	30	30	17 (57%)

<i>M. tuberculosis</i> résistant à l'isoniazide, la rifampicine, la streptomycine et l'ethambutol	13	13	8 (62%)
<i>M. tuberculosis</i> résistant à l'isoniazide	38	38	20 (53%)
<i>M. tuberculosis</i> résistant à la rifampicine	30	30	17 (57%)
<i>M. tuberculosis</i> résistant à la streptomycine	25	25	15 (60%)
<i>M. tuberculosis</i> résistant à l'ethambutol	20	20	12 (60%)

Tableau 12 : Sensibilité des *M. tuberculosis* pharmaco-résistantes à deux concentrations de R207910, mesuré par le système radiométrique BACTEC.

De basses CMI ont été retrouvées pour les autres espèces de mycobactéries (**Tableau 11**), aussi bien pour *M. bovis*, *M. kansasii* et *M. ulcerans* que pour des espèces naturellement résistantes à beaucoup d'autres agents antituberculeux telles que *M. avium* complex (MAC), *M. abscessus*, *M. fortuitum* et *M. marinum*.

➤ **Activité spécifique :**

L'activité de la bédaquiline semble être spécifique vis-à-vis de *Mycobacterium*. En effet, les concentrations minimales inhibitrices sont plus hautes pour *Corynebacterium* et *Helicobacter pylori* (autour de 4,0 µg/mL pour ces deux microorganismes), ainsi que pour les organismes Gram-positifs comme *Nocardia*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ou Gram-négatifs comme *Escherichia coli* et *Haemophilus influenzae*.

L'exposition de *M. tuberculosis* en phase logarithmique de croissance à des concentrations de bédaquiline de 10 fois la concentration minimale inhibitrice, conduit à une réduction de la

charge bactérienne de 3 unités de log après 12 jours. Ce qui prouve que bédaquiline a une **activité bactéricide *in vitro***.

4.3.2 Etudes *in vivo* sur l'animal :

4.3.2.1 *Efficacité contre M. tuberculosis* : ⁵⁴

Une dose unique de bédaquiline (50 mg/kg) administrée par voie orale dans un modèle murin infecté par *M. tuberculosis*, a entraîné un effet bactériostatique avec une diminution de 0,5 unité logarithmique de la charge bactérienne dans les poumons (Unité Formant Colonie ou CFU pour Colony Forming Unit). Cet effet a duré 8 jours et était similaire à l'effet de la Rifapentine (10 mg/kg). Par contre, à 100 mg/kg, une dose unique de bédaquiline a eu un effet bactéricide avec une diminution jusqu'à 2,5 unités logarithmique de la charge bactérienne dans les poumons. Cet effet a duré 8 jours, après quoi la croissance bactérienne a repris à un taux similaire à celui observé dans les témoins. L'effet étendu d'une dose unique est un élément supplémentaire en faveur d'une administration moins fréquente.

Dans les études sur souris utilisant un traitement oral de bédaquiline (commencé un jour après inoculation) de 5 jours par semaine pendant 4 semaines, la dose minimale de bédaquiline qui réduit la mortalité de façon significative était de 1,5 mg/kg et la dose efficace minimale empêchant des lésions pulmonaires importantes était de 6,5 mg/kg. Chez des souris recevant des doses de 12,5 mg/kg, la charge bactérienne par organe a été réduite de 5 à 2 unités logarithmiques. Ainsi, la dose bactéricide minimale était très proche de la dose efficace minimale. A 25 mg/kg, l'activité de bédaquiline était significativement meilleure qu'à 12,5 mg/kg.

⁵⁴ R207910, a diarylquinoline active on ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. K. Andries, P. Verhasselt, J. Guillemont, HWH. Göhlmann, JM. Neefs, H. Winkler, JV. Gestel, P. Timmerman, M. Zhu, E. Lee, P. Williams, D. DE Chaffoy, E. Huitric, S. Hoffner, E. Cambau, C. Truffot-Pernot, N. Lounis, and V. Jarlier. **2005**. *Science*, 307:223-227.

A 12,5 et 25 mg/kg, la bédaquiline est significativement plus active que l'isoniazide (25 mg/kg), une molécule connue pour avoir un puissant et rapide effet bactéricide. De plus, une dose de bédaquiline de 12,5 mg/kg administrée une fois par semaine est presque aussi efficace qu'une dose de 6,5 mg/kg administrée cinq fois par semaine. C'est probablement une des conséquences de la longue demi-vie de la bédaquiline.

Dans l'infection établie (traitement commençant 12 à 14 jours après l'inoculation lorsque la charge bactérienne est de 5,94 unités logarithmiques), la bédaquiline en monothérapie est au moins aussi active que la triple combinaison Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide et plus active que la Rifampicine seule. Cependant, du fait du risque probable concernant le développement de la résistance empêcherait l'utilisation clinique de bédaquiline en monothérapie. Après ajout à la trithérapie Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide, la bédaquiline a permis une diminution plus importante de la charge bactérienne dans les poumons (par rapport au régime standard de traitement Rifampicine + Isoniazide + Pyrazinamide) de 2 unités logarithmiques après 1 mois de traitement et d'une autre unité logarithmique après 2 mois de thérapie.

4.3.2.2 Pharmacocinétique :⁶²

Les propriétés pharmacocinétiques de la bédaquiline et de son principal métabolite circulant, le *N*-desméthyl-bédaquiline, ont été explorées chez un modèle murin inoculé par la souche H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*. Pour évaluer l'activité du métabolite *in vivo* et sa contribution dans le modèle murin de tuberculose après administration de bédaquiline, le *N*-desméthyl-bédaquiline a du être directement administré à des souris infectées par *M. tuberculosis*.

Deux études pharmacocinétiques différentes ont été réalisées chez la souris :

⁶² Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its *N*-Desmethyl Metabolite in a Murine Model Tuberculosis. M-C. Rouan, N. Lounis, T. Gevers, L. Dillen, R. Gilissen, A. Raoof, K. Andries. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012** ; 56(3): 1444-1451

- Une étude « dose-réponse » avec une administration orale (5 jours par semaine) pendant 4 semaines de doses différentes de bédaquiline ou de *N*-desméthyl-bédaquiline. Le traitement est commencé le jour suivant l'infection intraveineuse avec *M. tuberculosis* (infection non établie).
- Une étude de « fractionnement » avec une administration orale (fréquences différentes) pendant 6 semaines de différentes doses hebdomadaires de bédaquiline. Le traitement est commencé 2 semaines après l'infection. Avec ce dernier mode d'infection, l'infection tuberculeuse est déjà établie au début du traitement et la charge bactérienne dans la rate et les poumons est généralement similaire à celle observée dans la tuberculose pulmonaire humaine.

➤ **Administration :**

La mesure de la concentration de médicament dans l'organisme au cours du temps permettra d'obtenir la concentration maximale observée (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC).

Après une administration orale simple ou multiple chez une souris mâle Swiss SPF, la bédaquiline est rapidement absorbée ; en effet, après une dose unique de 6,25 mg/kg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est de 0,40 à 0,54 µg/mL en 1h ; après une dose unique de 25 mg/kg, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) atteint 1,1 à 1,3 µg/mL en 2 h à 4 h. Lors d'une administration orale répétée, les concentrations plasmatiques maximales de *N*-desméthyl-bédaquiline sont légèrement inférieures à celles de la bédaquiline et l'exposition globale au *N*-desméthyl-bédaquiline en termes d'ASC est environ 3 fois plus élevée. Pour la bédaquiline, l'aire sous la courbe est de 5,0 à 5,9 µg.h/mL après une dose unique de 6,25 mg/kg et entre 18,5 et 19,4 µg.h/mL après une dose de 25 mg/kg.

Après administration de *N*-desméthyl-bédaquiline, l'activité bactéricide était dépendante de la dose, avec une réduction jusqu'à 4 log₁₀ de la charge bacillaire pour une dose de 64 mg/kg administrée 5 jours par semaine pendant 4 semaines, par rapport à la charge bacillaire au début du traitement. La réduction de la charge bacillaire, après une augmentation dose-proportionnelle de l'exposition de 8 à 64 mg/kg, était fortement corrélée à la C_{max}, à l'ASC_{168h} et à la C_{min} de la *N*-desméthyl-bédaquiline. Ceci indique que les concentrations plasmatiques

de *N*-desméthyl-bédaquiline sont un bon indicateur d'activité bactéricide dans la gamme de dose étudiée, malgré une distribution étendue de *N*-desméthyl-bédaquiline à des organes tels que le poumon et la rate. Après administration de bédaquiline à 50 mg/kg, 5 jours par semaine pendant 1 mois, la contribution de bédaquiline à l'activité bactéricide globale a été estimée à 40%. En supposant que TMC207 et son métabolite ont des effets additifs comme observé *in vitro*.

Dans l'étude de « fractionnement » des doses, l'activité bactéricide de la bédaquiline a augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose administrée (de 15 à 60 mg/kg) et n'a pas été influencée par la fréquence d'administration. Ainsi, la bédaquiline montre une activité bactéricide dépendante de la concentration dans ce modèle.

➤ **Distribution :**

La bédaquiline a une distribution tissulaire importante, incluant les poumons et la rate. La demi-vie plasmatique varie entre 43,7 et 64 h ; la demi-vie tissulaire varie entre 28,1 et 92 h.

La bédaquiline et le *N*-desméthyl-bédaquiline sont tous deux des composés cationiques amphiphiles. Les deux composés subissent une importante distribution malgré une très forte liaison aux protéines plasmatiques, probablement en raison d'une plus grande affinité pour les tissus.⁶³

Le métabolite possède un plus fort potentiel de liaison aux phospholipides des membranes cellulaires et une affinité supérieure pour les compartiments cellulaires acides (des cellules lysosomales par exemple), il est ainsi plus largement distribué dans les tissus.

Les longues demi-vies plasmatiques et tissulaires et les expositions prolongées consécutives sont des facteurs importants déterminant la durée d'activité *in vivo* et permettant ainsi de justifier des administrations posologiques moins fréquentes.

⁶³ Tissue concentrations: do we ever learn ?, Mouton JW, et al. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, 61:235–237

➤ **Métabolisme :**

Le CYP3A4 est l'isoenzyme CYP majeure impliquée dans le métabolisme de la bédaquiline et induit la formation du métabolite *N*-desméthyl-bédaquiline. Ainsi, l'activité de la Bédaquiline sera réduite lors de l'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 et augmentée avec les inhibiteurs.

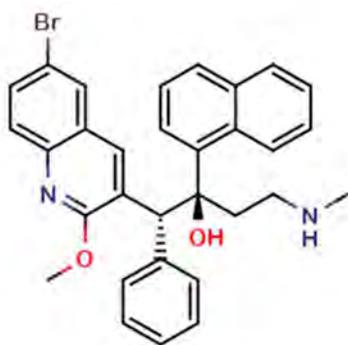


Figure 21 : Structure du métabolite *N*-desméthyl-bédaquiline.

In vitro, le *N*-desméthyl-bédaquiline est moins puissant que la bédaquiline (la Concentration minimale bactéricide contre *M. tuberculosis* est de 2,0 µg/ml pour le *N*-desméthyl-bédaquiline et de 0,4 µg/ml pour la bédaquiline). Il peut contribuer à l'activité bactéricide à un degré plus élevé chez la souris que chez l'homme en raison de son exposition relative plus élevée chez la souris.

➤ **Excrétion :**

La majeure partie de la dose administrée de bédaquiline est éliminée dans les **fèces**. La bédaquiline et son métabolite principal sont éliminés lentement et ont une demi-vie d'élimination de 50 à 60 h chez la souris.

➤ **Discussion :** ⁶²

En conclusion, il existe une importante biotransformation en métabolite actif *N*-desméthyl-bédaquiline dans le modèle murin infecté, cependant la bédaquiline contribue elle-même de manière significative à l'activité bactéricide, en raison de sa plus grande puissance *in vitro* contre *M. tuberculosis*. L'activité bactéricide optimale du métabolite *N*-desméthyl-bédaquiline chez la souris (réduction de la charge bacillaire d'environ 4 log₁₀) requiert une exposition supérieure par rapport à l'exposition chez l'homme, ce qui indique que chez les patients infectés par la tuberculose, la majorité de l'efficacité bactéricide est atteinte avec la bédaquiline et non avec son métabolite. Une concentration plasmatique moyenne de bédaquiline de 0,5 µg/ml chez la souris s'est révélée entraîner une réduction de 1,8 log₁₀ de la charge bacillaire. Les deux composés présentent une activité bactéricide dépendante de la concentration. L'ASC est le principal indice pharmacocinétique sur lequel l'optimisation de la dose doit être basée.

4.3.2.3 Toxicité : ⁶⁴

- **Toxicité aigüe :**

Chez le rat et la souris, la dose létale est de 800 mg/kg, les principaux signes de toxicité sont la dégénérescence des muscles squelettiques et du myocarde et/ou une pancréatite aigüe.

- **Toxicité chronique :**

Des études toxicologiques sur l'animal ont été menées après un traitement de 3 mois chez la souris, de 6 mois chez le rat et de 9 mois chez le chien *via* un dosage quotidien et intermittent (deux ou trois fois par semaine). La bédaquiline a été associée à des effets sur des organes

⁶² Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its *N*-Desmethyl Metabolite in a Murine Model Tuberculosis. M-C. Rouan, N. Lounis, T. Gevers, L. Dillen, R. Gilissen, A. Raoof, K. Andries. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012** ; 56(3): 1444-1451

⁶⁴ Medication Guide, SIRTURO®, U.S Food and Drug Administration. **2012**, consulté sur <http://www.accessdata.fda.gov/> le 14 novembre 2016.

cibles, comme des cellules du système réticulo-endothélial, le muscle squelettique, le foie, l'estomac, le pancréas et le muscle cardiaque.

Une dégénérescence musculaire a été observée chez plusieurs espèces aux doses testées les plus élevées. Par exemple, le diaphragme, l'œsophage, le quadriceps et la langue des rats ont été touchés après 26 semaines de traitement à des doses similaires. Ces résultats n'ont pas été observés après une période de récupération de 12 semaines, sans traitement, et n'étaient pas présents chez les rats recevant la même dose toutes les deux semaines. On a également observé une dégénérescence de la muqueuse de l'estomac, une hypertrophie hépatocellulaire et une pancréatite.

Dans une étude de **carcinogénicité** chez le rat, la bédacuiline, aux doses élevées de 20 mg/kg/jour chez les mâles et de 10 mg/kg/jour chez les femelles, n'a induit aucune augmentation d'incidence tumorale liée au traitement.

Des tests de **génotoxicité** *in vitro* et *in vivo* (effectués sur des cellules de souris) ont montré que la bédacuiline n'avait aucun effet mutagène ou clastogène (Test d'Ames, Test de mutation directe).

Dans les études de **fertilité**, 3 des 24 rats mâles traités avec des doses de bédacuiline élevées n'ont pas réussi à produire de descendants. La spermatogenèse était normale et une quantité normale de spermatozoïdes a été observée chez ces animaux dans les épидидymes. La bédacuiline n'a eu aucun effet sur la fertilité chez les rats femelles. Aucun effet significatif sur le développement n'a été observé chez les rats et les lapins femelles.

Il n'y a eu aucun effet du traitement maternel avec la bédacuiline, quelle que soit la dose administrée, sur la maturation sexuelle, le développement comportemental, la performance d'accouplement, la fertilité ou la capacité de reproduction des animaux de la génération F1. Une diminution du poids corporel chez les chiots a été notée dans les groupes à dose élevée pendant la période de lactation (ce n'était pas une conséquence de l'exposition *in utero*). Les concentrations de bédacuiline dans le lait étaient 6 à 12 fois plus élevées que la concentration maximale observée dans le plasma maternel.

4.3.2.4 Associations médicamenteuses :⁶⁵

Une évaluation de la bédaquiline a été faite, grâce à un modèle murin, comparant les activités des associations de plusieurs médicaments contenant bédaquiline et isoniazide (INH), rifampine (RIF), pyrazinamide (PZA) ou moxifloxacine (MXF) dans le cadre d'une charge bacillaire initiale élevée ($7.2 \log_{10}$ CFU).

Deux mois de traitement avec les associations bédaquiline-PZA, bédaquiline-PZA-INH, bédaquiline-PZA-RIF ou bédaquiline-PZA-MXF ont donné des homogénats de poumon culture-négatifs chez 70 à 100% des souris, alors que les souris traitées par INH-RIF-PZA (schéma de référence) ou RIF-MXF-PZA sont restées culture-positifs. Les associations comprenant la bédaquiline mais pas de PZA (par exemple bédaquiline-INH-RIF et bédaquiline-MXF-RIF) étaient moins actives que les traitements contenant bédaquiline-PZA administrés seuls ou avec l'addition d'INH, RIF ou MXF. Ces résultats révèlent une interaction synergique entre la bédaquiline et le pyrazinamide. Des associations de trois médicaments contenant ces deux médicaments avec INH, RIF ou MXF ont le potentiel de raccourcir significativement la durée du traitement chez les patients, à condition que ces résultats puissent être confirmés dans des expériences à long terme incluant des périodes de rechute.

