

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
Union – Discipline - Travail

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2013-2014

N :

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Madame SANOGO Mawa épouse DIARRASSOUBA

*Les Antituberculeux :
Hier, Aujourd'hui, Demain.*

Soutenue publiquement le :

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur MONNET Dagui, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur ABROGOUA Danho Pascal, Maître de Conférences Agrégé

: Madame KOUASSI AGBESSI Thérèse, Maître-assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL
ENSEIGNANT DE L'UFR DES
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
:	Professeur FOURASTE Isabelle
:	Professeur BAMBA Moriféré
:	Professeur YAPO Abbé †
:	Professeur MALAN Kla Anglade
:	Professeur KONE Moussa †

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM INWOLEY Kokou André	Immunologie
KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
OUATTARA Mahama	Chimie Thérapeutique, Chimie organique,
MM YAPI Ange Désiré	Chimie Thérapeutique, Chimie organique,
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3.MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

4.MAITRES ASSISTANTS

MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM	MANDA Pierre	Toxicologie
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques biophysique
Mme	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

5.ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire

MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
M	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amoin Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

6. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOÉ Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOI Assamoi Paul	Biophysique
	DAINE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie.
M	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
	KOFFI ALEXIS	Anglais
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE. BIOLOGIE MOLECULAIRE. BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégée
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

III. BIOLOGIE GENERALE. HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory	Maitre-assistant
	SANGARE Mahawa	Maitre-assistant
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI K. Gildas BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Assistant Assistant Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie DJOHAN Vincent KASSI Kondo Fulgence VANGA ABO Henriette ANGORA Kpongbo Etienne KONATE Abibatou	Maître Assistante Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Assistant Assistante

VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël AKA-ANY Grah Armelle A.S. N'GUESSAN Alain	Maître Assistant Maître Assistant Assistante Assistant

VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE.

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistante

IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIOUE, BIOPHYSIOUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistant
	MANDA Pierre	Maître Assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître Assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante

DEDICACES

Je dédie cette thèse ...

A ALLAH LE TOUT-PUISSANT

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

Louange à Allah, Seigneur de l'univers.

Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

Maître du Jour de la rétribution

C'est Toi [Seul] que nous adorons, et c'est Toi [Seul] dont nous implorons secours.

Guide-nous dans le droit chemin

Le chemin de ceux que Tu as comblés de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru Ta colère, ni des égarés

Sourate N°1 :Al-Fatiha :Mecquoise :7Verset

***Merci Seigneur de la grâce que tu me fais d'être
pharmacienne en ce jour. Louange à Toi,
Seigneur de l'univers !***

A MON PERE IDRISSA SANOGO

*Papa, je te remercie pour tous tes bienfaits, tes conseils
et l'éducation que tu m'as inculquée.*

*Papa, aujourd'hui je suis à l'aboutissement de mes études pour l'obtention
du diplôme de pharmacien, malheureusement ton état de santé
ne te permet pas de t'en rendre compte et d'être à mes côtés
mais sâches que j'ai pu réaliser ton rêve.*

*Merci infiniment papa, qu'Allah le miséricordieux t'accorde longue vie ainsi
que les grâces d'ici bas et de l'au delà.*

A MES MAMAMS, SANOGO KOROTOUM ET COULIBALY SIGUIFOTA

*Je vous exprime ma profonde gratitude pour tous les sacrifices
que vous avez consentis pour mon éducation.*

*Merci de m'avoir bordée, supportée et inculquée les valeurs morales
et tout ce que je connais aujourd'hui dans ma vie de femme, mère et épouse.*

*Je me suis davantage rendu compte durant ces deux Années de vie de mon fils
(qu'Allah lui accorde longue vie) de l'énorme sacrifice
qu'une mère consent pour sa progéniture.*

*Merci est peu pour vous rendre toute la reconnaissance que vous méritez.
Seul, Allah le très haut saura vous récompenser.
Soyez béni par Allah !*

A MA GRANDE SŒUR GRAMBOUTE AMINATA

*Grand merci a toi de m'avoir soutenue et encadrée durant ces longues années
d'études.*

Tu es pour moi une mère, une sœur, un modèle.

*Merci pour ce que tu continues
de faire pour moi. Je ne saurai te rendre toute la gratitude que tu mérites. Seul
Allah est le détenteur de la Baraka et sauras te combler à la hauteur de tes
actes. Ainsi je souhaite qu'il t'accorde longue vie dans la santé et la paix.*

IN MEMORIUM,

Hommage à tous mes parents défunts en particulier Tante Sanogo Kadidiatou et Oncle Sangbarafo qui furent les toutes premières personnes à m'orienter vers les études en Pharmacie. Que Dieu vous reçoive dans son paradis.

A MON EPOUX DIARRASSOUBA ALY

Merci chéri pour ton amour, ton soutien, ta patience et tes encouragements. Tu es pour moi un époux, un père, un frère, un ami, j'apprends beaucoup à tes côtés et je souhaite qu'il en soit ainsi pour toute la vie. Qu'Allah t'accorde une longue vie et bénisse notre Union au quotidien.

A MON FILS ISMAEL

Merci pour le bonheur que tu me procures au quotidien. Soit béni par Allah !

A MES FRERES ET SŒURS.

Merci pour votre soutien et vos prières. Je souhaite que vous puissiez réaliser vos projets également et que Dieu vous élève davantage !

A LA FAMILLE DIARRASSOUBA

Merci pour votre soutien et vos prières. Que Dieu vous garde !

A TOUS LES AUTRES MEMBRES DE MA FAMILLE

Soyez bénis par l'Éternel et grand merci à vous.

***A TOUS MES AMIS ET AUX MEMBRES DE LA 30^{ème}
PROMOTION***

Un clin d'œil particulier à mes frères et sœurs de combat: Ahanin Marie Stella, Apalé Néli, Angbo Chica Amandine, Dongo Emmanuelle, Dakouri Natacha, Guéi love, Grah Annick, Haddad Ange Désiré, Kouakou Aya Mireille, Koné Ladj, Miézan Carène, N'Guiachi Maurine, Séka Elvis, Touré Assetou, Traoré Mariam, Yapi Narcisse et tous ceux et celles que je n'ai pas mentionné.

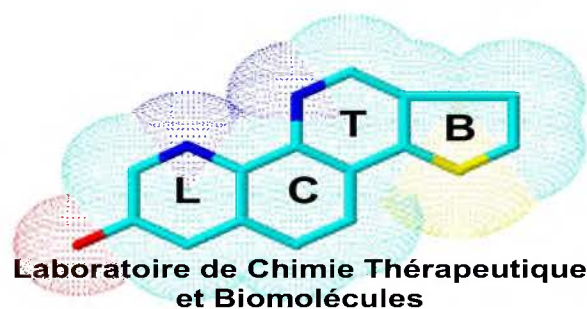
A TONTON AIME

*Merci papa choucho pour ton soutien durant ces années d'études.
Que Dieu de bénisse !*

AU DOCTEUR HOUNSA-ALLA ANNITA EMELINE,

Merci infiniment pour votre enseignement et vos orientations. Que Dieu vous accorde toute la grace que vous méritez !

REMERCIEMENTS



AU PROFESSEUR OUATTARA MAHAMA

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre engagement sans faille au près de vos thésards. A votre côté, j'ai appris le sens du travail et de la rigueur.

Merci pour votre encadrement et vos encouragements.

Veuillez recevoir ma profonde gratitude, cher Maître.

AU PROFESSEUR YAPI DESIRE

J'ai été très honorée de travailler dans votre département.

Merci pour la formation rigoureuse reçue de votre part.

A TOUTE L'EQUIPE DU LABORATOIRE

Aux Docteurs Kacou Alain, Coulibaly Songuigama et N'guessan Jean Paul.

Mlle Adouko Eunice

Merci pour tout le temps que vous avez consacré à l'élaboration de ce travail.

Je ne peux que vous souhaiter davantage de succès dans votre carrière

Longue vie à vous et que Dieu vous bénisse.

A NOS MAÎTRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- Professeur titulaire de Biochimie Clinique et Biologie Moléculaire à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan
- Chef du département de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny.
- Chef de service de Pharmacie Hospitalière du CHU de Cocody
- Directeur du Certificat d'Etudes Spéciales (CES) de Biochimie clinique
- Professeur associé à l'Université Nangui Abrogoua
- Professeur associé de Pharmacie Paris Sud Chatenay Malabry
- Ancien directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)
- Ancien directeur de l'Ecole Préparatoire aux Sciences de la Santé (EPSS) de l'Université Nangui Abrogoua
- Pharmacien biologiste des hôpitaux
- Commandeur dans l'ordre mérite de la Santé Publique de Côte d'Ivoire
- Rédacteur en Chef de la Revue Journal des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques.
- Lauréat de thèse Université PARIS XI
- Membre de la Commission Nationale Permanente de Biologie Médicale (CNPBM)
- Membre de la Société Française de Biologie Clinique
- Membre de l'Académie des Sciences de New-York (USA)
- Membre titulaire de la Société de Parasitologie Exotique

- Membre de l'Association pour le Développement de la Biologie en Afrique
- Membre de la Société Afrique Biomédicale
- Membre du Comité Ivoirien de Lutte Contre le SIDA
- Membre de la Société de Biologie Clinique de Côte d'Ivoire.
- Biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur au CHU de Cocody

Cher Maître,

Vos qualités d'homme de science averti, votre humilité, votre ouverture, votre disponibilité et votre rigueur ont guidé notre choix sur vous.

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury chargé d'apprécier notre travail.

Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- Professeur Agrégé de Pharmacie Chimique
- Docteur es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.
- Sous Directeur de la Direction de la Pharmacie et du Médicament de Côte d'Ivoire (DPM), Chargé de la Promotion de l'Industrie Pharmaceutique,
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments de l'UEMOA et l'OMS
- Titulaire de DEA, MSBM, CES en Pharmacochimie et Chimie Organique,
- Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire
- Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)
- Président de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)

Cher Maître,

Les qualités que vous manifestez et qui suscitent notre admiration sont, certainement parmi tant d'autres l'Humilité, la Disponibilité, le Courage, la Compétence et surtout la rigueur dans le travail. Nous tacherons d'être un bon disciple afin de manifester nous aussi, ces nobles qualités. Nous vous prions, cher Maître, de recevoir nos sentiments de gratitude, de profond respect et d'admiration.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur ABROGOUA DANHO PASCAL

- Maître de conférences Agrégé de pharmacie clinique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et biologiques d'Abidjan,
- Docteur en pharmacie diplômé de l'Université Félix Houphouët Boigny de Cocody,
- Docteur de l'Université de Lyon en Pharmacie clinique (France),
- Ancien Interne des Hôpitaux d'Abidjan,
- Pharmacien des hôpitaux du service de Pharmacologie clinique du CHU de Cocody,
- Titulaire d'un Master en pharmaco-économie de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon (France),
- Titulaire des DESSS de Toxicologie et de Contrôle qualité des médicaments de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques à Abidjan,
- Membre de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC),
- Membre de la Société Française de Pharmacologie et de thérapeutique (SFPT),
- Membre associé de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique de France (ANEPC),
- Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)

Cher Maître,

En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmez votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant au cours notre cursus universitaire.

Nous vous prions de bien vouloir accepter, à travers ces mots l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Docteur KOUASSI AGBESSI THERESE

- Docteur en Pharmacie,
- Maître-assistante au Département de Bactériologie-Virologie de l' UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
- Pharmacien biologiste (CES biologie clinique, CES hématologie, CES parasitologie, CES bactériologie),
- Titulaire d'un DEA de biologie humaine tropicale,
- Responsable de l'Unité de biologie à l'INHP (Institut National de l'Hygiène Publique)
- Premier prix d'infectiologie en 1992
- Lauréat du concours d'Internat (1989-1990)

Cher Maître,

Vous représentez pour nous, par vos qualités et votre compétence un maître admirable et honorable. Vous avez spontanément accepté de juger ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
SECTION RAPPELS SUR LA TUBERCULOSE	4
I-DÉFINITION DE LA TUBERCULOSE	5
II-EPIDÉMIOLOGIE	6
II-1 Agent pathogène.....	6
II-2- Mode de transmission	9
II-3- Répartition géographique.....	10
II-4- Physiopathologie.....	12
II-5- Manifestations cliniques	13
II- 6-Diagnostic de la tuberculose	22
SECTION METHODOLOGIQUE	26
<i>AVANT PROPOS</i>	27
I- TYPE D'ÉTUDE	27
II- DEROULEMENT DE L'ÉTUDE	28
II.1. Recherche documentaire.....	29
II.2. Sélection des articles et ouvrages	32
II.3. Traitement des données	34
SECTION RESULTATS ET DISCUSSIONS	35
<i>Première partie: LES ANTITUBERCULEUX: HIER ET AUJOURD'HUI</i>	36
I. EVOLUTION DE LA THERAPEUTIQUE ANTITUBERCULEUSE	36
I.1. Thérapeutique antituberculeuse ancienne.....	36
I.2. Thérapeutique antituberculeuse et médicaments actuels.....	38
I.3. Histoire de la découverte pharmacochimique des antituberculeux actuels	44
II. CLASSIFICATION ET ANTITUBERCULEUX UTILISES	50
II.1. Classification	50
II.2. Structures des antituberculeux utilisés	54
III. ASPECTS PHARMACOCHEMQUES DES ANTITUBERCULEUX ACTUELS	60
III-1. Rappels.....	60

III-2. Mécanismes d'action	63
III-3. Spectres d'actions et indications.....	67
III-4. Mécanismes de résistance.....	72
III-5. Relations structure-activité (RSA) en série de quelques antituberculeux	78
<i>Deuxième partie : NOUVELLES PHARMACOMODULATIONS ET</i>	
PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES ANTITUBERCULEUX....	
I. STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX	
ANTITUBERCULEUX.....	91
II. PHARMACOMODULATIONS ENTREPRISES ET NOUVEAUX	
ANTITUBERCULEUX.....	92
II.1. Antituberculeux existants et pharmacomodulations.....	92
II.2. Antibiotiques existants à potentialité antituberculeuse	95
II.3. Nouveaux antituberculeux.....	99
III. PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES	
ANTITUBERCULEUX.....	108
III.1. Nouveaux enjeux de développement des antituberculeux	108
III.2. Nouvelles cibles biologiques.....	109
III.3. Perspectives	114
IV. NOUVELLES MOLECULES EN DEVELOPEMENT	118
CONCLUSION.....	126
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> au microscope optique	7
Figure 2 : Répartition mondiale de la tuberculose	10
Figure 3 : Photo d'une kérato-conjonctivite	15
Figure 4 : Un malade atteint de tuberculose pulmonaire	16
Figure 5 : Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire	17
Figure 6 : Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire	18
Figure 7: Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulaire.....	19
Figure 8 : Patiente présentant une tuberculose péritonéale	20
Figure 9 : Tuberculomes (tâches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée	21
Figure 10 : Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculine	22
Figure 11 : Photographie de René Théophile Hyacinthe Laennec	39
Figure 12 : Photographie de Jean-Antoine Villemin	39
Figure 13 : Photographie de Robert Koch	40
Figure 14: Photographie de Wilhem Conrad Roentgen	40
Figure 15 : Photographie d'Albert Calmette (gauche) et Camille Guérin (droite)	41
Figure 16 : Albert Schatz (gauche) et Selman Abraham Waksman (droite)	41
Figure 17 : Histoire de la découverte des médicaments et du développement des protocoles de traitement pour la tuberculose	45
Figure 18 : Structure de l'isoniazide	54
Figure 19 : Structure de la Rifamycine B	54
Figure 20 : Structure de la Pyrazinamide.....	55
Figure 21 : Structure de l'Ethambutol.....	55
Figure 22 : Structure de la Streptomycine	55
Figure 23 : Structure de la Kanamycine.....	56
Figure 24 : Structure de l'Amikacine.....	56
Figure 25 : Structure de l'Ethionamide.....	56
Figure 26 : Structure de la Capréomycine	57

Figure 27 : Structure de la D-Cyclosérine	57
Figure 28 : Structure de la Prothionamide	57
Figure 29 : Structure de l'Acide para-aminosalicylique (PAS)	58
Figure 30 : Structure de la Thiacétazone	58
Figure 31 : Structure de la Ciprofloxacine.....	58
Figure 32 : Structure de l' Ofloxacine.....	59
Figure 33 : Structure de la Lévofloxacine.....	59
Figure 34 : Structure de la a paroi de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	60
Figure 35 : Sites d'action des antituberculeux	62
Figure 36 : Activation de l'Isoniazide par la KatG.....	63
Figure 37 : Eléments structuraux d'activité des dérivés du nicotinamide	78
Figure 38 : Structure générale de l'isoniazide	78
Figure 39 : Pharmacomodulation de l'isoniazide en thionamide.....	79
Figure 40 : Eléments structuraux d'activité des thionamides antituberculeuses.....	79
Figure 41 : Structure générale des thionamides antituberculeuses	80
Figure 42 : Pharmacomodulations du Nicotinamide à la Pyrazinamide	80
Figure 43 : Structure de la Pyrazinamide	80
Figure 44 : Structure de la Rifampicine	81
Figure 45 : structure de la Rifabutine.....	82
Figure 46 : Biotransformation de la Rifamycine B en Rifamycine SV	82
Figure 47 : Pharmacomodulation de la Rifamycine SV en Rifampicine.....	83
Figure 48 : Pharmacomodulation de la Rifampicine à la Rifapentine.....	83
Figure 49 : Pharmacomodulation de la Rifamycine SV à la Rifabutine	84
Figure 50 : Eléments structuraux d'activité de l'Éthambutol	85
Figure 51 : Principales variations structurales en série des fluoroquinolones.....	85
Figure 52 : Structure d'un dérivé de la Kanamycine	87
Figure 53 : Structure de la D-Cyclosérine	88
Figure 54 : Analogie structurale entre D-Alanine et la D-cyclosérine	88
Figure 55 : Structure de l'acide Amino Salicylique.....	89

Figure 56: Eléments structuraux de la Thiacétazone	90
Figure 57 : Structure du SQ109(a)	93
Figure 58 : Structure du SQ109(b).....	94
Figure 59 : structure du Linézolide	95
Figure 60 : structure des dérivés du Linezolid	96
Figure 61 : Structure de la Moxifloxacine	97
Figure 62 : Structure de la Clofazimine	98
Figure 63 : Structure du TBI166	99
Figure 64 : Structure du DC159a	99
Figure 65 : Structure de la Bédaquiline	100
Figure 66 : Structure du PA824	102
Figure 67 : Structure de Delamanid	102
Figure 68 : Structure du TBA354.....	103
Figure 69 : Structure du Q203.....	104
Figure 70: Structure du SQ609	105
Figure 71: Structure du PBTZ169.....	106
Figure 72 : Structure du CPZEN45.....	107
Figure 73: Structure du SQ641	107
Figure 74 : Médiation de la Proteine kinase G et de la coronine 1 dans la survie de la mycobactérie à l'intérieur du macrophage	111
Figure 75 : Structure générale des oxaboroles.....	120
Figure 76 : structure générale des urées à activités antituberculeuses.....	121
Figure 77 : structure générale des 1,4-azaindoles	122
Figure 78 : Structure générale des spectinamides	123
Figure 79 : Structure des complexes picolinate / phosphine Ruthenim II.....	124
Figure 80: structure générale des indole-2-carboxamides	125

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Grille de lecture critique d'un article de recherche qualitative.....	33
Tableau II : Résumé des spectres d'action des antituberculeux actuels.....	71

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ARN : Acide Ribonucléique
ATP : Adénosine triphosphate
BARR : Bacille Acido-Alcool-Résistant
BCG : Bacille de Calmette et Guérin
BK : Bacille de Koch
CYP450 : Cytochrome P450
DNA : Acide Désoxy Ribonucléique
DosR : Dormancy survival Regulon
DOTS : Directly Observe Treatment Shortning
EMB : Ethambutol
EthA : enzyme Ethionamidase
FAD : Flavine Adénosine Dinucléotide
FASI : Fatty Acid Synthase I
FASII : Fatty Acid Synthase II
FDA : Food and Drug Administartion
gyrA : gyrase A
ICL : Isocitrate lyase
INH : Isoniazide
InhA : Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase
KatG : catalase peroxydase de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
LED : Diode Electro Luminescante
LeuRs : Inhibiteurs Leucyl-tRNA synthétase
mARN : Acide Ribonucléique messenger
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAS : Acide Para aminosalicylique
PCR : Réaction de Polymérisation en Chaîne

PKnG : Protéine kinase G
PZA : Pyrazinamide
rARN : Acide Ribonucléique ribosomale
RIF : Rifampicine
RSA : Relations Structures-Activités
TAG : Techniques d'Amplification Génique
TB-UR : Tuberculose ultrarésistante
TL1 : Translocase 1
tRNA : Acide Ribonucléique de transfert
UFR : Unité de Formation et de Recherche
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIH-SIDA : Virus de l'Immuno-Déficience Humaine / Syndrome de l'Immuno-Déficience

INTRODUCTION

La tuberculose est une maladie infectieuse due au bacille tuberculeux *Mycobacterium tuberculosis*, aussi appelé bacille de Koch (BK). Elle se transmet d'homme à homme par voie aérienne, à partir des formes respiratoires de la maladie qui sont les plus fréquentes. Cette infection bactérienne est la seconde cause de mortalité dans le monde après le VIH-SIDA, avec environ deux millions de décès chaque année [1].

La prise en charge médicamenteuse de la tuberculose repose sur l'association de plusieurs antibiotiques spécifiques ou antituberculeux, pendant au moins six mois [1]. La contagiosité diminue rapidement au début du traitement, néanmoins des mesures d'isolement respiratoires peuvent être indispensables dans certains cas [1].

Bien qu'elle soit efficace, la thérapeutique antituberculeuse est confrontée à des facteurs qui concourent à l'expansion de la maladie. En effet, pour parvenir à la guérison, le traitement doit être pris régulièrement tous les jours pendant toute la durée de la prescription ; ce qui contraint le malade à une bonne observance thérapeutique. Un traitement arrêté trop précocement ou pris de façon irrégulière expose aux risques de rechutes ou d'apparition de résistance, voire de multi-résistance, du bacille aux antituberculeux [1,2]. De plus, la gestion de l'infection tuberculeuse latente est face à de nouveaux défis thérapeutiques, nés de l'augmentation la co-infection tuberculose-VIH [3]. Indubitablement, la tuberculose et le VIH, qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière. Une personne positive pour le VIH qui est aussi infectée par le bacille a beaucoup plus de risques de développer une tuberculose évolutive [2,3].

Pour lutter contre la persistance ou l'expansion de la maladie tuberculeuse et la rechute après un traitement antituberculeux, plusieurs stratégies ont été développées au cours de l'histoire dans le but d'optimiser l'efficacité du traitement médicamenteux. C'est pourquoi nous nous sommes assignés comme objectif dans ce

travail, de faire un état des lieux des antituberculeux afin de mieux appréhender les solutions thérapeutiques à venir. De façon spécifique, il s'agira pour nous de :

- Décrire les traitements empiriques de la préhistoire à la découverte de la Streptomycine, premier antituberculeux ;
- Relater l'histoire de la thérapeutique antituberculeuse de la Streptomycine aux médicaments antituberculeux actuels ;
- Etablir l'évolution pharmacochimique des antituberculeux actuels ;
- Présenter les nouvelles cibles biologiques et les antituberculeux de demain.

Aussi, le présent travail se décline t-il en trois sections :

- ✓ La première est une section de rappel sur la tuberculose en ce qui concerne sa description, sa physiopathologie et son diagnostic.
- ✓ La seconde section abordera
- ✓ La seconde section de notre étude abordera la description de la méthodologie utilisée.
- ✓ La troisième section est en rapport avec les antituberculeux d'hier et d'aujourd'hui. Cette même partie sera relative aux nouvelles pharmacomodulations et aux perspectives de développement des antituberculeux.

Notre travail s'achèvera par une conclusion ainsi que les perspectives qui en découlent.

**SECTION RAPPELS
SUR LA TUBERCULOSE**

I-DÉFINITION DE LA TUBERCULOSE

La tuberculose, selon l'OMS, est une maladie chronique provoquée par le bacille tuberculeux *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Affection contagieuse, elle se transmet par l'inspiration de bacilles contenus dans des microgouttelettes de pflugges, qui proviennent de la projection dans l'air de sécrétions bronchiques ou salivaires au cours d'une expectoration ou de l'émission de postillons chez une personne malade infectée [4]. La forme clinique classique de cette affection est la tuberculose pulmonaire [4]. Néanmoins, il existe d'autres manifestations cliniques que sont les tuberculoses extra-pulmonaires, miliaires et atypiques.

Les tuberculoses extrapulmonaires (tuberculose des os, des méninges, de la peau...) sont issues d'une dissémination des bacilles à d'autres organes à partir du foyer pulmonaire [5, 6]. Quant à la tuberculose miliaire, elle est une forme rare et grave, issue de la diffusion à plusieurs organes dont le poumon, d'éléments nodulaires de très petites tailles d'origine tuberculeuse [7]. Enfin, la tuberculose atypique provient de l'action des mycobactéries dites atypiques (comme *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*...) qui sont responsables de manifestations cliniques diverses, à savoir, respiratoires, cutanées, génito-urinaires, ganglionnaires et ostéoarticulaires [8].

Notons de plus que, dans l'évolution physiopathologique de la maladie, l'infection peut être asymptomatique en raison d'un emprisonnement des germes dans des granules appelées tubercules qui sont la conséquence de la réaction de l'organisme face à ses Mycobactéries. D'où le terme de « Tuberculose latente » susceptible de devenir une tuberculose pulmonaire au cours d'une immunodépression [9]. Enfin, la tuberculose se traite sur une période minimum de 6 mois à l'aide d'antibiotiques

utilisés en association. Cependant, la prise en charge thérapeutique est complexe en raison de la multirésistance de la bactérie aux antibiotiques existants [4].

II-EPIDÉMIOLOGIE

II-1 Agent pathogène

L'agent pathogène responsable de la tuberculose est *Mycobacterium tuberculosis* qui a été découvert et caractérisé en 1882 par le scientifique Robert Koch qui le nomma bacille de Koch [10]. Ce bacille est retrouvé principalement dans l'organisme humain et quelque fois chez des animaux domestiques (chats, chiens). Il a une longue durée de vie et résiste plus ou moins aux facteurs environnementaux tels que le froid, la dessiccation, lorsqu'il est rejeté par le malade dans le milieu extérieur [11].

Il existe toutefois, d'autres espèces du genre *Mycobacterium* : Ce sont les « mycobactéries atypiques », responsables des tuberculoses atypiques que l'on retrouve principalement dans l'environnement, aussi bien chez les animaux que dans les habitats aquatiques et terrestres. Elles deviennent pathogènes pour l'homme en cas d'immunodépression ou lors d'une maladie pulmonaire associée C'est l'exemple type de *Mycobacterium avium* qui est un agent opportuniste dans l'infection VIH-SIDA [12]. Par ailleurs, *Mycobactérium bovis*, une autre espèce de ce groupe se caractérise par sa capacité à transmettre la maladie à l'homme par contamination féco-orale [13].

Dans la taxonomie, la bactérie est de l'ordre des *Actinomycétales*. Il appartient à la famille des *Mycobacteriaceae* et au genre *Mycobacterium*, plus spécifiquement au complexe "*Mycobacterium tuberculosis*" [14].

Sur le plan microscopique, il se présente comme un bacille immobile, droit ou légèrement incurvé mesurant 0,4 x 3 micromètre (μm) et dépourvu de spores. Il n'est pas sensible à la coloration de Gram mais plutôt à celle de Ziehl Neelsen. En effet, sa paroi structurale est constituée essentiellement de lipides qui l'empêche de se décolorer en présence des réactifs de Gram, d'où l'appellation Bacille Acido-Alcool Résistant (BARR) [14]. Cette paroi se compose de trois couches de constituants liés par des liaisons covalentes : le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques. Ces éléments jouent un rôle important dans le mécanisme d'action des antituberculeux [15].

Aussi, à la lecture au microscope des lames portant les germes et colorées par la méthode de Ziehl Neelsen, les bactéries sont de couleur rouge sur un fond bleu et regroupées en amas, cordes ou torsades [11,14,16] (**Figure 1**).



Figure 1: *Mycobacterium tuberculosis* au microscope optique [17]

De plus, *Mycobacterium tuberculosis* est à développement intracellulaire comme extracellulaire [14]. Le milieu d'isolement classique utilisé pour sa culture est celui de Löweinsten Jensen à l'œuf coagulé car c'est une bactérie exigeante à croissance lente qui se développe sur des milieux spéciaux [14]. Notons que le bacille de Koch

croit exclusivement en présence d'oxygène [11,15], on parle de fait de la forme aérobie réplivative.

Dans les conditions anaérobies, il ralentit sa croissance métabolique et entre dans un état de dormance : il s'agit dans ce cas de la forme anaérobie non répliquative responsable d'une tuberculose latente.

Il est tout de même important de rappeler qu'il s'agit d'une bactérie atoxinogène dont le pouvoir pathogène est issu de la multiplication des germes et des réactions immunitaires (à médiation cellulaire) générées par sa présence dans l'organisme [14, 18]. En outre, sa résistance aux antibiotiques est issue d'un mécanisme chromosomique de mutations génétiques sans transfert de plasmides, qui fait suite à une première exposition à l'antibiotique. Ainsi, les organismes résistants peuvent apparaître en l'absence d'antibiotique dans une population de bactéries sensibles (donc sans pression sélective) [18,19].

