



De nouveaux antituberculeux sont annoncés

C'est un panorama à la fois précis et complet des schémas thérapeutiques antituberculeux présents et à venir que nous offre le dernier numéro, daté du 11 mars, du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)* de l'Institut français de veille sanitaire.¹ Ce document est signé de Nicolas Veziris (Service de bactériologie-hygiène, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) et de Vincent Jarlier (Centre national français de référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux, Paris).

Tous les spécialistes en infectiologie savent que les actuels traitements antituberculeux ne sont guère satisfaisants du fait de leur longueur (six mois), de leur complexité (quatre médicaments associés) et de leur inefficacité sur les souches multirésistantes. «Or, après plus de 40 ans sans aucune nouvelle molécule, de nombreux nouveaux antituberculeux sont en développement. Certains sont des dérivés de familles déjà connues, comme les fluoroquinolones et les rifamycines, d'autres appartiennent à de nouvelles familles, comme les diarylquinolines, annoncent les auteurs de la publication du *BEH*. Ces molécules permettent d'envisager une simplification du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles (durée totale plus courte, administration hebdomadaire des médicaments). De plus, les nouvelles classes d'antituberculeux peuvent également avoir une activité sur les bacilles multi- et ultrarésistants.»

Aujourd'hui, le schéma thérapeutique de la tuberculose recommandé par l'OMS (deux mois de quadrithérapie : isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide, suivis de quatre mois de bithérapie isoniazide, rifampicine), permettrait, en théorie, de guérir 95% des malades tuberculeux. Pour autant, on recense chaque année dans le monde environ deux millions de morts dus à cette maladie. C'est qu'en pratique l'efficacité du traitement antituberculeux sur le terrain est réduite du fait de sa complexité et son inefficacité sur les souches multirésistantes.

Selon un rapport publié fin février par l'OMS, on estime à un demi-million le nombre de formes résistantes, sur un total annuel de 9 millions de cas diagnostiqués de tuberculose. Ce sont les pays de l'ancien bloc soviétique et la Chine qui enre-

gistrent les taux les plus élevés. Les tuberculoses multirésistantes sont causées par des souches insensibles à l'isoniazide et la rifampicine tandis que les tuberculoses ultrarésistantes (40 000 cas identifiés annuellement) correspondent à des bacilles qui sont en outre insensibles aux représentants de la famille des fluoroquinolones. C'est dire l'impérieuse nécessité de mettre au point de nouveaux antituberculeux.

Pour les auteurs, le futur antituberculeux «idéal» devrait permettre de simplifier le traitement grâce à un profil pharmacocinétique permettant une prise intermittente, de l'ordre d'une fois par semaine. Il devrait avoir une activité accrue permettant de raccourcir la durée totale du traitement ainsi qu'une efficacité sur les souches multirésistantes. «Alors que le dernier antituberculeux majeur, la rifampicine, a été découvert il y a 40 ans, nous avons vu apparaître depuis quelques années plusieurs molécules antituberculeuses très prometteuses de par leur mécanisme d'action, leur activité in vitro ou leurs propriétés pharmacocinétiques» expliquent MM. Veziris et Jarlier.

Quelles sont ces nouvelles molécules ? Il s'agit notamment des «oxazolidinones». Cette nouvelle famille d'antibiotiques agit en inhibant la synthèse protéique. Une molécule de cette famille, le linézolide, a été essentiellement développée pour son action antistaphylococcique. La concentration minimale inhibitrice du linézolide sur *Mycobacterium tuberculosis* est de 0,5 mg/l. Sachant que la concentration sérique au pic après une prise de 600 mg est d'environ 18 mg/l, le linézolide pourrait avoir une activité antituberculeuse chez l'homme comme on l'a démontré dans le modèle murin. «Chez l'homme, le linézolide a été inclus dans des régimes thérapeutiques de dernier recours chez des patients infectés par des souches multirésistantes et a contribué à la guérison» précisent les auteurs du *BEH*. Il a toutefois beaucoup d'effets secondaires graves (myélosuppression, neuropathie, névrite optique, acidose lactique) qui vont très vraisemblablement limiter son utilisation aux tuberculoses les plus sévères, ultrarésistantes. D'autres dérivés de cette famille en développement, comme le DA-7867, ont une activité antituberculeuse supérieure à celle du linézolide.

Il s'agit aussi des «diarylquinolines» nouvelle famille d'antituberculeux dont le mécanisme d'action se fonde sur l'inhibition de l'ATP synthase. «Le R207910

(ou TMC207) est à ce jour la molécule la plus active de cette famille. Sa concentration minimale inhibitrice sur *Mycobacterium tuberculosis* est basse (0,06 mg/l), proche de celle de l'isoniazide, peut-on lire dans le *BEH*. Du fait de son mécanisme d'action nouveau, il n'y a pas de résistance croisée entre le R207910 et les autres antituberculeux. Le R207910 garde donc toute son activité sur les souches de *M. tuberculosis* résistant aux antituberculeux, qu'elles soient multi- ou ultrarésistantes. L'évaluation de l'activité du R207910 in vivo dans le modèle murin a montré que lorsqu'il est utilisé seul, il est aussi actif que l'association de trois molécules du traitement standard (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide). Et lorsqu'il est ajouté à ces antituberculeux de première ligne, le R207910 permet de réduire la durée du traitement de la tuberculose murine de six à quatre mois.» Un essai thérapeutique en cours en Afrique du Sud évalue l'apport du R207910 au traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants.

Il s'agit enfin des «nitroimidazolés». Deux molécules de cette famille ont une activité antituberculeuse significative : le PA-824 et l'OPC 67683. Le PA-824, le plus anciennement décrit, ne semble pas pouvoir améliorer l'activité du traitement de la tuberculose à bacilles sensibles. En revanche, l'OPC 67683 est très actif in vitro et semble pouvoir raccourcir la durée du traitement in vivo. Un essai dans la tuberculose multirésistante est prévu.

«Hormis les molécules présentées dans cette courte revue, il existe de nombreuses molécules en développement pour lesquelles des mises au point ont été récemment publiées, concluent MM. Veziris et Jarlier. Parmi elles, certaines appartiennent à des familles existantes (phénothiazines, bêtalactamines, SQ109 dérivé de l'éthambutol...), d'autres font partie de familles entièrement nouvelles (pyrrole, nouveaux inhibiteurs de la synthèse de la paroi...)» Il reste à savoir à quelle date les plus intéressants de ces nouveaux principes actifs pourront, en pratique, être prescrits.

Jean-Yves Nau

¹ Ce numéro thématique du *BEH* est consacré à la tuberculose dans la perspective de la prochaine journée mondiale de lutte contre cette affection organisée le 24 mars prochain. (<http://www.stoptb.org/events/world%5Ftb%5Fday/2008/>)