L'objectif était d'identifier le **schéma thérapeutique optimal** de bédaquiline à administrer aux patients qui ne peuvent recevoir de rifampicine (RIF) et d'isoniazide (INH) en raison d'une tuberculose multirésistante (MDR-TB), de l'utilisation concomitante de médicaments antirétroviraux ou d'une toxicité à ces molécules. Les souris ont été infectées par voie intraveineuse avec 5×10^6 unités formant colonie par la souche H37Rv et traitées cinq fois par semaine avec R207910 seul ou avec diverses associations de bédaquiline et de médicaments de deuxième ligne : amikacine (AMK), pyrazinamide (PZA), moxifloxacine (MXF) et éthionamide (ETH). Tous les traitements contenant la bédaquiline étaient significativement plus actifs que les traitements sans bédaquiline après 1 mois de traitement. Lorsqu'il a été

⁶⁵ Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. N. Ibrahim, K. Andries, N. Lounis, A. Chauffour, C. Truffot-Pernot, V. Jarlier, and N. Veziris. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51:1011-1015.

administré pendant 2 mois, la bédaquiline seule était plus active que le schéma standard de première ligne préconisé par l'OMS, RIF-INH-PZA.

Lorsque la bédaquiline a été associée avec des médicaments de deuxième ligne, les associations étaient plus actives que le schéma actuellement recommandé dans la MDR-TB, c'est à dire AMK-ETH-MXF-PZA et la négativité de la culture, à la fois des poumons et de la rate, a été atteinte après 2 mois de traitement dans presque tous les cas.

4.4 Essais cliniques :

4.4.1 Phase I :

Dans tout développement de médicament, des études précliniques sont réalisées chez différentes espèces (souris, rat, cobaye, lapin, chien, singe, etc...) afin d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de la bédaquiline. Ensuite, plusieurs essais de phase I permettent d'apprécier les paramètres pharmacocinétiques, la toxicité et les interactions médicamenteuses chez l'adulte sain.

4.4.1.1 *Evaluation de la sécurité et de la tolérance de la bédaquiline :*

Une étude débutée en décembre 2009 et enregistrée sous le NCT00992069 a été menée aux Etats-Unis. Le promoteur est le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).⁶⁶

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Volontaires sains- Patients âgés de 18 à 75 ans- Femmes n'étant pas en âge de procréer ou femmes chirurgicalement stérilisées- Hommes utilisant un moyen de contraception afin d'éviter toute potentielle grossesse- Absence d'infection par le VIH-1 dans les 21 jours précédant l'entrée à l'étude- Clairance de la créatinine > 50 mL/min
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation de tout médicaments inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques du CYP3A, dans les 30 jours précédant l'entrée dans l'étude

⁶⁶ Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interactions of the Antituberculous Agent TMC207 (Bedaquiline) With Efavirenz in Healthy Volunteers: AIDS Clinical Trials Group Study A5267. E. K. Dooley, J-G. Park, S. Swindells, R. Allen, D. W. Haas. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2012**, Vol 59.

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de maladies cardiovasculaires, rénales, hépatiques, hématologiques, neurologiques, gastro-intestinales, psychiatriques, endocrines ou immunologiques - Utilisation de substances illicites - Sujets ayant une tuberculose active - Arythmie cardiaque nécessitant une prise en charge.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Jour 1 : Dose de 400 mg de bédaquiline - Jour 15 à 42 : 600 mg d'Efavirenz par jour - Jour 29 : Seconde dose de bédaquiline (400 mg)
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Aire sous la courbe mesurée après une prise de TMC207 seule ou en association avec 600 mg d'Efavirenz par jour. - Signes et symptômes d'effets indésirables de grade 2 ou plus élevé

Tableau 13 : Protocole expérimental.

Cette étude a été menée sur 37 sujets sains, l'âge médian était de 44 ans et 92% d'entre eux étaient des hommes. Après 42 jours de protocole, 33 participants ont été retenus afin d'analyser les paramètres pharmacocinétiques de la bédaquiline et de la bédaquiline en association avec l'Efavirenz (médicament antirétroviral inducteur du CYP3A4, qui rentre dans la métabolisation de la bédaquiline).

➤ **Résultats de l'étude :**

Aucun effet indésirable grave de grade 3 ou plus n'a été relevé durant le traitement. Un individu a eu une augmentation significative des transaminases, 14 jours après l'administration de la première dose de bédaquiline. Cette augmentation s'est ensuite accentuée après l'administration d'Efavirenz, nécessitant l'arrêt du traitement. Un autre individu a fait une importante hypoglycémie, qui s'est ensuite résolue sans intervention spécifique. Une augmentation moyenne de l'espace QTc a été relevée, passant de 12,3 ms, 4 à 6 heures après la première administration de bédaquiline, à 12,8 ms après la deuxième administration. Mis à part pour deux individus (450 ms et 452 ms), tous les autres intervalles

relevés étaient inférieurs à la limite supérieure de la normale (autour de 450 ms). Il n'y a donc aucune association statistiquement significative entre le Cmax de la bédaquiline ou de son métabolite M2 et l'allongement de l'espace QTc, sur la période d'administration d'une dose de bédaquiline.

➤ **Discussion :**

L'Efavirenz, médicament largement prescrit en cas de co-infection VIH-tuberculose, est un inducteur enzymatique du CYP3A, dont la bédaquiline est également un substrat. Cette étude démontre que la prise d'Efavirenz réduit l'ASC de la bédaquiline d'environ 20%. Bien que le Cmax du métabolite M2 ait été augmenté de près de 90%, son ASC reste pratiquement inchangée. La co-administration de la bédaquiline et de l'Efavirenz n'induit qu'une modeste diminution de l'exposition de la bédaquiline à l'organisme. Les conséquences cliniques d'une diminution de concentration de bédaquiline pour les patients recevant une polythérapie dans le cadre d'une tuberculose ne sont pas connues ; mais dans le cadre d'une co-administration avec l'Efavirenz, il semble peu probable que cette diminution soit cliniquement pertinente. Cependant, il est à noter certaines limites de cette étude : en effet, la bédaquiline n'a été administrée que 2 fois en dose unique. Il est donc difficile d'établir un profil de sécurité et de tolérance optimal, notamment concernant l'association des deux médicaments. D'autre part, bien qu'il ait été constaté que le métabolite M2 avait une élimination plus rapide dans le cadre de l'association bédaquiline-Efavirenz, les résultats n'indiquent pas si celle-ci représente un métabolisme accru à un métabolite secondaire. Enfin, très peu d'individus métaboliseurs lents vis-à-vis du CYP ont été étudiés. Les tendances observées dans cette étude devraient être confirmées au sein d'un plus large groupe de patients.

En conclusion, les concentrations de bédaquiline sont modérément réduites lorsque celle-ci est administrée avec l'Efavirenz, diminution qui ne devrait pas être cliniquement pertinente. Les concentrations maximales du métabolite M2 sont augmentées, dans cette étude, après administration à dose unique, mais une fois formé, M2 semble être plus rapidement éliminé dans le cadre de l'association bédaquiline-Efavirenz. Cela entraîne probablement des

concentrations stables de M2, qui ne diffèrent pas de manière significative lorsque la bédaquiline est administrée avec ou sans Efavirenz.

4.4.1.2 Pharmacocinétique :

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de la bédaquiline sont résumés dans le **tableau 12** chez les volontaires sains.

Paramètres pharmacocinétiques		
PK proportionnelle à la dose pour des doses de 10 à 700 mg de bédaquiline.		
Absorption	T_{max} (median)	≈ 5 h
	$t_{1/2 \text{ term}}$	≈ 4 à 5 mois
	Effet de la nourriture	Un repas riche en graisses a augmenté de 2 fois la C_{max} et l'ASC.
Distribution	Liaison protéique	> 99%
Métabolisme	Métabolisé par le CYP450 3A4 (métabolite actif)	
Excrétion	Excrétion fécale (en majeure partie)	

Tableau 14 : Paramètres pharmacocinétiques de la bédaquiline chez le sujet sain.⁶⁷

➤ **Absorption :**

Il est recommandé d'administrer la bédaquiline au milieu d'un repas riche en graisse pour assurer une absorption et une exposition optimale.

⁶⁷ FDA Clinical Pharmacology Review.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf> consulté le 14 novembre 2016.

➤ **Distribution :**

Après avoir atteint la C_{max} , les concentrations de bédaquiline diminuent de manière exponentielle avec une longue demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2\text{ term}}$) d'environ 5 mois; Cependant, la demi-vie plasmatique de la bédaquiline est d'environ 24 à 30 heures, pour un dosage quotidien après 2 semaines de traitement. La bédaquiline est fortement liée aux protéines (> 99%) dans le plasma humain. Le volume apparent de distribution de la bédaquiline dans le compartiment central était estimé à environ 164 L. Le volume de distribution apparent dans les compartiments périphériques était estimé à environ 178 L, 3010 L et 7350 L, ce qui indique que la bédaquiline est largement distribuée dans l'organisme.

➤ **Métabolisme :**

Les études *in vitro* indiquent que le CYP3A4 est l'isoenzyme majeure du métabolisme de la bédaquiline.

Cette enzyme induit la formation du métabolite principal, la N-désméthyl-bédaquiline (M2). Le métabolite mineur, M3, est formé par N-déméthylation supplémentaire de M2. (M2 est 4 à 6 fois moins actif contre *M. tuberculosis* que son parent, la bédaquiline, et M3 est pratiquement inactif contre *M. tuberculosis*).

Dans les études de phase 1, à dose unique (700 mg, Trial CDE-101) et à doses multiples (50 à 400 mg une fois par jour pendant 14 jours, Trial CDE-102) chez des volontaires sains, M2 a été le principal métabolite détecté dans le plasma. Il représentait environ 20% de l'ASC de la bédaquiline ($t_{1/2\text{ term}}$ de M2 est \approx 5,5 mois).

➤ **Excrétion :**

L'excrétion se fait principalement dans les fécès.

Les études de phase 1 chez des volontaires sains ont démontré que l'excrétion de bédaquiline sous forme inchangée dans les urines était < 0,001% de la dose administrée.

4.4.2 Phase II :

La phase II ou **étude pilote** consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. La population éligible à cette étude est le sujet malade.

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

L'approbation de la Food and Drug Administration (FDA), pour une mise sur le marché anticipée de la bédaquiline aux Etats-Unis, était basée sur deux essais cliniques de phase II (C208 et C209) :

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

4.4.2.1 Essai clinique de phase IIa : Etude C202 : ⁶⁸

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

Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité bactéricide précoce.

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

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

⁶⁸ Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. R. Rustomjee, AH. Diacon, J. Allen. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008** ; 52 : 2831–2835.

➤ Résultats de l'étude C202 :

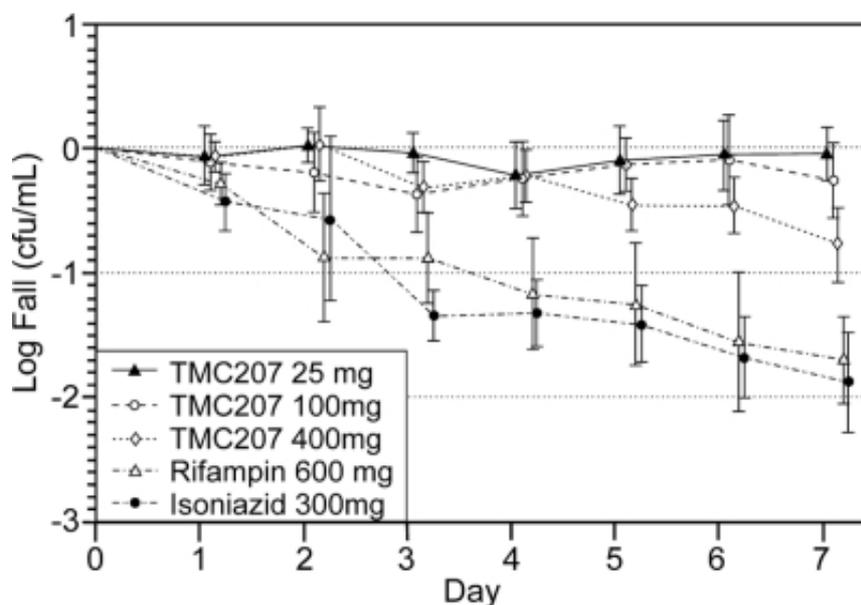


Figure 22 : Activité bactéricide de la bédaquiline au cours des 7 premiers jours de traitement.⁶⁸

Comme prévu, l'INH a montré une réponse bactéricide précoce à partir du premier jour, et une réponse similaire a également été trouvée avec la RMP. Il est possible de voir que la bédaquiline a une activité bactéricide chez les sujets avec frottis pulmonaires positifs à la tuberculose. Même si aucune des doses de bédaquiline n'a démontré de réponse claire dans les premiers jours de traitement, une baisse de l'inoculum a été observée à partir du 4^{ème} jour pour le groupe TMC207 400 mg.

⁶⁸ Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. R. Rustomjee, AH. Diacon, J. Allen. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008** ; 52 : 2831–2835.

4.4.2.1.1 Essai clinique de phase IIa : Etape 1 de l'étape C208 : ⁶⁴

Les résultats de cette étude ont été présentés en 2009 et le promoteur est le laboratoire **Tibotec BVBA (Groupe Johnson & Johnson)**. Le recrutement a débuté le 5 juin 2007 et la dernière visite de traitement du dernier patient a eu lieu le 23 janvier 2008. Cette **étude multicentrique, comparative versus placebo**, a eu lieu dans 6 centres différents en Afrique du Sud. Au total, 47 patients (de 18 à 65 ans) atteints de tuberculose pulmonaire ultrarésistante et multi-résistante ont été **randomisés** au hasard afin de recevoir un traitement par la bédaquiline (23 patients) ou un placebo (24 patients), dont 41 patients (20 dans le groupe bédaquiline et 21 dans le groupe placebo) ont terminé la période de traitement de 8 semaines. 6 patients (trois dans chaque groupe de traitement) ont interrompu l'étude prématurément.

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgés de 18 à 75 ans- Patients atteints de tuberculose pulmonaire à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nouvellement diagnostiqués avec un examen microscopique positif des expectorations. La multirésistance était définie par une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide.- Bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) mis en évidence par examen microscopique des crachats expectorés.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients pré-traités pour une TB-MDR- Patients résistant aux aminoglycosides (autres que la Streptomycine) et aux fluoroquinolones,- Patient avec des manifestations extra-pulmonaires compliquées ou graves de la tuberculose ou de manifestations neurologiques de la tuberculose,- Arythmie cardiaque nécessitant une prise en charge médicamenteuse,- Infection par le VIH chez un patient :

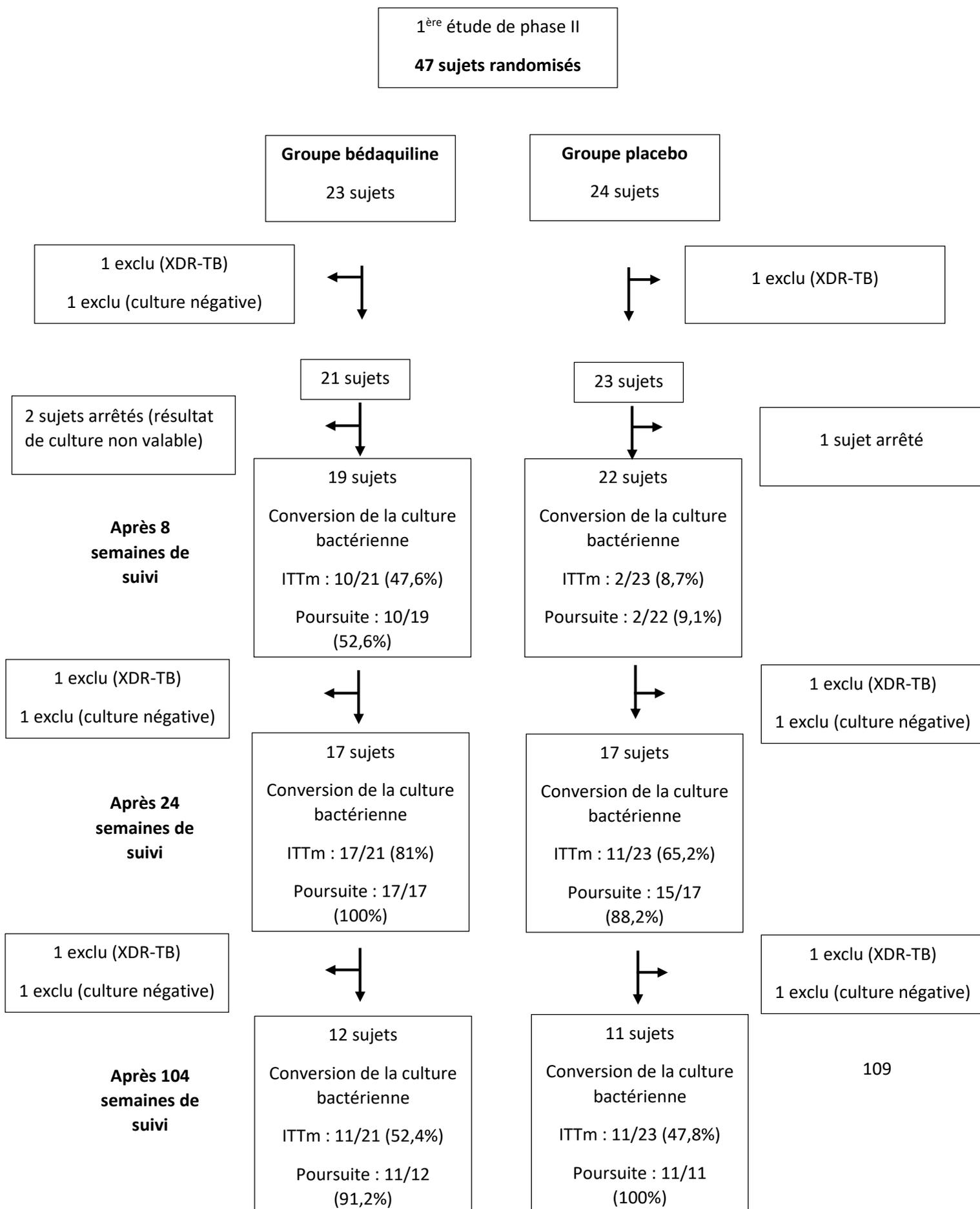
⁶⁴ The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. A. H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, R. Rustomjee, *N. Engl. J. Med.* **2009**; 360:2397-2405.