II-2- Mode de transmission

La tuberculose est une infection contagieuse qui se transmet par voie respiratoire. Les germes infectieux se propagent dans l'air à travers les microgouttelettes de sécrétions salivaires, nasales ou bronchiques provenant d'un tuberculeux malade qui crache, éternue ou tousse. Ainsi, une personne se trouvant aux alentours se contamine en inhalant les bacilles qui se retrouvent par la suite dans les poumons [18,19]. Tout sujet peut développer une tuberculose pulmonaire, mais certaines conditions majorent ce risque. Il s'agit de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des migrations des populations originaires de pays à forte endémie tuberculeuse, des problèmes sociaux (précarité et promiscuité), de l'immunodépression autre que celle induite par le virus de l'immunodéficience humaine (diabète, cancer, hémopathie maligne, immunodépression thérapeutique), de la toxicomanie et des professions de santé en raison du contact avec des sujets tuberculeux contagieux [2, 18,19].

II-3- Répartition géographique

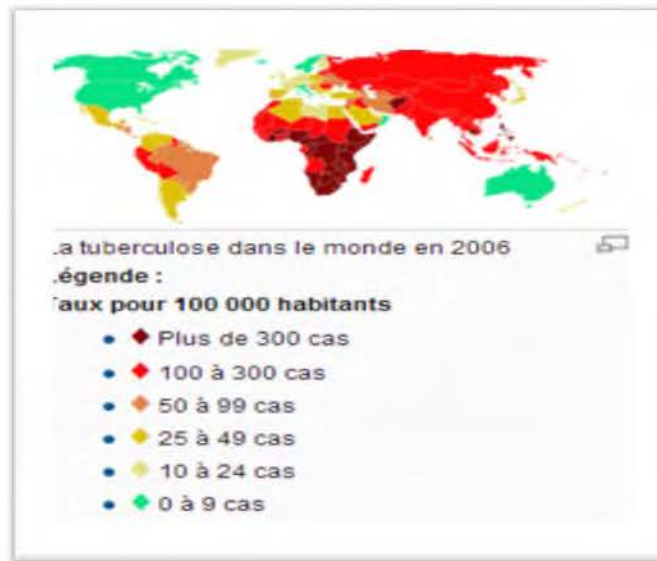


Figure 2 : Répartition mondiale de la tuberculose [20]

La tuberculose est une maladie infectieuse qui tue près de 2 millions de personnes chaque année dans le monde ; elle se situe, parmi les maladies mortelles, en seconde position après le VIH/sida [1]. Ce qui justifie les chiffres présentés par l’OMS en 2012, à savoir 8,6 millions de sujets infectés dont on déplore 1,3 millions de décès suite à la maladie [1] (**Figure 2**). En outre, il convient de signaler que cette pathologie touche majoritairement les hommes mais reste l’une des principales causes de décès chez la femme dans le monde. Ainsi en 2012, ont été observés, 410 000 décès chez les femmes parmi lesquels 160000 étaient séropositives au VIH-SIDA [21].

De même, les enfants paient un lourd tribut de cette maladie. Subséquemment, au cours de cette période, 530000 enfants ont fait la tuberculose et 74000 enfants exclusivement atteints de la tuberculose ont succombé [21]. La tuberculose est donc une cause majeure de décès chez les personnes vivants avec le VIH et est responsable d’un quart de tous les décès [1,19]. Notons par ailleurs que, cette affection est cosmopolite et touche particulièrement les continents africain (30%) et asiatique (55%) [22].

Ainsi, les estimations mondiales dénombrent 22 pays à fort taux d'endémicité qui représentent 80% des cas de tuberculose, parmi lesquels figurent de nombreux pays d'Afrique et d'Asie [18,22]. Aussi, près de 2 millions des cas annuels de tuberculose surviennent-ils en Afrique Sub-saharienne [1]. Par exemple, en Côte d'Ivoire, 23210 cas de tuberculose ont été recensés en 2010 [23,24].

La tuberculose demeure ainsi un fléau mondial. Son expansion est due à des facteurs tels que la pauvreté, la croissance démographique et l'urbanisation anarchique, les migrations humaines, l'insuffisance de la couverture sanitaire et l'absence de planification sanitaire selon les priorités de santé. L'épidémie du VIH-SIDA en Afrique sub-saharienne et en Europe de l'Est est de loin le facteur prédominant [19]. En effet, l'épidémie du sida et l'émergence de bacilles multirésistants aux antibiotiques contribuent à aggraver l'impact de la maladie sur les populations en l'occurrence celles d'Afrique noire [19,25].

En 2012, les rapports mondiaux ont révélé en Afrique du sud une incidence (inclus cas tuberculose-VIH) avec un taux de 1003 pour 100000 habitants comprenant une forte charge de VIH estimée à 631 pour 100000 habitants, environ les 2/3. Et ce même rapport donnait en Côte d'Ivoire, une valeur de 172 pour 100000 habitants dont 44 pour 100000 soit le 1/4, concernant les malades atteints à la fois de la tuberculose et du VIH. D'où l'impact du Virus de l'Immunodéficience acquise dans l'expansion de cette pathologie [18,24].

II-4- Physiopathologie

La physiopathologie commence par la contamination le plus souvent aérienne, parfois digestive. Puis, les bacilles sont phagocytés par les macrophages du parenchyme pulmonaire afin de les détruire sinon ils se multiplient à l'intérieur de ces cellules. Ce sont les formes intracellulaires réplicatives qui constituent ainsi le foyer infectieux initial [11,19,26]. Ensuite, la pression des bactéries provoque une lyse des macrophages et les bacilles se répandent dans le milieu extérieur.

Il s'agit des germes extracellulaires qui seront pris en charge par d'autres macrophages et des cellules dendritiques [19,26]. Les bactéries ainsi phagocytées sont drainées par les macrophages et les cellules dendritiques vers le ganglion lymphatique satellite ou elles sont présentées aux lymphocytes [11,19,26]. Si la multiplication dans les cellules lymphatiques est limitée, dans le cas d'une contamination par un petit nombre de bactéries ou d'une forte immunité naturelle du sujet, on voit apparaître en 3 à 6 semaines un petit tubercule. Celui-ci est constitué par des cellules épithéloïdes et des cellules géantes entourées d'une couronne de lymphocytes et centré par une zone de nécrose (Caséum).

Il existe alors dans ce foyer de nécrose 1000 à 10000 bacilles qui perdent progressivement leur viabilité et ont une multiplication très ralentie. Quelques bacilles peuvent cependant persister des mois ou plusieurs années : ce sont des bacilles quiescents appelés aussi formes anaérobies non réplicatives [11,26].

L'infection s'arrête généralement à cette étape. Néanmoins, avant que l'immunité ne s'installe, des bacilles provenant du foyer infectieux initial ou du ganglion satellite, ont été transportés et disséminés dans tout l'organisme par voie lymphatique, puis sanguine en formant des foyers secondaires. Dès que survient la réponse immunitaire, la plupart de ces foyers guérissent spontanément. Cependant quelques bacilles restent quiescents au niveau des foyers secondaires des mois ou des années. Ce qui

correspond à une infection tuberculeuse latente. Par la suite, différentes causes susceptibles de diminuer les moyens de défense de l'organisme (SIDA, cancer ...) peuvent entraîner une réactivation des bacilles et leur multiplication au niveau de l'un de ces foyers. [11, 14, 19, 26, 27].

L'évolution clinique dépend de plusieurs facteurs dont l'importance de l'inoculum, un antécédent d'infection récente par le bacille (minimum 2 ans), l'âge (enfants d'âge inférieur à 5ans, vieillards), un déficit immunitaire, la consommation d'alcool ou de drogue et l'absence de vaccination [14, 19,28].

Selon les statistiques, sur 100 personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*, 90% pourront atteindre la guérison alors que les 10% restant développeront une tuberculose latente, susceptible d'évoluer vers la maladie [1,14, 18,28].

Aussi, un sujet malade, ne bénéficiant pas d'une prise en charge thérapeutique est susceptible d'infecter en moyenne 10 à 15 nouveaux sujets par an [24].

II-5- Manifestations cliniques

L'infection à *Mycobacterium tuberculosis* est souvent asymptomatique chez l'Homme car le système immunitaire «emprisonne» le bacille [9]. Toutefois, les symptômes lorsqu'ils apparaissent, se manifestent couramment par une toux accompagnée d'expectorations parfois teintées de sang, des douleurs dans la poitrine, une fatigue générale, un amaigrissement, de la fièvre et des sueurs nocturnes [14, 19,28]. Il existe plusieurs formes cliniques, classées en fonction de l'évolution physiopathologique que sont la primo-infection, la tuberculose pulmonaire commune, la tuberculose miliaire et les tuberculoses extra-pulmonaires.

II-5-1- La primo-infection

La primo-infection est la conséquence de la première pénétration du bacille dans l'organisme du sujet sain. Elle expose au risque de développement ultérieur de la maladie tuberculeuse [2,28]. Cette phase est le plus souvent asymptomatique mais des signes peuvent apparaître [14,19].

Ainsi, après une incubation de 1 à 3 mois, deux formes cliniques sont décrites [19,27,29] :

- La forme latente (asymptomatique) qui est la plus fréquente.
- La forme patente qui correspond à une maladie tuberculeuse évoluant d'emblée en raison d'une inhalation massive et/ou prolongée de B K et/ou d'une immunodépression.

L'expression clinique courante de cette forme patente est un syndrome infectieux avec ou sans splénomégalie, associé à une fièvre, une asthénie, une anorexie, un amaigrissement, des sueurs nocturnes et une toux. [2,14,28]. Il existe d'autres manifestations cliniques telle que : l'érythème noueux, la kérato-conjonctivite phlycténulaire, et les adénopathies externes [11,19].

L'érythème noueux, souvent observé chez les enfants, est constitué de nodosités de 1 à 4 cm de diamètre, enchâssées dans le derme et l'hypoderme, saillantes sous la peau, douloureuses, siégeant à la face antéro-interne des jambes, s'étendant aux cuisses et au bord cubital des avant-bras. L'éruption fait suite à des arthralgies, voire à un énanthème, et évolue par poussées successives en trois à cinq semaines [19,29].

La kérato-conjonctivite est caractérisée par une rougeur conjonctivale et de petites phlyctènes de la taille d'une tête d'épingle [14, 29] (Figure 3).

Les adénopathies, quant à elles, peuvent être cervicales, sous-maxillaires, axillaires ; sans traitement, elles évoluent vers la caséification, le ramollissement et la fistulisation [14,19].



Figure 3 : Photo d'une kérato-conjonctivite [30]

II-5-2- La tuberculose pulmonaire commune

Elle est le résultat, soit d'une réinfection endogène à partir de bacilles persistants après une primo-infection tuberculeuse ou une tuberculose pulmonaire insuffisamment ou non traitée ayant laissé en place des bacilles vivants ; soit d'une surinfection exogène à partir d'un sujet très contagieux [11,14,28]. C'est pratiquement la seule forme permettant la transmission du bacille de Koch [14,19,28].

Elle est due à la dissémination par voie bronchique de bacilles à partir du nodule de primo-infection. Cette forme atteint préférentiellement les lobes pulmonaires les mieux ventilés que sont les sommets lobaires et les segments postérieurs du parenchyme pulmonaire avec une tendance évocatrice d'évolution vers l'excavation [14, 19, 29]. La tuberculose pulmonaire commune est une forme largement dominante [14, 29] et les principaux signes permettant de suspecter la présence de la maladie sont une toux chronique, une fièvre persistante avec sueurs nocturnes, des émissions de sang lors de la toux, une douleur thoracique et une perte de poids [19, 28] (Figure 4).



Figure 4 : Un malade atteint de tuberculose pulmonaire [31]

II-5-3- La tuberculose miliaire

La tuberculose miliaire provient de la dissémination hémotogène du bacille de Koch soit à partir d'une infection tuberculeuse récente, soit à partir d'une réactivation d'un foyer tuberculeux ancien [14, 19, 29]. Le terme de miliaire provient de la similarité des lésions (granulomes de 1 à 2 mm de diamètre) avec des grains de mil vues sur la radiographie du thorax dans 85% des cas sous la forme de micronodules diffus aux deux champs (**Figure 5**).

Les manifestations cliniques sont diverses et peu spécifiques en raison de la dissémination du germe, mais réalisent un tableau infectieux sévère avec une insuffisance respiratoire se majorant progressivement. Il s'agit d'une fièvre associée à un amaigrissement, une anorexie, une asthénie, une toux, une dyspnée, plus rarement des céphalées et une confusion liée à une méningite tuberculeuse, une hépatomégalie, une adénopathie et une splénomégalie. Cependant, le seul signe spécifique de la miliaire tuberculeuse est le tubercule de Bouchut qui est une tache blanche à bords flous, peu saillante, siégeant sur la rétine près d'un vaisseau [14, 19, 28].

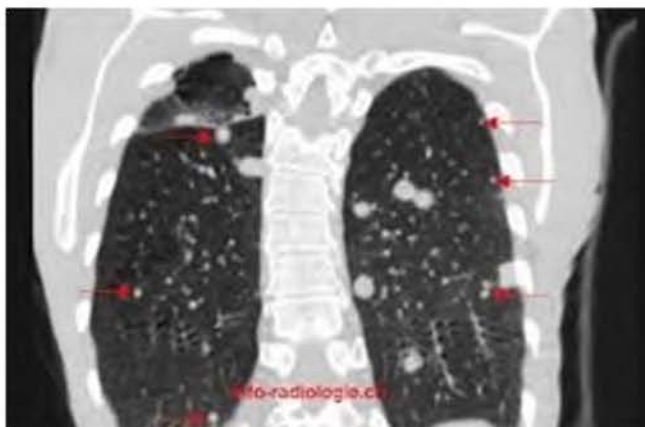


Figure 5 : Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire [32]

II-5-4- Les tuberculoses extra-pulmonaires

Elles sont issues de l'infection de divers organes autre que le poumon. Ainsi on observe, des formes ganglionnaire, ostéo-articulaire, génito-urinaire, abdominale ou neuro-méningée [6,14,28,29].

II-5-4-1 Tuberculose ganglionnaire

La tuberculose ganglionnaire est souvent observée chez les enfants et moins fréquemment chez les sujets de race blanche. L'atteinte ganglionnaire tuberculeuse est à l'origine d'une tuméfaction douloureuse d'un ou plusieurs ganglions lymphatiques. Le plus souvent, l'atteinte est localisée aux chaînes cervicales antérieures ou postérieures, voire sus-claviculaires et est souvent bilatérale (**Figure 6**). Des ganglions non contigus peuvent être atteints. Aussi, la peau qui revêt cette région cervicale est d'abord normale, mais se modifie progressivement et il se produit une fistulisation des ganglions atteints à la peau. Les fistules cicatrisent difficilement [6,11,14, 18,19].

Le diagnostic de cette tuberculose ganglionnaire est établi par une étude microbiologique directe et une culture du matériel obtenu après une biopsie ou une ponction ganglionnaire [11, 19].



Figure 6 : Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire [33]

II-5-4-2 -Tuberculose ostéo-articulaire

Elle s'observe plus fréquemment chez les sujets âgés aussi bien chez l'homme que chez la femme [19]. La tuberculose ostéo-articulaire résulte d'une réactivation endogène de foyers bacillaires liés à l'infection initiale, bien que des localisations vertébrales aient été imputées à une atteinte ganglionnaire paravertébrale. Ensuite, l'infection, après avoir débuté dans les zones osseuses sous-chondrales, s'étend vers le cartilage, la synoviale et l'espace articulaire. Cela produit un aspect caractéristique d'érosion métaphysaire avec une perte du cartilage et un rétrécissement de l'espace articulaire [6,11,19,29].

Spécifiquement, l'atteinte rachidienne ou mal de Pott, concerne deux vertèbres et le disque intervertébral adjacents. Aussi les abcès para-vertébraux et para-articulaires se développent à partir de cette atteinte et se fistulisent éventuellement à distance de leur localisation initiale [11,18,19].

Les grosses articulations et le rachis sont le plus souvent atteints, mais tout le reste du squelette le peut aussi. Le symptôme habituel est la douleur, mais aussi, une tuméfaction de l'articulation atteinte peut être notée ainsi qu'une limitation de la mobilité, voire une fistulisation. Cependant, la discrétion des symptômes fait que le diagnostic n'est pas précoce, ce qui peut avoir des conséquences sévères notamment en cas de localisation rachidienne [6,14,19]. En effet, un diagnostic tardif dans le cas du mal de Pott ou spondylodiscite a pour conséquence l'apparition de complications neurologiques qui peuvent être secondaires à une compression de la moelle, par un fragment vertébral basculé en arrière, un abcès intra-rachidien ou une épidurite enserrant la moelle [11,14,18] (Figure 7).



Figure 7: Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulaire [34]

II-5-4-3 Tuberculose génito-urinaire

Elle survient aussi bien chez l'homme que la femme. Après ensemencement par voie hématogène, le bacille tuberculeux est présent le plus souvent dans les deux reins même si, dans la majorité des cas, la maladie n'est cliniquement qu'unilatérale. L'atteinte du système génito-urinaire résulte d'une propagation bacillaire à partir des reins, bien qu'une dissémination hématogène soit aussi possible. Les symptômes locaux prédominent sur les symptômes généraux; la dysurie, l'hématurie, la pollakiurie et les douleurs sont habituellement discrètes ; ce qui explique des lésions très importantes au moment du diagnostic.

L'atteinte génitale sans signes rénaux chez la femme est beaucoup plus fréquente que chez l'homme ; elle est à l'origine de douleurs pelviennes, d'irrégularités menstruelles et d'une infertilité. Chez l'homme, une masse crotale plus ou moins douloureuse révèle le plus souvent l'atteinte génitale, mais une prostatite, une orchite ou une épididymite sont éventuellement observées. [6,11,14,28].

II-5-4-4 Tuberculose abdominale

Les manifestations cliniques de la tuberculose abdominale dépendent de l'organe atteint. Les plus communément atteints sont le caecum et l'iléon terminal, les autres parties du côlon et le rectum l'étant moins fréquemment [11,18,29].

Les manifestations cliniques sont des douleurs. Une masse palpable peut, même après exploration complémentaire, être confondue avec un carcinome. Les lésions rectales se présentent habituellement comme des abcès ou des fistules. La tuberculose péritonéale est généralement douloureuse, et s'accompagne souvent d'une augmentation du volume abdominal. La fièvre, un amaigrissement et une anorexie sont assez fréquents. La péritonite tuberculeuse peut coexister avec une cirrhose et une ascite ; une tension abdominale chez un malade ascitique doit évoquer une infection abdominale et faire pratiquer une ponction d'ascite [11,19,28] (**Figure 8**).



Figure 8 : Patiente présentant une tuberculose péritonéale [35]

II-5-4-5 Tuberculose neuro-méningée

La méningite est beaucoup plus fréquente que les tuberculomes solitaires ou multiples. La méningite tuberculeuse survient classiquement surtout chez l'enfant de moins de 5ans ; elle est le résultat soit d'un ensemencement méningé et de la prolifération du bacille tuberculeux soit d'une rupture d'un vieux foyer tuberculeux. Dans les méningites, le processus est limité à la base du cerveau et les symptômes sont des céphalées, une diminution de la vigilance, une raideur de la nuque et des signes d'atteintes des paires crâniennes.

Les tuberculomes quant à eux, ont une présentation clinique plus discrète que les méningites. Il s'agit habituellement d'une lésion focale augmentant progressivement de volume et responsable de signes en foyer, bien qu'une hypertension intracrânienne sans atteinte focale soit possible. La résection chirurgicale est exceptionnellement nécessaire [11,14,19] (**Figure 9**).

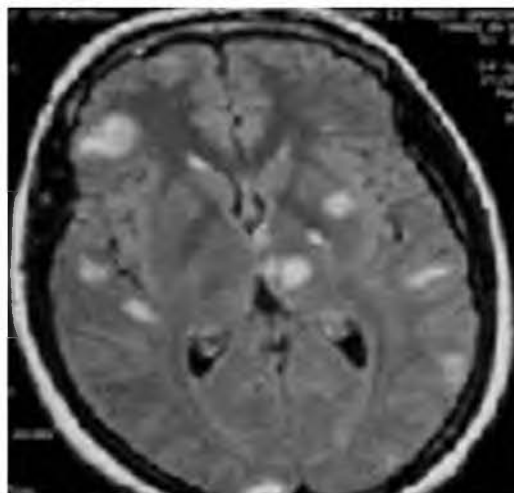


Figure 9 : Tuberculomes (tâches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée [36]

II- 6-Diagnostic de la tuberculose

Le diagnostic de la tuberculose repose sur les signes cliniques (décrits ci dessus) et les examens paracliniques. Au nombre de ceux-ci, nous avons : l'Intradermoréaction ou (IDR), l'imagerie médicale et l'examen bactériologique spécimens biologiques. Ce dernier constitue le diagnostic de certitude [11,14,18,19]. Des examens sanguins complémentaires peuvent être réalisés pour la recherche de co-infection au VIH. Parfois, l'histologie est demandée en vue de la recherche des formes extra-pulmonaires [14,18,19].

II-6-1-L'intradermoréaction

Il s'agit de l'injection intradermique de la tuberculine à la face antérieure de l'avant bras. 72 heures après cette injection, il se forme une induration localisée dont la mesure permet de juger de la positivité ou non du test. Ainsi une induration avec un diamètre inférieure à 5mm correspond à la négativité. Par contre, lorsque le diamètre est supérieur ou égal à 5mm, le test est positif [11,14,19] (**Figure 10**).



Figure 10 : Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculine [37]

II- 6-2- Test de dosage de la production de l'interferon Gamma des lymphocytes

Les lymphocytes T stimulés par la présence des antigènes spécifiques du bacille de la tuberculose, produisent de l'interféron gamma spécifique. Ainsi, la présence de gamma-interféron est mesurée et un niveau de production élevé serait suggestif d'une infection tuberculeuse. Ce test est le plus souvent proposé dans le diagnostic des formes latentes chez l'immuno-compétent, chez les sujets vaccinés antérieurement par le BCG et pour le suivi des personnes au contact d'un tuberculeux [14,19,38].

II-6-3-Imagerie médicale

La radiographie thoracique est presque toujours suffisante pour poser le diagnostic de la tuberculose quelque soit la forme [11,19,39]. Les anomalies radiologiques usuelles sont caractéristiques, mais non pathognomoniques, par leur localisation et leur aspect : elles siègent dans les segments apicaux et postérieurs des lobes supérieurs ou segments supérieurs des lobes inférieurs. Les images les plus typiques associent les opacités nodulaires plus ou moins confluentes, les infiltrations péri-broncho-vasculaires et les cavitations [11,19,39]. L'imagerie extrathoracique est indiquée pour les formes extra-pulmonaires [6].

II-6-4- L'examen bactériologique

C'est un examen qui est effectué avant l'initiation du traitement antituberculeux. Dans le cas contraire, il est proposé pour le suivi bactériologique du traitement antituberculeux afin de confirmer la stérilisation des lésions tuberculeuses [11]. Les prélèvements se font sur trois jours consécutifs pour obtenir 3 échantillons. Ceux-ci proviennent d'une expectoration qui a été obtenue au réveil. Lorsque l'expectoration n'est pas possible, le tubage gastrique, la fibroscopie bronchique avec aspiration des sécrétions bronchiques et le lavage broncho-alvéolaire peuvent être réalisés [14,19,28].

Aussi, d'autres prélèvements sont réalisés en cas de tuberculose extra-pulmonaire. Il s'agit entre autres de : liquide céphalo-rachidien, urine, pus, sang et de prélèvements issus d'une biopsie d'un organe [11,14].

Les méthodes bactériologiques à mettre en œuvre sont au nombre de quatre : elles comprennent la recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) par l'examen microscopique direct, la mise en culture sur milieux spécifiques, l'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture et les tests de sensibilité aux antituberculeux [11,14].

1. *L'examen microscopique direct* : la mise en évidence des bacilles acido-alcool-résistants au microscope se fait après une coloration au Ziehl-Neelsen. Les bactéries sont observables à partir d'un seuil de 10^4 par ml de bacilles. Aussi, l'examen microscopique ne permet pas de différencier, le bacille tuberculeux des germes atypiques [11,14,16].
2. *La mise en culture sur le milieu Löwenstein Jensen* : les colonies apparaissent au bout de trois à quatre semaines. Elles sont blanc-ivoire, rugueuses et adhérentes au milieu. Elles grossissent lentement pour atteindre 3-4 mm après 2-3 mois. Elles ont alors un aspect en chou-fleur [11,14,15].
3. *L'identification par méthode moléculaire ou biochimique des bacilles obtenus en culture*: Il s'agit de : méthodes d'amplification géniques dont la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) qui permettent de détecter des séquences nucléotidiques spécifiques des bacilles [11,15,39].
4. *Antibiogramme* pour tester la sensibilité des germes aux antibiotiques et détecter les bacilles résistants [14,15].

Les trois premières méthodes étant peu sensibles, l'identification des souches se fait par hybridation moléculaire avec des sondes nucléiques spécifiques permettant de différencier les mycobactéries du complexe tuberculosis des mycobactéries atypiques [11,15].

**SECTION
METHODOLOGIQUE**

AVANT PROPOS

Notre étude de type bibliographique, a eu pour cadre le Département de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny dans la période allant de Janvier 2014 à octobre 2014.

Pour atteindre nos objectifs de recherche, nous avons élaboré une méthode basée sur les guides et travaux suivants :

- Le Guide d'Analyse de la Littérature et Gradation des Recommandations. Janvier 2000 [40].
- La Pédagogie Médicale : Comment lire de façon critique les articles de recherche qualitative en médecine 2002 [41].
- Le Guide de la revue systématique de la littérature : Systematic review. CRD's Guidance for undertaking reviews in health care. Janvier 2009 [42].
- Le Guide méthodologique des Normes de Production des Revues Systématiques. Avril 2013 [43].

I. TYPE D'ÉTUDE

Rappels

La revue systématique de la littérature est une démarche permettant de réaliser une synthèse qualitative des données issues d'une sélection argumentée d'études suivant, une méthode matérialisée par un protocole stricte [44].

Pour répondre à notre problématique, nous avons entrepris de mener une revue systématique de la littérature à la lumière de ses caractéristiques principales. De fait, « une revue systématique » est une approche de synthèse des données scientifiques qui sert à repérer, à évaluer et à synthétiser les preuves scientifiques qui permettront de répondre à une question de recherche spécifique de façon systématique et explicite. Les caractéristiques essentielles d'une revue systématique sont les suivantes:

- objectif spécifique ou question précise;
- critères de sélection des études clairement définis;
- méthodologie explicite, transparente et reproductible;
- recherche d'information systématique et exhaustive qui tente de repérer l'ensemble des études répondant aux critères de sélection;
- évaluation de la qualité des études incluses;
- méta-analyse, lorsque celle-ci est indiquée et possible [43].

II. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Notre méthodologie s'est construite en trois principales étapes que sont :

- 1- la recherche documentaire
- 2- la sélection des articles et ouvrages
- 3- le traitement des résultats.

II.1. Recherche documentaire

La recherche documentaire a été faite d'une part, au moyen de livres de thérapeutiques disponibles au Département de Chimie Thérapeutique et Chimie Organique et d'autre part, par le biais de l'accès internet en interrogeant des moteurs de recherches, des bases de données, des plateformes de ressources, au moyen des mots clés qui composent l'intitulé de notre sujet. La recherche documentaire a été bâtie sur la base des items suivants :

II.1.1. Thèmes des documents retenus

Généralités sur la tuberculose, définition de la tuberculose, les manifestations cliniques de la tuberculose, l'épidémiologie de la tuberculose, l'agent pathogène de la tuberculose, le mode de transmission de la tuberculose, la tuberculose dans le monde, la répartition géographique de la tuberculose, la physiopathologie de la tuberculose, les manifestations cliniques, le diagnostic de la tuberculose, l'évolution de la thérapeutique antituberculeuse, classification et antituberculeux utilisés, nouvelles pharmacomodulations et perspectives de développement des antituberculeux, les nouveaux enjeux de développement des antituberculeux, les nouveaux antituberculeux, les nouvelles cibles biologiques, les molécules en développements

II.1.2. Période considérée

Notre étude s'est basée sur la période allant de la préhistoire à 2014. Ainsi pour les différents thèmes nous avons délimité la période comme suit :

1. Généralités sur la tuberculose : de 2004 à 2014
2. L'évolution de la thérapeutique antituberculeuse : de la préhistoire à 2014
3. Classification et antituberculeux utilisés : de 2004 à 2014

4. Nouvelles pharmacomodulations et perspectives de développement des antituberculeux : de 2004 à 2014
5. Les nouveaux enjeux de développement des antituberculeux, les nouveaux antituberculeux, les nouvelles cibles biologiques et les molécules en développement : de 2004 à 2014

II.1.3. Outils de recherche

Outils de références immédiates : préciser les auteurs

- ✓ Type dictionnaire :
 - Vidal 2013,
 - Dictionnaire Larousse de la langue française,
 - Dictionnaire Larousse Français-Anglais,
 - Anglais-Français : Deux volumes en un. Pocket, 1975,
 - Dictionnaire anglais-français Harrap's Shorter
 - Dictionnaire illustré des termes de médecine., 2012.

- ✓ Type manuels :
 - Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques 1999,
 - Pharmacopée quatrième édition ,
 - AFECT. Traité de chimie thérapeutique : médicaments antibiotiques, Vol. 2. 1992
 - pharmacie clinique et thérapeutique troisième édition entièrement revue,
 - Dorosz 2014; 33e édition
 - Antibacterial agents: chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications. 2012.

- ✓ Type Encyclopédie : The Merck index 1996

Moteurs de recherches :

- Google, Google scholar.
- Bases de données :
 - o Pubmed/ Medline,
 - o Pubchem,
 - o Clinicaltrials.gov,
 - o Centre Belge d'information pharmacothérapeutique,
 - o Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM),
 - o U.S Food and Drug Administration (FDA).

Revue scientifique :

- Type review,
- Type journal de spécialité (Cf partie bibliographique).

Plateformes de ressources :

- Hinari,
- Sciencedirect (Elsevier),
- Bibliovie.inist.fr, CNRS
- Oxford.