	<ul style="list-style-type: none"> • avec un taux de CD4 < 300 cellules/μL, ou • ayant reçu une thérapie antirétrovirale et/ou un antifongique par voie orale ou intraveineuse dans les 90 derniers jours avant l'inclusion. <p>- Hypersensibilité aux médicaments, consommation de drogues, abus d'alcool, grossesse, allaitement.</p>
Groupe de traitement	<p>Randomisation en 2 groupes pour recevoir soit la bédaquiline soit le placebo, en association à un traitement de fond. La randomisation a été stratifiée sur le site d'inclusion et sur le nombre de cavités pulmonaires. Médicaments recommandés dans le traitement de fond : éthionamide, kanamycine, pyrazinamide, ofloxacine* et cyclosérine/térizidone</p> <p>* à la conception de l'étude, l'ofloxacine était une option appropriée parmi les fluoroquinolones dans le traitement des TB-MDR. Lorsque l'OMS a recommandé d'utiliser la moxifloxacine et la lévofloxacine le protocole a été amendé.</p>
Déroulement de l'étude	<p>1) Deux semaines sous bédaquiline 400 mg ou placebo, une fois par jour (semaine 1 et 2)</p> <p>2) Puis vingt-deux semaines sous bédaquiline 200mg ou placebo, 3 fois par semaines (semaine 3 à 8).</p>
Population d'analyse	<p>Population ITT (Intention de Traiter) → tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement (bédaquiline ou placebo).</p> <p>Population ITTm → patient ITT excluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ceux n'ayant pas de résultat de culture permettant une évaluation de l'efficacité - ceux infectés par une souche sensible ou ultrarésistante ou pour lesquels le statut TB-MDR n'a pu être confirmé avant l'inclusion.

Critère de jugement principal	Délai de négativation des cultures d'expectorations pendant les 104 semaines de traitement par bédaquiline ou placebo.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Pourcentage de négativation des cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de répondeurs (données manquantes = échec et dernière observation disponible) : culture négative non suivie d'une culture positive chez un patient n'ayant pas quitté l'étude durant la période étudiée ; - pourcentage de non répondeurs (données manquantes = échec et dernière observation disponible) : dernier échantillon positif, ou non confirmation d'une première négativation des cultures, absence de résultats, ou abandon.

Tableau 15 : Résumé de la 1^{ère} étape de l'étude C208.

Figure 23 : Schéma résumé de la 1^{ère} étape de l'étude C208 :



➤ **Résultats de l'étape 1 de l'étude C208 :**

A 8 semaines de traitement, il n'y a eu aucune interruption prématurée due aux effets indésirables associés aux médicaments, que ce soit dans le groupe bédaquiline ou placebo. Dans les deux groupes de traitement, les effets indésirables étaient semblables ; des nausées, une surdité unilatérale, des arthralgies, une hémoptysie, une hyperuricémie, des douleurs aux extrémités, des éruptions cutanées et des douleurs thoraciques étaient les  v nements indésirables les plus fréquemment associés au traitement. Les nausées est le seul effet indésirable apparu dans une proportion significativement plus élevée de patients dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo (26% contre 4%). La plupart des  v nements indésirables ont été d'intensité légère ou modéré. Un patient de chaque groupe de traitement a présenté un effet indésirable grave (acidocétose diabétique de grade 4 dans le groupe TMC207 et pneumothorax de grade 4 dans le groupe placebo). Aucun  v nement n'a été considéré comme étant lié au médicament de l'étude. Aucune modification cohérente ou cliniquement pertinente de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle QRS ou PR de l'électrocardiogramme n'a été observée au cours de l'étude. Des augmentations de l'intervalle moyen QT corrigé ont été observées dans les deux groupes de traitement mais étaient plus prononcées dans le groupe bédaquiline, avec des différences intergroupes variant de 1,0 à 10,8 ms. Aucune des valeurs absolues pour l'intervalle QT corrigé n'était supérieure à 500 ms et aucun effet indésirable n'était associé à des modifications électrocardiographiques.

Les profils des concentrations plasmatiques moyennes de bédaquiline en fonction du temps après traitement de 400 mg une fois par jour (semaine 2) et 200 mg trois fois par semaine (semaine 8) sont représentés dans la **figure 24**.

La majorité des patients ont atteint des concentrations plasmatiques moyennes de bédaquiline au-dessus de la cible de 600 µg/mL tout au long de la période de dosage. Aucune différence significative dans les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de bédaquiline n'a été notée entre les patients avec et sans conversion de culture des expectorations.

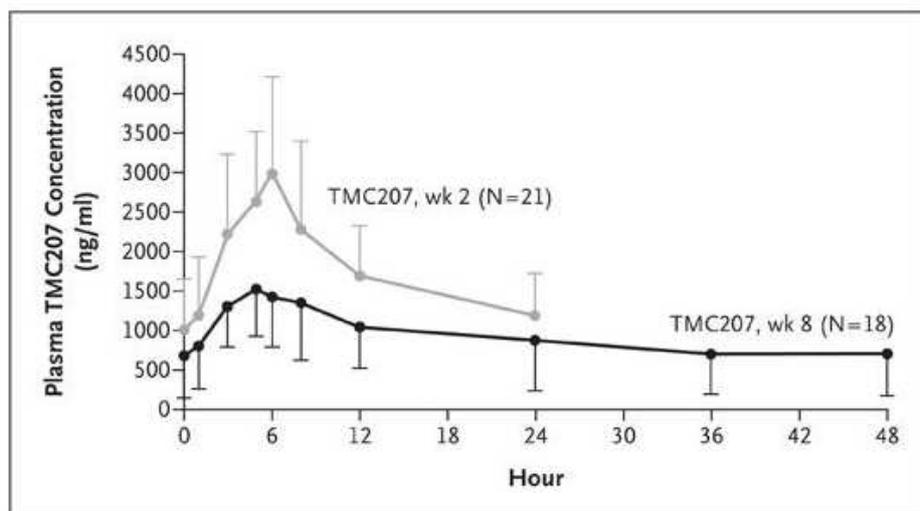


Figure 24 : Profil des concentrations plasmatiques de bédaquiline aux semaines 2 et 8.⁶⁹

Comparativement au placebo, l'ajout de bédaquiline au traitement de fond dans le traitement TB-MDR a entraîné une négativation plus rapide des cultures des expectorations.

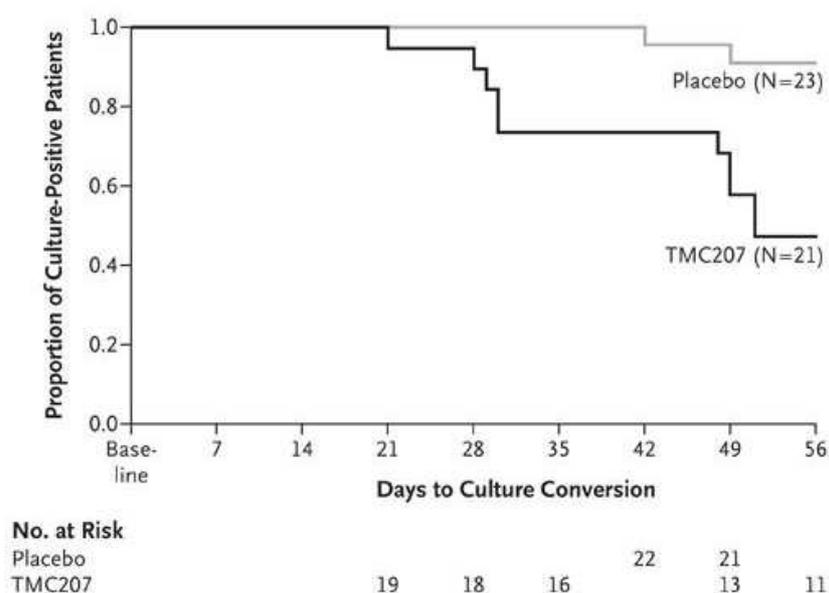


Figure 25 : Proportion de patients ayant une culture positive et temps de conversion.

⁶⁹ The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. A. H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, R. Rustomjee, *N. Engl. J. Med.* **2009**; 360:2397-2405.

Les taux de conversion (d'une culture positive à négative) étaient de 48% dans le groupe bédaquiline (10 patients sur 21) et de 9% dans le groupe placebo (2 patients sur 23). Au cours de la période de traitement de 8 semaines, la médiane de \log_{10} UFC a diminué plus rapidement dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo.

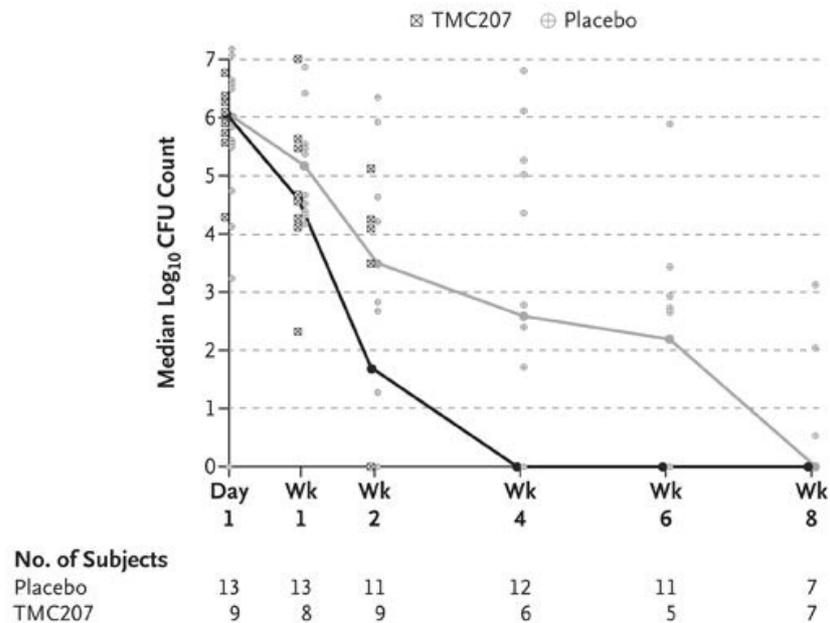


Figure 26 : Médiane de \log_{10} Unité Formant Colonie.

Quatre semaines après le début du traitement, 57% des patients du groupe placebo avaient un frotti négatif à *M. tuberculosis*, contre 77% des patients du groupe bédaquiline. A la 8^{ème} semaine, ils étaient 68% pour le groupe placebo et 84% pour le groupe bédaquiline à avoir un frotti négatif.

➤ **Discussion :**

Le premier élément de cette étude est que le temps de conversion était significativement plus court dans le groupe bédaquiline que dans celui du placebo. En outre, les patients prenant la bédaquiline avec le traitement de référence avaient une proportion significativement plus grande de conversion de culture à 8 semaines comparés aux patients prenant le traitement de référence avec un placebo. De même pour la conversion de la culture à 24 semaines, celle-ci était significativement plus élevée pour le groupe bédaquiline (81,0% contre 65,2%) et le

temps de conversion était également plus court. Lorsqu'une analyse en intention de traiter (ITTm) a été effectuée pour tous les sujets jusqu'à 104 semaines, le taux de conversion microbiologique n'était pas significativement différent entre le groupe bédaquiline et le groupe placebo. Cela est dû, en partie, au taux élevé d'abandons observé dans les deux bras (44 % d'abandons dans le groupe bédaquiline et 54% dans le groupe placebo).

L'étude ne permet pas de détecter la rechute, bien qu'à la fin de l'étude, deux membres du groupe bédaquiline et quatre membres du groupe témoin aient subi un échec thérapeutique.

4.4.2.2 Etude de phase IIb : Etape 2 de l'étude C208 : ⁷⁰

Le promoteur de cette étude est le laboratoire Janssen qui commercialise la bédaquiline. Elle s'est déroulée en 2 phases. L'objectif de la première phase (vu précédemment) était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, l'activité antibactérienne, la sécurité et la tolérance de la Bédaquiline par rapport au placebo en association à un traitement antituberculeux de fond pendant 8 semaines.

L'objectif de la deuxième phase est de démontrer la supériorité à 24 semaines de l'activité antibactérienne de la Bédaquiline par rapport au placebo, en ajout d'un traitement de fond, chez des patients nouvellement diagnostiqués pour une tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR).

⁷⁰ Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. AH. Diacon, A. Pym, MP. Grobusch, JM. de los Rios, Gotuzzo E. *N. Eng. J. Med.* **2014** ; 371 :723-32.

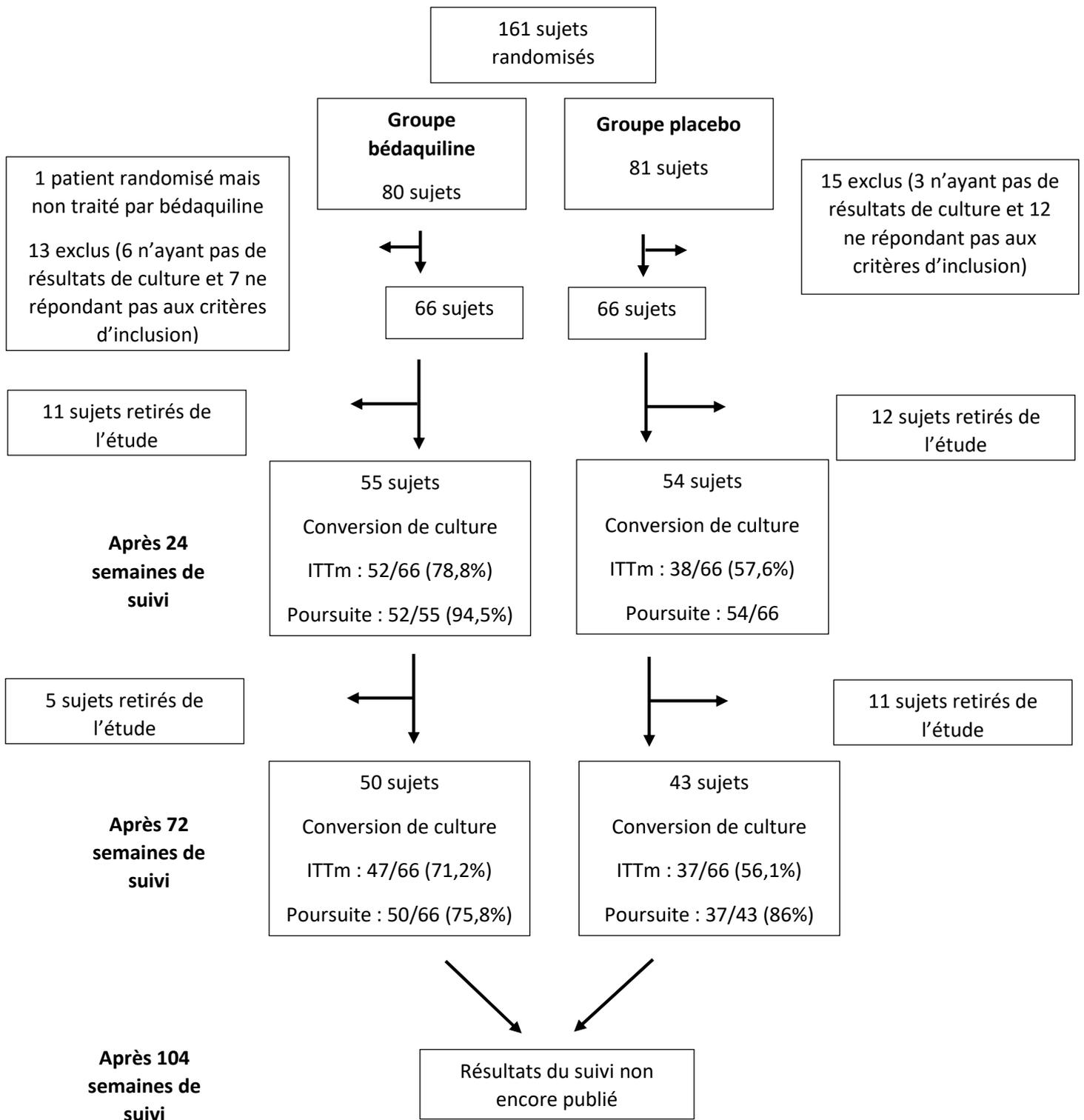
Méthode	Etude multicentrique, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 à 65 ans - Patients atteints d'une TB-MDR à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> nouvellement diagnostiqués avec un examen microscopique positif des expectorations. La multirésistance était définie par une résistance à la rifampicine et à l'isoniazide (si les résistances étaient documentées par un test rapide, ce test devait être répété avant l'inclusion). Un patient était considéré comme récemment diagnostiqué s'il était : <ul style="list-style-type: none"> • naïf de tout traitement ; • uniquement prétraité par des antibiotiques de première intention (rifampicine, isoniazide, ethambutol, pyrazinamide ou streptomycine). - Bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) mis en évidence par examen microscopique des crachats expectorés.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient prétraité pour une TB-MDR par un traitement de deuxième ligne contenant l'un des antibiotiques suivants : aminoside (à l'exception de la streptomycine, fluoroquinolone, prothioamide, ethionamide et cyclosérine ; - Arythmie cardiaque nécessitant une prise en charge médicamenteuse ; - Infection par le VIH chez un patient : <ul style="list-style-type: none"> • avec un taux de CD4+ < 300 cellules/μL, ou • ayant reçu une thérapie antirétrovirale et/ou un antifongique par voie orale ou intraveineuse dans les 90 derniers jours avant l'inclusion, ou • qui pourrait avoir besoin de démarrer une thérapie antirétrovirale au cours de la période de traitement de l'étude (24 semaines) ; - Patient avec des manifestations extra-pulmonaires compliquées ou graves de la tuberculose ou de manifestations neurologiques de la tuberculose ; - Patient nécessitant une intervention chirurgicale liée à la prise en charge de leur TB pendant la période de traitement (24 semaines) - Allongement marqué de l'intervalle QT/QTc ; - Risque de torsade de pointe ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc ; - Patient avec une souche résistante à au moins 3 des 5 classes OMS utilisées dans le traitement des TB-MDR ; - Patiente enceinte et/ou allaitante.
Groupes de traitement	<p>Randomisation en 2 groupes pour recevoir soit la bédaquiline soit le placebo, en association à un traitement de fond. La randomisation a été stratifiée sur le site d'inclusion et sur le nombre de cavités pulmonaires. Médicament recommandés dans le traitement de fond : éthionamide, kanamycine, pyrazinamide, ofloxacin* et cyclosérine/térizidone</p> <p>* à la conception de l'étude, l'ofloxacin était une option appropriée parmi les fluoroquinolones dans le traitement des TB-MDR. Lorsque l'OMS a recommandé d'utiliser la moxifloxacin et la lévofloxacin le protocole a été amendé.</p>
Déroulement de l'étude	<ol style="list-style-type: none"> 1) Deux semaines sous bédaquiline 400mg ou placebo, une fois par jour. 2) Puis vingt-deux semaines sous bédaquiline 200mg ou placebo, 3 fois par semaines. 3) 96 semaines de suivi Traitement de fond associé pendant ces 24 semaines, puis poursuivi durant 12 à 18 mois supplémentaires (au moins 12 mois après la première culture négative).
Population d'analyse	<p>Population ITT : tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement (bédaquiline ou placebo).</p> <p>Population ITTm : patient ITT excluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ceux n'ayant pas de résultat de culture permettant une évaluation de l'efficacité - ceux infectés par une souche sensible ou ultrarésistante ou pour lesquels le statut TB-MDR n'a pu être confirmé avant l'inclusion. <p>Population <i>per protocole</i> : patient ITTm ne présentant pas de violation majeure au protocole.</p>
Critère de jugement principal	<p>Délai de négativation des cultures d'expectorations pendant les 24 semaines de traitement par bédaquiline ou placebo (soit l'intervalle en jours entre la première prise et la date de la première de deux cultures</p>

	négatives consécutives d'échantillon prélevés à au moins 25 jours d'intervalle).
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Pourcentage de négatation des cultures:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de répondeurs (données manquantes = échec et dernière observation disponible) : culture négative non suivie d'une culture positive chez un patient n'ayant pas quitté l'étude durant la période étudiée ; - pourcentage de non répondeurs (données manquantes = échec et dernière observation disponible) : dernier échantillon positif, ou non confirmation d'une première négatation des cultures, absence de résultats, ou abandon.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un échantillon de 75 patients par groupe (150 patients au total) permettrait de détecter une différence de 22 % entre les pourcentages de négatation des cultures du groupe placebo (50%) et du groupe bédaquiline (72%) avec une puissance de 80%. Ces proportions correspondent à une durée médiane de négatation des cultures de 92 jours dans le groupe bédaquiline et de 168 jours dans le groupe placebo.
Analyse statistique	Les estimations des délais médians de négatation des cultures ont été réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier.

Tableau 16 : Résumé de la 2^{ème} étape de l'étude C208.

Figure 27 : Schéma résumé de la 2^{ème} étape de l'étude C208 :



➤ **Résultats de l'étape 2 de l'étude C208 : ⁷⁰**

• **Population incluse :**

Un total de 161 patients a été randomisé (la répartition entre le groupe-contrôle et le groupe recevant l'intervention doit être fait de manière aléatoire) et a reçu au moins une dose de traitement (population ITT) et 132 patients (66 dans chaque groupe) ont constitué la population ITTm. La majorité des patients (55 %) ont été inclus en Afrique du Sud, les autres en Amérique du Sud (26 %), Europe de l'est (12 %) et Asie (7 %).

Les arrêts de traitement ont été fréquents : environ 1/3 des patients (soit 30 par groupe) ont arrêté prématurément le traitement.

	ITT		ITTm	
	Bédaquiline N=79	Placebo N=81	Bédaquiline N=66	Placebo N=66
Patients ayant terminé l'étude, n (%)	50 (63,3)	49 (60,5)	43 (65,2)	41 (62,1)
Patients ayant arrêté le traitement, n(%)	29 (36,7)	31 (38,3)	23 (34,8)	24 (36,4)
Événement indésirable, n	9	6	8	5
Inéligibles à la poursuite de l'étude, n	2	6	0	0
Grossesse, n	3	2	3	2
Perdus de vue, n	5	3	5	3
Non observant, n	3	7	2	7
Retrait du consentement, n	6	7	5	7
Autre, n	1	0	0	0
Changement de groupe, n	0	1	0	1

Tableau 17 : Nombre d'arrêts prématurés de traitement dans l'étape 2 de l'étude C208.

Dans la majorité des cas, le traitement de fond était composé d'un aminoglycoside, d'une fluroroquinolone (ofloxacin chez 74,4 % des patients) et d'autres antituberculeux.

⁷⁰ Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. AH. Diacon, A. Pym, MP. Grobusch, JM. de los Rios, Gotuzzo E. *N. Eng. J. Med.* **2014** ; 371 :723-32.

Antituberculeux	Etude C208 N=160
	n (%)
Aminoglycosides	153 (95,6)
Fluoroquinolones	159 (99,4)
Ciprofloxacine	34 (21,3)
Levofloxacine	4 (2,5)
Moxifloxacine	2 (1,3)
Ofloxacine	119 (74,4)
Autres antituberculeux	159 (99,4)
Amoxicilline/acide clavulanique	1 (0,6)
Capréomycine	8 (5,0)
Cyclosérine	38 (23,8)
Ethambutol	104 (65,0)
Ethionamide	135 (84,4)
Pas-C	12 (7,5)
Protionamide	21 (13,1)
Pyrazinamide	149 (93,1)
Terizidone	29 (18,1)

Tableau 18 : Traitements de fond administrés dans la population ITT de l'étape 2 de l'étude C208.

Environ 80 % des patients avaient au moins 3 antituberculeux du traitement de fond actifs sur leur souche de mycobactérie, et seulement un peu plus d'un tiers des patients de l'étude en avaient au moins 4.

Nombre de médicaments du traitement de fond actifs in vitro (CMI validée uniquement)	Groupe bédaquiline		Groupe placebo		Total	
	n	%	n	%	n	%
5	3	5,7	11	20,0	14	13,0
4	17	32,1	13	23,6	30	27,8
3	20	37,7	20	36,4	40	37,0
2	12	22,6	8	14,5	20	18,5
1	1	1,9	3	5,5	4	3,7
0	0	0	0	0	0	0

Tableau 19 : Traitements de fond actifs sur la souche de mycobactérie de la population ITT dans l'étape 2 de l'étude C208.

- Critère principal de jugement :

Le délai médian de négativation des cultures issues des expectorations dans la population ITTm (analyse principale) a été plus court dans le groupe bédaquiline (83 jours) que dans le groupe placebo (125 jours) : HR = 2,44 ; IC95% : [1,57 ; 3,80].

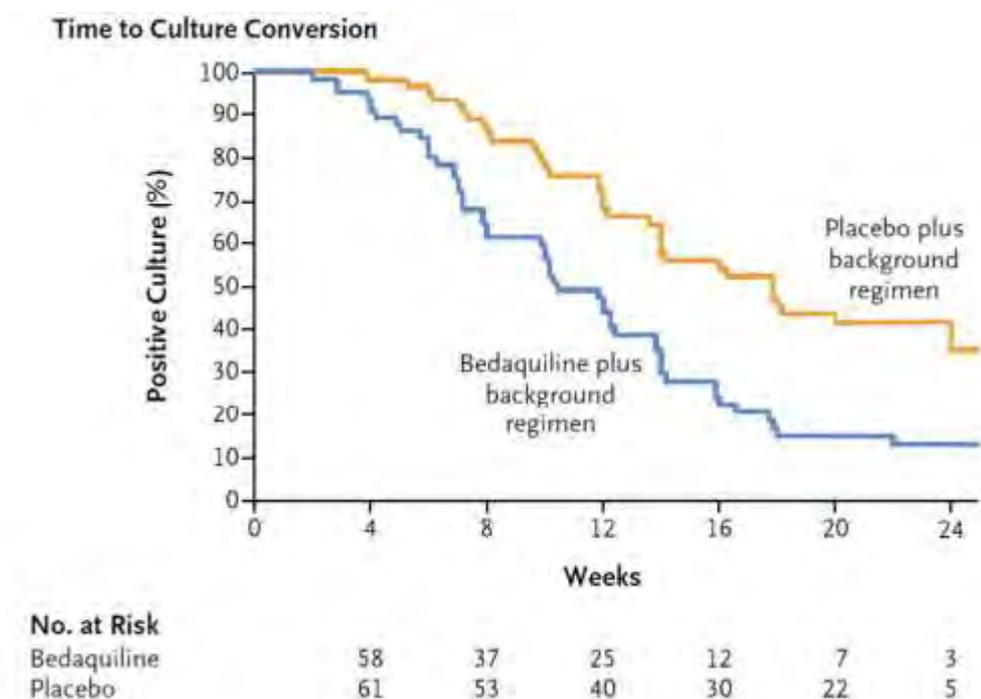


Figure 28 : Délai de négativation des cultures d’expectoration dans la population ITTm de l’étape 2 de l’étude C208.

Dans la population ITT, le délai médian de négativation des cultures d’expectorations a également été plus court dans le groupe bédaquiline (72 jours) que dans le groupe placebo (125 jours) : HR = 2,55 ; IC95% : [1,69 ; 3,87]. Cependant, aucune analyse en *per protocole* n’a été réalisée pour valider ce résultat.

- Critère secondaire de jugement : pourcentage de négativation des cultures :

Les pourcentages de négativation des cultures ont été plus élevés dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo à la fin de la semaine 24 et à la semaine 120 (6 mois après la fin du traitement).

	Bédaquiline N=66 n (%)	Placebo N=66 n (%)	Différence (%)	IC 95%
Semaine 24				
Données manquantes = échec	52 (78,8)	38 (57,6)	21,2	[5,59 ; 36,83]
Dernière observation disponible*	53 (80,3)	43 (65,2)	15,2	[0,04 ; 30,26]
Semaine 72				
Données manquantes = échec	47 (71,2)	37 (56,1)	15,2	[-1,21 ; 31,51]
Dernière observation disponible*	53 (80,3)	46 (69,7)	10,6	[-4,19 ; 25,40]
Semaine 120				
Données manquantes = échec	41 (62,1)	29 (43,9)	18,2	[1,28 ; 35,08]
Dernière observation disponible*	52 (78,8)	41 (62,1)	16,7	[1,22 ; 32,11]

* remplacement de la valeur manquante par la dernière donnée rapportée

Tableau 20 : Pourcentage de négativation des cultures dans la population ITTm de l'étape 2 de l'étude C208.

En revanche dans l'analyse *per protocole*, les différences n'ont pas été statistiquement significatives entre les deux groupes.

	Bédaquiline		Placebo		p value
	N	n (%)	N	n (%)	
Semaine 24	52	40 (76,9)	43	27 (62,8)	0,136
Semaine 120	49	32 (65,3)	40	18 (45,0)	0,054

Tableau 21 : Pourcentage de négativation des cultures dans la population *per protocole* de l'étape 2 de l'étude C208.

- Critères de jugement exploratoires :

En 2011, l'OMS a défini la guérison comme l'obtention d'au moins 5 cultures négatives consécutives sur des échantillons prélevés à au moins 30 jours d'intervalle durant les 12 derniers mois de traitement. Si une seule culture est positive pendant cet intervalle, le patient peut être considéré comme guéri à condition que cette culture soit suivie par un minimum de trois cultures négatives consécutives prises avec au moins 30 jours d'intervalle.

Selon cette définition, 57,6 % (n=38/66) des patients du groupe bédaquiline ont été considérés comme guéris à la semaine 120 contre 31,8 % (n=21/66) des patients du groupe placebo (p=0,003).

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

Médicaments	Groupe bédaquiline		Groupe Placebo	
	N	n	N	n
Tous confondus	12	2	31	16
Ofloxacine	10	0	27	7
Kanamycine	7	0	25	1
Capreomycine	8	1	25	1
Pyrazinamide	2	0	11	2
Ethionamide	11	0	28	2
Ethambutol	4	1	15	6
Streptomycine	2	1	5	1
PAS	10	0	29	1
INH (haute dose)	-	-	1	1

Tableau 22 : Nombre de résistances croisées du groupe bédaquiline *versus* groupe placebo dans la population ITTm de l'étape 2 de l'étude C208.

➤ **Données issues de l'étude C208 : ⁷⁰**

Le nombre d'événements indésirables (EI) rapporté dans cette étude a été globalement comparable entre les deux groupes (97,5 % dans le groupe bédaquiline et 95,1 % dans le groupe placebo). Cependant plus d'EI graves et d'EI de grade 3 ont été retrouvés dans le groupe bédaquiline (6 EI graves, 22 EI de grade 3 ou +) que dans le groupe placebo (1 EI grave, 19 EI de grade 3 ou +). Globalement autant de patients ont interrompu ou arrêté le traitement en raison d'un EI dans les deux groupes.

Incidence et grade	Groupe bédaquiline N=79	Groupe placebo N=81
	n (%)	n (%)
Au moins 1 EI	77 (97,5)	77 (95,1)
Au moins 1 EI grave	6 (7,6)	1 (1,2)
Décès secondaire à un EI	1 (1,3)	0
Au moins 1 EI de grade 3 ou +	22 (27,8)	19 (23,5)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	4 (5,1)	5 (6,2)
EI nécessitant l'interruption du traitement	2 (2,5)	3 (3,7)

Tableau 23 : Incidence et grade des effets indésirables dans l'étude C208.

Dans l'étude randomisée de phase IIb (C208, étape 2), il a été observé un **taux de décès** plus élevé dans le groupe SIRTURO® (12,7% ; 10/79 patients) que dans le groupe placebo (3,7% ; 3/81 patients). Un décès dans le groupe SIRTURO® et un décès dans le groupe placebo ont été rapportés après la fenêtre de la semaine 120. Dans le groupe SIRTURO®, les cinq décès dus à la tuberculose sont survenus chez des patients dont le statut des cultures des expectorations à la dernière visite était en « absence de négativation ». Les causes de décès chez les autres patients traités par SIRTURO® étaient une intoxication alcoolique, une hépatite/cirrhose hépatique, un choc septique/une péritonite, un accident vasculaire cérébral et un accident de la route. Un des dix décès du groupe SIRTURO® (celui par intoxication alcoolique) est survenu au cours des 24 semaines de traitement. Les neuf autres décès dans le groupe traité par SIRTURO® sont survenus après la fin du traitement par SIRTURO® (entre 86 et 911 jours après

⁷⁰ Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. AH. Diacon, A. Pym, MP. Grobusch, JM. de los Rios, Gotuzzo E. *N. Eng. J. Med.* **2014** ; 371 :723-32.

l'arrêt de traitement par SIRTURO® ; médiane 344 jours). Le déséquilibre du nombre de décès observé entre les deux groupes de traitement est inexpliqué. Aucun lien évident de causalité entre la survenue des décès et la négativation des cultures des expectorations, une rechute, une modification de la sensibilité aux autres médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou la sévérité de la maladie, n'a pu être établi. Pendant l'essai, aucun antécédent d'allongement significatif de l'intervalle QT ou de dysrythmie cliniquement significative n'ont été mis en évidence chez les patients décédés.

- **Torsade de pointe et allongement du QT :**

Voici ce qui est conclu par le laboratoire qui a mené l'étude : « Cinq patients dans chaque groupe ont eu un événement de type torsade de pointe ou allongement du QT durant l'étude. Toutefois, l'augmentation moyenne du QT a été plus importante dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo. Ainsi, l'intervalle QT moyen maximal a été observé à la semaine 18, et était de 15,7 ms dans le groupe bédaquiline contre 6,2 ms dans le groupe placebo. »

- **Augmentation des transaminases :**

Des augmentations des transaminases ont été plus fréquemment observées dans le groupe bédaquiline que dans le groupe placebo (ALAT : 24,4 % versus 7,5 % ; ASAT : 50,0 % versus 38,8 %).