II.1.4. Mots clés et termes utilisés

Mots clés

Nous avons utilisés des mots clés en Français et en Anglais à savoir : Tuberculose, définition, épidémiologie, agent pathogène, *Mycobacterium tuberculosis*, Mycobactéries, mycobactéries atypiques, transmission, répartition géographique, physiopathologie, manifestations cliniques, diagnostic, antituberculeux, évolution, hier, aujourd'hui, demain, thérapeutique, préhistoire, antituberculeux actuels, découverte, traitements, pharmacochimie, mécanisme d'action, spectre d'action,

résistance, relations-structure-activité, pharmacomodulations, perspectives, développement, nouveaux antituberculeux, nouveaux enjeux, cibles biologiques, test de dépistage....

Termes utilisés

En pratique, la recherche s'est effectuée par des combinaisons des mots clés avec des opérateurs booléens (+, *ET*, *AND*) comme par exemple : Tuberculose *ET* définition, Tuberculose *ET* épidémiologie, Tuberculose *ET* agent pathogène, Tuberculose *ET* *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis* *Et* transmission, Tuberculose *ET* répartition géographique, physiopathologie *ET* tuberculose, tuberculose *ET* manifestations cliniques, Tuberculose *ET* diagnostic, antituberculeux *ET* hier *ET* aujourd'hui *ET* demain, antituberculeux *ET* thérapeutique ancienne, traitements anciens *ET* préhistoire, antituberculeux *ET* découverte, antituberculeux *ET* pharmacochimie, mécanisme d'action *ET* antituberculeux, résistance *ET* antituberculeux, relation –structure-activité *ET* antituberculeux, cibles biologiques *ET* nouvelles pharmacomodulation *ET* nouvelles cibles biologiques, antituberculeux *ET* développement, nouveaux enjeux *ET* pharmacomodulation, tuberculose *ET* test de dépistage, *Mycobacterium tuberculosis* *ET* test de dépistage...

II.1.5. Veille bibliographique

- Type : veille thématique effectuée à partir des descripteurs, mots clés et termes décrits ci-dessus pour la recherche bibliographique.
- Technique : « Pull » recherche réalisée régulièrement de manière trimestrielle.

II.2. Sélection des articles et ouvrages

La sélection des ouvrages et articles s'est faite sur la base des critères suivants :

Critères d'inclusion

- Langues : français, anglais
- Supports : écrits (papier et électronique)
- Contenu en rapport avec le sujet mentionné soit dans :

- le titre
- la table des matières
- l'introduction
- la conclusion
- le résumé

Une sélection initiale à partir des titres, résumés, objectifs et conclusions des documents référants, a donc été réalisée pour identifier potentiellement les plus pertinents en terme de qualité scientifique :

- type de documents sélectionnés : articles de revue avec comité scientifique de lecture, rapports institutionnels, guides de recommandations, manuels,
- propos référencés
- documents collectant un maximum (plus de la moitié des items) de réponses positives à la grille de lecture critique ci-après proposée dans le tableau 1 [41].

Tableau I : Grille de lecture critique d'un article de recherche qualitative

	Oui	Non
L'introduction 1 - La problématique est bien décrite et est en lien avec l'état actuel des connaissances. 2 - L'objectif de l'étude est clairement énoncé.		
Les méthodes 3- Le contexte de l'étude et les protocoles d'expérimentation sont clairement décrits 4- La méthode est appropriée à l'objectif de l'étude 5 - L'analyse des données est crédible		
Les résultats 6- Les principaux résultats sont présentés de façon claire 7- Les citations favorisent la compréhension des résultats.		
La discussion 8- Les interprétations des résultats sont vraisemblables et novatrices 9 - Les limites de l'étude sont présentées		
La conclusion 10 - La conclusion présente une synthèse de l'étude et des pistes de recherche sont proposées		

Critères de non inclusion

Ils reposent sur une ré-sélection des documents complets identifiés comme importants par les critères d'inclusion. À la suite de cette lecture, tous les documents présélectionnés ne traitant pas des axes de recherches ont été retirés.

II.3. Traitement des données

Ce volet traite de l'extraction des données en vue de la synthèse et de la confection du document final.

- Extraction des données : s'est effectuée par lecture et analyse comparative des articles traitant du même thème afin de ne retenir que des données pertinentes et analogues.
- Traduction des textes anglais – français : à l'aide du dictionnaire Larousse Français-Anglais, Anglais-Français : Deux volumes en un. Pocket, 1975, du dictionnaire Harrap's Shorter Dictionnaire: Anglais-Français/Français-Anglais.
- Représentation des structures chimiques à l'aide du logiciel CHEMWINDOW 6.0.

**SECTION RESULTATS ET
DISCUSSIONS**

Première partie :
LES ANTITUBERCULEUX : HIER ET AUJOURD'HUI

I. EVOLUTION DE LA THERAPEUTIQUE ANTITUBERCULEUSE

Une étude récente a révélé que la tuberculose existait dans le monde bien avant la découverte de l'écriture contrairement à ce que pensaient les scientifiques. En effet, ceux-ci affirmaient que la tuberculose n'est apparue chez l'être humain qu'il y a seulement deux milliers d'années du fait de l'existence d'une momie égyptienne vieille de 2400 ans avant Jésus Christ portant des traces de la tuberculose [45]. Cependant, plus récemment, un cas de tuberculose a été mis en évidence sur un fossile humain découvert dans l'Ouest de la Turquie et daté de - 500 000 ans. Ainsi, tout au long de l'histoire de l'humanité, la maladie a sévi. Elle a été soignée de diverses manières. La plupart des traitements ne consistaient qu'à isoler les patients et à pallier les symptômes de la maladie, encore mal connue [13,46].

Aussi, plusieurs concepts et pratiques ont parcouru les différentes époques de l'histoire, à savoir l'antiquité, le moyen âge, l'époque moderne et l'époque contemporaine [13].

I.1. Thérapeutique antituberculeuse ancienne

Dans l'Antiquité, les peuples anciens avaient recours à l'invocation des dieux et à la magie pour soigner la tuberculose [47,48]. Ensuite, vint la vague de médications avec Hippocrate (400 ans av JC), le père de la médecine, qui proposait la consommation

de « vin » entre les repas. Les malades étaient, en outre, mis au repos, soumis à des conditions agréables, censées leur apporter la guérison. A cette époque en effet, les malades prenaient des cures d'air et de soleil accompagnées de mesures diététiques qui consistaient principalement en la consommation de lait provenant de vache, d'ânesse et surtout de femmes. Le choix était porté alors sur une jeune nourrice qui alimenterait le malade au quotidien en restant à son chevet [47,48,49]. Les médecins chinois, quant à eux, préconisaient leurs urines comme traitement par voie orale [47]. Le soin par la lumière, l'air et le soleil a été pratiqué durant l'Antiquité jusqu'au XIX^e siècle.

Toutefois, d'autres traitements et croyances ont existé. Ainsi, dans le Moyen âge et jusqu'à la fin du XIX siècle, la croyance de l'époque médiévale, attribuait aux rois le pouvoir de soigner «*le mal des écrouelles* » par le toucher. Les écrouelles était le nom désuet d'une maladie d'origine tuberculeuse, provoquant des fistules purulentes localisées sur les ganglions lymphatiques du cou [48,50].

Des traitements à base de l'huile de foie de morue ont également existé et en 1848 une étude réalisée dans un hôpital d'Angleterre a mis en évidence les propriétés de cette huile sur des malades atteints de tuberculose, qui ont connu une amélioration des symptômes dont ils souffraient. Ce résultat serait lié à la présence de la vitamine D qui permettrait une meilleure défense de l'organisme [50,51].

De même, Hermann Brehmer a initié en 1862, les traitements dans les sanatoriums dont Gomersdorf fut le premier installé en Silésie (Allemagne). Cette méthode consistait à isoler les malades et les soumettre à des bains d'air pur et de soleil ainsi qu'à une bonne alimentation dans un établissement en altitude offrant un séjour agréable et paisible dans l'optique d'obtenir une guérison [13,46,47,48,49].

Tout comme, l'héliothérapie a été pratiquée pour traiter la maladie. Le Dr Auguste Rollier fut l'instigateur de cette technique au XIXème siècle (de 1903 à 1945) dans sa clinique de Leysin (Suisse). Selon lui, une cure au soleil pourrait guérir les manifestations extra pulmonaires de la maladie [48].

Dans le courant du XIXème siècle, les tuberculeux ont été traités par plusieurs méthodes [46,47,48,49] :

- la chimiothérapie à base de sels d'or ou de sels calcium par voie parentérale,
- la thoracoplastie,
- le curage ganglionnaire,
- la collapsothérapie ou pneumothorax,
- la lobectomie et
- la pneumectomie

Cependant, la collapsothérapie fut la seule thérapeutique proposée en Europe et aux Etats-Unis dans les années 1920. Elle consistait à mettre le poumon "au repos" en laissant entrer l'air ou en injectant un produit huileux entre les feuillets de la plèvre afin de détacher le poumon des côtes. Cette manœuvre a pu un tant soit peu, soulager les malades mais de nombreux décès ont été observés à la suite de ce traitement chirurgicale [48,50].

Ces différentes méthodes ont disparu dans les années 1950 avec l'avènement de molécules médicamenteuses antituberculeuses à la fin de la deuxième guerre mondiale. Ainsi débute la thérapeutique antituberculeuse actuelle. [7,50,51].

I.2. Thérapeutique antituberculeuse et médicaments actuels

La thérapeutique antituberculeuse moderne commence dans la seconde moitié du XIXème siècle avec la découverte des antibiotiques coïncidant, historiquement parlant, à l'époque contemporaine [46]. Il convient tout de même de signaler que la

découverte de la chimiothérapeutique antituberculeuse a été possible grâce à des travaux préalables, établis par d'éminents chercheurs scientifiques de l'époque, qui ont permis de mieux connaître la maladie. Parmi ces chercheurs dont nous ne citerons que les plus importants, nous avons en premier lieu, René Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) (**Figure 11**), l'inventeur du Stéthoscope en 1819, qui a permis grâce à ses recherches, la description correcte des symptômes de la maladie [46,47].



Figure 11 : Photographie de René Théophile Hyacinthe Laennec [53]
Inventeur du Stéthoscope en 1819

Secondairement, Jean-Antoine Villemin (1827-1892) (**Figure 12**), médecin militaire dont les travaux sur la tuberculose ont inspirés par ceux de Koch, a montré en 1865 que la tuberculose était transmissible et induite par un microbe [10,47].



Figure 12 : Photographie de Jean-Antoine Villemin [54]
Découvreur du mode de transmission microbien de la tuberculose en 1865

La découverte du bacille de la tuberculose en 1882 par Robert Koch (1843-1910) (**Figure 13**), d'où la seconde dénomination du bacille de la tuberculose « bacille de Koch », suivie de celle de la tuberculine ou « Lymphé de Koch » (substance de type

glycériné extraite de filtrats de culture du bacille tuberculeux) dans les années 1890, a donné un élan supplémentaire à la recherche d'une thérapeutique antituberculeuse appropriée. En effet Koch a présenté la tuberculine comme un traitement de la tuberculose. Cependant les décès de patients qui ont fait suite aux réactions d'hypersensibilité provoquées par la tuberculine ont suscité son retrait. Par contre la tuberculine a servi plus tard, à la mise au point de test-diagnostic pour la tuberculose [10,46].



Figure 13 : Photographie de Robert Koch [55]

Découvreur du bacille de la tuberculose en 1882 et de la tuberculine en 1890

En 1895 Wilhem Conrad Roentgen (1845-1920) (**Figure 14**), découvre le rayon X et initie la radiographie ; ce qui a permis la surveillance de la cage thoracique dans la tuberculose pulmonaire et partant un outil de diagnostic fortement utilisé jusqu'à ce jour [29,46].



Figure 14: Photographie de Wilhem Conrad Roentgen [56]

Découvreur du rayon X en 1895 et initiateur de la radiographie

Albert Calmette (1863-1933) et Camille Guérin (1872-1961) (**Figure 15**), ont pour leur part élaboré le BCG (Bacille de Calmette et Guérin), précurseur du vaccin contre la tuberculose **en 1921** [29,47,50].

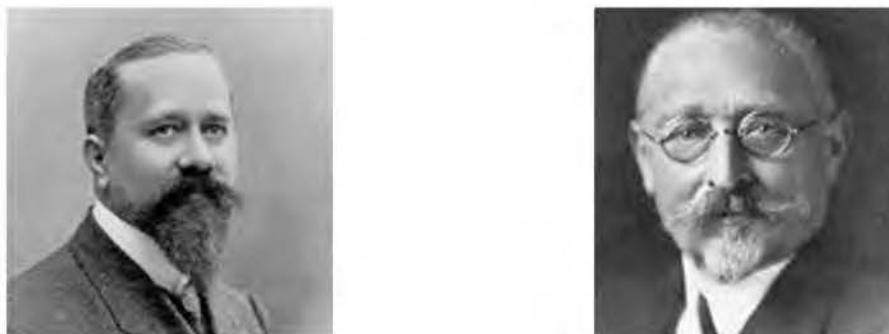


Figure 15 : Photographie d'Albert Calmette (gauche) et Camille Guérin (droite) [57]
Inventeurs du vaccin BCG en 1921

L'isolement en 1944 de la Streptomycine [7, 27, 32], premier médicament antituberculeux dans les produits de fermentation de *Streptomyces griseus* fût l'œuvre de l'étudiant Albert Schatz (**Figure 16**), mais le mérite rejaillit sur son professeur Selman Abraham Waksman (1888-1973) (**Figure 16**), qui obtint le prix Nobel de Médecine en 1952 [47,48]. Cette découverte a constitué le début de la thérapeutique médicamenteuse contre la tuberculose.



Figure 16 : Albert Schatz (gauche) et Selman Abraham Waksman (droite) [58]
Découvreurs de la Streptomycine, premier médicament antituberculeux

Cette nouvelle médication a bouleversé le mode de traitement de la maladie et des guérisons furent observées durant cette période avec la Streptomycine. Mais des décès sont survenus quelques années plus tard car la molécule utilisée seule était devenue inefficace en raison de la résistance du bacille. Ceci a conduit la recherche médicale vers d'autres molécules et l'utilisation d'associations médicamenteuses pour palier ces résistances [50,51,52].

Ainsi, les sels de l'Acide para-amino-salicylique (PAS), introduits en thérapeutique antituberculeuse en 1948 ont permis d'améliorer le traitement. En effet, le PAS utilisé en association avec la Streptomycine et administré par voie orale a réduit considérablement les cas de résistance. Cependant, son utilisation à dose élevée et les intolérances digestives qu'il générait ont posé des problèmes d'observance [50,51,52].

Ensuite, l'Isoniazide (INH) synthétisée en 1912 a été présentée comme médicament efficace contre la tuberculose en 1952 par Grumber et Schmitzerg. Cette molécule possédait une faible concentration minimale inhibitrice contre *Mycobacterium tuberculosis*, une faible toxicité et était bien tolérée. Elle a aussi été utilisée seule ou en association avec la Streptomycine et/ou le PAS. La trithérapie [INH, Streptomycine, PAS] était très efficace et a permis de traiter convenablement les malades résistants à la Streptomycine. Mais les inconvénients étaient la durée du traitement (24 mois) qui a probablement générée des résistances et l'effet indésirable du PAS [50,51,52].

En 1960, l'Ethambutol (EMB) a été introduit en thérapeutique antituberculeuse afin de pallier ces déficits. De fait, cette molécule était active sur les germes résistants à la fois à l'INH et la Streptomycine. Elle a été élaborée pour réduire la durée de la trithérapie à 18 mois et remplacer le PAS [13,22,52].

Cependant, les résistances persistaient et la découverte de la Rifampicine dans les années 1970 a eu pour conséquence de mieux lutter contre ce phénomène de résistance avec une puissante efficacité qui a été mise à profit en association avec les molécules précédentes dans une quadrithérapie à durée plus courte (9 à 12 mois) et mieux tolérée[47,50].

Enfin, la Streptomycine devenue inefficace, fut remplacée par la Pyrazinamide (PZA) synthétisée en 1954, qui possède la propriété de neutraliser les bactéries intracellulaires [47,49,51].

La découverte de ces dernières molécules a permis de proposer une quadrithérapie anti tuberculose efficace En effet l'association INH+RIF+EMB+PZA a permis de réduire la durée de traitement de 12 ou 9 mois à 6 mois de traitement. Ce schéma thérapeutique constitue actuellement le traitement de première intention à tout nouveau cas de tuberculose. [1,52,59].

En plus de ces médicaments il convient de noter toute une panoplie d'autres molécules utilisées en tant que médicaments antituberculeux [47,49,59]. Il s'agit de :

- Thiacetazone qui est apparu avant l'Isoniazide
- Cycloserine, l'Éthionamide, le Protionamide, la Kanamycine, la Capreomycine ainsi que la Viomycine, tous apparus après la Streptomycine et l'Isoniazide et peu avant ou après la Rifampicine, l'Éthambutol et la Pyrazinamide.

A cela il faudrait ajouter l'avènement des fluoroquinolones dans les années 1980 [47,49].

Ces molécules ont une activité plus ou moins faible sur *Mycobacterium tuberculosis* mais sont d'utilité dans le traitement de la tuberculose associée au VIH-SIDA et dans les cas de résistance aux médicaments de première intention [47,49,59].

I.3. Histoire de la découverte pharmacochimique des antituberculeux actuels

I.3.1. Investigations en série des aminosides antibiotiques

Le premier antibiotique antituberculeux a été découvert à la suite d'une étude systématique des microbes du sol par Selman Waksman et ses collaborateurs, qui étaient à la recherche d'un agent ayant une activité contre la tuberculose [47,49]. Ces chercheurs avaient constaté auparavant, la présence de microorganismes dans le sol et ont établi l'hypothèse selon laquelle ces germes produiraient des antibiotiques pour leur survie dans la nature [13,51].

Ainsi, la Streptomycine fut le premier médicament utilisé dans le traitement de la tuberculose [28,50]. Par la suite, la Kanamycine, produit naturel antibiotique antituberculeux, fit son apparition lors de recherches effectuées dans les produits de fermentation des bactéries du genre *Streptomyces*.

Des recherches plus avancées ont permis par la suite d'obtenir l'Amikacine, produit hémi synthétique, dérivé de la Kanamycine pour le traitement de la tuberculose [51,52,60].

À côté de ces aminosides vrais, la Capréomycine antibiotique polypeptide, apparenté aux aminosides, fut découverte. Elle possède le même mécanisme d'action, les propriétés pharmacocinétiques et les effets indésirables de ces derniers [51,52,60].

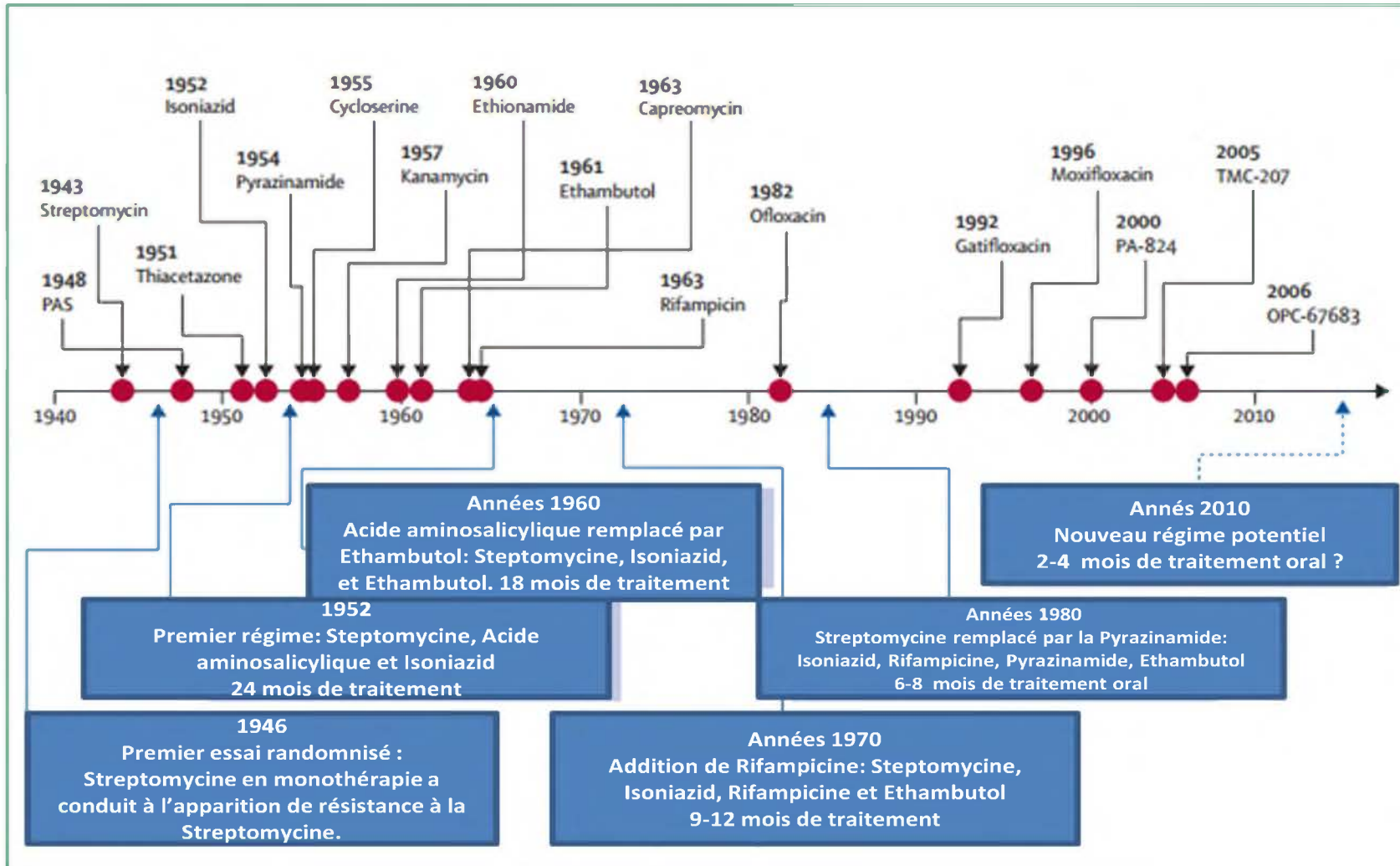


Figure 17 : Histoire de la découverte des médicaments et développement des protocoles de traitement pour la tuberculose [66]

I.3.2. Investigation en série des acides aminosalicyliques.

Les dérivés de l'acide aminosalicylique (4-aminosalicylique (4-ASA) et 5-aminosalicylique (5-ASA)) sont utilisés depuis les années 1940 par voie locale, dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Cependant l'isomère acide *para* aminosalicylique (4-ASA) couramment appelé PAS a également été utilisé par voie systémique, dans la prise en charge des tuberculoses multi résistantes en 1946. L'on doit cette découverte aux travaux d'un médecin chimiste Jorgen Lehmann (1898-1989) qui fut le premier à démontrer les propriétés bactériostatiques vis-à-vis du bacille de Koch du PAS. Malgré ce regain d'intérêt, le mécanisme d'action du PAS est toujours incompris. Actuellement, l'hypothèse retenue de l'activité bactériostatique du PAS repose sur une perturbation de la voie du folate bien que le mécanisme sous-jacent doive encore être élucidé. [47,51,52]

I.3.3. Investigation en série des dérivés de la Nicotinamide

Le premier composé de cette série qui a présenté une activité antituberculeuse d'intérêt thérapeutique est l'Isoniazide. Cette molécule a été synthétisée en 1912 par Meyer et Mally au cours d'investigations chimiques purement organiques [47,61]. Ce n'est qu'en 1952 que son activité antituberculeuse fut découverte par Prowazek et Selikoff. Celle-ci a été établie à partir de constats faits dans la série des sulfonamides ainsi que sur la Nicotinamide (vitamine B3 ou PP) qui ont, de ce fait, motivés des investigations [47,49].

Par ailleurs, bien avant la découverte de l'activité antituberculeuse de l'Isoniazide, le Thiacétazone, existait et fut utilisée pour traiter les patients antituberculeux, mais ses effets indésirables ont justifié de nouvelles investigations. Cette molécule a été obtenue lors d'un criblage en série des sulfonamides pour l'obtention de médicaments antituberculeux. La recherche a d'abord révélé le Sulfathiazole actif contre

Mycobacterium tuberculosis. Ensuite, une série de synthèses a aboutit à des analogues, précurseurs du cycle thiazolique : les thiosemicarbazones dont le chef de file est le Thiacétazone. Cependant, les effets toxiques de ce dernier ont orienté la recherche vers un remplacement de son noyau benzénique par un noyau pyridinique [45,47]. Le choix de l'hétérocycle pyridinique a été justifié par sa présence dans la structure de la Nicotinamide, qui s'était révélée active sur *Mycobacterium tuberculosis*. L'isonicotinaldéhyde thiosemicarbazone fut obtenu et prouvé plus actif que le Thiacétazone. Il fut à son tour le sujet de recherches actives qui ont permis d'obtenir l'hydrazide de l'acide isonicotinique encore appelé Isoniazide.

L'Isoniazide fut introduit dans la même année en thérapeutique [50,51]. Par la suite, en 1954, un autre dérivé de la Nicotinamide à activité antituberculeuse fut synthétisé : il s'agit de la Pyrazinamide. Cependant, ce n'est que dans les années 1980 qu'elle a été introduite en thérapeutique antituberculeuse [51,52]. La Pyrazinamide a été élaborée en remplaçant le noyau pyridinique de la Nicotinamide par un isostère de type pyrazinamique [51,52, 62].

Par ailleurs, d'autres composés issus de pharmacomodulations entreprises autour de l'Isoniazide ont été obtenus : ce sont les thionamides [50,51,52,62]. Les thionamides ont été, de fait, le résultat du remplacement du groupement hydrazide de l'Isoniazide par un groupement carbothioamide et de l'ajout de chaînes aliphatiques de type éthyle ou propyle en position 2 du noyau pyridinique. Cet ajout se justifie par le fait que les dérivés 2-alkyl-nicotinamides ont présenté une meilleure activité que la Nicotinamide [51,52,62].

Il convient tout de même de remarquer que ces molécules sont des prodrogues dont l'activité nécessite une activation *in vivo* par des enzymes. Ce qui les rend plus actives *in vivo* qu'*in vitro*. La Pyrazinamide possède de plus, la particularité d'être actif uniquement *in vivo* et en milieu acide (PH 5,5) [50,52,62].

I.3.4. Découverte de l'Étambuthol

L'Étambuthol a été découvert en 1961 à la suite d'un screening randomisé effectué sur les dérivés *N,N'*-diisopropylethylènediamines et s'est rapidement avéré être un agent bactériostatique à l'égard de *Mycobacterium tuberculosis* ayant de plus une faible activité contre ses formes latentes non répliquatives. Ceci lui a permis d'être introduit en thérapeutique comme antituberculeux majeur contribuant au raccourcissement de la durée de traitement [50,51,52,62].

I.3.5. Découverte de la D-cyclosérine

La D-cyclosérine, anciennement appelée oxamycine ou séromycine est un dérivé isoxazolidinone produit par *Streptomyces sp.* Découverte en 1955, elle s'est avérée être un agent bactéricide avec un large spectre d'action incluant *Mycobacterium tuberculosis* et a été proposée en thérapeutique antituberculeuse comme médicament de « réserve » dans le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants [51,52,62,63].

I.3.6. Découverte des Rifamycines

Les rifamycines ont été isolées en 1957 à partir d'un échantillon de sol en bordure de plage dans la ville de Saint Raphael en France, contenant un microorganisme : *Streptomyces mediteranei*. Le produit d'extraction obtenu contenait plusieurs composés dont seule la Rifamycine B était biologiquement active, mais son activité était faible. Ainsi, dans le but d'optimiser cette activité, les scientifiques se sont orientés vers sa forme réduite, obtenue par suite de réactions spontanées, la Rifamycine SV à activité antibactérienne améliorée [51,62,64] Cette dernière fut la première Rifamycine naturelle utilisée en clinique. Néanmoins, son activité et sa solubilité restaient tout de même faibles associées à une administration uniquement par voie intraveineuse [52,62,64].

Aussi, les études menées dans l'optique d'améliorer son activité et ses propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques ont conduit à l'élaboration de dérivés hemisynthétiques dont la Rifampicine fut la première obtenue en 1960. Elle était caractérisée par une puissante activité antituberculeuse, une plus longue demi-vie ainsi qu'une biodisponibilité par voie orale. Ceci lui a valu d'être classée parmi les antituberculeux majeurs jusqu'à ce jour [51,52,64]. Elle constitue par ailleurs, le chef de file des rifamycines hémi synthétiques à partir duquel de nouveaux dérivés ont été obtenus. Ce sont la Rifapentine et la Rifabutine à demi vie plus longue. Elles sont proposées en remplacement de la Rifampicine pour limiter les effets indésirables hépatotoxiques générés par cette dernière et minimiser les risques d'interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments, en l'occurrence, les antirétroviraux dans le traitement de la co-infection Tuberculose/VIH [50,52,59].

I.3.7. Avènement des Quinolones antibactériens

Le chef de file de cette classe d'antibiotomimétiques de synthèse est l'Acide nalidixique qui a été découvert en 1962 lors de la purification du produit de synthèse d'un antipaludique, la chloroquine. Sa faible action antibactérienne limitée aux bacilles Gram négatif impliqués dans les infections urinaires a conduit la recherche vers les fluoroquinolones de II, III, IV générations à large spectre d'action.

Actuellement, seules la Ciprofloxacin, et l'Ofloxacin dont le spectre s'étend à *Mycobacterium tuberculosis* sont utilisées dans le traitement de la tuberculose en seconde ligne. Ils ont été introduits en thérapeutique antituberculeuse dans les années 1980 peu après leur synthèse et la mise en évidence de leur potentiel bactéricide à l'égard des bacilles de *Mycobacterium tuberculosis*. Toutefois, la Moxifloxacin, fluoroquinolone de III génération, présentement en essais cliniques pour le traitement de la tuberculose serait active contre *Mycobacterium tuberculosis* [51,52,65].

II. CLASSIFICATION ET ANTITUBERCULEUX UTILISES

II.1. Classification

Les antituberculeux constituent, du point de vue de leur constitution chimique, une classe hétérogène de médicaments caractérisée par la diversité de leur origine pharmacochimique. Aussi, leur classification a été envisagée peu après leur introduction en thérapeutique infectieuse par l'OMS en termes de « médicaments de première ligne ou première intention » et « médicaments de seconde ligne » associés dans les régimes thérapeutiques en considération des critères suivants : efficacité et résistance, toxicité, acceptabilité, volume et prix des médicaments disponibles [1,59].

Ainsi, sur la base de ces critères mais aussi de l'apparition de molécules de plus en plus performantes, plusieurs régimes thérapeutiques de première ligne ont été mis en route au fil des années (**Figure 17**). Notons que les combinaisons thérapeutiques ont été initiées en thérapie antituberculeuse à la suite de l'émergence des résistances en monothérapie à base de la Streptomycine dans les essais cliniques de 1946 [51,52].

Subséquentement, le premier régime utilisé en première ligne a été [Streptomycine + PAS + INH] dans un traitement de 24 mois. Dans les années 1960, le PAS occasionnant des effets indésirables graves fut remplacé par l'EMB, introduit en 1961 en thérapeutique antituberculeuse, dans un schéma de médicaments de première ligne revisité : [Streptomycine + INH + EMB]. Cette nouvelle combinaison permettait une baisse de la durée du traitement à 18 mois [50,51].

Dans les années 1970, l'addition de la Rifampicine, découverte en 1963, permis de réduire la durée de traitement à 9 mois dans la combinaison thérapeutique des médicaments désormais de première ligne : [Streptomycine + INH + EMB + RIF] [51,52].

Dans les années 1980, les résistances accrues des bacilles vis-à-vis de la Streptomycine, la relègue au rang de médicaments de seconde ligne au profit de la PZA dont l'ajout permis d'obtenir une réduction de la durée de traitement à 6 mois dans la configuration schématique suivante : [INH + EMB + RIF + PZA]. Cette association de médicaments ainsi considérés de première ligne continue d'être utilisée actuellement [51,52,59].

Il faut cependant noter que de nouveaux régimes thérapeutiques proposant une nouvelle liste de médicaments de première intention sont actuellement en cours d'évaluation ; ils permettraient de réduire la durée de traitement à 2 mois et de limiter les phénomènes de résistances [62,67].

Par ailleurs, depuis 1996, l'OMS a établi une classification des médicaments utilisés en seconde ligne dans le traitement de la tuberculose à bacilles multirésistants c'est-à-dire résistants aux deux antituberculeux majeurs que sont la Rifampicine et l'Isoniazide [59,67]. Les principaux critères reposent sur les données biologiques, qui définissent trois groupes d'antituberculeux selon leur action et les résistances croisées:

- médicaments dotés d'une activité bactéricide: les aminoglycosides, les thioamides et, dans certaines conditions d'acidité, le Pyrazinamide;
- médicaments avec une faible action bactéricide: les fluoroquinolones;
- bactériostatiques (à la posologie usuelle chez l'homme) comme: l'Éthambutol, la Cyclosérine et le PAS [60,62,63,65].

De ce qui précède, il convient de remarquer que la thérapeutique antituberculeuse actuelle utilise une panoplie de médicaments principalement antituberculeux ou non, en raison de l'émergence de germes multirésistants et de la co-infection à VIH. Actuellement, le régime chimiothérapeutique recommandé pour le traitement de la tuberculose est prescrit en vertu de la stratégie DOTS (traitement court directement observé) de l'OMS.

Initialement, l'acronyme décrivait le régime de chimiothérapie, mais est devenu dernièrement le terme utilisé pour décrire une stratégie plus large de santé publique avec cinq principaux éléments: l'engagement politique, la détection des cas par l'analyse microscopique des crachats, la chimiothérapie standard de courte durée avec la surveillance des patients, un système pour assurer un approvisionnement régulier en médicaments, l'évaluation des résultats du traitement [59].

L'OMS a donc défini deux listes de médicaments antituberculeux dont les médicaments de la première ligne utilisée en première intention et ceux de la deuxième ligne. Elle a aussi établi des traitements standards adaptables à tous les pays. Notons que, pratiquement tous les pays du monde utilisent la stratégie établit par l'OMS pour le traitement de première intention et de seconde intention.

Cependant, pour la gestion des cas de résistances, les combinaisons thérapeutiques varies plus ou moins d'un pays à un autre. Ainsi, les stratégies adoptées se basent sur le modèle de l'OMS mais sont incluses de nouvelles molécules précédemment utilisées pour leurs actions sur des germes autres que *Mycobacterium tuberculosis* mais dont l'efficacité a été plus ou moins prouvée dans le traitement de la tuberculose. La Côte D'ivoire ne déroge pas à cette règle et suit les protocoles de l'OMS [68].

II.1.1. Médicaments de première ligne

Les médicaments de première ligne ou antituberculeux majeurs sont les plus efficaces. Leur utilisation en association permet d'éviter l'apparition de résistances [69]. Elles sont au nombre de 4 et sont utilisées en première intention dans le traitement de la tuberculose Il s'agit de l'Isoniazide, la Rifampicine, la Pyrazinamide et de l'Éthambutol.

II.1.2. Médicaments de seconde ligne

Les médicaments de seconde ligne ou antituberculeux mineurs sont des molécules appartenant à des classes chimiques diverses, actives sur *Mycobacterium sp*, utilisées après un échec du traitement par les antituberculeux majeurs. Elles sont considérées comme moins efficaces et/ou plus toxiques [69]. Ces médicaments sont utilisés pour le traitement des cas de tuberculose à bacilles multirésistants apparente ou avérée [60,65,66]. Ce sont :

- Les aminosides. Lorsqu'on soupçonne fortement ou que l'on a prouvé la résistance à la Streptomycine, il est possible d'utiliser l'effet bactéricide d'une autre aminoside contre les bactéries actives en multiplication [60,67] en l'occurrence la Kanamycine et l'Amikacine qui est aussi active et mieux tolérée que la kanamycine.
- les polypeptides : La Capréomycine très utile dans les cas où le bacille tuberculeux résiste à la Streptomycine, à la Kanamycine et à l'Amikacine [60,67].
- Les thioamides :
 - l'**Éthionamide**
 - le **Prothionamide** qui pourrait être mieux toléré que l'**Éthionamide** dans certaines populations [50,51,62].
 - Les fluoroquinolones : Dotées d'une faible action bactéricide, elles sont utiles en association avec d'autres médicaments [52,65,70]. Ce sont l'Ofloxacin, la Ciprofloxacine et la Lévofloxacine

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'Ofloxacin sont meilleures que celles de la Ciprofloxacine. Seules ces molécules sont utilisées car la Sparfloxacine est moins tolérée à cause des graves effets indésirables qu'elle provoque au niveau cutané (photosensibilisation) ; et La Norfloxacine ne doit pas être employée car elle n'atteint pas une concentration sérique suffisamment élevée.

- Pyrazinamide ou pyrazine-2-carboxamide (**Figure 20**). Il s'agit d'un antibactérien de synthèse, analogue pipéraziné du nicotinamide [71].

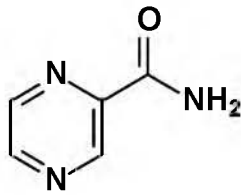


Figure 20 : Structure de la Pyrazinamide

- Ethambutol 2,2'-(éthylènediimino)bis[(2S)-butan-1-ol (**Figure 21**). Il s'agit d'un antibactérien de synthèse, isomère dextrogyre du *N,N'*-bis(hydroxyméthyl-1propyl)-éthylènediamine [72,73,74].

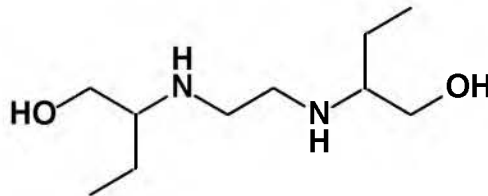


Figure 21 : Structure de l'Ethambutol

- Streptomycine. (**Figure 22**). Il s'agit d'un antibiotique produit de fermentation de *Streptomyces griseus* de l'ordre des *Actinomycetes* [50, 60,71,72].

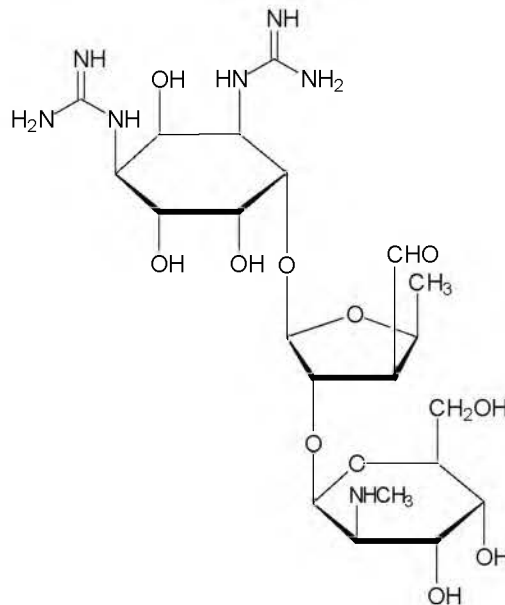


Figure 22 : Structure de la Streptomycine

- Kanamycine. (**Figure 23**). Il s'agit d'un antibiotique produit par *Streptomyces kanamyceticus* [60,71,72].

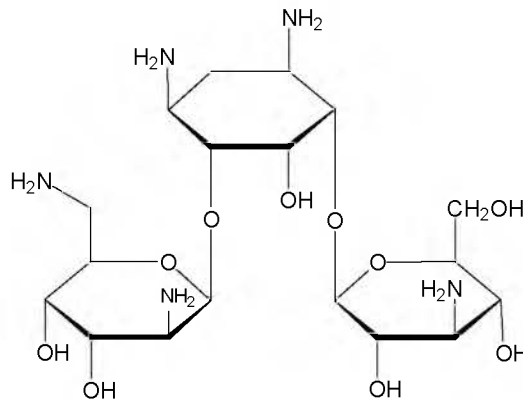


Figure 23 : Structure de la Kanamycine

- Amikacine (**Figure 24**). Il s'agit d'un dérivé hémi synthétique de la Kanamycine A [60,71].

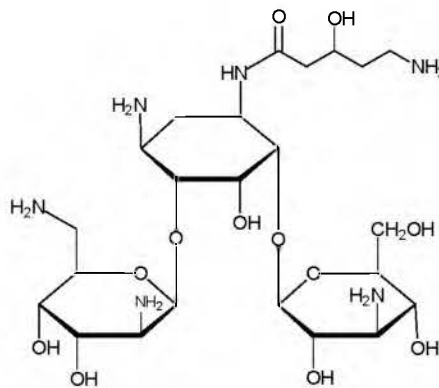


Figure 24 : Structure de l'Amikacine

- Éthionamide ou 2-ethylthioisonicotinamide (**Figure 25**). Il s'agit d'un antibactérien, dérivé 2-ethyl-thionamide [50,51].

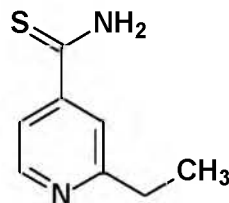


Figure 25 : Structure de l'Éthionamide

- Capréomycine. (**Figure 26**). Il s'agit d'un antibiotique produit par *Streptomyces capreolus* [60,72].

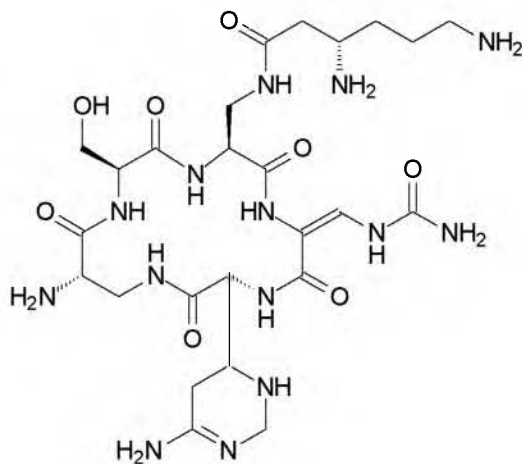


Figure 26 : Structure de la Capréomycine

- D-Cyclosérineou (R)-(+)-4-Amino-3-isoxazolidinone; (R)-4-aminoisoxazolidin-3-one. (**Figure 27**). Il s'agit d'un antibiotique produit par *Streptomyces garyphalus*, *Streptomyces orchidaceus* et *Streptomyces lavendulae* [63,71,72].

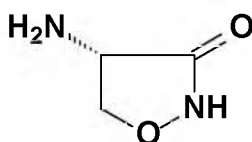


Figure 27 Structure de la D-Cyclosérine

- Prothionamide ou 2-propylthioisonicotinamide. (**Figure 28**). Antibactérien tuberculostatique, dérivé 2-propyl-thionamide [50,51].

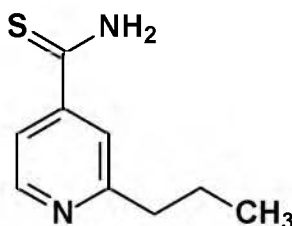


Figure 28 : Structure de la Prothionamide

- Acide para aminosalicylique. (**Figure 29**). Il s'agit d'un antibactérien de synthèse, bactériostatique. C'est un analogue structural de l'Acide para-aminobenzoïque ou PABA, intermédiaire de synthèse de l'acide folique d'où l'action inhibitrice du PAS dans la synthèse de l'acide folique [50,52].

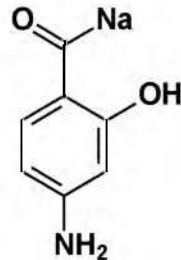


Figure 29 : Structure de l'Acide para-aminosalicylique (PAS)

- Thiacétazone ou 4,4'-diisooamyloxydiphenylthiourea (**Figure 30**) [50,51].



Figure 30 : Structure de la Thiacétazone

- Ciprofloxacine ou Acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylique. (**Figure 31**). Il s'agit d'un médicament antibactérien de synthèse totale [51,72]

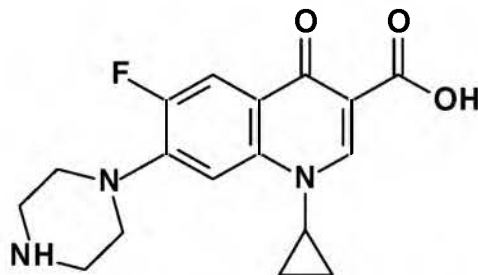


Figure 31 : Structure de la Ciprofloxacine

- Ofloxacin ou (R,S)-9-fluoro-3-méthyl-10-(4-méthylpipérazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique. (**Figure 32**) [71,72]

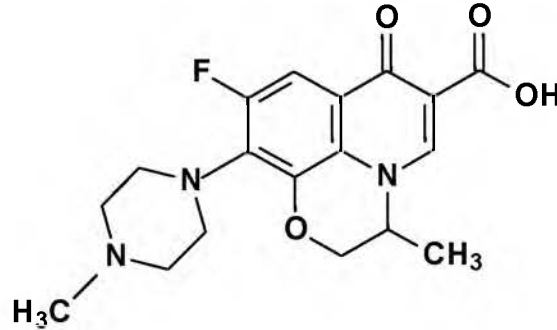


Figure 32 : Structure de l' Ofloxacin

- Lévofoxacin (**Figure 33**) ou énantiomère lévogyre de l'Ofloxacin [71,72]

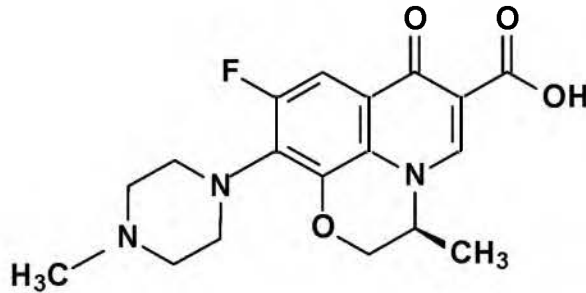


Figure 33 : Structure de la Lévofoxacin

III. ASPECTS PHARMACOCHEMISTIQUES DES ANTITUBERCULEUX ACTUELS

III-1. Rappels

III-1-1 Structure de la paroi de *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis a une paroi bactérienne acido-alcool-résistante, riche en acides gras. Cette richesse la rend imperméable aux substances hydrophiles (acides et alcools) à l'instar de la plupart des antituberculeux [74]. En effet, ils sont pour la plupart très solubles dans l'eau [74]. Ainsi, la structure de la bactérie se compose de 3 couches de constituants reliés par des liaisons covalentes. Ces 3 couches sont : le peptidoglycane, l'arabinogalactane et les acides mycoliques (Figure 34). Les acides mycoliques sont les éléments essentiels de la paroi de *Mycobacterium tuberculosis* et constituent ainsi la cible majeure de la plupart des antituberculeux existants [75].

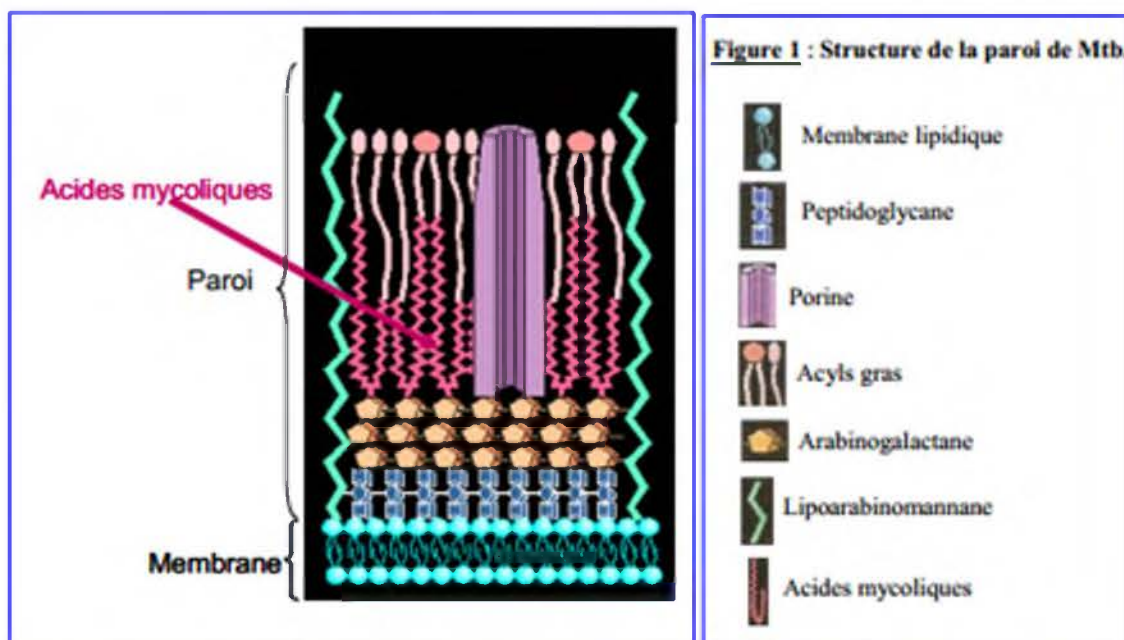


Figure 34 : Structure de la a paroi de *Mycobacterium tuberculosis* [76]

III-1-2- Les étapes de la biosynthèse des acides mycoliques

Les acides mycoliques sont des acides gras complexes qui se composent d'une longue chaîne carbonée et d'un acide β -hydroxylé. Leur biosynthèse fait intervenir un ensemble d'enzymes importantes, dont certaines sont les cibles essentielles des antituberculeux existants [11, 75]. La synthèse des acides mycoliques se déroule en 6 étapes que sont :

1. La synthèse d'une chaîne d'acides gras précurseurs qui correspondent à l'acyl coenzyme A. Il est obtenu à partir d'acétyl-CoA et de malonyl-CoA en présence de l'enzyme FASI (Fatty Acid Synthase I).
2. L'élongation de la chaîne formée à partir de malonyl-CoA p sous l'action du FASII (Fatty Acid Synthase II) pour obtenir l'acide α -méromycolique.
3. La déshydrogénation de l'acide α -méromycolique pour obtenir des insaturations cis. Ceci sous l'action deux catalyseurs enzymatiques que sont les désaturases CMAS-1 et CMAS-2.
4. Les réactions de cyclisation impliquant les insaturations de l'acide précédemment synthétisé pour former des groupes cyclopropanes.
5. La réaction de condensation entre la molécule obtenue et un acyl coenzyme A à 26 carbones en présence de la polykétide synthase (PKs13).
6. L'hydroxylation par une réductase du groupement carboxyle de la chaîne formée, à la suite de la réaction de condensation aboutit à la formation de l'acide mycolique.

III-1-3- Sites d'action des antituberculeux (Figure 35)

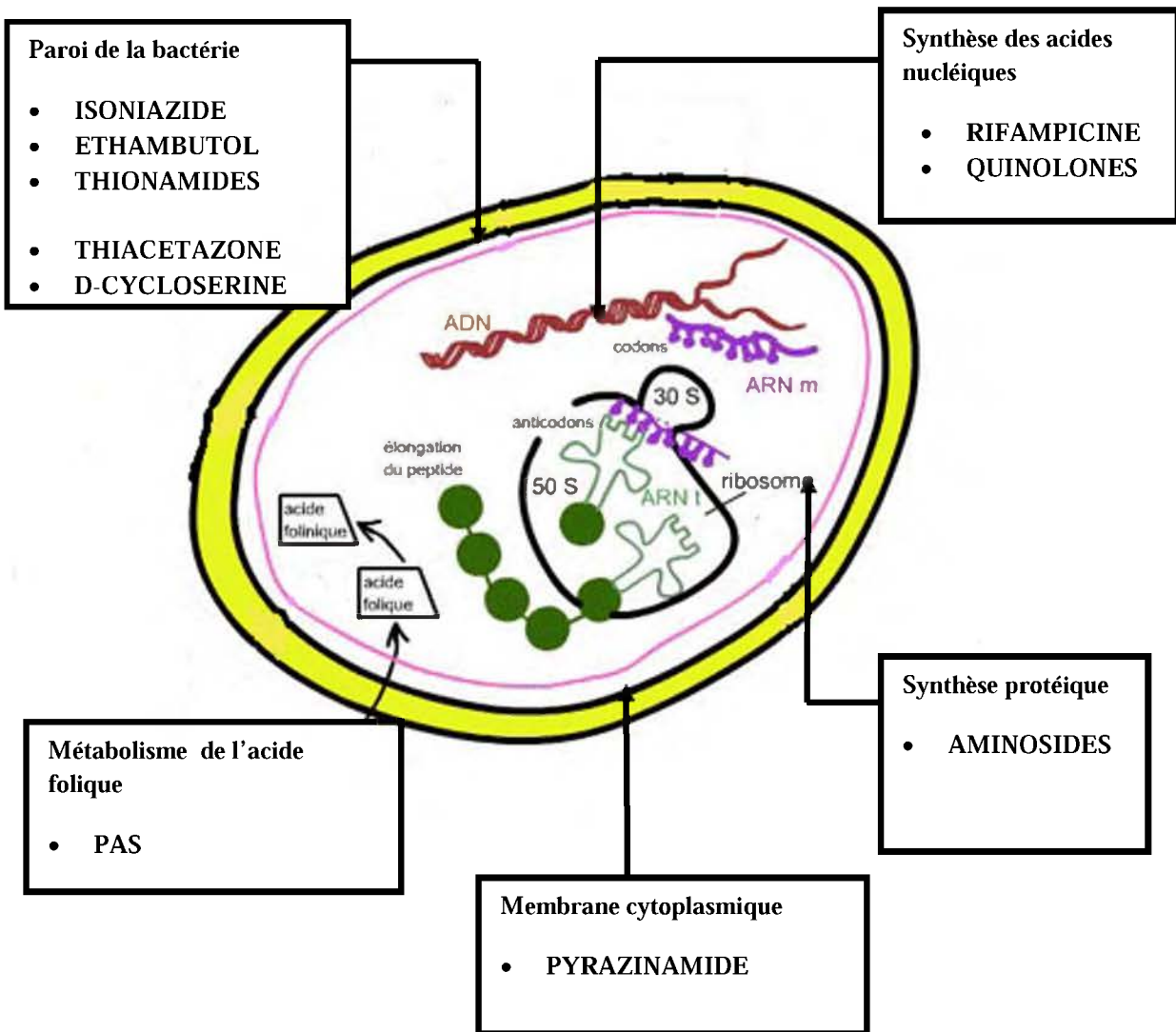


Figure 35 : Sites d'action des antituberculeux

III-2. Mécanismes d'action

III-2.1. Mécanisme d'action de l'Isoniazide

Le mécanisme d'action de l'isoniazide est encore mal élucidé nonobstant plusieurs hypothèses se rapprochant plus ou moins sont émises [51,61]. Il s'agit des mécanismes plausibles suivants:

- l'**Isoniazide** agirait directement par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne en inhibant la formation des acides mycoliques [61,70].
- l'**Isoniazide** est une prodrogue inactive qui, en présence de la catalase bactérienne (KatG) serait activée en des radicaux libres toxiques parmi lesquels figurerait l'acide isonicotinique. Ainsi l'accumulation de ces composés entrainerait la mort de la bactérie. [61,70].
- l'**Isoniazide** est une prodrogue inactive qui en présence de la catalase bactérienne (KatG) serait activée en acide isonicotinique qui agirait sur la synthèse des acides mycoliques, en inhibant une enzyme du complexe protéique FAS II, InhA, impliquée dans l'élongation de la chaîne d'acides gras de la paroi bactérienne [61,70]. Ceci concourt à la mort de la bactérie.

Isoniazide : mode d'action



Figure 36: Activation de l'Isoniazide par la KatG [77]

III-2.2. Mécanisme d'action des rifamycines

Les rifamycines agiraient au niveau de la sous-unité beta de l'ARN polymérase. Elles se lieraient de façon covalente à cette sous-unité beta et inhiberaient l'enzyme entraînant ainsi la mort de la bactérie par blocage transcriptionnel de la synthèse des ARN messagers du gène [50,64].

III-2.3. Mécanisme d'action de la Pyrazinamide

La Pyrazinamide, comme l'isoniazide, est un dérivé de l'acide nicotinique qui doit être activé pour agir [50,51]. Cependant son activation en son métabolite actif, l'acide pyrazinoïque, nécessite un environnement acide en présence de l'enzyme pyrazinamidase/ nicotinamidase codée par le gène *pncA*. Le pH maximal requis pour son action *in vivo* est de 5,5 car la **Pyrazinamide** est inactif contre *Mycobacterium tuberculosis* dans les conditions normales de culture proches d'un pH neutre [71,75]. En effet, la **Pyrazinamide** ne serait active qu'*in vivo* dans les conditions d'anaérobiose [51,73] où le pH est bas et donc elle agirait sur les bacilles intracellulaires plus précisément, les bacilles persistants.

Ainsi, l'acide pyrazinoïque produit au niveau intracellulaire atteindrait la surface de la cellule de l'organisme par diffusion passive. Par la suite, le pH acide extracellulaire favoriserait la formation de l'acide pyrazinoïque protoné et non ionisé. Forme sous laquelle, il pénétrerait dans la cellule bactérienne par inhibition du potentiel de membrane pour s'y accumuler. La présence des protons dans la cellule bactérienne entrainerait une perturbation du transport de membrane ainsi que l'inactivation du FAS1 (fatty acid synthetase) et aboutirait à la mort de la cellule.

Rappelons que le FAS1 est un complexe enzymatique impliqué dans la biosynthèse des phospholipides de membrane [11,75].

III-2.4. Mécanisme d'action de l'Éthambutol

L'Éthambutol agirait sur les bactéries en croissance [50,51] au niveau de la paroi mycobactérienne. Le mécanisme d'action évoqué est que la cible de l'Éthambutol serait une enzyme, l'arabinosyltransférase, intervenant dans la liaison arabinose-galactane. Son inhibition par l'Éthambutol, en effet conduirait à l'inhibition de l'arabinane, de l'arabinogalactane et du lipoarabinogalactane de la paroi cellulaire [51,73]. De ce fait, les acides mycoliques ne peuvent pas se lier sur le motif arabinogalactane (constituant de la paroi) [71,73,76]. Ceci entraîne une désorganisation de la paroi cellulaire, et la mort de la bactérie soumise au stress du milieu extérieur.

III-2.5. Mécanisme d'action des aminosides et composés apparentés

Ces molécules (Streptomycine, Amikacine, Kanamycine, Capréomycine) agissent préférentiellement dans un milieu alcalin comme le milieu extracellulaire. Ces molécules agirait en inhibant la synthèse des protéines. Cette inhibition fait suite à la liaison irréversible qui s'établit entre ces molécules et la sous-unité 30s du ribosome (ARN 16s) de la mycobactérie [51,60]. Ce qui entraîne une lecture erronée du message de la mARN au cours de la translation. Les sites d'action sont la sous unité 30s du ribosome au niveau de la protéine ribosomale 12s ainsi que 16s rARN pour la streptomycine et 16s pour les autres aminosides [73].

Quant à la Capréomycine, elle se lierait à l'interface entre la sous-unité 30s et la sous-unité 50s du ribosome mycobatérien. [60].

III-2.6. Mécanisme d'action des Thionamides

Les thionamides (Ethionamide, Prothionamide) tout comme l'isoniazide sont des prodrogues dérivées de l'acide nicotinique, qui sont activées par l'enzyme mono-oxygénase EthA. Cette dernière, est une flavine adénosine dinucléotide (FAD) qui

oxyde chaque thionamide en un S-oxyde correspondant. Celui-ci est à son tour oxydé en 2-alkyl-4-amido-pyridine correspondant à la forme activée [70,71,76]. Cette forme activée réagit avec le NAD⁺ de la bactérie pour former le complexe ETH-NAD. Ce complexe inhiberait l'enzyme InhA et NADH-enoyl-ACP réductase du système FASII et conduirait à l'inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques [22,51]. Ces molécules ont un effet bactéricide sur la bactérie.