4.4.2.3 Essai clinique de phase IIb : Etude C209 : ⁷¹

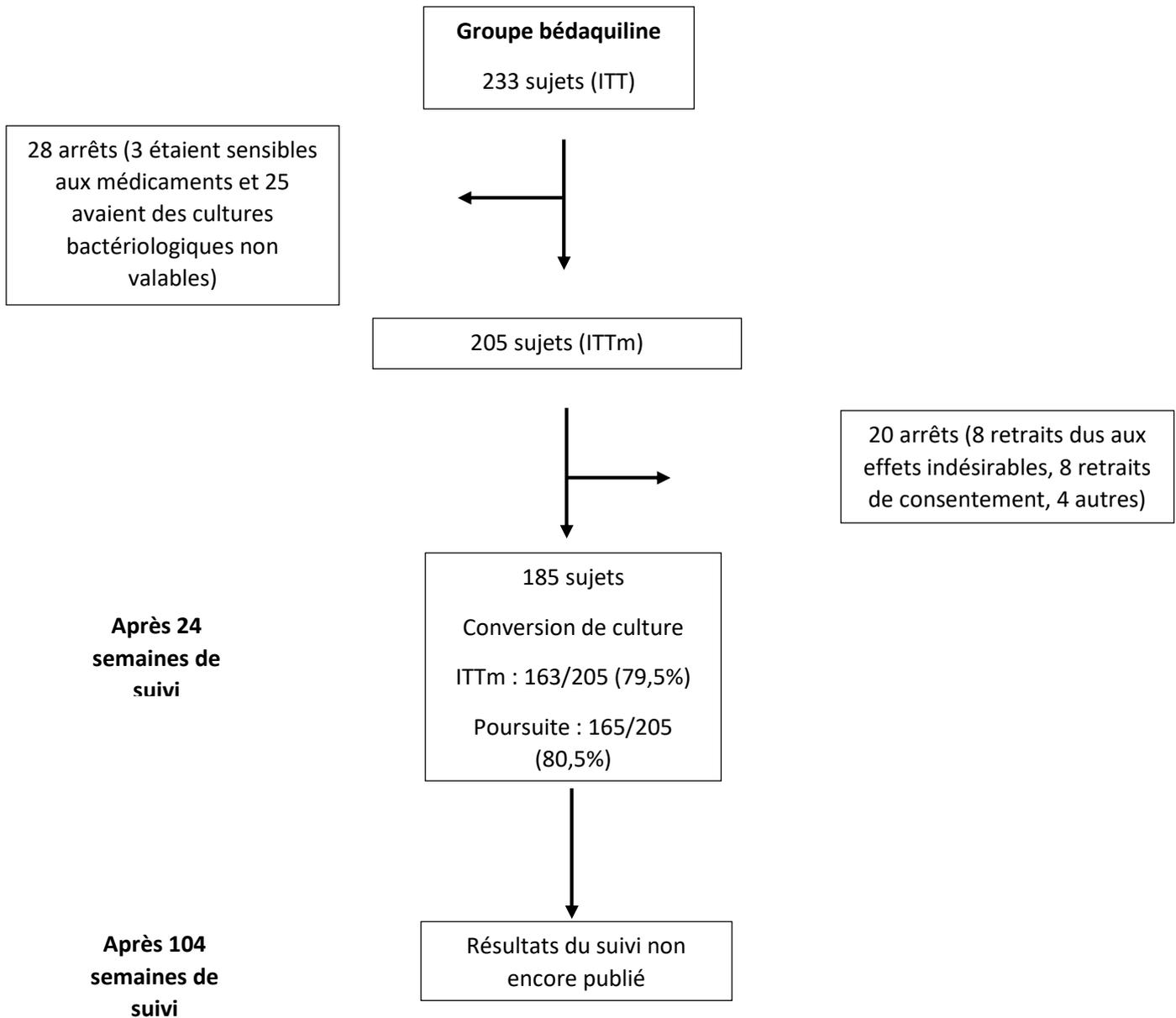
	C209
Objectif principal de l'étude	<p>Evaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité de SIRTURO® associé à un traitement de fond chez des patients atteints de tuberculose MDR ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer les principaux paramètres pharmacocinétiques de SIRTURO et de son métabolite ainsi que les relations pharmacocinétique/pharmacodynamique ; - Evaluer l'effet de SIRTURO sur l'incidence des symptômes de la tuberculose, tels que mesurés par le Tuberculosis Symptoms Profile.
Méthode	Etude de phase II non comparative.
Population étudiée	<p>Patients infectés par une souche MDR (incluant pré-XDR et XDR). Les patients infectés par une TB-XDR pouvaient être inclus dans l'étude si leurs isolats étaient susceptibles d'être sensibles à au moins 3 antituberculeux composant le traitement de fond. Les patients inclus pouvaient avoir été préalablement traités par des anti-TB de deuxième ligne.</p>
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 18 ans ; - Patients infectés par le VIH et ayant un taux de CD4+ < 250 cellules/μl et/ou ayant des symptômes graves d'infection par le VIH ; - Patients avec des manifestations extra-pulmonaires complexes ou graves de la tuberculose, y compris une atteinte du système nerveux central ; - Arythmie cardiaque significative nécessitant une prise en charge médicamenteuse ; - Patients présentant les caractéristiques de l'intervalle QT/QTc suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Un allongement marqué de l'intervalle QT/QTc ;

⁷¹ To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB. Consulté le 25 mai 2017 sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910871>

	<ul style="list-style-type: none"> • Des antécédents médicaux ou familiaux pouvant présenter un risque de torsade de pointe ; • Administration concomitante de médicaments qui prolongent l'intervalle QT/QTc ; • Ondes Q pathologiques ; • Syndrome de pré-excitation ventriculaire ; • Mise en évidence d'un bloc de branche complet ou incomplet ; • Mise en évidence d'un bloc auriculo-ventriculaire de deuxième ou de troisième degré ; • Retard de conduction intraventriculaire induisant une durée du QRS > 120 ms ; • Bradycardie.
Populations d'analyse	<p>Population ITT : tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement (bédaquiline ou placebo).</p> <p>Population ITTm : patient ITT excluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ceux ne disposant pas de résultats de cultures MGIT à l'inclusion ou durant les phases de sélection. - ceux infectés par une souche sensible identifiée après l'inclusion. <p>Population per protocole : patients ITTm ne présentant pas de violation majeure au protocole.</p>
Déroulement de l'étude	Sept jours de wash-out suivis de 24 semaines de traitement par bédaquiline (posologies de l'AMM) en association à un traitement de fond. Le traitement de fond a été poursuivi au moins 12 mois après la première culture négative.
Critère de jugement principal	Délais de négativation des cultures d'expectorations après 24 semaines de traitement par bédaquiline.
Parmi les critères de jugement secondaires	Pourcentage de négativation des cultures
Analyse statistique	Les estimations de délais de négativation des cultures étaient réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier.

Tableau 24 : Résumé de l'étude C209.

Figure 29 : Schéma résumé de l'étude C209 :



➤ **Résultats de l'étude C209 : ⁷¹**

• **Suivi et traitement de fond :**

Un total de 233 patients a été inclus dans cette étude, 28 ont été exclus de la population ITTm (3 patients avec une TB sensible et 25 dont les résultats des cultures MGIT ne sont pas disponibles). Dans la population ITT, 93 patients (39,9%) étaient infectés par une souche TB-MDR, 44 (18,9 %) par une souche TB-pré XDR (dont 31 patients résistants aux fluoroquinolones et 13 aux antibiotiques injectables) et 37 (15,9 %) par une souche TB-XDR. La majorité avait déjà été traitée par des antituberculeux (233 soit 94,4 %). Au total, 77 % des patients (n=179/205) ont terminé l'étude parmi lesquels 39 sont toujours sous traitement de fond et 23 % l'ont arrêté prématurément.

	ITT, N= 233	ITTm, N= 205
Arrêts prématurés, n (%) :	54 (23,2)	45 (22,0)
<i>Evénement indésirable</i>	17 (7,3)	15 (7,3)
<i>Inéligibilité à poursuivre l'étude</i>	5 (2,1)	3 (1,5)
<i>Perdu de vue</i>	8 (3,4)	6 (2,9)
<i>Non observant</i>	11 (4,7)	11 (5,4)
<i>Retrait du consentement</i>	12 (5,2)	9 (4,4)
<i>Autre</i>	1 (0,4)	1 (0,5)

Tableau 25 : Nombre d'arrêts prématurés de traitement dans les populations ITT et ITTm de l'étude C209.

⁷¹ To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB. Consulté le 25 mai 2017 sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910871>

Dans la majorité des cas le traitement de fond était composé d'un aminoglycoside, d'une fluroroquinolone (ofloxacin chez 52,4 % des patients) et d'autres antituberculeux.

Antituberculeux, n (%)	Etude C209 N=233
Aminoglycosides	167 (71,7)
Fluoroquinolones	208 (89,3)
Ciprofloxacine	9 (3,9)
Gatifloxacine	1 (0,4)
Levofloxacine	71 (30,5)
Moxifloxacine	1 (0,4)
Ofloxacine	122 (52,4)
Sparfloxacine	5 (2,1)
Macrolides	23 (9,9)
Autres antituberculeux	233 (100,0)
Amoxicilline/acide clavulanique	23 (9,9)
Capréomycine	55 (23,6)
Clofazimine	13 (5,6)
Cyclosérine	65 (27,9)
Ethambutol	120 (51,5)
Ethinamide	98 (42,1)
Imipénème	1 (0,4)
Isoniazide	30 (12,9)
Linézolide	13 (5,6)
Pas-C	108 (46,4)
Protionamide	85 (36,5)
Pyrazinamide	177 (76,0)
Rifampicine	1 (0,4)
Téridone	70 (30,0)
Thiacétazone	3 (1,3)

Tableau 26 : Traitements de fond administrés dans la population ITT de l'étude C209.

Un peu plus de la moitié (56 %) des patients inclus avaient au moins 3 médicaments actifs dans leur traitement de fond.

	n	%
Nombre d'antituberculeux du traitement de fond actifs		
0	12	7,3
1	23	14,0
2	37	22,6
3	63	38,4
4	20	12,2
5	9	5,5
Nombre d'antituberculeux du traitement de fond actifs (restreint à ceux avec une concentration critique validée)		
0	14	8,5
1	28	17,0
2	36	21,8
3	58	35,2
4	21	12,7
5	8	4,8

Tableau 27 : Nombre de médicaments actifs sur les souches bactériennes dans le traitement de fond administré dans l'étude C209.

- **Critères de jugement : délai et pourcentage de négativation des cultures :**

Le délai moyen de négativation des cultures a été de 57 jours à la fin de la semaine 24, et de 84 jours à la fin de la semaine 120. A la fin de l'étude, le pourcentage de négativation des cultures a été de 72%.

	Bédaquiline + traitement de fond N = 205	
	Données manquantes = échec, n (%)	Dernière donnée disponible*, n (%)
Semaine 24 :	163 (79,5)	167 (81,5)
Semaine 120 :	148 (72,2)	172 (83,9)

* remplacement de la valeur manquante par la dernière donnée rapportée

Tableau 28 : Pourcentage de négativation des cultures en ITT modifiée dans l'étude C209.

Les pourcentages de négativation à la semaine 120 ont été plus élevés chez les patients atteints de tuberculose MDR sensible aux fluoroquinolones et aux antituberculeux injectables (n=68/93 soit 73,1 %) que chez les patients pré-XDR (n=31/44 soit 70,5 %) et XDR (n=23/37 soit 62,2 %). Aux semaines 24 et 120, les pourcentages de négativation des cultures ont été

plus élevés chez les patients dont le traitement de fond comportait au moins 3 médicaments actifs (*in vitro*). Sur les 163 patients répondeurs à la semaine 24, 139 (85,3 %) l'étaient toujours à la fin de l'étude. Parmi les 24 patients répondeurs à la semaine 24 et considérés comme non répondeurs à la fin de la semaine 120, 19 avaient interrompu prématurément l'étude (dernière culture négative) et 5 patients étaient en rechute. Sur les 42 patients non répondeur à la semaine 24, 9 (21,4 %) ont eu par la suite une négativation des cultures maintenue jusqu'à la fin de la semaine 120.

➤ **Données issues de l'étude C209 (non comparative) :**

La majorité des patients (91%) ont eu au moins un EI et 19,3 % ont eu au moins un EI de grade 3 ou plus. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 %) ont été les suivants : hyperuricémie (13,7 %), arthralgies (12,4 %) et nausées (11,6 %).

Evénements indésirables	N=233 n (%)
Au moins 1 EI	212 (91,0)
Au moins 1 EI grave	15 (6,4)
Au moins 1 EI de grade 3 ou +	45 (19,3)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	6 (2,6)

Tableau 29 : Incidence et grade des effets indésirables dans l'étude C209.

A la fin de l'étude, sur les 233 patients inclus 12 étaient décédés durant l'étude et 4 durant la période de suivi.

4.4.2.4 Discussion sur les études de phase II :

Dans chacune des 3 études, le critère de jugement principal est le temps de conversion des cultures bactériologiques sur 8 semaines de suivi. La conversion des cultures sur 2 mois de suivi prédit une guérison sans récurrence pour les cas de tuberculose sensible au traitement. Cependant, ce biomarqueur a une mauvaise valeur pronostique et n'a pas été validé chez les patients atteints de TB-MDR. En outre, la réduction du temps de conversion des cultures bactériologiques n'apparaît pas comme clairement pertinente sur le plan clinique, car cela peut ne pas nécessairement correspondre à une guérison ultime du patient. Les résultats de l'efficacité de la bédaquiline à 8 et 24 semaines dans les études de phase II doivent donc être interprétés avec prudence. D'autres faiblesses sont à relever, notamment dans l'étude C202 où le taux de conversion de culture à la 8^{ème} semaine de traitement est autour de 8,7%, ce qui est étonnement faible par rapport à celui habituellement observé avec un traitement standard contre TB-MDR.⁷² Cela soulève des inquiétudes au sujet de la comparabilité du groupe témoin, bien que compte tenu de la petite population de l'étude, cela peut être dû au hasard. Le taux élevé d'abandon dans les deux bras de cette étude est également préoccupant (54% dans le groupe placebo, 44% dans le groupe bédaquiline après 2 ans de suivi, dont la moitié des abandons ont lieu dans les six premiers mois).

D'autre part, les études regroupent des patients âgés de 18 à 65 ans. Ainsi, l'extrapolation de l'efficacité de la bédaquiline sur des populations particulières (enfants, personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes) doit être faite avec prudence. De même, les données sur l'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère sont également déficientes.

Un des problèmes majeurs du traitement contre la TB-MDR est qu'une thérapie antituberculeuse inadéquate peut conduire à une résistance acquise aux médicaments. L'ajout de bédaquiline à un traitement de fond pourrait réduire la probabilité que des isolats

⁷² Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. SD. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano, R. Banerjee, M. Bauer, JN. Bayona and *al.* Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. *PLoS. Med.* **2012**.

plus résistants soient sélectionnés. Certaines données des études de phases II appuient cette hypothèse. Dans l'étude C202, 5 patients sur 21 du groupe placebo (23,8%) ont acquis une résistance supplémentaire aux médicaments de deuxième ligne au cours de l'étude, alors que cela ne concernait qu'un seul patient dans le groupe bédaquiline.⁷³ Dans l'étude C208, 2 patients sur 10 (20%) du groupe bédaquiline ont acquis une résistance supplémentaire à un ou plusieurs médicaments, contre 14 patients sur 27 du groupe placebo (52%). Cependant, le taux de pharmaco-résistance acquise était nettement plus élevé dans l'étude C209 où 7 sujets sur 17 du groupe bédaquiline (41%) ont acquis une résistance supplémentaire. La raison des différences de pharmaco-résistance entre les études n'est pas claire et il serait nécessaire de mener une surveillance appropriée lorsque la bédaquiline sera utilisée plus largement.

Concernant le profil de sécurité de la bédaquiline, les résultats des études démontrent une différence significative de mortalité entre les deux groupes (bien plus élevée dans le groupe bédaquiline). Le taux de mortalité atteignant les 15% dans le groupe bédaquiline, une surveillance très rapprochée du patient pendant la thérapie semble indispensable.⁷⁴ Cependant, la plupart des décès dans le groupe bédaquiline sont imputables à la progression de la maladie et n'ont pas eu lieu durant la thérapie.

L'augmentation de l'incidence de l'allongement de l'espace QT chez les patients traités par bédaquiline par rapport aux patients du groupe placebo soulève un important problème de toxicité cardiaque du médicament. En effet, l'allongement de l'espace QT peut être facteur de risque d'une arythmie potentiellement mortelle, appelée torsade de pointe. Une augmentation moyenne de l'espace QT corrigé (QTc) de 5 ms par rapport au groupe placebo est considérée comme préoccupante, or on constate dans ces études, une augmentation moyenne de 7,7 ms dans le groupe bédaquiline par rapport au groupe placebo.⁷⁵ Une durée

⁷³ Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. AH. Diacon, PR. Donald, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, K. Andries. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012** ; 56(6):3271-6.

⁷⁴ Identification of drugs inducing phospholipidosis by novel in vitro data. M. Muehlbacher, P. Tripal, F. Roas, J. Kornhuber. *Chem. Med. Chem.* 2012 ; 7: 1925–34.

⁷⁵ Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. RC. Owens Jr, TD. Nolin. *Clin. Infect. Dis.* **2006** ; 43:1603–11.