III-2.7. Mécanisme d'action des Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones agiraient par inhibition de l'ADN gyrase (Topo isomérase II) et de la Topo isomérase IV, ce qui entraîne la mort de la bactérie [71,73]. Elles interférait en effet, avec l'action de la sous-unité A de topoisomérase bactérienne qui est responsable de l'enroulement de la DNA et donc de sa fixation à l'intérieur de la cellule [24,26].

III-2.8. Mécanisme d'action de la D-Cyclosérine

La D-Cyclosérine empêcherait l'incorporation de la D-alanine dans le peptidoglycane de la paroi cellulaire par la formation d'une liaison irréversible pyridoxal-isoxazole avec l'enzyme alanine racémase, qui convertit la L-alanine en D-alanine. En outre, la D-Cyclosérine inhiberait également la ligase D-alanine-ligase qui est impliquée dans la synthèse de la borne terminale (D-alanine-D-alanine) du peptidoglycane : UDP-N-acétylmuramyl-pentapeptide [50,63]

III-2.9. Mécanisme d'action de l'Acide para-aminosalicylique ou PAS

Le PAS est un inhibiteur compétitif de l'acide salicylique qui agirait par inhibition de la biosynthèse de l'acide folique bactérien empêchant ainsi la synthèse des acides nucléiques [50,51]. Il aurait aussi une action inhibitrice sur la formation des mycobactynes ou sidérophores. Les sidérophores sont des chélateurs de fer

synthétisés et sécrétés notamment par les bactéries en présence d'acide salicylique. Ils permettent à la bactérie de puiser le fer essentiel à son développement [51,73].

III-2.10. Mécanisme d'action du Thiacetazone

Similaire aux dérivés thioisonicotinamides (éthionamides), ce dérivé thiosemicarbazone est activé par l'EthA produisant un intermédiaire réactif. Celui-ci inhiberait aussi bien l'oxygénation que la cyclopropanation au niveau du processus de synthèse de l'acide mycolique [50,71].

III-3. Spectres d'actions et indications

III-3.1. Isoniazide

L'Isoniazide n'est actif que chez les mycobactéries et son action n'est effective que sur les bacilles en multiplication. En effet l'isoniazide ne détruit pas les bacilles dormants vivant dans les conditions d'anaérobiose. [61,78,79]. C'est un antituberculeux majeur bactériostatique à faible dose et bactéricide aux doses usuelles d'utilisation. Son spectre d'action est étroit car il n'est actif que sur le complexe *tuberculosis* : *Mycobacterium tuberculosis* (chez l'homme), *Mycobacterium canetti* (rarement chez homme), *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* (souris) et *Mycobacterium bovis* (bétail) [70,61,78].

L'Isoniazide est habituellement indiqué en association avec d'autres médicaments pour traiter la tuberculose sous toutes ses formes. Il s'agit du traitement curatif de la tuberculose active pulmonaire ou extrapulmonaire, de la primo-infection tuberculeuse symptomatique ainsi que du traitement des personnes à risque de réactivation d'une tuberculose [61,73]. Aussi, ce médicament peut être administré seul pour prévenir l'apparition de tuberculose chez les personnes ayant été en contact avec les bactéries de la tuberculose [61,71,78]

III-3.2. Rifamycines

La Rifampicine est un antituberculeux majeur bactéricide sur les bacilles en multiplication, intra et extracellulaires et sur les bacilles dormants. La rifampicine agit sur les bacilles dormants grâce à sa puissante activité stérilisante [64,70]. Son spectre d'action est large et comprend les bactéries à Gram positif, à Gram négatif et intracellulaires dont *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*. Elle n'est cependant pas active sur les mycobactéries atypiques sauf sur *Mycobacterium kansasii* [71,78,79].

La Rifampicine est indiquée dans le traitement en polythérapie de la tuberculose sous toutes ses formes: pulmonaire de première atteinte ou de rechute, extra-pulmonaire, chez les patients immunodéprimés; dans la chimioprophylaxie en bi- ou monothérapie ; dans les virages isolés des réactions cutanées tuberculiques, chez les sujets à réactions tuberculiques négatives en contact avec des tuberculeux bacillaires ainsi que chez les patients immunodéprimés en présence d'un contact infectant ou susceptibles d'un réveil tuberculeux. Elle est aussi utilisée dans le traitement de la lèpre, la brucellose, légionellose, dans les infections sévères à staphylocoques et dans la chimioprophylaxie de certaines méningites [73,64,78]

III-3.3. Éthambutol

L'Éthambutol est un antibiotique bactériostatique et bactéricide sur les bacilles extracellulaires agissant sélectivement sur les bactéries en multiplication [50,51,78] Les espèces de mycobactéries sensibles sont : *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium kansasii* et *Mycobacterium tuberculosis* [51,73,78].

L'Éthambutol s'administre dans les cas de : tuberculose pleuro-pulmonaire récente ou invétérée, rechute de tuberculose, primo-infection, tuberculose extrapulmonaire (méningée, génito-urinaire, ostéo-articulaire, ganglionnaire...) mais aussi dans les affections à mycobactéries atypiques et en chimioprophylaxie (uniquement en association avec un autre antituberculeux). [71,73,78]

III-3.4. Pyrazinamide

La Pyrazinamide est un agent bactéricide qui n'est actif que contre les bacilles intracellulaires du complexe *Mycobacterium tuberculosis*, tout comme l'Isoniazide, en particulier contre *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* mais non contre *Mycobacterium bovis* et le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) en raison d'une mutation caractéristique dans son gène *pncA* qui concourt à la perte de la pyrazinamidase. [50,78,79]

La Pyrazinamide est indiquée dans le traitement des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire par traitement court en association avec les antituberculeux standards (Rifampicine, Isoniazide, et Éthambutol), pendant les deux premiers mois du traitement, pour accélérer la vitesse de négativation de la présence de bacilles dans les expectorations et réduire la durée globale de traitement à 6 mois. Elle est de plus indiquée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à bacilles résistants aux antibiotiques majeurs (Isoniazide et/ou Rifampicine) en association avec les autres antibiotiques disponibles. [70,78]

III-3.5. Aminosides et composés apparentés : Streptomycine

Les aminosides ont une action bactéricide sur les bacilles tuberculeux extracellulaires uniquement [71,73,78]. Il s'agit des bacilles en multiplication ; ses antibiotiques ne sont pas actifs sur les bacilles dormants. Toutefois, ces composés sont des antibiotiques à large spectre. Ce spectre comprend les bactéries aérobies à Gram

positif tels que *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*, *Staphylococcus aureus* *meti-S* et les bactéries aérobies à Gram négatif tels que *Acinetobacter* (essentiellement), *Campylobacter* [50,71].

La Streptomycine a une utilisation restreinte dans le traitement de la tuberculose (en association). Ceci en raison de son inactivité sur les germes intracellulaires. Elle est aussi indiquée dans certaines infections à bactéries Gram- telle que la brucellose (en association à une tétracycline) ; l'infection à *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Schigella*, *Haemophilus influenzae* [51,78].

III-3.6. Fluoroquinolones : Ciprofloxacine, Ofloxacine, Lévofloxacine

Ce sont des antibactériens à large spectre qui sont actifs sur les bactéries à Gram positif, à Gram négatif, *Mycobacterium tuberculosis*, et *M. leprae* [73,78].

Les fluoroquinolones sont des antibactériens à large spectre, utilisés dans de nombreuses infections à Gram+ et Gram- dont les infections urinaires. Elles sont indiquées pour lutter contre les bacilles tuberculeux multirésistants [70,78].

III-3.7. D-Cyclosérine

La D-Cyclosérine est un antibiotique à large spectre antibactérien actif contre les germes Gram+ comme *Staphylococcus aureus* et Gram- comme *Escheiricha coli* et les mycobactéries dont *Mycobacterium tuberculosis* [50,63,78].

Cet antituberculeux de seconde ligne est utilisé dans le traitement des tuberculoses multirésistantes [70,78].

III-3.8. Acide para-amino-salicylique : PAS

Le PAS a une activité bactériostatique sur les bacilles du complexe tuberculosis [78,80]. Il sera indiqué dans le traitement de *Mycobacterium tuberculosis* résistant à l'isoniazide en association avec ce dernier [78,80].

III-3.9. Thiacétazone

Le Thiacétazone est un antibactérien bactériostatique dont le spectre est limité aux mycobactéries [50,51,80]. Il sera uniquement indiqué dans le traitement de la tuberculose multirésistante dans de nombreux pays en voie de développement [78,80].

L'ensemble des spectres d'action des antituberculeux sur le bacille de Koch est résumé dans le tableau 2 ci-après.

Tableau I : Résumé des spectres d'action des antituberculeux actuels [50,51,78,80]

Antituberculeux		Actions sur bacille de Koch	
		Type d'action	Formes cibles
Antituberculeux de 1 ^{ère} ligne	Isoniazide	Bactéricide aux doses usuelles	Bacilles en multiplication Formes intracellulaires
	Rifampicine	Bactéricide	Bacilles en multiplication Bacilles quiescents Formes intracellulaires Formes extracellulaires
	Ethambutol	Bactériostatique Bactéricide	Bacilles en multiplication Formes extracellulaires
	Pyrazinamide	Bactéricide	Bacilles en multiplication Formes intracellulaires
Antituberculeux de 2 ^e ligne	Aminosides	Bactéricide	Bacilles en multiplication Formes extracellulaires
	Fluoroquinolones	Bactéricide	Bacilles en multiplication Bacilles quiescents Formes intracellulaires Formes extracellulaires
	Thionamides	bactériostatique	Bacilles en multiplication Formes intracellulaires
	D-Cyclosérine	Bactériostatique	Non élucidé
	PAS	bactériostatique	Bacilles quiescents
	Thiacétazone	Bactériostatique	Non élucidé

III-4. Mécanismes de résistance

III-4.1. Mécanisme d'acquisition de la résistance

La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux est issue d'un mécanisme chromosomique de mutations génétiques suite à une première exposition à la molécule médicamenteuse. Les organismes résistants apparaissent en l'absence d'antibiotique mais dans une population de bactéries sensibles (donc sans pression sélective) [80,81,82,83].

La résistance acquise aux antituberculeux est toujours liée à des mutations des gènes chromosomiques qui codent soit pour des protéines cibles de certains antibiotiques (ARN polymérase et rifampicine, ribosome et streptomycine, ADN gyrase et fluoroquinolones), soit pour des enzymes impliquées dans l'activation de la molécule en substance active (catalase-peroxydase et isoniazide, pyrazinamidase et pyrazinamide). La fréquence de survenue des mutations est de 10^{-6} pour la streptomycine, 10^{-5} pour l'isoniazide et 10^{-8} pour la rifampicine et les fluoroquinolones [79,84].

Différents facteurs de risques sont incriminés dans l'émergence de souches résistantes. Il s'agit de la mauvaise prescription médicale, le dysfonctionnement des systèmes de santé qui sont dans l'incapacité de mener jusqu'à son terme le traitement des malades, le nonaccès aux structures de soins, l'irrégularité de la prise des antibiotiques par incompréhension ou par effets secondaires du traitement en particulier chez les sujets infectés par le VIH [80,81,83,85].

La fréquence des tuberculoses multirésistantes (définies comme résistantes aux deux antituberculeux majeurs que sont l'isoniazide et la rifampicine) est élevée dans les pays où les programmes de lutte antituberculeuse ont été peu développés ou peu à peu abandonnés. L'OMS définit la tuberculose ultrarésistante. La tuberculose ultrarésistante (TB-UR) par contre, est selon l'OMS, la conséquence d'une résistance

à la fois à l'isoniazide, la rifampicine, aux fluoroquinolones et à au moins l'un des médicaments antituberculeux injectables de deuxième ligne utilisés que sont la Capréomycine, la Kanamycine ou l'Amikacine [70,81,82].

Résistance à l'Isoniazide

Les premières résistances acquises de *Mycobacterium tuberculosis* à l'Isoniazide datent de 1963 [67,68,81,85]. La résistance à l'Isoniazide est la résultante d'une mutation de l'un des deux principaux gènes que sont :

- le gène *katG* qui code pour l'enzyme catalase peroxydase de *Mycobactérium tuberculosis* responsable de l'activation de l'Isoniazide. La mutation du gène *katG* est la plus répandue et est présente dans 50 à 95% des isolats cliniques résistants à l'isoniazide [81]. Cette mutation est ponctuelle et rend l'enzyme non affine pour l'Isoniazide [61,67,81].
- le gène *inhA*, qui code pour l'enoyl acyl carrier protein reductase (*inhA*), protéine impliquée dans l'élongation des acides gras et dans la biosynthèse des acides mycoliques. La mutation conduit à la surexpression du gène *inhA* au niveau du site actif de l'enzyme *inhA* et rend la paroi bactérienne imperméable à l'acide isonicotinique (INH-NAD) [61,79,84].

Cette mutation est moins fréquente que celle du gène *katG* ; toutefois des mutations associant les deux gènes peuvent apparaître [70,81,82]. Il convient de remarquer que des mutations dans des gènes autres que ces derniers sont susceptibles de provoquer des résistances à l'INH [61,67,81,83].

Résistance à la Rifampicine

La résistance à la Rifampicine et de façon générale aux rifamycines est liée à des mutations du gène *rpoB* codant pour la sous-unité beta de l'ARN polymérase [70,81].

Ces mutations concernent une région restreinte du gène *rpoB* qui s'étend du codon 511 au codon 533 [64,68]. Elles sont observées dans 96% des isolats cliniques [81,84]. Les mutations les plus fréquentes sont les substitutions observées dans les positions 531, 526 et 516 du gène *rpoB* [64,70,81,83].

Ces mutations entraînent une modification de l'enzyme, diminuant ainsi la fixation ou l'accessibilité des molécules. Elles sont par ailleurs, associées à un haut niveau de résistance et génèrent une résistance croisée à toutes les rifamycines [70,81,82]. Toutefois, les mutations spécifiques dans les codons 511, 516, 518 et 522 sont associées à un faible niveau de résistance croisée à la Rifampicine et à la Rifapentine et permettent le maintien d'une sensibilité à l'égard de la Rifabutine et du Rifalazil [67,81].

Résistance à l'Éthambutol

La résistance de *Mycobacterium tuberculosis* à l'Éthambutol est la résultante de la mutation de l'opéron *embCAB* qui comprend le gène *embB* codant pour les arabinosyl transférases impliquées dans la synthèse de l'arabinogalactane et du lipoarabinomannane [70,81,82,85]. Notons que, l'opéron se compose des gènes *embC*, *embB*, *embA* organisés dans l'ordre suivant : *embCAB*, *embC*, *embB*, *embA*. Ces gènes codent pour les protéines transmembranaires. Les mutations concernent particulièrement *embB* et rarement *embC* [81].

Résistance à la Pyrazinamide

La résistance à la Pyrazinamide est la résultante d'une mutation du gène *pncA* codant pour la pyrazinamidase, enzyme responsable de l'activation *in vivo* de la molécule [68,70,81]. En outre, la résistance à la Pyrazinamide peut être liée à l'activité intense du mécanisme d'efflux de l'acide pyrazinoïque [82,84].

Résistance aux Aminosides

Le mécanisme de résistance des aminosides consiste en une mutation du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S et le gène de la protéine ribosomique S12 les empêchant ainsi de se lier à la sous unité 30s du ribosome bactérien [67,83,84].

Résistance aux Fluoroquinolones

La résistance est liée à une mutation dans la composante *gyrA* de la topoisomérase [67,70,86]. Ce qui empêche ces molécules d'interférer avec l'action de la sous-unité A de la topoisomérase bactérienne qui est responsable de l'enroulement de la DNA et de sa fixation à l'intérieur de la cellule bactérienne. La résistance aux fluoroquinolones est cependant rarement observée chez les souches cliniques observées, c'est pourquoi ces agents antituberculeux sont souvent utilisés dans le traitement de la tuberculose à germes multirésistants. Notons de plus qu'il existe des résistances par les phénomènes d'efflux [70,83,84,87].

Résistance aux Thionamides

L'enzyme *inhA* est inhibée par la forme activée de la prodrogue éthionamide. Ceci concourt à l'inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques. Alors une mutation dans le gène *inhA* qui code pour l'enzyme *inhA* génère une résistance croisée à l'isoniazide et aux thionamides structurellement proches de l'isoniazide [68,81,83]

Résistance à la D- Cyclosérine

La résistance à la D-Cyclosérine serait due à une surexpression du gène *ddl* qui code pour la D-ala-D-ala ligase. Ce qui empêcherait l'inhibition de cette enzyme par la molécule médicamenteuse [67,82,85]

Résistance au PAS

La résistance serait due à une mutation du gène *thyA* qui coderait pour l'enzyme Thymidylate synthase qui agirait sur l'activation du médicament empêchant de ce fait l'inhibition de la synthèse de l'acide folique et du métabolisme du fer [81,84,85].

Résistance au Thiacétazone

Le mécanisme de résistance résulte en une mutation du gène *mmA₄* qui code pour la méthyl transférase requise pour la synthèse des méthoxyles et cétones dans les acides mycoliques [68,81,85]. La résistance peut être aussi associée à une mutation du gène *ethA* codant pour l'activation enzymatique des thionamides de même que de la thiacétazone entraînant ainsi une résistance croisée à ses composés [67,83,84].

III-4.2. Résistances croisées entre antituberculeux

Il est important d'examiner la question des résistances croisées avant de sélectionner des médicaments pour le traitement d'une tuberculose à bacilles multirésistants apparente ou avérée. Comme dans le cas général où une association de plusieurs médicaments est requise pour traiter une maladie infectieuse, il est inefficace d'associer deux médicaments du même groupe ou d'inclure dans la chimiothérapie prescrite un principe actif dont l'efficacité potentielle est nulle à cause de la résistance croisée [79,81,84].

Résistance croisée entre Thionamides et Thiacétazone

L'Éthionamide, du groupe des thionamides, donne une résistance croisée totale avec le Prothionamide. Il faut les considérer comme un seul et même médicament. La résistance croisée est également fréquente avec le Thiacétazone. Cependant, les souches naturellement résistantes à ce dernier sont en général sensibles à

l'Éthionamide-Prothionamide, mais les souches résistantes à l'Éthionamide-Prothionamide résistent au Thiacétazone dans plus de 70% des cas [67,81,83].

Résistance croisée entre Aminosides et composés apparentés

De façon générale, les souches résistantes à la Streptomycine sont sensibles à la Kanamycine et à l'Amikacine [68,81]. La résistance à la Kanamycine induit quant à elle, une résistance croisée totale avec l'Amikacine : il faut donc les considérer comme un seul et même médicament. La résistance à la Kanamycine-Amikacine induit une résistance à la Streptomycine [81,85]. Les souches résistantes à la Streptomycine, à la Kanamycine et à l'Amikacine restent sensibles à la Capréomycine [68,82].

Résistance croisée entre Fluoroquinolones

L'Ofloxacin et la Ciprofloxacin induisent une résistance croisée totale avec toutes les fluoroquinolones. C'est pourquoi il faut soupeser attentivement l'utilisation de l'Ofloxacin, dans la mesure où certaines quinolones nouvelles plus actives pourraient la remplacer à l'avenir [84,86]. Il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres classes médicamenteuses [68,86].

Résistance croisée avec la D-Cyclosérine

Il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres groupes de principes actifs [68,81,84].

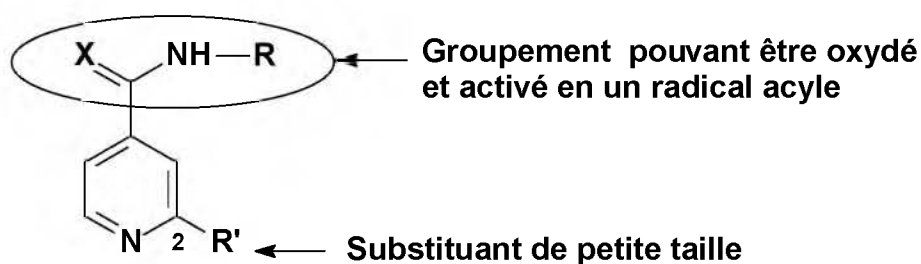
III.5. Relations structure-activité (RSA) en série de quelques antituberculeux

III.5.1. RSA en série des dérivés du Nicotinamide

Ces dérivés (**Figure 37**) se caractérisent par le fait qu'ils sont des prodrogues nécessitant une activation par des enzymes spécifiques *in vivo*. Elles sont donc peu actives *in vitro*. Leur RSA a par conséquent été établie *in vivo* chez l'animal [61,62,70]. Les études de RSA dans cette série de dérivés permettent d'établir que :

$X = O$; $R = NH_2$ ou CR_3CR_4 ou $NHCR_3CR_4$

$X = S$; $R = NH_2$



Hétéroaryle isonicotinoyle indispensable à l'activité

Figure 37 : Éléments structuraux d'activité des dérivés du Nicotinamide

1. L'entité isoniazidique (**Figure 38**) constitue le substrat indispensable à l'induction de l'activité antituberculeuse [62].

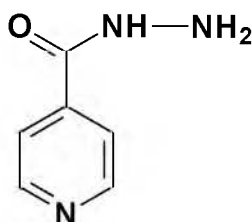


Figure 38: Structure générale de l'Isoniazide

2. Le remplacement de la cétone hydrazide en C4 de l'Isoniazide par un groupement carbothioamide conduit aux thionamides antituberculeux [70] (Figure 39,40).

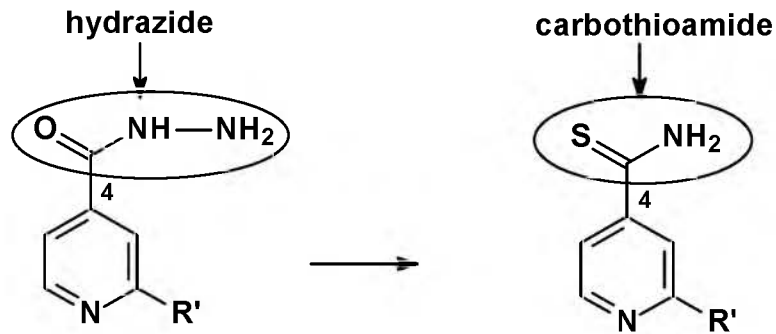


Figure 39: Pharmacomodulation de l'Isoniazide en thionamide

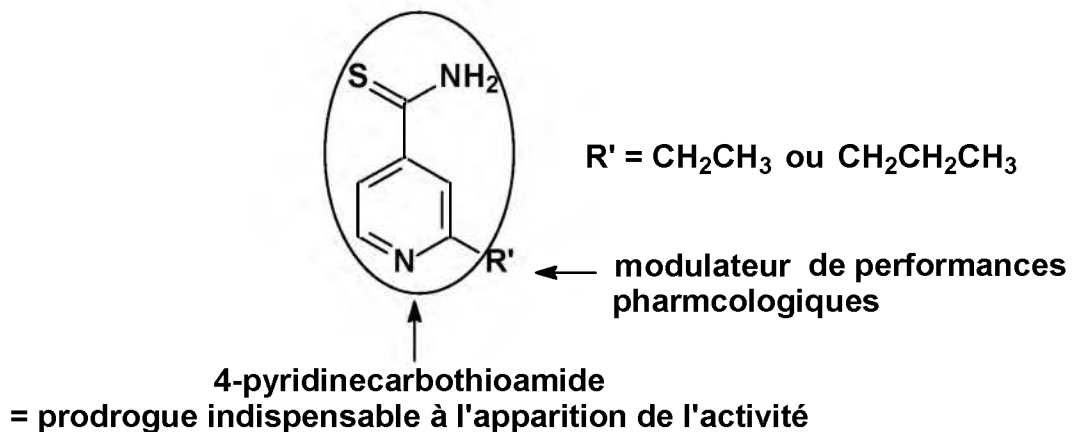


Figure 40: Eléments structuraux d'activité des thionamides antituberculeuses

- Ces nouvelles prodrogues constituent également des substrats indispensables à l'induction de l'activité antituberculeuse [62].
- Le radical alkyle en position 2 est un petit groupement de type éthyle (cas de l'Éthionamide) ou propyle (cas du Prothionamide) et améliore l'activité antituberculeuse [62] (Figure 41).

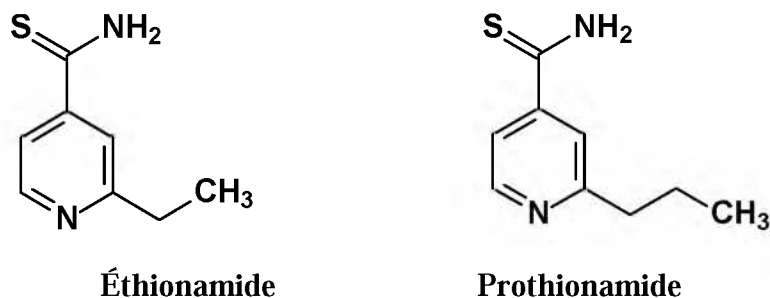


Figure 41: Structure générale des thionamides antituberculeuses

3. Le remplacement de l'hétérocycle pyridinique par un noyau pyrazinamique doublé de l'adjonction d'une fonction amide en position 2 de la pyrazine conduit à la Pyrazinamide (**Figure 42 et 43**). Elle constitue également un substrat indispensable à l'activation enzymatique in vivo. Cette molécule n'est active qu'en milieu acide. Tout remplacement du noyau pyrazinamique conduit à une perte d'activité. De même, toute modification de l'amide en position 2 conduit à une perte d'activité [62,70].

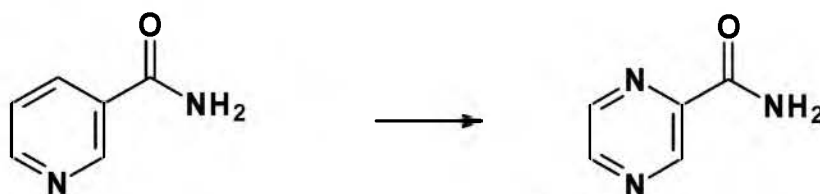
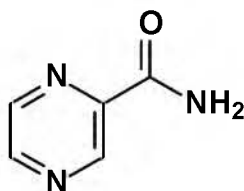


Figure 42: Pharmacomodulations du Nicotinamide à la Pyrazinamide



pyrazine-2-amide

= prodrogue indispensable à l'apparition de l'activité

Figure 43: Structure de la Pyrazinamide

III.5.2. RSA en série des rifamycines

Le chef de file de cette série est la Rifampicine qui est un dérivé hemisynthétique de la Rifamycine B [62,70] (Figure 44). Ce sont des dérivés macrocycliques qui possèdent tous dans leurs structures respectives un noyau naphto [2-1b] furane relié à un pont aliphatique à 17 atomes de carbone par des fonctions amide et éther-oxyde respectivement en ses positions 2 et 12 [62,64,70].

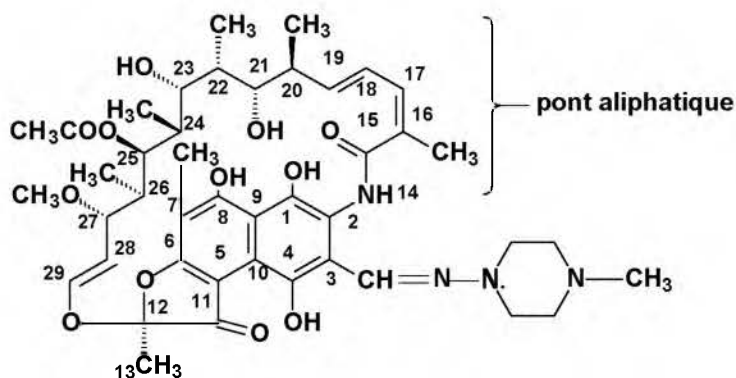


Figure 44: Structure de la Rifampicine

Les études de RSA en série des rifamycines permettent d'établir que :

- 1- Le pont aliphatique permet de stabiliser la conformation globale de la molécule.
- 2- Les éléments indispensables à l'établissement de la liaison entre la cible biologique ARN polymérase et la molécule de rifamycine pour l'obtention de l'activité antituberculeuse sont :
 - Les groupements oxygène en C1 et C8 des hydroxyles (OH) phénoliques
 - Les groupements OH dans leurs conformations β et α respectivement en C21 et C23. Ce qui justifie l'importance du maintien de la conformation entière de la molécule.

Toute modification des hydroxyles phénoliques et des hydroxyles en C21 et C23 conduit à une perte de l'activité. Cependant, le remplacement de l'hydroxyle en C1 par un groupement carbonyle entraîne une baisse de l'activité (Ex : Rifabutine Figure 45).

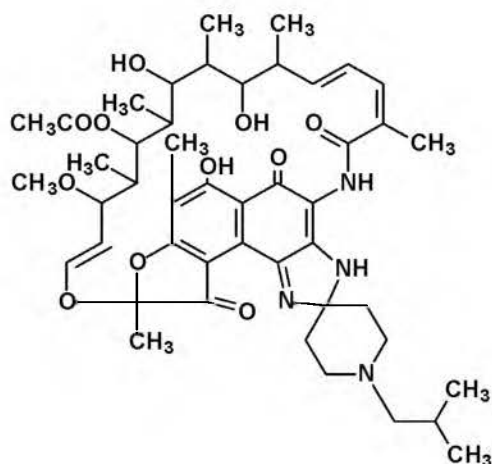


Figure 45: structure de la Rifabutine

3- Des modifications au niveau des carbones C3 et C4 améliorent les propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de la molécule ; par exemple en modulant l'induction des CYP450 (responsable de l'effet hépatotoxique des rifamycines) [62,64,70].