QTc mesurée de plus de 500 ms, ou une augmentation supérieure à 60 ms chez un patient après initiation du traitement, est considérée comme inquiétante. Bien qu'aucune arythmie cardiaque grave n'ait été constatée durant les études disponibles, la découverte de cet effet indésirable justifie une surveillance attentive des patients prenant ce médicament. Afin d'identifier les patients à risque de faire une arythmie, une mesure de référence du QTc, un électrocardiogramme (ECG) et des analyses de potassium sérique, de calcium et de magnésium devront être effectués avant toute initiation de traitement. Les patients doivent être soigneusement sélectionnés et l'utilisation de bédaquiline doit être évitée en cas de mesure du QTc supérieure à 450 ms ou s'il existe des antécédents familiaux d'insuffisance cardiaque. Un suivi régulier de l'ECG doit être effectué pendant toute la durée du traitement et la prise médicamenteuse doit être stoppée si l'intervalle QT est supérieur à 500 ms ou si une arythmie potentiellement mortelle se produit.

Les médicaments connus pour allonger l'espace QT peuvent amplifier le risque d'arythmies lorsqu'ils sont utilisés en association avec la bédaquiline.⁷⁵ Cependant, il existe peu d'essais évaluant la coadministration de bédaquiline avec d'autres médicaments. Une étude de phase 1 a montré une augmentation du QTc avec le kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) et la bédaquiline, et la troisième étude de phase 2 a démontré un allongement du QTc chez les patients utilisant la clofazimine.⁷⁶ Les médicaments qui devraient être évités avec la bédaquiline incluent des médicaments anti-arythmiques (tels que le sotalol, le dofétilide et la quinidine, des agents de classe Ia/III) et plusieurs classes d'antibiotiques, notamment les macrolides, les antifongiques imidazoles et la clofazimine. Les fluoroquinolones ont également été associées à une augmentation de l'incidence des arythmies graves, avec des variations entre les différents agents. Des études récentes ont suggéré que les arythmies peuvent être plus fréquentes avec la moxifloxacine et la gatifloxacine qu'avec les autres quinolones ; Cependant, la toxicité cardiaque semble être un effet indésirable général des

⁷⁵ Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. RC. Owens Jr, TD. Nolin. *Clin. Infect. Dis.* **2006** ; 43:1603–11.

⁷⁶ Janssen Briefing Document. TMC207 (bedaquiline): Treatment of patients with MDR-TB: NDA 204-384. US Food and Drug Administration Website. **2012**. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-Infective%20Drugs/AdvisoryCommittee/UCM329260.pdf>, consulté le 30 novembre 2016.

antibiotiques de la famille des Fluoroquinolones. Un suivi cardiaque devrait être entrepris dans d'autres études où la bédaquiline serait administrée en association avec tout autre agent susceptible de prolonger le segment QT.

Les anomalies de la fonction hépatique étaient également plus fréquentes dans le groupe bédaquiline, ce qui suggère que le médicament doit être utilisé avec une grande prudence chez les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante. Bien que plusieurs des décès rapportés dans les études impliquent des anomalies de la fonction hépatique, il n'était pas certain que la bédaquiline ait causé ces changements. D'après les données actuelles, tous les patients devraient être surveillés étroitement tout au long du traitement, en particulier lorsque la bédaquiline est co-administrée avec d'autres médicaments ayant une toxicité hépatique (en particulier le pyrazinamide).⁷⁷ Les auteurs suggèrent qu'un seuil de transaminases cinq fois supérieur à la limite de la normale, ou plus de trois fois supérieur accompagné de symptômes de toxicité hépatique, devrait conduire à l'arrêt immédiat de la bédaquiline.

Une prudence considérable doit également être exercée lors de la prescription de médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, enzyme qui métabolise principalement la bédaquiline. Les patients atteints de MDR-TB sont souvent traités par des médicaments qui agissent comme des inhibiteurs du CYP3A4 (comme les inhibiteurs de protéase, les antibiotiques macrolides et certains bloqueurs des canaux calciques) ou comme des inducteurs (comme la rifampicine, l'éfavirenz, la névirapine, les glucocorticoïdes et certains anticonvulsivants). Une série de facteurs environnementaux, physiologiques et génétiques peut également influencer le métabolisme du CYP3A4. Par conséquent, une prudence particulière est nécessaire pour les patients traités par bédaquiline, en particulier lorsque d'autres médicaments sont prescrits dans le cadre d'une co-infection par le VIH, de la méningite tuberculeuse et d'un traitement d'autres comorbidités.

⁷⁷ A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. TY. Shih, CY. Pai, P. Yang, WL. Chang, NC. Wang, OY. Hu. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013** ; 57:1685–90.

La découverte d'une phospholipidose induite par le médicament (PIM) dans les études pré-cliniques de bédaquiline⁷³ peut être pertinente pour certaines des toxicités observées du médicament. Ce processus implique l'accumulation de phospholipides et de médicament dans les lysosomes de tous les tissus périphériques, comme le foie, les poumons et les reins.⁷⁸ La PIM a été observé pour un certain nombre d'autres médicaments amphiphiles cationiques couramment utilisés en pratique clinique, comme l'amiodarone, l'azithromycine, la gentamicine, la sertraline et la clozapine.⁷⁴ Pour certains médicaments, tels que l'amiodarone et la fluoxétine, la PIM a été associée à une toxicité cliniquement pertinente ; L'accumulation du médicament dans les tissus associés à la PIM peut expliquer la longue demi-vie de la bédaquiline. Dans les études pré-cliniques d'autres médicaments, les changements cellulaires ont été démontrés comme étant réversibles au bout de quelques semaines ; Cependant, le processus reste mal compris chez l'homme. Il est possible que la PIM explique que la toxicité cardiaque soit plus prononcée dans le sous-groupe de patients prenant la clofazimine⁷⁶, bien que cela reste à confirmer. Jusqu'à ce que la pertinence de la PIM soit mieux comprise avec la bédaquiline, il faut faire preuve de prudence en prescrivant le médicament en association avec d'autres médicaments connus pour causer une PIM.

Étant donné les limites des données cliniques actuelles, il est difficile de déterminer le rapport bénéfices/risques dans l'utilisation de la bédaquiline dans le traitement de la TB-MDR. De toute évidence, pour les patients ayant des niveaux avancés de résistance aux médicaments, les toxicités potentielles peuvent être justifiées. Cependant, si des alternatives efficaces sont

⁷³ Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. AH. Diacon, PR. Donald, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, K. Andries. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012** ; 56(6):3271-6.

⁷⁸ Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. MJ. Reasor, KL. Hastings, RG. Ulrich. *Expert Opin. Drug Saf.* **2006** ; 5:567–583.

⁷⁴ Identification of drugs inducing phospholipidosis by novel in vitro data. M. Muehlbacher, P. Tripal, F. Roas, J. Kornhuber. *Chem. Med. Chem.* **2012** ; 7: 1925–34.

⁷⁶ Janssen Briefing Document. TMC207 (bedaquiline): Treatment of patients with MDR-TB: NDA 204-384. US Food and Drug Administration Website. **2012**. [http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-Infective DrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-Infective%20DrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf), consulté le 30 novembre 2016.

disponibles, la bédaquiline devrait être évitée jusqu'à ce que de nouvelles données soient disponibles.

4.4.3 Phase III :

Une étude de phase III (**étude STREAM**) dont l'objectif principal est de démontrer, chez des patients atteints d'une tuberculose MDR, la **supériorité** du traitement par Bédaquiline, levofloxacine, clofazimine, ethambutol et pyrazinamide pendant 40 semaines complété par l'isoniazide et le prothionamide pendant les 16 premières semaines **par rapport** au traitement par moxifloxacine, clofazimine, ethambutol et pyrazinamide pendant 40 semaines complété par l'isoniazide, la kanamycine et le prothionamide pendant les 16 première semaines, est prévue. Les résultats finaux de cette étude sont attendus pour **2021**.

Une autre étude de phase III évaluant l'innocuité et l'efficacité de la Bédaquiline + PA-824 (Pretomanid) + Linezolide (**étude NiX-TB**) chez environ 200 sujets atteints de tuberculose pulmonaire résistante aux médicaments est également en cours. Le promoteur est Global Alliance (actuellement TB-Alliance) et l'étude a commencé en janvier 2015. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de la bédaquiline associée au PA-824 et au linézolide après 6 mois de traitement (9 mois de traitement pour les sujets qui restent positifs à la culture au 4e mois) chez les patients TB-XDR ou TB-MDR ne répondant pas au traitement usuel. Les premiers résultats sont attendus pour octobre **2018**.

Enfin, une autre étude de phase III (**étude NeXT**) dont les résultats sont attendus pour 2019 est en cours. Le protocole consiste en un schéma libre d'injection de 6 à 9 mois contenant de la bédaquiline, du linézolide, de la levofloxacine, de l'éthionamide, de l'isoniazide à dose élevée et du pyrazinamide. Cette étude compte 300 participants et sera menée en Afrique du Sud. L'investigateur est Keertan Dheda. Les résultats sont attendus pour **2019**.

4.4.4 Phase IV :

Un registre international à l'initiative du laboratoire dont l'objectif est de décrire les conditions d'utilisation de la Bédauiline est en cours de rédaction.

4.5 Aspect réglementaire :

4.5.1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par procédure accélérée aux Etats-Unis :⁷⁹

Le **28 décembre 2012**, à l'issu des résultats des essais cliniques de phase II, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé le Sirturo® (bédaquiline) dans le cadre d'une thérapie combinée pour traiter les adultes atteints de tuberculose pulmonaire multirésistante lorsqu'aucune autre alternative n'est disponible.

Sirturo® a été approuvé par le programme d'approbation accélérée de la FDA, qui permet à l'agence d'approuver un médicament dans le traitement d'une maladie grave. Ce programme offre aux patients un accès plus précoce à de nouveaux médicaments prometteurs tandis que le promoteur mène des études supplémentaires pour confirmer le bénéfice clinique du médicament et son utilisation sécuritaire.

4.5.2 Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France :

SIRTURO® était disponible en France dans le cadre d'une **Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) depuis le 31 mars 2011 sous l'appellation TMC207.**⁸⁰

Il a d'abord été délivré par l'Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), une **ATU dite nominative (2011)** qui s'adresse à un seul patient nommé désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elle concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

⁷⁹ FDA News release, Sandy Walsh, 301-796-4669, 31 décembre **2012**, consulté sur <http://www.fda.gov> le 13 février 2017.

⁸⁰ Avis de Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé du **22 juillet 2015**, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, consulté sur www.has-sante.fr le 5 octobre 2016

Depuis **mars 2014**, TMC207 était disponible dans le cadre d'une **ATU dite de cohorte**. Celle-ci concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Elle s'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) et est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

Depuis le 6 décembre 2011 son utilisation est soumise à un **Protocole d'Utilisation Thérapeutique et un recueil d'information (PUT)** élaboré par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé en collaboration avec le laboratoire Janssen-Cilag. Ce PUT permet de fixer les modalités de suivi des patients traités, le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation et les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé.

Entre le 06/12/2011 et le 18/02/2016, une fiche de demande initiale de traitement a été reçue par le laboratoire pour 184 patients (suivis par 279 médecins) :

- 3 patients ayant obtenu l'accès au TMC207 dans le cadre d'ATU nominatives octroyées avant la mise en place du PUT.
- 89 patients ayant obtenu l'accès au TMC207 dans le cadre d'ATU nominatives octroyées après la mise en place du PUT (dont 3 patients auxquels l'ANSM a octroyé une ATU nominative après refus d'accès en ATU de cohorte).
- 91 patients ayant obtenu l'accès au TMC207 dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- 1 patient refusé en ATU de cohorte sans demande d'ATU nominative ultérieure avant le 18/02/2016.

A ces 184 patients, s'ajoutent 1 enfant de 4 ans atteint d'un déficit congénital en interféron alpha et ayant eu une BCGite (*mycobacterium bovis* multirésistant) secondaire à un BCG a par ailleurs bénéficié de façon exceptionnelle du TMC207 dans le cadre d'une ATU nominative.

4.5.3 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) :

Le TMC207 a obtenu une **AMM conditionnelle** par procédure européenne centralisée sous le nom de marque de **SIRTURO®** en date du **5 mars 2014** pour le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante en association avec d'autres antituberculeux, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.

Les ATU ont pris fin le 18 février 2016 avec la commercialisation du médicament dans le cadre de son AMM sous la présentation de boîte de 24 comprimés.

4.5.4 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France délivré par l'ANSM : ⁸⁰

La reconnaissance de l'AMM européenne en France date du 6 janvier 2016. Elle est enregistrée sous le numéro EU/1/13/901/002 et le titulaire est Janssen-Cilag International NV.

4.5.4.1 *Service Médical Rendu (SMR) :*

La tuberculose multi-résistante est une maladie rare en France. Sa fréquence, est en forte augmentation dans le monde. La lutte contre la tuberculose est une priorité de santé publique mondiale inscrite dans le programme national de lutte contre la tuberculose. Malgré leur sévérité et l'augmentation de leur fréquence en France, le poids des tuberculoses multi-résistantes sur la santé publique est faible compte tenu du nombre très restreint de patients relevant d'un traitement par SIRTURO®.

Le **rapport efficacité/effets indésirables** est mal établi dans les études cliniques et reste à préciser dans le cadre de l'AMM. Cependant, les données d'utilisation en France sont pour

⁸⁰ Avis de Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé du **22 juillet 2015**, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, consulté sur www.has-sante.fr le 5 octobre 2016.

l'instant rassurantes. Cette spécialité est un traitement de dernière ligne de la tuberculose multi-résistante et entre dans le cadre d'un traitement curatif. A ce stade de l'infection, il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

Au vu des données disponibles (essai de phase II), l'impact de SIRTURO® sur la morbi-mortalité sur les patients traités ne peut être quantifié. La transposabilité des données des études cliniques à la pratique actuelle n'est pas assurée. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été documenté.

En diminuant la durée de contagion, SIRTURO® pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins en réduisant la durée d'isolement des patients et des précautions complémentaires. SIRTURO® pourrait également protéger de l'émergence de résistances aux autres antibiotiques. Cependant, bien que son profil de tolérance soit globalement acceptable au regard des effets indésirables habituels des antibiotiques de deuxième ligne, l'impact contre la mortalité n'est pas prouvé du fait des décès en partie liés à la tuberculose et en partie inexplicables survenus chez les malades traités. Cet excès de décès justifie une sélection précise des patients relevant de la Bédaquiline, une information orale et écrite de ces patients et une surveillance attentive pendant la durée du traitement et au-delà. La supervision de l'ensemble du traitement et une véritable éducation thérapeutique, outre leur rôle dans l'observance, seraient de nature à identifier précocement une détérioration de l'état du patient.

Un échec bactériologique semble un facteur associé aux décès, ces patients devraient donc être particulièrement surveillés en hospitalisation. Un registre international de suivi des patients sous Bédaquiline est nécessaire.

SIRTURO® répond partiellement au besoin de santé publique identifié en apportant une nouvelle option thérapeutique aux patients avec une tuberculose multi-résistante. Compte tenu du très faible nombre de patients concernés, il n'est pas attendu d'impact de SIRTURO® sur la santé publique dans cette indication.

En juillet 2015, voici les conclusions de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé :

« En conséquence, dans l'indication de l'AMM la commission considère que le service médical rendu par SIRTURO® est important en association avec une pluri-antibiothérapie chez les 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM en association avec une pluri-antibiothérapie pour le traitement 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. »

4.5.4.2 Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :

En dépit d'un profil d'efficacité et de tolérance mal établi dans les études cliniques, compte tenu du besoin thérapeutique important et des données d'utilisation en France rassurantes à ce jour, SIRTURO®, en association avec une pluri-antibiothérapie appropriée, apporte une **amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)** 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'intolérances ou de résistances.

4.5.4.3 Population cible :

Depuis 2011, le nombre de tuberculoses MDR recensées en France est en nette augmentation, avec 83 cas (dont 22 XDR) en 2013 contre 40 (dont 6 XDR) en 2010.⁸¹ La population cible de SIRTURO® est donc potentiellement d'environ 20 patients porteurs d'une souche XDR par an, plus une faible partie des 60 patients MDR par an devenant intolérants ou résistant à leur traitement. A titre informatif, entre le 06/12/2011 et le 14/09/2014, un total de 122 patients

⁸¹ Résistance aux antituberculeux en France en 2013. J. Robert. *Bull. Epidémiol. Hebd.* **2015**; 9-10: 172-4

ont bénéficié d'un traitement par Bédaquiline dans le cadre d'une ATU. Au total, la population cible de SIRTURO® ne devrait pas excéder **45 patients par an**.

4.5.4.4 Conditions de prescription :

Le traitement par SIRTURO® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté (prescription restreinte et hospitalière) dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante à *Mycobacterium tuberculosis*. SIRTURO® doit être utilisé en association avec au moins trois médicaments pour lesquels l'isolat du patient est sensible in vitro. Après la fin du traitement par SIRTURO®, le traitement par les autres agents composant l'association doit être poursuivi. Si les résultats des tests in vitro ne sont pas disponibles, le traitement peut être initié avec SIRTURO® en association avec au moins quatre médicaments pour lesquels l'isolat du patient est susceptible d'être sensible.

4.6 Donnée du Centre hospitalier Universitaire de Toulouse sur l'utilisation de la Bédaquiline en 2015/2016:

La **Bédaquiline** a été référencé en 2014 et instauré au Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT), **un seul patient** en a reçu sur le CHU sur une période allant de 2014 à début 2015.