Ces carbones C3 et C4 ne sont donc pas indispensables à la liaison avec l'ARN polymérase. Les différentes modifications réalisées à leur niveau ont ainsi permis d'obtenir des dérivés héli-synthétiques à partir de modulations dont le point de départ est la Rifamycine SV, dérivé naturelle de la Rifamycine B [62,64,70] (Figure 46).

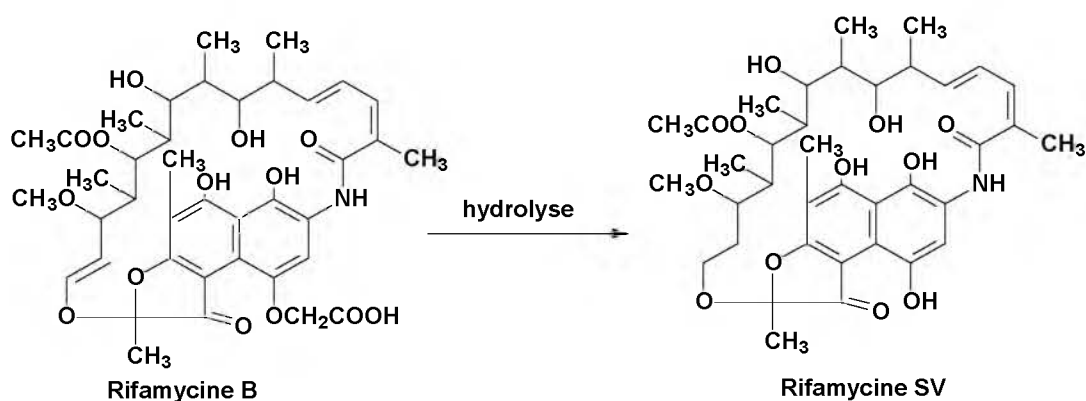


Figure 46: Biotransformation de la Rifamycine B en Rifamycine SV

- La première pharmacomodulation a permis d'obtenir le chef de file de cette série, la Rifampicine. La modification a consisté en 3-formylation de la Rifamycine SV suivie de la condensation de l'aldéhyde obtenue avec la N-méthylpipérazine-N-amine. Ceci a permis d'obtenir une biodisponibilité par voie orale [62] (Figure 47).

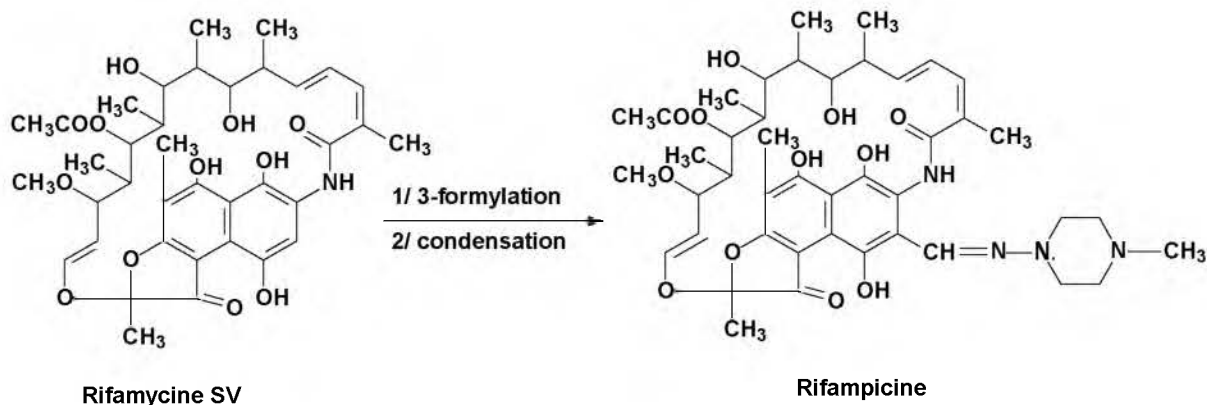


Figure 47: Pharmacomodulation de la Rifamycine SV en Rifampicine

- La deuxième pharmacomodulation qui a conduit à la Rifapentine a été le remplacement du méthyle de la pipérazine de la Rifampicine par un cyclopentyle (Figure 48). Ceci a permis d'allonger la demi-vie [62].

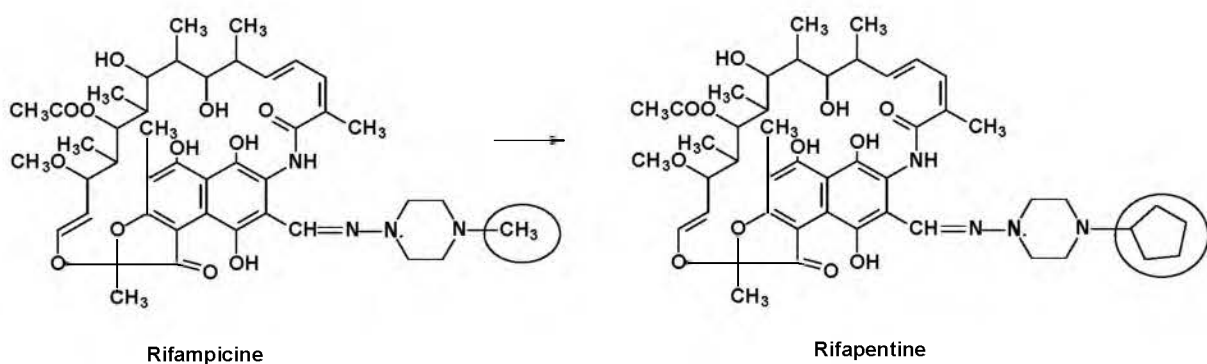


Figure 48: Pharmacomodulation de la Rifampicine à la Rifapentine

- La troisième pharmacomodulation a donné lieu à la Rifabutine par suppression du OH en C4 doublée de la cyclisation C3-C4 de type imidazoline. Cette modulation a pour résultat une meilleure pénétration tissulaire et une absence d'induction enzymatique [62] (**Figure 49**). Lorsque la cyclisation est de type benzoxazimyle, elle concourt au prolongement de la demi-vie et à une action contre les germes résistants à la rifampicine [62].

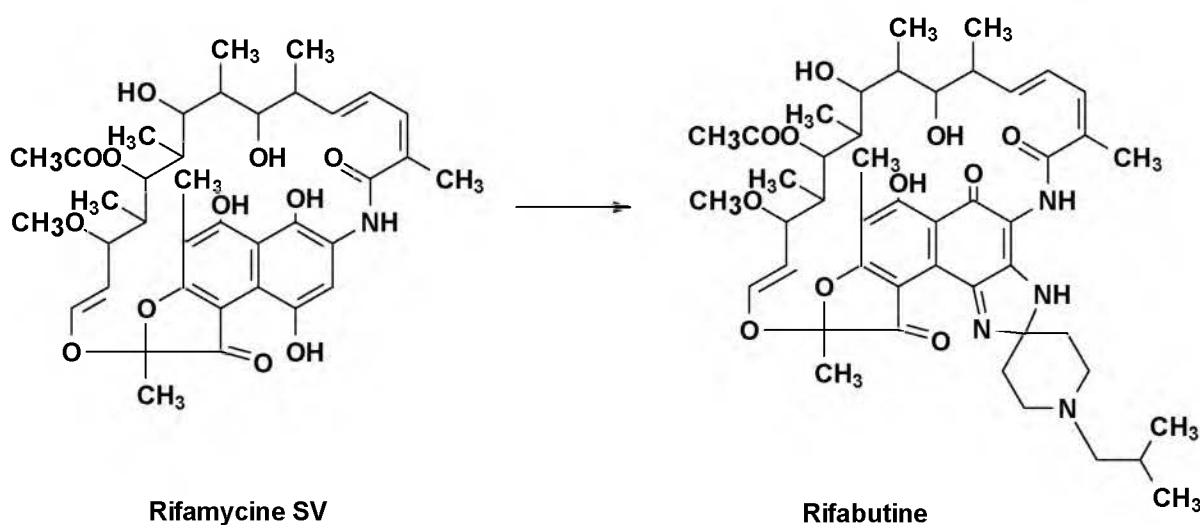


Figure 49: Pharmacomodulation de la Rifamycine SV à la Rifabutine

III.5.3. RSA en série de l'Ethambutol

Elles ont permis d'établir que :

- 1- Le pharmacophore de cette molécule est l'éthylène-diamine. La conformation (S,S) des carbones asymétriques adjacents aux amines est indispensable à l'activité de même que la distance entre les deux atomes d'azote [62,88] (**Figure 50**).
- 2- Le remplacement des hydroxyléthyles par des groupements alkyles possédant un nombre de carbone supérieur à 5 ($C > 5$) entraîne une augmentation de la lipophilie de la molécule partant une meilleure diffusion tissulaire [62,88].

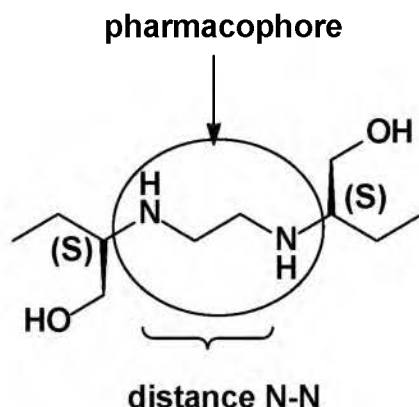


Figure 50: Eléments structuraux d'activité de l'Éthambutol

III.5.4. RSA en série des Fluoroquinolones

Les informations relatives aux relations structure-activités antituberculeuses des fluoroquinolones sont limitées [62,70]. Cependant, il est indiqué que l'activité de la classe des quinolones contre *Mycobacterium tuberculosis* est principalement dépendante des interactions quinolones-ADN gyrase (cible biologique). Aussi, est-il établi que [62,70,88] (Figure 51):

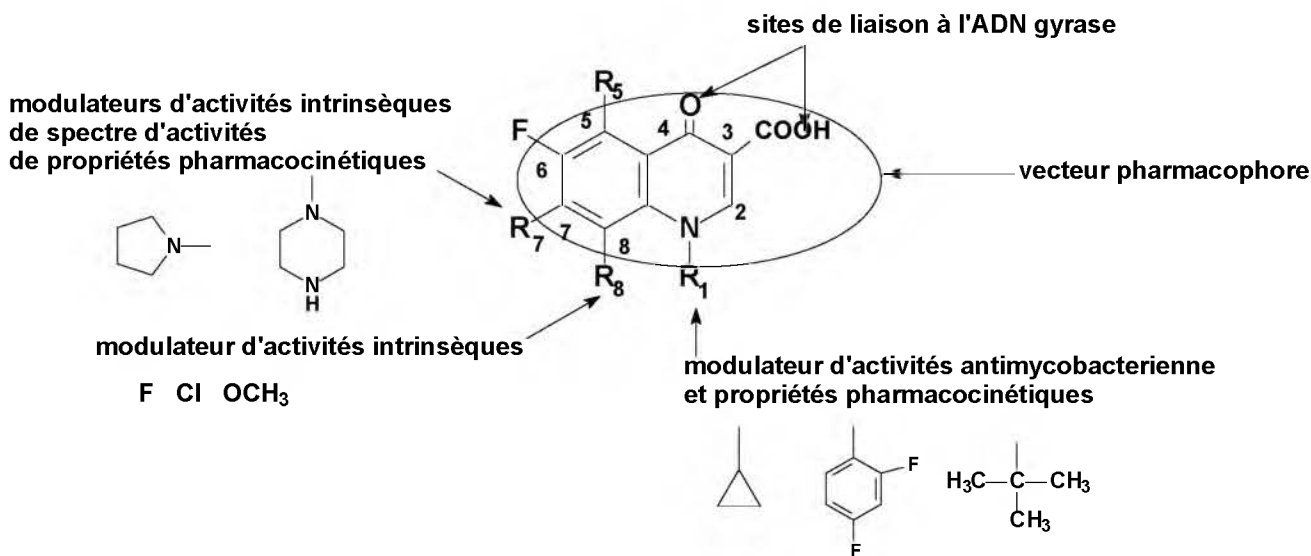


Figure 51: Principales variations structurales en série des fluoroquinolones

- 1- Le vecteur pharmacophore responsable de l'induction et du maintien de l'activité est l'acide 4-oxoquinoline-3-carboxylique. Les fonctions cétone et acide carboxylique respectivement en position 4 et 3 sont indispensables à l'établissement de la liaison avec l'ADN gyrase **[62,70,88]**.

- 2- Les positions N1, C7 et C8 sont importantes pour l'activité antituberculeuse **[62,70,88]**. Ainsi, celle-ci est conditionnée par les caractéristiques structurales suivantes :
 - La N1 position, qui module la puissance d'activité antituberculeuse et les caractéristiques pharmacocinétiques des quinolones doit être substituée par des groupements électroattracteurs favorisant l'encombrement stérique. De façon optimale, ces groupements sont de type cyclopropyle (Ex :ciprofloxacine) ou du 2,4-difluorophényle ou du tertibutyle. Particulièrement, le 2,4-difluorophényle exalte l'activité contre les formes anaérobies **[62,70,88]**. La C7 substitution par des hétérocycles de type pyrrolidine ou pipérazine entraîne une exaltation des activités intrinsèques ainsi que du spectre d'activité et des propriétés pharmacocinétiques des quinolones **[62,70,88]**.
 - La C8 substitution par le fluor, le chlore ou le méthoxyle permet l'exaltation des activités intrinsèques des quinolones **[62,70,88]**.

- 3- Le fluor en position 6 des fluoroquinolones n'est pas indispensable à l'activité antituberculeuse mais il exalte les effets intrinsèques et l'activité antituberculeuse de la molécule. La position 6 influence par ailleurs, la sécurité globale de la molécule **[62,70,88]**.

- 4- Le C2 de façon optimale ne doit pas être substitué car il est proche du site de liaison avec l'ADN gyrase **[62,70,88]**.

III.5.5. RSA en série des Aminosides et polypeptides

- Aminosides : Les études de relations structure-activité en série des aminosides contre *Mycobacterium tuberculosis* ne sont pas suffisamment décrites car chaque classe d'aminosides (dérivés de la streptidine avec la Streptomycine ; dérivés de la 2-désoxystreptamine avec la Kanamycine, l'Amikacine), de par la nature et la position de ses substituants, a des sites de liaisons légèrement différents sur la sous unité 30S ribosomale [60,62,70] (Figure 52).

Par conséquent, il est difficile de généraliser les RSA pour cette famille [62]. Néanmoins, il est important de noter que les groupes amines en C6' dans les dérivés de la 2-désoxystreptamine confèrent la sélectivité de ses composés avec les ribosomes procaryotypes [60,62,70].

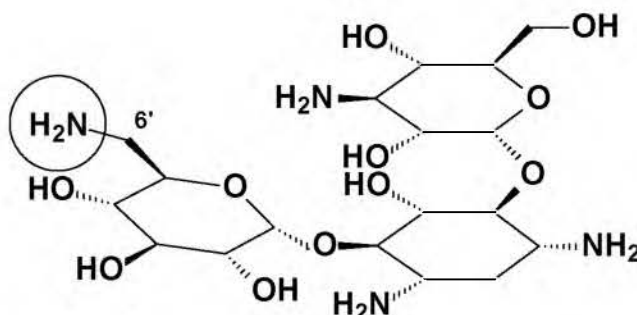


Figure 52: Structure d'un dérivé de la Kanamycine

- Les polypeptides : Les études de RSA en série des polypeptides (Capréomycine) sont limitées. Cependant, elles ont permis d'établir que [70]:
 - 1- L'alanine (Capréomycine B) et la sérine (Capréomycine A) en position 1 ont une activité antituberculeuse.
 - 2- Le groupement uréido admet des modifications de type N-alkyle.

III.5.6. RSA en série de la D-Cyclosérine

Les relations structure-activité réalisées autour de la D-Cyclosérine ont permis d'établir que [63,70] :

- 1- Le pharmacophore ou l'entité chimique responsable de l'induction et du maintien de l'activité antituberculeuse est la 4D-aminoisoxazolidin-3-one. Tout changement structural par introduction de substituants entraîne une baisse drastique de l'activité antituberculeuse. Particulièrement, l'azote en 2 doit rester libre car sa substitution annule la tautomérisation nécessaire à l'activité [63,70] (Figure 53).

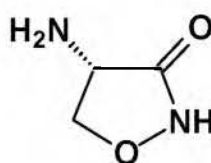
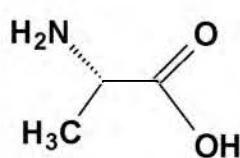
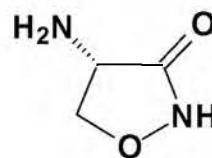


Figure 53: Structure de la D-Cyclosérine

- 2- Le remplacement des hétéroatomes sur le noyau isoxazolidinone entraîne une perte de l'activité [70].
- 3- La conformation D de l'amine en 4 est indispensable à l'incorporation de la molécule dans la structure du peptidoglycane et donc à son action en tant que faux substrat dans ce constituant de la paroi mycobactérienne par analogie structurale avec la D-Alanine [70] (Figure 54).



D-Alanine



D-Cycloserine

Figure 54: Analogie structurale entre D-Alanine et la D-cyclosérine

III.5.7. RSA en série de l'acide para Aminosalicylique ou PAS

Les RSA entreprises autour du PAS ont permis d'établir que [70] la structure du PAS dans son intégrité, constitue le pharmacophore indispensable à l'activité anti-mycobactérienne y compris la présence de l'hydroxyle phénolique libre et les fonctions acide et amine primaire [70] (Figure 55).

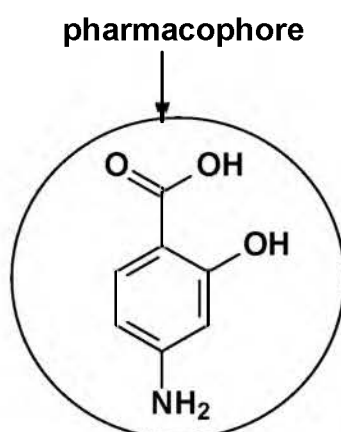


Figure 55: Structure de l'acide Amino Salicylique

III.5.7. RSA en série de la Thiacétazone

Elles ont montré que : Les études de relations structure-activité réalisées sur la Thiacétazone ont permis d'établir que :

- 1- L'entité chimique responsable d'un minimum d'activité antituberculeuse est le phénylcarbosemithiocarbazone [62,70,88] (Figure 56).
- 2- Toute substitution de l'amine primaire de la carbothiosemicarbazone entraîne une baisse drastique de l'activité [70,88].
- 3- La para-substitution du noyau phényle permet la modulation de l'activité antituberculeuse et des propriétés pharmacocinétiques et pharmacotoxiques du

pharmacophore. Cependant, les ortho et méta-substitutions sont défavorables à l'activité antituberculeuse [62,70,88].

- 4- Le remplacement de l'acétamide en position para par des groupements de type O-éthyle et O-propyle entraîne une exaltation de l'activité antituberculeuse [62,70,88].

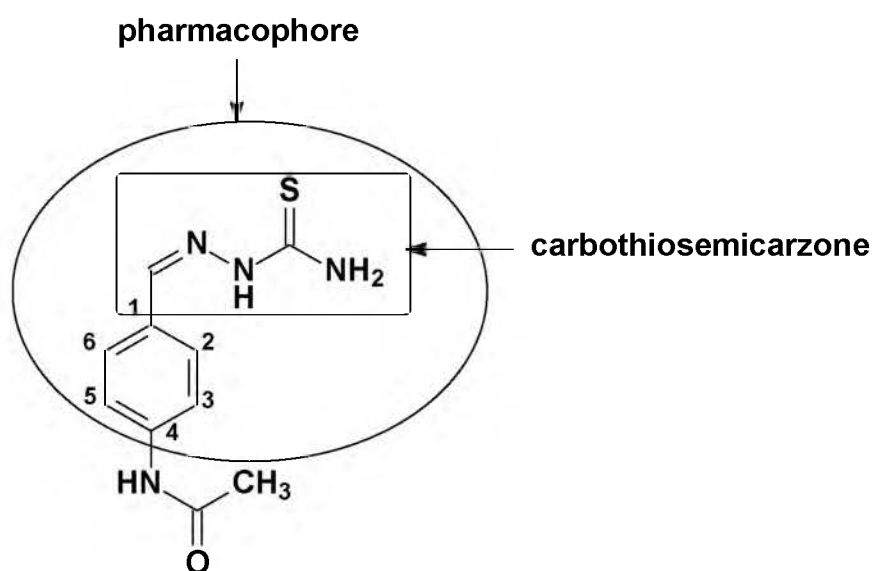


Figure 56: Éléments structuraux de la Thiacétazone

Deuxième partie :
**NOUVELLES PHARMACOMODULATIONS
ET PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES
ANTITUBERCULEUX**

**I. STRATEGIE DE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX
ANTITUBERCULEUX**

Trois grandes stratégies de développement de nouvelles molécules antituberculeuses ont été entreprises :

- La première stratégie consiste à améliorer les performances pharmacologiques et thérapeutiques des classes chimiques d'antituberculeux existants à travers des pharmacomodulations rationnelles basées sur la maîtrise des relations structure- activité moléculaires de celles-ci.
- La deuxième stratégie explore la conception et la mise au point de nouveaux pharmacophores à activités antituberculeuses et à mécanismes d'actions innovants capables d'atteindre de nouvelles cibles biologiques.
- La dernière stratégie implique des investigations sur des médicaments existants dans le but de mettre en évidence leurs activités antituberculeuses potentielles, au regard de leur analogie structurale avec les antituberculeux existants ou de constats d'activités antimycobactériennes.

Ces stratégies visent le développement de nouvelles molécules à activités antituberculeuses capables de détruire les bactéries résistantes, les bacilles dormants et de réduire la durée du traitement [79].

II. PHARMACOMODULATIONS ENTREPRISES ET NOUVEAUX ANTITUBERCULEUX

Les nouveaux médicaments antituberculeux sont classés en trois groupes [89]:

- les antituberculeux sur lesquels des pharmacomodulations ont été entreprises en vue d'optimiser leur efficacité,
- les antibiotiques déjà existants chez lesquels ont été découvertes secondairement des propriétés antimycobactériennes,
- et les nouvelles molécules développées pour leur activité contre *Mycobacterium tuberculosis*.

II.1. Antituberculeux existants et pharmacomodulations

II.1.1. Dérivés de la Rifampicine

Il s'agit essentiellement des dérivés de la Rifampicine dans la famille des rifamycines : la Rifabutine et la Rifapentine. Ces composés sont proposés en raison de leurs performances pharmacocinétiques (demi-vie plus longue) [90,91] et de leur moindre toxicité (induction enzymatique CYP450 faible) comparativement à la **Rifampicine**. Leur mécanisme d'action reste cependant similaire à celui de tous les dérivés de la famille de rifamycines.

La Rifabutine

Dérivé hémisynthétique de la Rifampicine dans lequel la quinone a été stabilisée pour donner une iminonaphtoquinone [90,91] (**figure 45**). Elle existe déjà sur le marché et est utilisée en cas de contre indication à la rifampicine et surtout dans le traitement de la tuberculose non compliquée du patient VIH positif [89,91].

La Rifapentine

Molécule en phase clinique II, testée dans l'optique de substituer la Rifampicine, la Rifapentine est active contre les souches résistantes *in vitro* et s'avère être plus efficace que la Rifampicine dans le régime standard chez l'animal [90]. Les essais sont orientés vers la recherche de la dose qui conviendrait sans entraîner de réaction d'hypersensibilité [91,92]. Signalons que la Rifabutine et la Rifapentine sont inutilisables en cas de résistance acquise à la Rifampicine car il y a une résistance croisée presque totale avec la Rifampicine [92].

II.1.2. Dérivés de l'Éthambutol : les éthylènediamines

Les éthylènediamines dérivent de l'Éthambutol, aminoalcool utilisé en première ligne dans le traitement de la tuberculose.

Les études de RSA entreprises sur l'Éthambutol ayant identifié l'entité chimique 1,2-éthylènediamine comme pharmacophore responsable de l'activité antituberculeuse, de nouvelles recherches ont ainsi été menées avec pour objectif d'élaborer une nouvelle génération de composés antituberculeux à structure éthylènediamine. Ces études ont abouti au SQ109(a) ou N-Adamantan-2-yl-N'-((E)-3,7-diméthyl-octa-2,6-dienyl)-ethane-1,2-diamine, actuellement en phase d'essais cliniques I [90,93] (Figure 57).

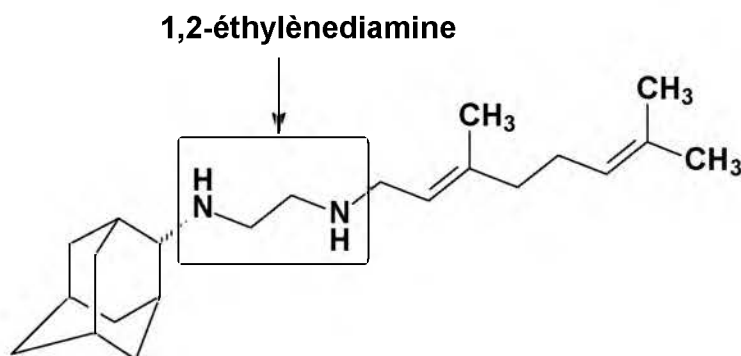


Figure 57 : Structure du SQ109(a)

C'est un médicament qui présente une activité puissante contre *Mycobacterium tuberculosis*, y compris les souches multirésistantes aux médicaments, *in vitro* et *in vivo*. Il agirait par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire tout comme l'Éthambutol [94] avec néanmoins, une cible mycobactérienne différente de celui-ci comme semble le démontrer des études d'analyses et de profilages structuraux des liaisons avec la paroi cellulaire bactérienne. [70]

SQ109(a) est, en outre, caractérisé par une faible biodisponibilité de seulement 12% et de 3,8%, respectivement chez les rats et les chiens. Des études indiquent que ce composé subirait une oxydation, une époxydation et une N-désalkylation au cours du premier passage hépatique, entraînant ainsi sa faible biodisponibilité. Des stratégies ont donc été conçues pour améliorer sa biodisponibilité et minimiser cet effet de premier passage hépatique.

Elles ont donné lieu aux dérivés carbamates, prodrogues de SQ109 (b) (Figure 58). Ils peuvent réduire l'effet de faible biodisponibilité du SQ109(a). Ces prodrogues constitueraient des substrats pour les estérases et offriraient une meilleure stabilité chimique [95].

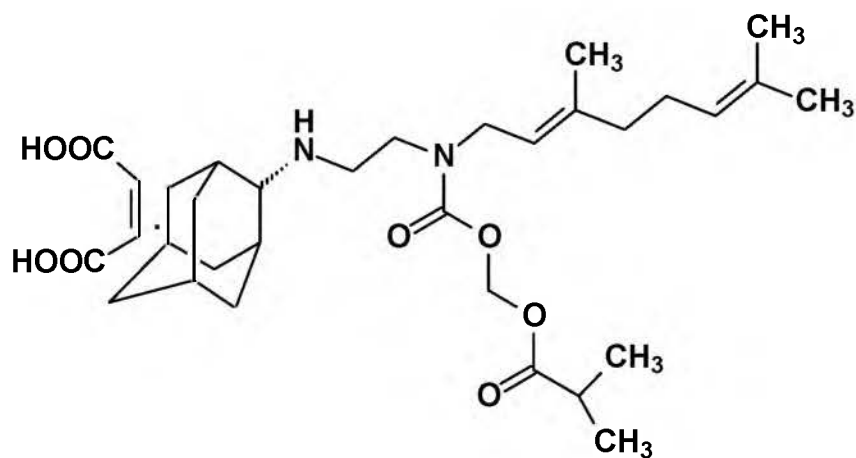


Figure 58 : Structure du SQ109(b)

II.2. Antibiotiques existants à potentialité antituberculeuse

II.2.1. Classe des oxazolidinones

Les oxazolidinones sont des antibiotiques actifs sur les bactéries anaérobies et aérobies Gram positifs et les mycobactéries. La seule molécule appartenant à cette famille et commercialisée est le Linézolide (**Figure 59**). [96,97]

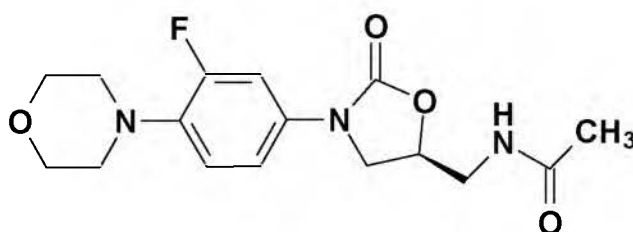


Figure 59 : Structure du Linézolide

Le Linézolide est un antibactérien, antibiomimétique de synthèse, utilisé principalement pour son action sur les germes à Gram positif dans les infections bactériennes graves chimiorésistantes, pour laquelle il a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [96,97]. Son efficacité est prouvée dans les infections à germes aérobies méticillino-résistants et résistants à la Vancomycine associée à sa bonne diffusion dans les tissus particulièrement dans les poumons.

Le Linézolide a présenté de plus, une action contre *Mycobacterium tuberculosis* multirésistant et ultrarésistant *in vitro* avec une CMI ≤ 1 mg/ml. Ainsi, une étude réalisée en 2008 par des chercheurs allemands et italiens sur des patients atteints de tuberculose multirésistante et ultrarésistante traités au Linézolide a été un succès clinique dans 75% des cas. Ce qui a permis d'introduire cette molécule comme potentiel médicament antituberculeux [96,97]. Il est actuellement utilisé hors AMM pour les cas de tuberculoses multirésistantes et représente le chef de file d'une nouvelle famille d'antituberculeux, à savoir les oxazolidinones. [89,94,96,98]. Ces

composés agiraient par inhibition de la biosynthèse des protéines mycobactériennes [91,93].

Des dérivés de cette molécule sont en cours d'élaboration. Il s'agit de PNU-100480 ou Sutézolide [91,96] et AZD5847 (Figure 60), tous les deux en phase II d'essais cliniques [89,94].

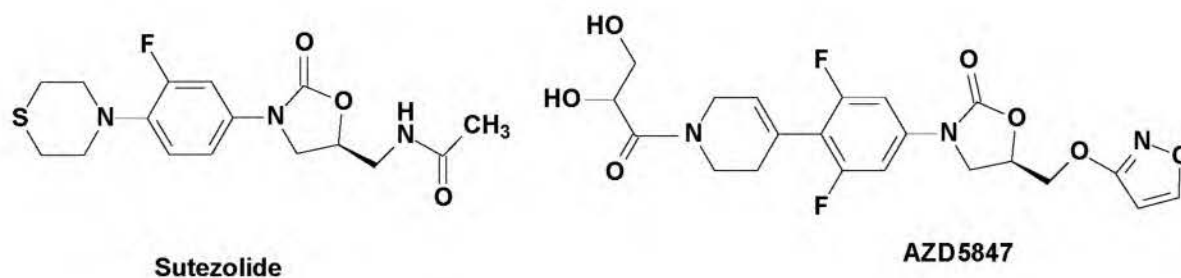


Figure 60 : structure des dérivés du Linezolide

II.2.2. Classe des Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones sont des médicaments à large spectre d'action qui ont prouvé leur efficacité sur *Mycobacterium tuberculosis*. Ainsi, elles ont été introduites en thérapeutique antituberculeuse dans les années 1980 par l'utilisation de la Ciprofloxacine dans le traitement de la tuberculose résistante. De plus, chaque nouvelle génération de fluoroquinolones qui est apparue s'est avérée efficace contre la tuberculose multirésistante [91,93].

Actuellement, la Moxifloxacine (Figure 61), l'une des molécules de génération V est en phase III d'essais cliniques dans le cadre de la tuberculose. En effet, Il faut noter que la Moxifloxacine dérive de la Ciprofloxacine, par remplacement de la pipérazine en C7 par un groupement hydrophobique encombrant bicyclique pipéridino[c]pyrrolidinyle doublée de l'ajout en C8 d'un groupement méthoxyle.

Ceci lui a valu, corrélativement aux RSA en série des fluoroquinolones, une exaltation de ses activités intrinsèques et de ses performances pharmacocinétiques (meilleure solubilité et longue demi-vie) [89,96,99]. Le mécanisme d'action reste cependant le même que celui des fluoroquinolones.

Les recherches médicales ont ainsi montré qu'elle serait active contre *Mycobacterium tuberculosis* sensible et résistant et que son utilisation dans une association médicamenteuse pourrait réduire la durée du traitement standard de 6 mois à 4 mois [100]. De plus, une étude en phase clinique serait orientée vers la possibilité de remplacement de l'Éthambutol ou de l'Isoniazide par la Moxifloxacin dans le traitement de première intention [101,102].

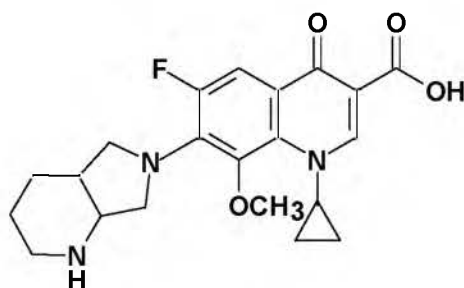


Figure 61 : Structure de la Moxifloxacin

II.2.3. Dérivés de la Clofazimine

La Clofazimine (**Figure 62**), produit principalement utilisé dans le traitement de la lèpre, a été à l'origine développé, dans les années 1950, comme antituberculeux ; cependant l'insuffisance des résultats dans les essais chez les animaux a entraîné l'arrêt des investigations pour cette indication [70,103,104]. Il a été récemment réévalué et il posséderait des propriétés antituberculeuses par son effet bactéricide et stérilisant évalué *in vitro* sur *Mycobacterium tuberculosis* et chez les souris [70,103].

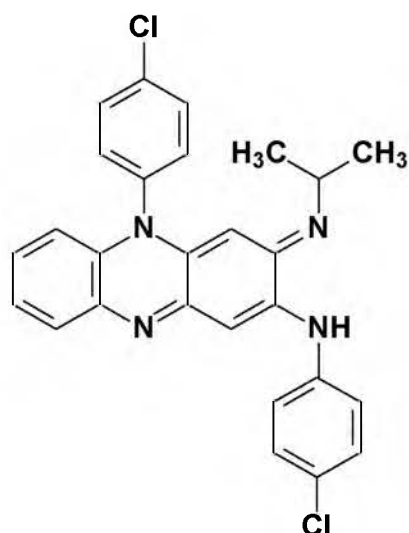


Figure 62 : Structure de la Clofazimine

La Clofazimine a un mécanisme d'action non encore élucidé à ce jour. Il est actuellement en phase II d'essais cliniques selon la Global Alliance For TB Drug Development. Cependant, bien que son efficacité contre la tuberculose soit prometteuse, la Clofazimine a une faible solubilité, une couleur rouge vif et une demi-vie extrêmement longue menant à une grande accumulation du médicament dans les tissus de patients et les effets secondaires qui en découlent consistent en une décoloration prononcée de la peau. D'où l'élaboration de nouveaux dérivés [103,104].

Ainsi, le TBI166 (**Figure 63**), est un dérivé de la Clofazimine pour lequel des essais d'optimisation ont été effectués, et ont conduit à une amélioration des propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques afin d'éviter la décoloration de la peau. Il a une efficacité similaire à celle de la Clofazimine. Ce composé est actuellement en phase préclinique [103,105].

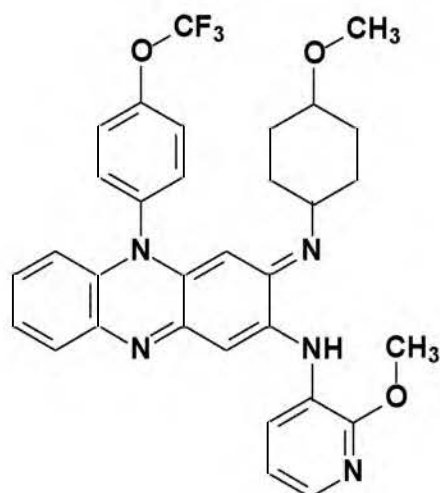


Figure 63 : Structure du TBI166

II.3. Nouveaux antituberculeux

II.3.1. Nouvelles fluoroquinolones à activités antituberculeuses

Les nouvelles fluoroquinolones à potentialité antituberculeuse sont issues de pharmacomodulations entreprises autour de la molécule de la Ciprofloxacine utilisée actuellement dans le traitement de la tuberculose multirésistante. Ces pharmacomodulations ont permis d'obtenir plusieurs dérivés dont l'un est actuellement en phase d'essais précliniques. Il s'agit du dérivé DC159a [106] (Figure 64).

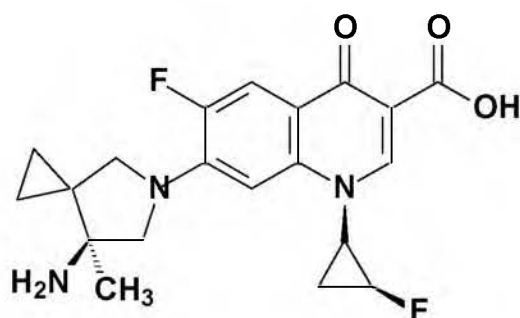


Figure 64 : Structure du DC159a

De mécanisme d'action inchangé comparativement aux fluoroquinolones, il présente un meilleur profil pharmacocinétique par rapport aux molécules de dernière génération [106,107].

DC159a serait actif sur les souches sensibles, les souches résistantes aux quinolones et les souches multirésistantes de *Mycobacterium tuberculosis*. Il aurait, par ailleurs, une meilleure activité que les autres fluoroquinolones et la Rifampicine [107,108].

II.3.2. Dérivés de la quinoléine : les diarylquinoléines

Les diarylquinoléines, ont été découverts à la suite d'un criblage chimique, réalisé dans l'optique d'obtenir un modèle structural qui inhiberait la croissance de *Mycobacterium smegmatis* (souche non pathogène de *Mycobacterium* à croissance rapide) [70,109].

Ces composés possèdent le même motif de base quinoléine que les quinolones. Parmi ceux-ci, le TMC207 ou Bedaquiline (**Figure 65**) approuvé en 2013 au USA par le « Food and Drug Administration » ou FDA, s'est révélé être le plus prometteur de par son activité antibactérienne sur plusieurs souches de mycobactéries multirésistantes aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* [70,109,110].

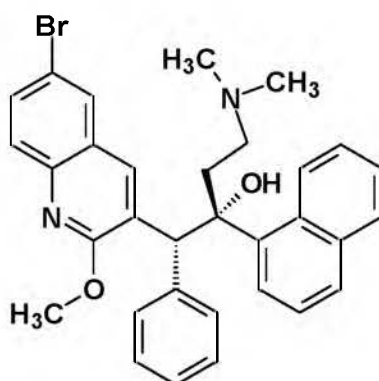


Figure 65 : Structure de la Bédaquiline

La Bedaquiline se caractérise par son mécanisme d'action innovant, qui consiste à inhiber l'ATP synthétase bactérienne. Cette inhibition entraîne une déplétion des réserves en ATP. Un autre avantage avec ce mécanisme d'action différent, est l'absence de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

Son spectre d'action s'étend tant sur les souches sensibles que multi et ultrarésistantes de *Mycobacterium tuberculosis* [79,93,109]. Il présente de plus, une bonne biodisponibilité orale associée à un long temps de demi-vie ainsi qu'une synergie d'action avec la Pyrazinamide.

II.3.2. Nitroimidazopyranes antituberculeux

La recherche sur les Nitroimidazoles comme antituberculeux est née d'un constat rapportant la stérilisation des souches latentes de *Mycobacterium tuberculosis* lorsque le Métronidazole et la Rifampicine étaient associés [93,94,95]. Ce sont des molécules issues de modifications moléculaires du Métronidazole [94].

Elles ont été obtenues à la suite d'une étude réalisée sur une série de composés bicycliques, les nitroimidazofuranes préalablement élaborés pour leur action anticancéreuse. En effet, l'on a découvert que ces derniers étaient actifs contre les souches de *Mycobactérium tuberculosis* et agissaient *in vivo* chez les souris murines infectées par la bactérie.

Cependant, le chef de file, le CGI-17341 présentait l'inconvénient d'être mutagène. Ce qui a suscité la synthèse de nouveaux composés à partir de modulations par analogie structurale du chef de file. Celles-ci aboutit au modèle nitroimidazopyrane PA824 (**Figure 66**) non mutagène, qui par la suite a inspiré un autre composé

nitroimidazolé à structure nitroimidazooxazole, l'OPC-67683 ou Delamanid (**Figure 67**). [93,95,111,112]

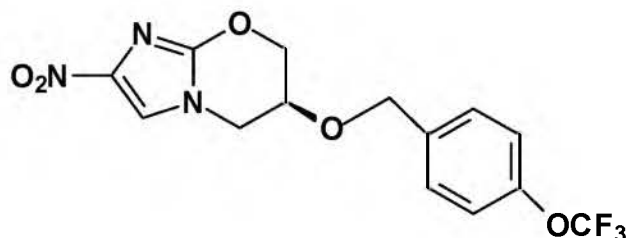


Figure 66 : Structure du PA824

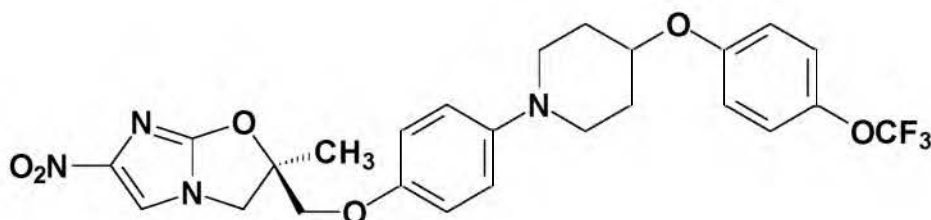


Figure 67 : Structure de Delamanid

Le PA824 et le Delamanid sont des prodrogues actives tant sur les formes anaérobies non répliquatives que sur les formes aérobies, mais aussi sur les formes intracellulaires. Leur mécanisme d'action est innovant et fortement dépendant des conditions aérobies ou anaérobies.

En effet, dans les conditions aérobies, ces molécules activées par bioreduction agiraient par inhibition de la biosynthèse des protéines et lipides de la paroi bactérienne avec arrêt de la croissance ; tandis que dans les conditions anaérobies, il semblerait que leurs principaux métabolites formés après bioreduction aient une action néfaste sur le système énergétique de la mycobactérie. [93,95,112]

Ces deux principales molécules respectivement en phase II d'essais cliniques pour le PA824 et phase III pour le Delamanid pourraient réduire la durée du traitement de la tuberculose.

PA824 et le Delamanid seraient actives sur les germes sensibles et résistants et auraient un effet bactéricide pendant les phases d'attaque et d'entretien du traitement de la tuberculose [93,94,95,111].

Des études d'optimisation pharmacochimique ont été entreprises autour de ses structures afin d'identifier la génération suivante de dérivés du Métronidazole à activités antituberculeuses. Elles ont permis d'identifier le TBA354 (**Figure 68**) qui s'est démarqué de par son activité mycobactéricide et stérilisante exaltée par rapport au PA824. Il a de plus présenté excellentes propriétés pharmacocinétiques lorsqu'il est administré par voie orale comparativement au Delamanid.

TBA354 est actif aussi bien sur les souches sensibles que résistantes de *Mycobacterium tuberculosis*. [113]. Le TBA354 a récemment complété la phase de développement préclinique [113].

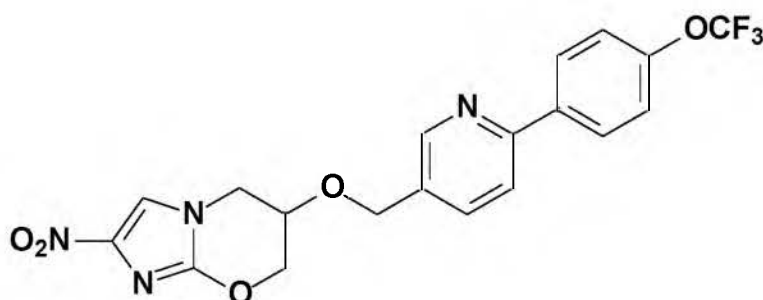


Figure 68 : Structure du TBA354

II.3.3. Imidazopyridines antituberculeux

Les amides imidazopyridines sont une nouvelle classe d'antituberculeux découverte à la suite d'un criblage chimique spécifique et sélectif utilisant la technologie « phenotypic high content » réalisé directement sur les macrophages infectés *in vitro*.

Ces investigations ont permis la mise au point de près de 477 composés parmi lesquels Q203 (**Figure 69**) s'est particulièrement distingué par ses excellentes propriétés antibacillaires. [114,115]

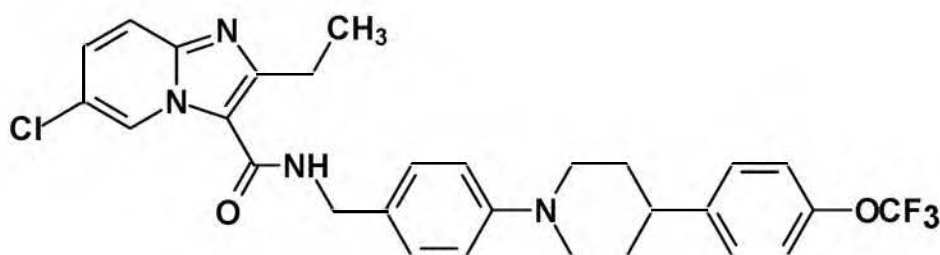


Figure 69 : Structure du Q203

Q203 est une molécule qui aurait une puissante activité contre *Mycobacterium tuberculosis* à la fois à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule hôte.

Elle agirait de fait, en bloquant la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* de par son interaction avec le cytochrome bc_1 , complexe indispensable à la respiration de la mycobactérie.

C'est une molécule remarquable, qui inhiberait les souches multirésistantes et ultrarésistantes à un degré supérieur à celui de l'action inhibitrice contre la souche sensible [114,115]. Il est actuellement en phase préclinique.

II.3.4. Dipipéridines antituberculeux

Les dipipéridines antituberculeux constituent une classe dérivée des éthylènediamines (pharmacophore de l'Éthambutol) dans laquelle la chaîne diamine est incluse dans deux cycles de type pipéridine d'où leur nom. Le SQ609 (**Figure 70**) a été identifié comme étant le plus prometteur de cette série. [109,116,117].

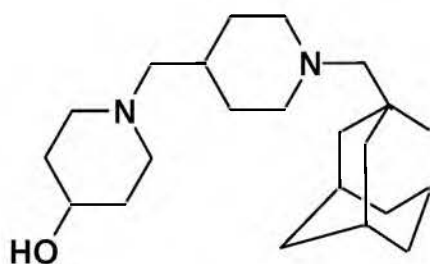


Figure 70 : Structure du SQ609

Le SQ109 agit à l'instar de l'Éthambutol par inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire. Il aurait une très bonne activité contre *Mycobacterium tuberculosis* avec une action marquée sur les formes intracellulaires et une faible cytotoxicité. En association avec l'INH, la RIF et le PZA, il serait plus efficace. Il est actuellement évalué en phase d'essais précliniques. [101,116,117]

II.3.5. Benzothiazinones antituberculeux

Les benzothiazinones sont des composés nitroaromatiques à structure 2-pipérazino benzothiazinone qui ont présenté une excellente activité vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* associée à un nouveau mécanisme d'action. [113,118]

Les benzothiazinones agiraient en effet, par inhibition des DprE₁, enzymes essentielles impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire.

Parmi ces composés, le PBTZ169 (**Figure 71**) s'est démarqué de par son efficacité *in vivo* dans le traitement de la tuberculose chronique chez la souris. Il serait de plus actif sur les souches muti et ultrarésistantes.

Il est actuellement en phase d'essais précliniques. [113,118]

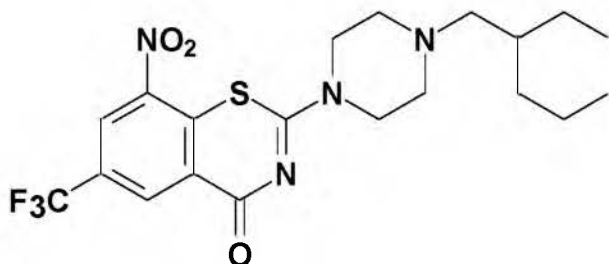


Figure 71: Structure du PBTZ169

II.3.6. Antituberculeux nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques que sont la Caprazamycine et la Capuramycine constituent une classe de médicaments anti-infectieux mais aussi anticancéreux. Leur mécanisme d'action unique a permis de les envisager comme médicaments antituberculeux actifs sur les souches multirésistantes et ultrarésistantes.

Ce sont des produits naturels isolés de *Streptomyces sp* tout comme la Streptomycine. Ils agiraient par inhibition de la translocase I, enzyme essentielle impliquée dans la biosynthèse du peptidoglycane. Cette translocase est une cible intéressante du fait de sa présence unique dans la mycobactérie.

Deux composés dérivés de ces analogues ont été proposé comme antituberculeux potentiels. Il s'agit de la CPZEN45 et du SQ641. [70,113].

Le CPZEN45 ou Caprazine (**Figure 72**) est un antibiotique nucléosidique dérivé de la Caprazamycine. C'est un composé, en phase II de la recherche clinique qui serait actif contre les souches sensibles et résistantes de *M. tuberculosis*. Son efficacité serait améliorée en association avec d'autres antituberculeux. [70,113,119,120]

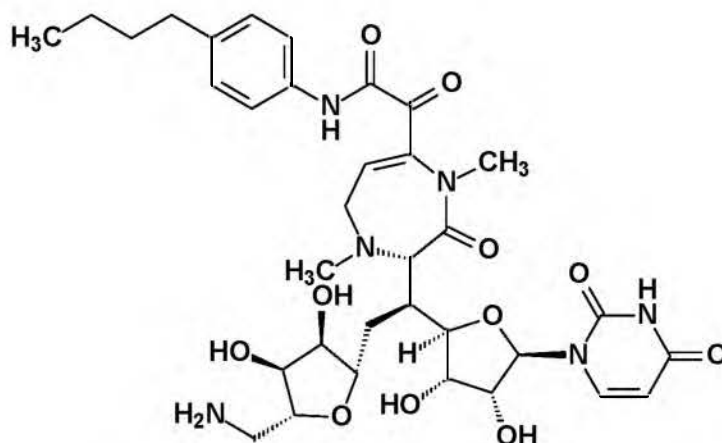


Figure 72 : Structure du CPZEN45

Le SQ141 (Figure 73) : Il s'agit d'un dérivé de la Capuramycine caractérisé par sa rapidité d'action bactéricide vis-à-vis des souches de *Mycobacterium tuberculosis*. De plus, il serait actif sur la bactérie en croissance depuis 24h avec un effet post antibiotique exceptionnel. En outre, il posséderait une action synergique en association avec les agents antituberculeux usuels. [121]. Actuellement, ce composé serait en phase de recherches précliniques selon la Global alliance for tuberculosis drugs development.

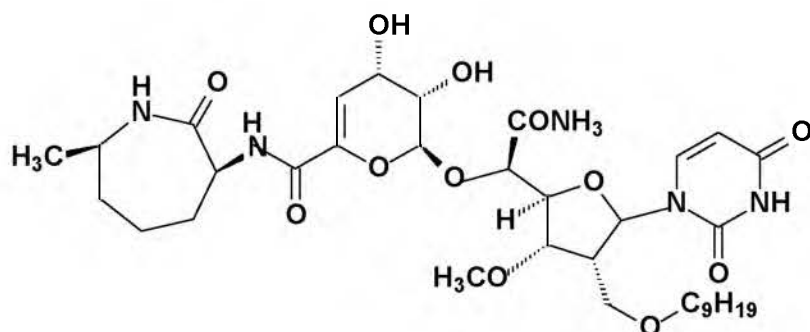


Figure 73 : Structure du SQ641

III. PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES ANTITUBERCULEUX

III.1. Nouveaux enjeux de développement des antituberculeux

Les traitements actuels contre la tuberculose sont certes efficaces mais, il n'en demeure pas moins que la recherche pour le développement de nouveaux médicaments antituberculeux doit être accentuée. En effet, l'émergence des résistances aux antituberculeux majeurs (INH, RIF) utilisés de prime abord dans le traitement de la tuberculose, la toxicité des médicaments due au traitement de longue durée ainsi que l'expansion de l'infection à VIH favorisent la vulnérabilité des individus face à l'infection.

Ainsi, de nouvelles pharmacomodulations sont entreprises dans le but de développer de nouvelles molécules capables de détruire les bactéries résistantes, les bacilles dormants et de réduire la durée du traitement [79]. Aussi, l'un des enjeux majeurs de ses nouveaux médicaments serait de les orienter vers de nouvelles cibles biologiques avec des stratégies d'action contre *Mycobacterium* innovantes qui auraient pour impact d'empêcher l'apparition des résistances croisées tout en ayant une synergie d'action avec les antituberculeux existants.

Aussi les challenges seront de :

- 1- Optimiser la thérapeutique antituberculeuse par l'élaboration de molécules permettant de réduire à des prises hebdomadaires [121] et simplifier le traitement de la tuberculose sensible à *Mycobactérium tuberculosis*.
- 2- Améliorer l'efficacité, la sécurité et la durée du traitement pour les tuberculoses résistantes aux médicaments antituberculeux [122].

3- Lutter efficacement contre les problèmes de toxicité et d'interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les médicaments de la tuberculose lors de la co-infection Tuberculose/VIH.

4- Agir efficacement contre l'infection tuberculeuse latente à bacilles persistants [79,122,123].

Un autre grand défi est de trouver des traitements capables de lutter à la fois contre la tuberculose pulmonaire et les autres formes de la maladie en tenant compte des spécificités de l'hôte [79].

III.2. Nouvelles cibles biologiques

Les nouveaux antituberculeux développés devraient cibler les processus essentiels de la croissance, du métabolisme et de la viabilité de la bactérie dont l'inactivation conduit à la neutralisation ou à la mort de la mycobactérie [79,101] ; et ce, à l'instar des antituberculeux actuels qui inhibent des sites particuliers dans les étapes de synthèse de l'ADN, de l'ARN, de la paroi cellulaire ainsi que les voies du métabolisme énergétique.

Mais encore, plusieurs nouvelles cibles biologiques tenant compte de ces mécanismes essentiels à la survie de la bactérie devraient faire l'objet de la mise au point des nouveaux antituberculeux. L'on peut citer entre autres :

- la pompe à proton de l'enzyme ATP synthétase de la bactérie ;
- la ménaquinone qui est la seule quinone rencontrée dans *Mycobacterium tuberculosis* [70]. Elle joue un rôle clé dans la génération d'énergie chez cette mycobactérie et n'est pas présente dans les cellules humaines [79,91]. Sa biosynthèse est donc indispensable à la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*.

- les enzymes intervenant dans les métabolismes énergétiques et sur lesquelles n'agissent pas les antituberculeux actuels.

Il est de ce fait possible de développer de nouveaux médicaments, qui épuiserait les réserves d'énergie essentielles à la vie de la bactérie [79,123].

Aussi, la connaissance du génome de *Mycobacterium tuberculosis* et de ses composantes fournirait de plus amples informations pour la détection de cibles pour de nouvelles molécules à utiliser dans le traitement de la tuberculose.

À cette issue, des gènes codant pour des molécules impliquées dans le processus de formation de bacilles dormants ainsi que les molécules elles mêmes, peuvent servir de cibles pour de nouvelles molécules actives contre les bacilles quiescents. À titre d'exemples, nous pouvons citer :

- l'isocitrate lyase (ICL) et le gène codant pour ICL qui est impliquée dans la modification des acides mycoliques de la membrane cellulaire. [52,79,93,94].
- la malate synthétase dont l'action est complémentaire à celle de l'ICL et qui intervient dans la croissance de *Mycobacterium tuberculosis*. [93]
- Le Dormancy survival Regulon (DosR) correspondant à un ensemble de gènes impliqués dans le processus de survie de la bactérie dans les conditions d'hypoxie [79,124].
- La protéine kinase G (PKnG) qui est une enzyme sécrétée par *Mycobacterium tuberculosis* dans le macrophage pour assurer sa survie.

Pour rappel, lorsque *Mycobacterium tuberculosis* est phagocyté par les macrophages, il se forme une vésicule appelée phagosome à partir de la membrane cytoplasmique du macrophage. A l'intérieur de ce dernier, un facteur appelé lysosome, élément indispensable à la destruction de la bactérie, fusionne avec le phagosome pour donner le phagolysosome. C'est à l'intérieur de ce phagolysosome que sera détruite la bactérie.

Ainsi, pour échapper à ce processus *Mycobacterium tuberculosis* libère la PknG pour empêcher la fusion du phagosome et du lysosome afin de s'installer dans la cellule et y rester à l'état dormant (**Figure 74**). Aussi, de nouveaux médicaments peuvent-ils être élaborés afin d'inhiber la protéine kinase G [73,94].

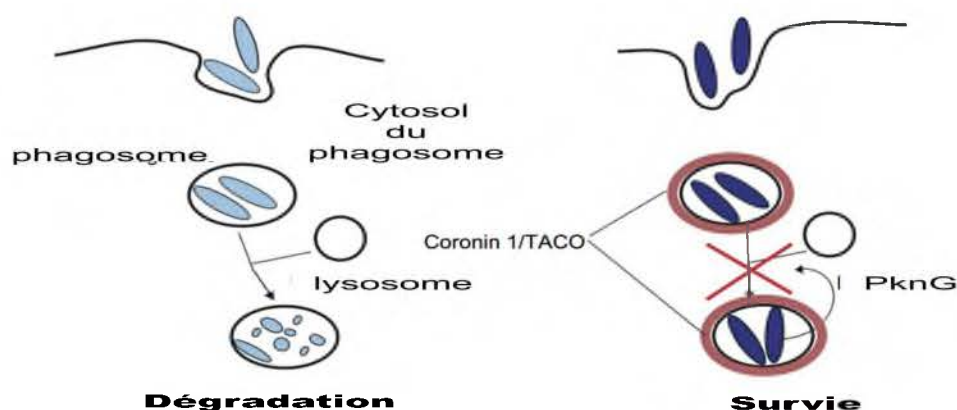


Figure 74 : Médiation de la Protéine kinase G et de la coronine 1 dans la survie de la mycobactérie à l'intérieur du macrophage [93].

Par ailleurs, dans la recherche de nouveaux sites d'action, les éléments impliqués dans le processus physiopathologique de l'évolution de la maladie pourraient être pris en compte. Par exemple, la formation de la nécrose caséuse et la formation de bacilles quiescents dans les poumons qui constituent la base de la propagation des bacilles par la toux au cours de la maladie, pourraient être interrompues [79,93].

En outre, de nouveaux médicaments antituberculeux avec de nouvelles cibles biologiques peuvent être conçus à partir de l'élucidation et de la compréhension des mécanismes d'action de leurs prédécesseurs [52,100]. Par conséquent nous nous intéressons aux cibles biologiques suivantes [52] :

- La synthèse des protéines par l'inhibition de la sous unité 30s qui code pour la synthèse des protéines (mécanisme déployé par la Streptomycine). Une autre alternative pourrait être de s'intéresser à la sous-unité 50s ribosomal qui

participe à la biosynthèse des protéines. En effet, Cette cible n'intervient pas dans les mécanismes d'action des antituberculeux existants [52,100].

- Les acides nucléiques dont la biosynthèse peut être empêchée par l'inhibition de la synthèse de l'acide folique.