En 2015, il n'y a eu qu'un patient, initié en 2014 (168 unités lui ont été délivré en 2014) et qui a terminé son traitement en 2015 (28 unités délivrées en 2015), donc dans le cadre de l'ATU de cohorte TMC207.

Le coût était de **122,04 € TTC par comprimé** (le prix du marché national ATU UniHA). Ce médicament étant en période transitoire ATU-AMM durant l'année 2015, il n'y a eu aucun coût supporté par l'établissement, il était censé être pris en charge totalement à part des prestations d'hospitalisation, via la déclaration au FICHCOMP ATU, sur la base du prix d'achat. Quand le patient est à domicile, le Bédaquiline est rétrocédée au prix d'achat avec marge de rétrocession, il y a donc même un gain de 22 € pour l'établissement par mois.

Depuis le **5 mars 2014**, SIRTURO® fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (**AMM**). Il s'en est suivi une période transitoire ATU-AMM jusqu'en février 2016.

A ce jour donc, en 2017, en application de la convention entre le comité économique des produits de santé et la société JANSSEN-CILAG, le coût est de **118,23 € HT par comprimé**.

4.7 Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :⁸²

4.7.1 Place dans la stratégie thérapeutique :

En accord avec les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé et du Haut Conseil de la Santé Publique, la Commission de Transparence de la Haute autorité de Santé publique préconise l'utilisation de SIRTURO® en association avec une pluri-antibiothérapie dans :

- les **tuberculoses pulmonaires MDR** (résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine) chez l'adulte lorsque le schéma thérapeutique recommandé n'est pas applicable en raison d'intolérance ou de résistances (2^{ème} intention) ;
- les **tuberculoses pré-XDR** (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones ou à un aminoside injectable) pour maintenir un minimum de 4 médicaments efficaces ;
- les **tuberculoses XDR** (résistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, aux fluoroquinolones et à un aminoside injectable) pour diminuer le recours aux médicaments du groupe V dont l'efficacité est souvent mal évaluée et la toxicité souvent importante. Dans ce cas, la Bédaquiline pourrait être utilisée avec ou à la place d'un médicament du groupe V.

4.7.2 Posologie et mode d'administration :

Le traitement par SIRTURO® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la tuberculose multirésistante à *Mycobacterium tuberculosis*.

SIRTURO® doit être utilisé en association avec au moins trois médicaments pour lesquels l'isolat du patient est sensible *in vitro*. Après la fin du traitement par la Bédaquiline, le traitement par les autres agents composant l'association doit être poursuivie.

⁸² Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté sur le site de l'ANSM le 15 février 2017.

Si les résultats des tests *in vitro* ne sont pas disponibles, le traitement peut être initié avec SIRTURO® en association avec au moins quatre médicaments pour lesquels l'isolat du patient est susceptible d'être sensible.

La posologie recommandée est :

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

La **durée totale** de traitement par SIRTURO® est de **24 semaines**. Les données sur une durée de traitement plus longue sont très limitées.

Chez les patients ayant une tuberculose ultrarésistante pour qui l'administration de SIRTURO® au-delà de 24 semaines est jugée nécessaire pour obtenir une guérison, une durée de traitement prolongée ne peut être envisagée qu'au cas par cas et accompagnée d'une surveillance étroite de la sécurité d'emploi.

4.7.3 Classification :

- **Classe pharmacothérapeutique** : Antimycobactériens, médicaments pour le traitement de la tuberculose.
- **Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier** : Liste I, Médicaments soumis à prescription hospitalière, Médicament orphelin.
- **Code ATC** : J04AK05
- **Code CIP** : 3400930015810

4.7.4 Les propriétés pharmacocinétiques :

Les propriétés pharmacocinétiques de la bédaquiline ont été évaluées chez des sujets sains adultes et chez des patients adultes atteints de tuberculose multi-résistante. L'exposition à la Bédaquiline était plus faible chez les patients atteints de tuberculose multirésistante que chez les sujets sains.

4.7.4.1 *Absorption :*

Les concentrations plasmatiques maximales (**C_{max}**) sont généralement obtenues environ **5 heures après la prise**. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement jusqu'aux doses étudiées les plus élevées (700 mg en dose unique et 400 mg une fois par jour en doses multiples). L'administration de la bédaquiline avec de la nourriture augmente la biodisponibilité relative d'environ 2 fois comparé à l'administration à jeun. C'est pourquoi la Bédaquiline doit être prise avec de la nourriture pour améliorer sa biodisponibilité orale.

4.7.4.2 *Distribution :*

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

4.7.4.3 *Biotransformation :*

Le **CYP3A4** est la principale isoenzyme CYP impliquée *in vitro* dans le métabolisme de la Bédaquiline et la formation du métabolite ***N*-monodesméthyl (M2)**. *In vitro*, la bédaquiline n'inhibe pas significativement l'activité des enzymes CYP450 testées (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 et CYP4A) et n'induit pas

l'activité de CYP1A2, CYP2C9 ou CYP2C19. La Bédacuiline et M2 n'étaient pas *in vitro* des substrats de la P-gp. La Bédacuiline était *in vitro* un faible substrat d'OCT1, d'OATP1B1 et d'OATP1B3, alors que M2 ne l'était pas. La Bédacuiline n'était pas *in vitro* un substrat de MRP2 et BCRP. La Bédacuiline et M2 n'ont pas inhibé *in vitro* les transporteurs P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 et MATE2 à des concentrations cliniquement pertinentes. Une étude *in vitro* a indiqué la capacité de la Bédacuiline à inhiber la BCRP à des concentrations obtenues dans l'intestin après administration orale. La pertinence clinique est inconnue.

4.7.4.4 *Elimination :*

Sur la base des études précliniques, la majeure partie de la dose administrée est éliminée dans les **féces**. L'excrétion urinaire de Bédacuiline sous forme inchangée était < 0,001% de la dose dans les essais cliniques, ce qui indique que la clairance rénale de la substance active sous forme inchangée est négligeable. Après avoir atteint la C_{max}, les concentrations de Bédacuiline décroissent triexponentiellement. La **demi-vie moyenne d'élimination** terminale à la fois de la Bédacuiline et du métabolite actif *N*-monodesméthyl (M2) est d'environ **5 mois** (variant de 2 à 8 mois). Cette longue phase d'élimination terminale reflète vraisemblablement la libération lente de la Bédacuiline et de M2 à partir des tissus périphériques.

4.7.4.5 *Les données dans les populations particulières :*

➤ **Patient insuffisant hépatique :**

Une étude à dose unique de SIRTURO® chez 8 sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (**Child-Pugh B**) a démontré que l'exposition à la Bédacuiline et à M2 (ASC672h) était 19% plus faible comparé aux sujets sains. Aucun ajustement de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La Bédacuiline n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère

➤ **Les patients insuffisants rénaux :**

SIRTURO® a été principalement étudié chez des patients avec une fonction rénale normale. L'excrétion rénale de la Bédaquiline sous forme inchangée est négligeable (< 0,001%). Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO® à la dose de 200 mg 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 Bédaquiline. Par conséquent, il n'est pas attendu qu'une insuffisance rénale légère ou modérée ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition à la Bédaquiline. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, les concentrations de la Bédaquiline 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 Bédaquiline est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle soit significativement éliminée du plasma par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

➤ **Population pédiatrique :**

La pharmacocinétique de SIRTURO® dans la population pédiatrique n'a pas été évaluée.

➤ **Population âgée :**

Les données cliniques sur l'utilisation de SIRTURO chez les patients atteints de tuberculose âgés de 65 ans et plus sont limitées (n = 2). Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux (âgés de 18 ans à 68 ans) traités par SIRTURO®, il n'a pas été montré que l'âge influençait la pharmacocinétique de la Bédaquiline.

➤ **Origine ethnique :**

Dans une analyse pharmacocinétique de population de patients tuberculeux traités par SIRTURO®, l'exposition à la Bédaquiline 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 l'exposition à la Bédaquiline et la réponse. De plus, dans les essais cliniques, les taux de réponse chez les patients ayant terminé la période de traitement par la Bédaquiline étaient comparables entre les différentes origines ethniques.

➤ **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.

4.8 Les limites de cette molécule et perspectives :

Selon les estimations les plus récentes de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en 2015, 580 000 personnes auraient eu besoin d'un traitement contre la TB multi-résistante (TB-MDR). Pourtant, en octobre 2016, seulement 5 700 patients dans le monde ont eu accès à la bédaquiline.

Parmi les nombreuses raisons qui expliquent cet écart, il y a le manque de connaissances sur la meilleure façon d'utiliser les nouveaux médicaments en les combinant avec ceux qui sont déjà utilisés (car plusieurs médicaments sont nécessaires pour tuer le bacille responsable de la TB). Les résultats préliminaires des essais cliniques et de leur utilisation dans les programmes de traitement ont montré des résultats prometteurs, ce qui a amené l'OMS à en recommander l'utilisation pour les patients les plus sévèrement atteints. Mais davantage de recherche clinique doit être menée – et publiée – en particulier au sujet de l'utilisation de la bédaquiline, notamment sur certaines catégories de patients (femmes enceintes, enfants, patients séropositifs) et au-delà des six mois de traitement actuellement recommandés par l'OMS.

Chez les patients atteints de maladie tuberculeuse pulmonaire multi-résistante, selon les études des essais cliniques, l'ajout de bédaquiline semble donc efficace sur des critères bactériologiques. En effet, comme on l'a vu précédemment, l'écart du délai de négativation des cultures bactériologiques des crachats semble être d'au moins 25 jours entre le groupe bédaquiline et le groupe placebo. Mais la mortalité a été augmentée avec la bédaquiline et son profil d'effets indésirables est inquiétant, avant même son utilisation à grande échelle : troubles de la conduction cardiaque, atteintes hépatiques et pancréatiques.

Il est à noter également que la plupart des patients séropositifs pour le HIV (patients relativement représentés parmi les cas de MDR-TB) étaient exclus des études, notamment quand le taux de CD4 était inférieur à 300 par mm³ ou quand ils étaient traités par antirétroviraux. Dans ces conditions, l'utilisation de la bédaquiline est donc difficilement envisageable chez ce type de patients au vu du nombre quasi-inexistant d'études cliniques.

Il se pose d'autre part le problème des interactions *via* le cytochrome P450. La bédaquiline est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, puis éliminée dans les selles. Par ailleurs, la demi-vie de la bédaquiline et de son principal métabolite est de l'ordre de 4 à 5,5 mois. Autrement dit, des effets indésirables sont à prévoir longtemps après la dernière prise de bédaquiline.

L'administration de bédaquiline avec un inducteur enzymatique tel que la rifampicine diminue la concentration plasmatique de bédaquiline. L'impossibilité d'associer ces deux molécules limite encore un peu plus le choix du traitement, déjà restreint, dans le cadre d'une tuberculose multi-résistante.⁸³

Au vu des résultats contrastés concernant le seul essai clinique comparatif disponible (C208), où la mortalité a été plus importante avec la bédaquiline, ainsi que du manque d'études sur les tuberculoses à résistances étendues, l'AMM de Sirturo® est restreinte aux « patients adultes, dans les cas où l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».⁸⁴ Le déséquilibre important du nombre de décès recensé dans les études doit amener à une extrême prudence en particulier sur les anomalies électrolytiques et sur l'augmentation de l'intervalle QTc.

A ce jour, nous ne connaissons pas les effets au long cours de la bédaquiline sur l'organisme, notamment sur la fonction cardiovasculaire. Les données actuelles ne permettent pas de cerner la balance bénéfices-risques, ce qui doit inciter à la plus grande prudence concernant son utilisation.

⁸³ La Revue Prescrire, mai 2014 / Tome 34 N°367, page 337 à 340.

⁸⁴ Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis : great promise or disappointment ?, *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015, Vol. 6(4), 170-184.

Le traitement de référence actuellement préconisé, Isoniazide-Rifampicine-Pyrazinamide-Ethambutol, est utilisé depuis les années 70. La découverte de nouvelles molécules pour traiter la tuberculose est donc primordiale pour gérer l'émergence des souches résistantes.

Les caractéristiques de l'antibiotique idéal pour lutter contre la tuberculose sont : ⁸⁵

- Une activité spécifique sur *M. tuberculosis*, ou au moins sur les mycobactéries
- Une activité sur les souches sensibles et résistantes de *M. tuberculosis*
- Un nouveau mécanisme d'action et une nouvelle cible
- Une éradication complète de la bactérie *via* une activité sur les bacilles en phase de dormance
- Une forte activité permettant de réduire la durée du traitement
- Pas d'activité antagoniste avec les autres antituberculeux mais une activité synergique ou additive
- Une action bactéricide
- Une demi-vie longue
- Pas d'interaction avec les antirétroviraux utilisés dans le traitement contre le VIH
- Une administration par voie orale
- Des coûts de production faibles

Les **perspectives** de la bédaquiline incluent des associations avec de nouveaux antituberculeux. L'étude **NIX-TB** débutée en avril 2015 évalue l'efficacité et la tolérance sur six mois de l'association bédaquiline, pretomanid et linezolide chez les patients atteints de tuberculose XDR, le but étant d'évaluer l'incidence de l'échec au niveau bactériologique, clinique ou des rechutes.⁸⁶

Le projet **TBAJ-587**, mené par TB-Alliance, est conçu pour identifier de nouveaux candidats-médicaments issus de la même classe chimique que la bédaquiline. Ces diarylquinoléines de nouvelle génération permettraient de maintenir les activités antituberculeuses

⁸⁵ Towards new tuberculosis drugs. S.T. Cole, P.M. Alzari. *Biochem. Soc. Trans.* **2007** ; 35(5):1321-4.

⁸⁶ NIX-TB, consulté sur <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/5089> consulté le 20 février 2017.

impressionnantes de la bédaquiline tout en possédant des propriétés améliorées (molécules moins lipophiles et moins cardiotoxiques). Un développement préclinique a d'ores et déjà commencé.

5 Conclusion générale :

En 2017, la tuberculose demeure un problème de Santé Publique majeur dans le Monde entier, sévissant particulièrement dans les pays en voie de développement. Elle constitue la première cause de mortalité par maladie infectieuse dans le monde. L'agent pathogène en cause, principalement *Mycobacterium tuberculosis*, est qualifié de Bacille Acido-Alcool Résistant. Ses composants membranaires et sa croissance très lente rendent le diagnostic et le traitement difficiles. A la paroi représentant une barrière lipophile, s'ajoute la localisation intra- et extracellulaire du bacille, responsables de la résistance naturelle aux antibiotiques usuels.

La polychimiothérapie actuelle (Isoniazide, Rifampicine, Pyrazinamide et Ethambutol) est longue, contraignante et accompagnée de nombreux effets indésirables comme une hépatotoxicité importante, des troubles de la vision ou des neuropathies périphériques. Une des conséquences de ces difficultés est le manque d'observance, à l'origine de l'émergence continue de résistances acquises, appelées MDR-TB et XDR-TB. C'est pour vaincre celles-ci que l'OMS a mis en place un plan de lutte mondial. L'engouement général se regroupe autour de plusieurs objectifs qui sont l'innovation thérapeutique et l'éducation des populations.

Les traitements actuels, de première et seconde ligne, manquant d'efficacité sur les souches les plus résistantes, il est nécessaire de recourir à des molécules innovantes.

Avec un mécanisme d'action inédit, qui cible l'activité de la pompe à proton de l'ATP synthase de *M. tuberculosis*, la bédaquiline contourne les résistances acquises. Son potentiel indiscutable, comme le démontre les données sur son efficacité et le manque de traitements efficaces dans la tuberculose-MDR a conduit les agences du médicament internationales et européennes à commercialiser la molécule avant la fin des essais cliniques par une procédure anticipée. Cependant, il apparaît que son profil d'effets indésirables est non négligeable, avec notamment des troubles de la conduction cardiaque, des infections, des atteintes hépatiques et pancréatiques.

En somme, les données actuelles disponibles ne permettent pas de cerner la balance bénéfices-risques. Au bout d'un an et demi, les patients non contagieux ont été plus nombreux

avec la bédaquiline, mais au terme d'un suivi de 3 ans, la mortalité a aussi été plus élevée. La bédaquiline a montré une activité très prometteuse *in vitro* et *in vivo* (sur des modèles animaux) contre les souches de *M. tuberculosis*.

Ces résultats ont été confirmés dans les premiers essais cliniques réalisés chez des patients atteints de tuberculose à bacilles MDR et XDR avec notamment une réduction du délai de conversion des cultures. Toutefois, la surmortalité et l'allongement de l'intervalle QT observés chez les patients traités par bédaquiline dans ces études sont des éléments préoccupants. Le bénéfice global et à long terme reste à démontrer.

Dans le cadre d'une recherche clinique pour cerner sa balance bénéfices-risques, il paraît raisonnable d'envisager l'emploi de la bédaquiline, notamment dans les cas où, en situation de multi-résistance étendue, le choix des antibiotiques actifs est très restreint.

D'autre part, la bédaquiline est le chef de file de molécules issues d'une famille chimique ayant un mécanisme d'action prometteur. Les nouvelles diarylquinoléines à l'étude pourraient amener à un nouveau composé dénué des effets indésirables graves qui rendent l'utilisation de la bédaquiline complexe : allongement de l'espace QTc et métabolisme par le CYP450 notamment, qui engendre des interactions médicamenteuses.

En conclusion, à l'heure actuelle, l'usage de cette molécule doit être réservé aux « patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance ».

6 Bibliographie :

- ¹ Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping. A. Zink; C. Sola; U. Reischl; W. Grabner ; N. Rastogi. *J. Clin. Microbiol.* **2003**, *41*, 359-367.
- ² Evolution of Drug-Resistant Tuberculosis: A Tale of Two Species. M. Iselan. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 2428-2429.
- ³ Définition de mycobactérie, Dictionnaire de la langue française, consulté sur www.cnrtl.fr le 15 octobre 2016
- ⁴ Global Tuberculosis Report **2016**, WHO ; www.who.int, consulté le 17 janvier 2017.
- ⁵ L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE EN FRANCE EN 2013 ; F. Aït Belghiti, D. Antoine ; Bulletin épidémiologique hebdomadaire, www.invs.sante.fr, consulté le 14 juillet 2016.
- ⁶ La tuberculose en Midi-Pyrénées, Bulletin de veille sanitaire, INVS – Numéro 7 / Février **2013**
- ⁷ Mycobacterial taxonomy. Shinnick TM, Good RC, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1994** ; *13*:884-901.
- ⁸ World Health Organization. Weekly Epidemiological Report. **2004**; *79*: 25-40.
- ⁹ Centers for Disease Control and Prevention, photo de Janice Haney Carr, consulté sur <http://www.cdc.gov/nchstp/tb/default.htm>, consulté le 14 juillet 2016.
- ¹⁰ Molecular Diagnosis of Mycobacteria. H. Soini, J. Musser. *Clin. Chem.* **2001**; *47*: 809-814.
- ¹¹ <http://2009.igem.org>
- ¹² Dans Le Moniteur Internat. F. Doucet-Populaire, P. Cruaud. Infectiologie. Rueil-Malmaison. **2013**. *3* : 413-430.
- ¹³ Démarche du diagnostic microbiologique d'une tuberculose. Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène, **2013** UMVF, consulté sur www.campus.cerimes.fr le 14 juillet 2016.
- ¹⁴ Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for M.tuberculosis persistence. W. Bishai, J. Hopkins. **2008**.

- ¹⁵ Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Tuberculose. Dans E.PILLY: ALINEA Plus Ed, Paris ; **2014** : 342-347
- ¹⁶ Advances in the Diagnosis and Treatment of Tuberculosis. Payam Nahid, Madhukar Pai, and Philip C. Hopewell ; *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2006** Mar; 3(1): 103–110
- ¹⁷ World Health Organization ; Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) **2013** Update ; www.who.int/tb/
- ¹⁸ The totally drug resistant tuberculosis (TDR-TB), Ali Akbar Velayati, Parissa Farnia, and Mohammad Reza Masjedi, *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2013**; 6(4): 307–309.
- ¹⁹ Global Epidemiology of Tuberculosis ; Philippe Glaziou and al, *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* **2013** ; 34:3–16
- ²⁰ Résistance aux antituberculeux en France en 2013. Auteur Jérôme Robert, CNR-MyRMA, www.invs.sante.fr
- ²¹ Chest Radiographic Findings in Primary Pulmonary Tuberculosis. Won-Jung Koh, Yeon Joo Jeong, O. Jung Kwon, Hee Jin Kim, En Hi Cho, Woo Jin Lew, and Kyung Soo Lee, *Korean J. Radiol.* **2010** ; 11(6): 612–617.
- ²² CDC/ Dr. George P. Kubica, Public Health Image Library, www.phil.cdc.gov.
- ²³ Dramatic reduction of culture time of *Mycobacterium tuberculosis*, R. Ghodbane, D. Raoult, and M. Drancourt, *Sci. Rep.* **2014**; 4: 4236.
- ²⁴ Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose, *Rev. Mal. Respi.* **2003** ; 20 : 7S34-7S40
- ²⁵ Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie, C. Guillet-Caruba/ *La Rev. de méd. Int.* 35, **2014**, 794–800
- ²⁶ Groupe de travail Haut Conseil de la Santé publique. Tuberculose et tests de détection de l'interféron gamma; **2011**.
- ²⁷ L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine, *Rev. Mal. Respi.* **2003** ; 20 : 7S27-7S33

- ²⁸ Interferon-release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. R. Diel, D. Goletti, G. Ferrara, G. Bothamley, D. Cirillo, B. Kampmann. *Eur. Respir. J.* **2011** ; 37:88–99
- ²⁹ Screening for latent infection with Mycobacterium tuberculosis: a plea for targeted testing in low endemic regions. D. Goletti, M. Sester. *Exp. Rev. Mol. Diagn.* **2012** ; 12:231–4.
- ³⁰ Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Point sur la vaccination : la tuberculose, février **2013**. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr> consulté le 16 mars 2017
- ³¹ Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux, Rapport d'activité pour l'année 2014, publié en avril **2015** sur <http://cnrmyctb.free.fr>
- ³² Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. A. Schatz, E. Bugie, S.A. Waksman, *Proc. Exp. Biol. Med.* **55 (1944)**, p. 66–69
- ³³ Report of the Medical Research Council for the Year 1950-51, *Postgrad. Med. J.* **1953** Jan; 29(327): 46.
- ³⁴ A review of compliance to anti tuberculosis treatment and risk factors for defaulting treatment in Sub Saharan Africa. B. Castelnuovo. *Afri. Hea. Scien.* **2010**; 10: 320-324
- ³⁵ Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. D. Abiteboul, F. Antoun, Z. Bessa, C. Billy, B. Dautzenberg, B. Decludt. *Rev. Mal. Respir.* **2003** ; 20:7S3-7S4.
- ³⁶ Résumés des caractéristiques du produit, www.ansm.sante.fr
- ³⁷ Place des Fluoroquinolones dans le traitement des tuberculoses à bacilles résistants. Fillion, Pantel, Veziris, Aubry. *La Lettre de l'Infectiologue*, Tome XXVII - n° 1 - janvier-février **2012**
- ³⁸ Tuberculosis : The drug development pipeline at a glance. B. Villemagne, C. Crauste, M. Flipo, A. Baulard, B. Déprez, N. Willand. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**; 51: 1-16
- ³⁹ Tuberculosis and Pregnancy. TB elimination, Centers for Disease Control and Prevention, consulté sur www.cdc.gov le 24 mars 2016.
- ⁴⁰ Révision des posologies des antituberculeux standards chez l'enfant, ANSM, consulté sur www.ansm.sante.fr le 6 novembre 2016.

- ⁴¹ Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. C. Akolo, L. Adetifa, S. Shepperd, J. Volmink. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**
- ⁴² Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of M. tuberculosis infection in HIV co-infected persons. TR. Sterling, NA. Scott, JM. Miro. *AIDS.* **2016**
- ⁴³ Treatment Regimens for latent TB infection, CDC, consulté sur <http://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm> le 19 juillet 2016
- ⁴⁴ Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.
Consulté sur http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf le 19 juillet 2016
- ⁴⁵ Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. SS. Abdool Karim, K. Naidoo, A. Grobler. *N. Engl. J. Med.* **2010** ; 362(8):697-706.
- ⁴⁶ Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. DV. Havlir, MA. Kendall, P. Ive. *N. Engl. J. Med.* **2011**; 365(16):1482-1491.
- ⁴⁷ Antitubercular therapy in patients with cirrhosis : Challenges and options. N. Kumar, Chandan Kumar Kedarisetty, Sachin Kumar, Vikas Khillan, Shiv Kumar Sarin. *World J. Gastroenterol.* **2014** ; 20(19): 5760-5772.
- ⁴⁸ « Quand ne pas appliquer le traitement standard de la tuberculose maladie ? » B. Dautzenberg, M. Frechet-Jachym, J.-P. Maffre, E. Cardot, J.-P. Grignet, SPLF, *Rev. des Mal. Respi.* Vol 21, N° 3-c2 - juin **2004** pp. 75-97
- ⁴⁹ A guide to Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease. Radha K. Dhiman, Vivek A. Saraswat, Harshal Rajekar, Chandrasekhar Reddy, and Yogesh K. Chawla. *J. clin. Exp. Hepatol.* **2012** ; 2(3): 260-270.
- ⁵⁰ Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. J.A. Caminero. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* **2008** ; 12 : 869-877

⁵¹ Multidrug resistant tuberculosis – its extent, hazard and possible solutions, J.-P. Zellweger, *Rev. des Mal. Respi.* **2011**, 28, 1025-1033.

⁵² Tuberculose à bacilles résistants : diagnostic et prise en charge, Haut Conseil de la Santé Publique, **2014**, consulté sur www.hcsp.fr le 1^{er} septembre 2016.

⁵³ Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. RS Wallis, M. Maeurer, P. Mwaba ; J. Chakaya, R. Rustomjee, G. Migliori, B. Marais, M. Schito, G. Churchyard, S. Swaminathan, M. Hoelscher, A. Zumla. *Lancet Infectious Diseases*, **2016**, Vol 16, p 34-46.

⁵⁴ R207910, a diarylquinoline active on ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. K. Andries, P. Verhasselt, J. Guillemont, HWH. Göhlmann, JM. Neefs, H. Winkler, JV. Gestel, P. Timmerman, M. Zhu, E. Lee, P. Williams, D. DE Chaffoy, E. Huitric, S. Hoffner, E. Cambau, C. Truffot-Pernot, N. Lounis, and V. Jarlier. **2005**. *Science*, 307:223-227.

⁵⁵ European Patent Office, consulté sur www.epo.org le 4 octobre 2016

⁵⁶ Medication Guide, U.S. Food and Drug Administration, December **2012**, Ref ID: 3237647.

⁵⁷ Un nouvel antibiotique pour le traitement de la tuberculose. N. Lounis, J. Guillemont, N. Veziris, A. Koul, V. Jarlier, K. Andries. R207910 (TMC207). *Méd. Mal. Infect.* **2010** ; 40(7):383-90.

⁵⁸ Patent Application Publication, US 20050148581A1. J. Van Gestel, J. Guillemont, M. Venet, H. Poignet, L. Decrane. Jul. 7, **2005**.

⁵⁹ Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. A.C. Haagsma, R. Abdillahi-Ibrahim, M.J. Wagner, K. Krab, K. Vergauwen, J. Guillemont, K. Andries, H. Lill, A. Koul, and D. Bald. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**; 53: pp. 1290-1292.

⁶⁰ ATP synthase in mycobacteria: special features and implications for a function as drug target. P. Lu, H. Lill, D. Bald. *Biochim. Biophys. Acta.* **2014**; 1837: 1208–18.

- ⁶¹ Bedaquiline. Centre for Human Drug Research, Leiden, the Netherlands and 2 Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands. S. C. Goulooze, A. F. Cohen, R. Rissmann. *Br. J. of Clin. Pharmacol.* **2015** ; 182/182–184/80:2
- ⁶² Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its *N*-Desmethyl Metabolite in a Murine Model Tuberculosis. M-C. Rouan, N. Lounis, T. Gevers, L. Dillen, R. Gilissen, A. Raoof, K. Andries. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012** ; 56(3): 1444-1451
- ⁶³ Tissue concentrations: do we ever learn?, Mouton JW, et al. *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, 61:235–237
- ⁶⁴ Medication Guide, SIRTURO®, U.S Food and Drug Administration. **2012**, consulté sur <http://www.accessdata.fda.gov/> le 14 novembre 2016.
- ⁶⁵ Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. N. Ibrahim, K. Andries, N. Lounis, A. Chauffour, C. Truffot-Pernot, V. Jarlier, and N. Veziris. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51:1011-1015.
- ⁶⁶ Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Interactions of the Antituberculous Agent TMC207 (Bedaquiline) With Efavirenz in Healthy Volunteers: AIDS Clinical Trials Group Study A5267. E. K. Dooley, J-G. Park, S. Swindells, R. Allen, D. W. Haas. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **2012**, Vol 59.
- ⁶⁷ FDA Clinical Pharmacology Review.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329258.pdf> consulté le 14 novembre 2016.
- ⁶⁸ Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. Rustomjee R, Diacon AH, Allen J, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008** ; 52 : 2831–2835.
- ⁶⁹ The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. A. H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, R. Rustomjee, *N. Engl. J. Med.* **2009**; 360:2397-2405.

⁷⁰ Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. AH. Diacon, A. Pym, MP. Grobusch, JM. de los Rios, Gotuzzo E. *N. Eng. J. Med.* **2014** ; 371 :723-32.

⁷¹ To Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of TMC207 as Part of an Individualized Multi-drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) Treatment Regimen in Participants With Sputum Smear-positive Pulmonary MDR-TB. Consulté le 25 mai 2017 sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00910871>

⁷² Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. SD. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano, R. Banerjee, M. Bauer, JN. Bayona and *al.* Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. *PLoS. Med.* **2012**.

⁷³ Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. AH. Diacon, PR. Donald, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, K. Andries. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012** ; 56(6):3271-6.

⁷⁴ Identification of drugs inducing phospholipidosis by novel in vitro data. M. Muehlbacher, P. Tripal, F. Roas, J. Kornhuber. *Chem. Med. Chem.* **2012** ; 7: 1925–34.

⁷⁵ Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. RC. Owens Jr, TD. Nolin. *Clin. Infect. Dis.* **2006** ; 43:1603–11.

⁷⁶ Janssen Briefing Document. TMC207 (bedaquiline): Treatment of patients with MDR-TB: NDA 204-384. US Food and Drug Administration Website. **2012**. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM329260.pdf>, consulté le 30 novembre 2016.

⁷⁷ A novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide. TY. Shih, CY. Pai, P. Yang, WL. Chang, NC. Wang, OY. Hu. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013** ; 57:1685–90.

⁷⁸ Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. MJ. Reasor, KL. Hastings, RG. Ulrich. *Expert Opin. Drug Saf.* **2006** ; 5:567–583.

⁷⁹ FDA News release, Sandy Walsh, 301-796-4669, 31 décembre **2012**, consulté sur <http://www.fda.gov> le 13 février 2017.

⁸⁰ Avis de Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé du **22 juillet 2015**, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, consulté sur www.has-sante.fr le 5 octobre 2016

⁸¹ Résistance aux antituberculeux en France en 2013. J. Robert. *Bull. Epidémiol. Hebd.* **2015**; 9-10: 172-4

⁸² Résumé des Caractéristiques du Produit, consulté sur le site de l'ANSM le 15 février 2017.

⁸³ La Revue Prescrire, mai **2014** / Tome 34 N°367, page 337 à 340.

⁸⁴ Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment ?, *Ther. Adv. Chronic Dis.* **2015**, Vol. 6(4), 170-184.

⁸⁵ Towards new tuberculosis drugs. S.T. Cole, P.M. Alzari. *Biochem. Soc. Trans.* **2007** ; 35(5):1321-4.

⁸⁶ NIX-TB, consulté sur <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/5089> consulté le 20 février 2017.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et
de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma
reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter
non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et
du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité
humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les
mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois
couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME en français :

La tuberculose, avec 10,4 millions de nouveaux cas par an et 1,4 million de décès en 2015, est la première cause de mortalité au plan mondial. Causée par une mycobactérie, principalement *Mycobacterium tuberculosis*, la tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente de la maladie. Le traitement de référence de la tuberculose maladie est une quadrithérapie constituée de la rifampicine, l'isoniazide, l'éthambutol et le pyrazinamide. La mauvaise observance du traitement concourt au développement de résistances acquises ajoutées aux résistances naturelles. Ces souches résistantes, appelées MDR-TB et XDR-TB, sont traitées par des médicaments de seconde ligne, généralement plus onéreux et de balance Bénéfice/Risque peu favorable.

La bédaquiline, molécule récente de la famille des diarylquinoléines découverte en 2005, possède un mécanisme d'action unique, elle cible l'activité de la pompe à proton de l'ATP synthase de *M. tuberculosis* et vise le métabolisme énergétique. Elle est considérée comme un nouvel agent incontournable chez les patients atteints de tuberculose multi-résistante. Cependant, les interactions médicamenteuses entre la rifampicine et le système cytochrome P450-3A et les graves effets indésirables, comme l'allongement de l'espace QT, limitent l'utilisation de la bédaquiline et rendent complexe sa place dans les schémas thérapeutiques antituberculeux. Alors que la bédaquiline apparaît comme une molécule innovante, sa place ultime dans l'armement médical antituberculeux, en attendant les résultats de l'essai de phase III et le développement d'autres nouveaux médicaments, devient de plus en plus claire.

Résumé en Anglais :

Tuberculosis is a major disease killing 1,4 million people and with approximately 10,4 million new cases every year. Caused by a mycobacterium, mainly *Mycobacterium tuberculosis*, this infectious disease typically affects the lungs (pulmonary tuberculosis). The four-drug treatment regimen includes rifampicine, isoniazide, ethambutol and pyrazinamide, called the first-line drugs. Non-compliance to this therapy contributes to the increasing emergence of multidrug-resistant strains (MDR-TB and XDR-TB). The treatment of MDR-TB requires the use of second-line drugs which are more expensive and badly tolerated.

Bedaquiline, a new diarylquinoline discovered in 2005, has a unique mechanism of action, causes inhibition of the proton pump activity of the ATP synthase in *M. tuberculosis* and targets the energy metabolism. It acts as a promising new agent in patients with MDR-TB came in market recently. However, drug-drug interactions between rifamycins and the cytochrome P450-3A system and serious side effects, especially QT prolongation, will limit bedaquiline's utility and create complexity in treatment regimens. While bedaquiline is an exciting drug, its ultimate place in the anti-TB drug armamentarium is becoming clear pending the Phase III trial and the development of other new drugs that are in the pipeline.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Infectiologie, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculose MDR et XDR, Bédaquiline, SIRTURO®, essais cliniques, AMM.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des maraîchers
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Professeur Pierre Verhaeghe