Rappelons que, ce dernier est nécessaire à la formation des bases puriques et pyrimidiques des acides nucléiques. Un des mécanismes de destruction des acides foliques pourrait être d'inhiber l'enzyme dihydrofolate reductase. L'acide para aminosalicyle est un exemple de molécule agissant par ce mécanisme. Cependant, le second procédé d'action de cette molécule pourrait nous intéresser. En effet, cet antituberculeux est un inhibiteur compétitif de l'acide salicylique indispensable à la biosynthèse des mycobactines ou sidérophores. Il entraîne donc l'inhibition des mycobactines responsables du transport du fer, élément vital pour la cellule bactérienne. Ainsi, les sidérophores constituent des cibles potentielles pour de nouveaux antituberculeux [93,125].

- La biosynthèse des nucléotides : ADN topoisomérases. Il s'agit principalement de l'ADN gyrase topoisomérase II. Elle intervient dans divers processus de formation de l'ADN. Une inhibition de cette enzyme constitue un moyen de lutte contre *Mycobacterium tuberculosis*. Les fluoroquinolones sont les seuls antituberculeux actuels qui agissent par ce mécanisme d'inhibition [52]. Ainsi de nouveaux médicaments peuvent être élaborés par pharmacomodulation des fluoroquinolones ou par l'élaboration de nouvelles molécules à mécanisme d'action similaire [52].
- L'enveloppe bactérienne. Elle se compose de l'extérieur vers l'intérieur de la capsule, la paroi cellulaire et la membrane plasmique. Ces trois éléments sont des cibles potentielles pour des médicaments. De plus, la paroi cellulaire est

impliquée dans les processus de résistance des agents antituberculeux en raison de sa faible perméabilité. En effet, c'est une membrane acido-alcool-résistante constituée essentiellement de lipides qui influence sa perméabilité. Le blocage de la synthèse des constituants de la paroi que sont le peptidoglycane, la chaîne d'arabinogalactane et l'acide mycolique, peut être exploité pour l'élaboration de nouveaux médicaments. Toutefois, cet aspect étant déjà exploité dans les mécanismes d'action des antituberculeux tels que l'INH, l'EMB et la PYZ [52,79,126], une alternative est d'explorer l'inhibition des enzymes impliquées dans la biosynthèse de cette paroi. Il s'agit par exemple des enzymes β -ketoacyl synthétase, Arabinofuranosyl transférase et enoyl acyl carrier protein reductase ou InhA. Cette dernière est la cible de l'Isoniazide [126].

III.3. Perspectives

Des années 1940, après la découverte de la Streptomycine à nos jours, le traitement de la tuberculose a connu d'énormes avancées et s'est progressivement amélioré de par la gestion des problèmes de résistances et de tolérances dues à l'utilisation prolongée des médicaments préalablement utilisés en monothérapie puis en trithérapie et enfin en quadrithérapie.

Nonobstant, aujourd'hui, ces problèmes persistent et le monde assiste à une expansion de la pathologie. Celle-ci est liée à l'apparition de souches mutantes résistantes à la plupart des antituberculeux majeurs utilisés pour lutter contre la bactérie, la co-infection tuberculose/VIH, aux problèmes de la disponibilité des médicaments dans les pays en voie de développement et le risque de réactivation de l'infection latente et asymptomatique à bacilles dormants non réplicatifs qui constitue un réservoir de microbes. En outre, les méthodes de diagnostic sont lentes car ne permettent pas d'établir rapidement l'identification d'espèce et la sensibilité aux antituberculeux existants (souches résistantes) du fait de la croissance lente de la bactérie.

Ainsi, les efforts à déployer pour lutter contre la pathologie et atteindre un objectif d'éradication de la maladie devraient être non seulement d'ordre médicamenteux mais aussi, d'ordre diagnostique. Le diagnostic classique concerne la microscopie, la culture, et parfois l'intradermoréaction pratiquée afin de repérer l'infection tuberculeuse latente chez les sujets en contact avec des malades [52, 74]. La microscopie et la culture restent essentielles pour le diagnostic et les prises de décisions thérapeutiques [127]. Cependant, ces méthodes sont à réalisation longues car le temps d'attente des résultats est conditionné par la culture de *Mycobacterium tuberculosis* (au moins 3 semaines). Ainsi, il serait intéressant de développer des moyens de diagnostic rapide capables de déceler en un temps record les bacilles dans

les produits biologiques. Des prototypes ont été élaborés ces dernières années et sont actuellement en étude pour une amélioration de leurs performances [127,128]. En effet, ces études [127,128] ont proposé des techniques d'amélioration de la microscopie par l'utilisation de microscopes fluorescents et de microscopes à LED (Diode électroluminescente) ainsi que de la culture par l'utilisation de cultures liquides.

Mais l'innovation provient de l'utilisation des tests de diagnostics rapides basés sur les techniques d'amplification génique (TAG) [127]. Les TAG permettent de détecter rapidement la présence d'acides nucléiques de bacilles du complexe *Mycobacterium tuberculosis* dans des prélèvements et peuvent par conséquent pallier la lenteur de la culture, de détecter rapidement les souches résistantes aux antituberculeux mais aussi de différencier les espèces du complexe *Mycobacterium tuberculosis*. Ce qui est un avantage pour les cas d'immunodépression [127,128,129]

Un autre défi serait de trouver un moyen d'identification des bacilles dormants chez les personnes ne faisant pas la maladie ainsi que le dépistage rapide de la primo-infection afin d'agir et d'empêcher le développement de l'infection latente [73].

Les moyens médicamenteux concernent l'amélioration du traitement antituberculeux par l'élaboration de nouveaux médicaments capables d'agir en monothérapie et en synergie avec les antituberculeux existants ou entre eux pour de nouvelles thérapies à durée réduite [52]. Ces médicaments devraient :

- avoir une puissance bactéricide sur les germes sensibles, multirésistants, ultrarésistants ainsi que les bacilles dormants dans le milieu extracellulaire comme dans les cellules en profondeur des lésions caséuses [52].
- être sans effets secondaires toxiques et administrés de façon hebdomadaires afin de lutter contre les problèmes d'observance, de suivi thérapeutique et d'interactions médicamenteuses lors de la co-infection Tuberculose/VIH. Il

serait de même intéressant de trouver des médicaments capables d'interagir avec les molécules intervenant dans la physiopathologie de l'infection pour empêcher la formation de bacilles persistants [79].

- avoir des mécanismes d'action innovants.
- par action sur des cibles différentes de celles des antituberculeux existants
- par une action sur plusieurs cibles biologiques nouvelles comme anciennes qui allient plusieurs mécanismes d'action pour déjouer le phénomène de résistance.
- par action sur les cibles connues même après les mutations génétiques conduisant aux mutants résistants.
- par action sur les fonctions essentielles à la survie de la bactérie mais ne se trouvant pas chez l'homme afin d'éviter des effets toxiques [130].

Actuellement, de nouvelles molécules prometteuses en développement existent et peuvent être classées en deux groupes [113,121,131,132]:

- les molécules dérivées de molécules existantes agissant sur des cibles déjà connues ;
- les nouvelles classes de médicaments développées dans le but d'inhiber de nouvelles cibles.

Par ailleurs, toujours dans l'optique de l'amélioration des traitements antituberculeux standards, des études consistant à revisiter les antituberculeux existants dans de nouvelles combinaisons thérapeutiques avec de nouvelles molécules ou selon une nouvelle dose d'administration sont actuellement en cours [133].

De plus, des investigations sont menées dans le but de rechercher l'activité antituberculeuse de certains médicaments à activités non antibiotiques mais présentant de par leur constitution chimique un potentiel antituberculeux. C'est le cas de l'Ivermectine dont l'activité antituberculeuse a récemment été mise en évidence [134].

Des efforts supplémentaires doivent être déployés pour optimiser le traitement de la tuberculose et espérer une éradication de la maladie. C'est en ce sens que nous exhortons nos scientifiques locaux à emboîter le pas aux chercheurs occidentaux qui se sont déjà orientés vers de nouvelles techniques de détection de cibles biologiques à partir des quelles sont recherchées des substances inhibitrices susceptibles de détruire *Mycobacterium tuberculosis* sensible, multirésistant, ultrarésistant, extracellulaire et intracellulaire répliatif et surtout intracellulaire quiescent. Car la maladie a plus d'impact sous nos tropiques.

Ces nouvelles techniques développées sont essentiellement basées sur la génomique qui est l'identification systématique de tous les gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme d'une cellule par le biais du séquençage de l'ADN et de l'analyse bio-informatique. Cette science présente un énorme potentiel en terme de découverte de cible de médicaments et de développement de nouveaux agents bactéricides [130,132]. Grâce à la génomique des études, ont pu être réalisées dans l'optique de comprendre le mécanisme de dormance de *Mycobacterium tuberculosis* à l'intérieur des macrophages, à la découverte de molécules impliquées dans ce processus pour l'élaboration de médicaments inhibiteurs de ces molécules [124,130].

IV. NOUVELLES MOLECULES EN DEVELOPEMENT

Selon la « Global alliance for drugs development », différents projets sont mis en route afin d'identifier les séries chimiques et leurs chefs de files qui seraient des candidats antituberculeux potentiels [135,136].

- 1- Projet d'identification des métabolites des actinomycètes : Peptides cycliques structure. La cible visée par ces candidats médicaments est le ClpC1 (appartenant à la famille des ATPases) de *Mycobacterium tuberculosis*. Ceux-ci présenteraient :
 - un excellent profile *in vitro* et *in vivo* contre *Mycobacterium tuberculosis*
 - et une biodisponibilité orale acceptable.

- 2- Projet Q3 2014 : Différentes structures chimiques sont actuellement en cours d'évaluation afin d'identifier le chef de file qui agirait contre *Mycobacterium tuberculosis* dans les macrophages infectés dans les formes latentes. Il s'agit de la recherche de phénotypes qui s'intéressent aux récepteurs cellulaires des macrophages.

- 3- Recherche des inhibiteurs de la malate synthétase : la malate synthétase intervient dans la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* et dans les phénomènes d'établissement de la persistance de l'infection. Elle est une cible plus accessible que l'ICL car possédant un domaine de liaison plus hydrophobe facilitant ainsi la liaison antituberculeux-malate synthétase. Ces inhibiteurs de divers horizons chimiques pourraient diminuer considérablement la durée du traitement de la tuberculose.

- 4- Projet de recherche des inhibiteurs de la biosynthèse de l'isoprénoïde, élément essentiel pour toutes les bactéries, avec pour cible, les enzymes qui interviennent dans cette biosynthèse.
- 5- Identification des inhibiteurs de la Ménaquinone, composant clé de la génération d'énergie par *Mycobacterium tuberculosis* : Il s'agit des Inhibiteurs de sa biosynthèse et des tests *in vitro* comme *in vivo* qui agiraient en inhibant la croissance bactérienne **[135,136]**.
- 6- Criblage des inhibiteurs de la synthèse de l'ATP. La Bédaquiline cible l'ATP synthétase de *Mycobacterium tuberculosis*. L'ATP synthétase est une enzyme essentielle dans le processus qui permet à *Mycobacterium tuberculosis* de générer de l'énergie sous forme d'ATP. De nouveaux composés dérivés de la Bédaquiline ont été synthétisés et sont dans ce projet en cours d'évaluation **[135,136]**.
- 7- Identification des inhibiteurs de l'ARN polymérase. Le but de ce projet est d'identifier des molécules autres que la Rifampicine qui pourraient inhiber de manière maximale à de faibles doses cette enzyme en diminuant la durée de la thérapeutique.

De plus, un projet d'identification de nouveaux régimes précliniques antituberculeux a été lancé avec pour but de proposer de nouvelles combinaisons thérapeutiques à partir d'antituberculeux existants et de nouveaux médicaments mycobactéricides. Ces nouveaux régimes devraient être capables d'impacter de manière significative et bénéfique tant sur la durée que sur les effets du traitement de la tuberculose à germes sensibles et multirésistants **[135,136]**.

Par ailleurs, plusieurs molécules sont en cours de développement. Il s'agit de réaliser pour chacune d'entre elles des études d'évaluation et d'optimisation à la prospection du meilleur profil pharmacochimique qui pourrait accéder à l'étape suivante qui est la phase d'essais précliniques [135,136].

- 1- LeuRs-Inhibiteurs ou inhibiteurs de la Leucyl-tRNA synthétase. La LeuRs est une enzyme indispensable à la synthèse protéique. Les composés identifiés comme ayant une action inhibitrice sur celle-ci sont les oxaboroles (Figure 75).

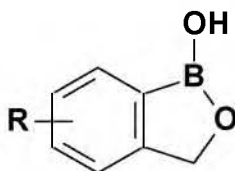


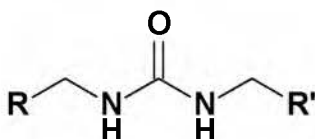
Figure 75 : Structure générale des oxaboroles

Les oxaboroles sont des antibiotiques qui se sont avérés être d'excellents inhibiteurs de la synthèse protéique chez les germes Gram négatif rencontrés chez l'Homme. Ils inhibent en effet, de manière sélective et irréversible la sous unité 26s des protéasomes (complexes enzymatiques mutiproéiques) bactériens [135,136]. Aussi, des travaux de pharmacomodulations entrepris autour du motif de base oxaborole ont permis d'orienter les activités antibactériennes préférentiellement sur *Mycobacterium tuberculosis*. Ainsi les dérivés obtenus seraient pourvu d'excellentes activités *in vivo* dans les modèles de souris affecté par des tuberculoses aigue et chronique.

- 2- Inhibiteurs de l'InhA. Ces molécules de diverses classes chimiques seraient actives sur l'enzyme InhA directement sans recours à une activation par la KatG comme c'est le cas avec l'Isoniazide. Il a été prouvé qu'elles réduisaient avec succès la charge bactérienne dans la phase intensive du traitement de la tuberculose. L'objectif de ce programme de recherche est de

développer une nouvelle molécule antituberculeuse utilisable en traitement de première ligne avec d'excellentes propriétés pharmacocinétiques.

- 3- Diarylquinoléines. Il s'agit de mettre au point la nouvelle génération de dérivés du TMC207 afin de cibler par un mécanisme d'action sélectif, l'ATP synthétase de *Mycobacterium tuberculosis* par inhibition directe.
- 4- Urées (**Figure 76**). Ils ont été identifiés à la suite d'un criblage chimique et phénotypique de 12000 composés. Cette nouvelle série d'antituberculeux agirait par l'inhibition du complexe enzymatique Eph de *Mycobacterium tuberculosis* qui joue un rôle physiologique important, étant impliqué dans le métabolisme lipidique et les réactions de détoxification de la mycobactérie. [137]. Ces composés sont récemment rentrés dans la phase d'optimisation de développement des antituberculeux précédant la recherche préclinique.



R et R' = aryles, alkyles

Figure 76 : Structure générale des urées à activités antituberculeuses

- 5- Inhibiteurs de la DprE₁. Ces molécules identifiées au cours d'un criblage hautement spécifique sur les cellules de *Mycobacterium tuberculosis*, elles représentent une nouvelle classe de composés antibactériens. Notons que la Dpr E1 est une enzyme essentielle impliquée dans la synthèse de la paroi cellulaire. Elle a été identifiée comme nouvelle cible des antituberculeux mis au point. Ceux-ci seraient actifs contre les souches résistantes aux antibactériens connus. Il s'agit des dérivés de la benzothiazinone ou thiophènes carboxamides. [79,94]

6- Azaindoles. Les 1,4- azaindoles (**Figure 77**) se sont révélés actifs sur *Mycobacterium tuberculosis* après un criblage sans biais particulier envers une cible. Il semblerait qu'ils inhibent également la DprE₁. [138]

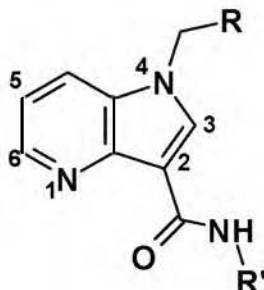


Figure 77 : Structure générale des 1,4-azaindoles

7- Inhibiteurs de la translocase 1 (TL1). La TL1 est une enzyme essentielle pour la biosynthèse des peptidoglycanes. Il faut noter qu'actuellement, aucun antibiotique disponible sur le marché ne cible la TL1. Elle constitue alors, une nouvelle cible potentielle pour les nouveaux médicaments en développement. Ainsi, les nucléosides d'hémisynthèse dérivés de la Capuramycine inhibent la TL1 de *Mycobacterium tuberculosis* avec des propriétés pharmacologiques exaltées *in vivo* [73,79].

8- Les analogues de la Pyrazinamide. La Pyrazinamide est un antibiotique de première ligne avec une impressionnante activité stérilisante et synergique en association avec les autres antituberculeux. Cependant, elle n'est active qu'*in vivo* et son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé. De plus, il a montré ces dernières années une résistance croissante. Ceci a motivé des recherches dans le but d'identifier ses analogues avec une structure similaire à celle de la Pyrazinamide et une activité stérilisante et synergique aux autres médicaments qui outrepasseraient les phénomènes de résistances. Ces composés identifiés ont montrés d'excellents résultats *in vivo* comparables à ceux de la Pyrazinamide [73,79,94].

- 9- Indazoles. Les dérivés indazoles se sont révélés posséder d'excellentes activités *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* ; si bien que des études d'optimisation pharmacochimique et d'élucidation du mécanisme d'action sont en cours [79,94].
- 10- Spectinamides (**Figure 78**). Ce sont des dérivés hémi synthétiques de la Spectinomycine (un antibiotique de la famille des aminosides). Ils ont été conçus par la modélisation moléculaire dans le but d'orienter le spectre d'action de la Spectinomycine vers *Mycobacterium tuberculosis*. Ils agiraient par blocage de la sous unité 16s ribosomale. Cette série présente d'excellentes activités antibactériennes et un spectre antimicrobien étroit. Ces agents n'ont pas de résistance croisée avec d'autres antibiotiques ciblant le ribosome et sont actifs sur les souches mutirésistantes et ultrarésistantes de *Mycobacterium tuberculosis* [139].

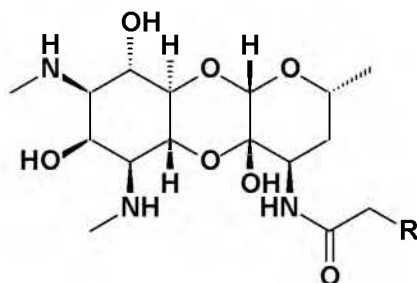


Figure 78 : Structure générale des spectinamides

- 11- Complexes picolinate/phosphine Ruthenium II (**Figure 79**). Ce sont des composés à activité prometteuse vis-à-vis de *Mycobactérium*. En effet, cette activité est 150 fois plus élevée que celle de leurs molécules organiques sans métal avec une faible toxicité et une bonne sélectivité. Elle est comparable voire meilleure que celle des antituberculeux de premières lignes et des antituberculeux en phase clinique. De plus, les composés sélectionnés ont

démontré une absence de mutagénicité. Récemment, la biodisponibilité orale, la stabilité et la libération de ces composés dans l'organisme ont été améliorées avec la nanotechnologie. Leur mécanisme d'action n'est pas encore élucidé [140,141].

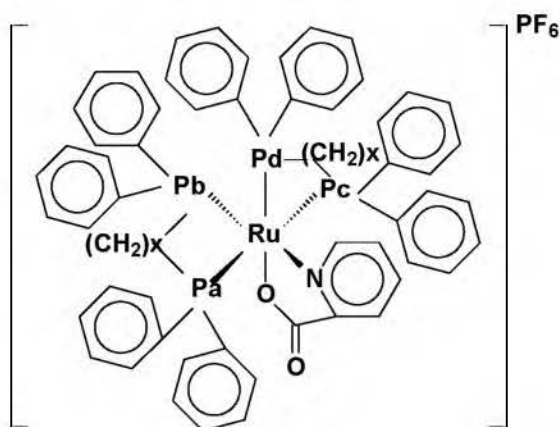


Figure 79 : Structure des complexes picolinate / phosphine Ruthenim II

12- Cyclopeptides. Ce sont des produits naturels dérivés caractérisés par un nouveau mécanisme d'action mais non encore élucidé. Ils ont montré d'excellentes activités vis à vis des souches sensibles et résistantes *in vitro*. Par ailleurs, ils possèdent une bonne efficacité bactéricide avec une bonne biodisponibilité orale [73,94].

13- Macrolides. Ils constituent une famille de composés naturels et d'hémisynthèse largement prescrite pour le traitement des infections bactériennes variées. Elles exercent leur action par l'

inhibition de la synthèse protéique bactérienne. Les investigations entreprises dans cette famille ont permis d'identifier un macrolide avec une excellente activité antituberculeuse. Il s'agit d'un dérivé de l'Erythromycine sur lequel des études d'optimisation pharmacologiques sont en cours [142].

- 14- Inhibiteurs de la MmpL3. La MmpL3 est une protéine essentielle à la survie de *Mycobacterium tuberculosis*. Cette protéine serait la cible de nouveaux candidats médicaments que sont les composés de la classe des indole-2-carboxamides [143,144] (Figure 80).

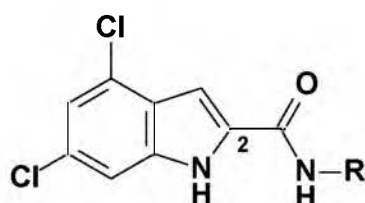


Figure 80: Structure générale des indole-2-carboxamides

CONCLUSION

Ce travail de thèse dont l'objectif est de faire l'état des lieux des antituberculeux a permis de mieux comprendre l'évolution des traitements antituberculeux depuis la découverte de la maladie jusqu'à nos jours. Il a également montré que la tuberculose est une maladie très ancienne causée par *Mycobacterium tuberculosis* et que son traitement est en évolution constante.

En effet, avant la découverte des antituberculeux, des traitements «empiriques» non médicamenteux ont été proposés. C'est ainsi que certains proposaient des prières, des incantations, ou un simple repos associé à un régime alimentaire équilibré. D'autres proposaient des méthodes moins douces, telles que l'injection d'air dans les poumons, les traitements chirurgicaux à l'instar de la thoracoplastie. Divers composés tels que les sels d'or, l'huile de foie de morue ou encore des cures en sanatorium ont également été utilisés.

Le traitement médicamenteux de la tuberculose a débuté, quant à lui dans les années 1940 avec la découverte de la Streptomycine. Par la suite, divers autres antituberculeux tels que l'Acide para-aminosalicylique (1944), l'Isoniazide (1952), l'Ethambutol (1957), la Rifampicine (1967), la Pyrazinamide (1980) et les fluoroquinolones (1982) ont été utilisés pour traiter cette infection. Par ailleurs, il a fallu attendre plus d'un demi-siècle pour mettre sur le marché un nouveau médicament antituberculeux, la Bedaquiline (2013). De plus, pour limiter l'apparition de résistance et réduire la durée du traitement, la thérapeutique antituberculeuse actuelle se fait en association de plusieurs antituberculeux. Toutefois, le défi de la lutte antituberculeuse ne se limite pas seulement à une course contre la résistance, mais il devra prendre en compte de nombreux autres facteurs comme les bacilles dormants (tuberculose latente), les interactions avec traitements du VIH et les effets indésirables de certains antituberculeux.

Aussi pour palier les inconvénients des antituberculeux actuels, les recherches se sont orientées vers l'optimisation des médicaments existant, la découverte de nouvelles

cibles biologiques, voire de nouvelles molécules. Les dites recherches ont permis de mettre au point de nouvelles classes chimiques antituberculeuses dont les plus prometteuses sont outre les diarylquinolines la Bedaquiline, les nitroimidazoles et les benzothiazinones.

Cette étude a mis en lumière d'une part les acquis de la thérapeutique antituberculeuse et d'autre part les limites des antituberculeux actuels. Ainsi, les antituberculeux du futur en cours de développement devront être capables de résoudre certaines difficultés rencontrées avec les médicaments actuels. Ceux-ci devront:

- Être actifs sur les mycobactéries poly-résistantes,
- Avoir un nouveau mécanisme d'action originale,
- Être capables de stériliser les sites où persistent les bacilles dormants,
- Permettre de réduire la durée des traitements,
- Être mieux toléré avec moins d'interactions avec les antirétroviraux.

Cependant une question demeure : à quand ce médicament antituberculeux « idéal » ou «miracle»?

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Organisation Mondiale de la Santé.** Rapport 2013 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Genève (Suisse). 2013. Accessible à : http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html [consulté le 07/11/2014].
2. **Organisation Mondiale de la Santé.** Tuberculose. Centre des médias. Aide mémoire n°104. Genève (France) : octobre 2013. Accessible à : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/> [Consulté le 09/11/2014].
3. **Kaufmann SHE.** Tuberculosis and AIDS – a devilish liaison. *Drug Discovery Today*. 2007, 12 (21–22): 891–93.
4. **Haute Autorité de la Santé.** Guide-Affections de longue durée. Tuberculose active. Saint-Denis (France) ; janvier 2007. Accessible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-029_tuberculose-guide_edite_sans_lap.pdf [Consulté le 10/11/2014].
5. **Garnier M and Delamare J.** Dictionnaire des termes de médecine Garnier-Delamare. 31^{ème} édition. Maloine. 2012, 1088 p.
6. **Mazza-Stalder J, Nicod L and Janssens JP.** La tuberculose extrapulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2012, 29 (4): 566-78.
7. **Sharma KS, Mohan A, Sharma A and Mitra DK.** Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005, 5(7): 415–30.

8. **Roberta A, Falkinham OJ, Lopes LM, Barretto RA, Felicio SJ, Sales MHL et al.** Occurrence of Non tuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection in an Endemic Area of Tuberculosis. *Plos / Neglected tropical diseases*. 2013, 7(7): e2340.
9. **Organisation Mondiale de la Santé.** Thèmes de santé: Tuberculose. Accessible à : <http://www.who.int/topics/tuberculosis/fr/> [consulté le 11/09/2014].
10. **Straus I.** La Tuberculose et son bacille. Paris: Rueff. 1895, 91p.
11. **Carbonelle B, Dailloux M, Lebrun L, Maugein J and Pernot C.** Cahier de formation biologie médicale. Mycobactéries et mycobactérioses. *Bioforma* N°29. 2003, 157p.
12. **Andréjak C, Lescure F-X, Schmit J-L and Jounieaux V.** Diagnostic et traitement des mycobactérioses atypiques d'expression respiratoire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011, (28): 1293–1309.
13. **Lobue PA, Enarson DA and Thoen CO.** Tuberculosis in humans and animals: an overview. *International Journal of tuberculosis and Lung disease*. 2010, 14(9): 1075-8.
14. **Huchon G.** Tuberculose. Science en marche. Paris (France) : Editions Scientifiques, Techniques et Médicale. 1994, 119 p.
15. **REMIC.** Référentiel en Microbiologie médicale. *Mycobacterium tuberculosis* et autres mycobactéries 4^{ème} édition. 2010, 245-54.
16. **Khutlang R, Krishnan S, Dendere R, Whitelaw A, Veropoulos K and Learmonth G.** 2010,

17. **Kubica GP.** *Mycobacterium Tuberculosis* Bacteria Using Acid-Fast Ziehl-Neelsen Stain; magnified 1000x. Public Health Image Library, Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta: 1979.
18. **Barben J, Berger C, Böttger EC et al.** Tuberculosis in Switzerland Guidance for healthcare professionals 2nd edition. Swiss Lung Association Federal Office of Public Health. 2014, 43p.
19. **Barben J, Berger C, Bodmer T et al.** Manuel de la Tuberculose 3^{ème} edition. Ligue pulmonaire Suisse/ Office Fédéral de la santé publique. 2012, 93p.
20. **Andréjak C.** Histoire naturelle de la tuberculose. DES de pneumologie. 2012, 82p.
21. **Streit E, Millet J and Rastogi N.** Non tuberculous Mycobacteria in Guadeloupe, Martinique, and French Guiana from 1994 to 2012. Tuberculosis Research and Treatment. 2013, 8 p.
22. **Brändli O.** La tuberculose : situation actuelle. Forum Med Suisse. 2013, 13 (25): 493-98.
23. **Ekaza E, N'Guessan RK, Kacou-N'Douba A et al.** Emergence in Western African Countries of MDR-TB, Focus on Cote d'Ivoire. Abidjan: Biomedical Research International. 2013, 35p.
24. **Organisation Mondiale de la Santé.** Tuberculosis country profiles. Genève(France). Janvier 2014. Accessible à : <http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html> [consulté le 10/11/2014].

25. **Organisation Mondiale de la Santé.** Stop tuberculose partnership. Plan mondial Halte à la tuberculose 2011-2015 : transformer la lutte vers l'élimination de la tuberculose. Tour d'horizon. Genève. 2010, Accessible à : http://www.stoptb.org/assets/documnts/global/plan/stopTB2011_overview_FR.pdf. [Consulté le 09/11/2014].
26. **Ottenhoff THM.** Que savons-nous et qu'ignorons-nous sur l'immunopathogénie de la tuberculose ? International Journal of tuberculosis and Lung disease. 2012, 16(11): 1424-32.
27. **Lechartier B, Mazza-Stalder J, Nicod LP and Janssens JP.** Infection latente à M. tuberculosis. Revue médicale suisse. 2011, 7: 2289-94.
28. **Milton B and Rosenblatt MD.** Pulmonary tuberculosis: evolution of modern therapy. Bulletin of the New York academy of medicine. 1973, 49(3): 164-96.
29. **Filleul L.** Tuberculose à Mayotte et à la Réunion. Tuberculose : histoire naturelle de la maladie. Bulletin de veille sanitaire/Cire Océan Indien. Saint-Denis-Paris (France) : Institut de Veille Sanitaire. 2012, 18: 2-9. Accessible à http://www.ars.oceanindien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Actualites/Tuberculose_mars2013/BVS_18_tuberculose_2012.pdf [Consulté le 09/11/2014].
30. **Google image.** Photo d'une kérato-conjonctivite accessible à http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=K%C3%A9ratoconjonctivite&lang=4 (consulté le 12/11/2014).
31. **Google image.** Un malade atteint de tuberculose pulmonaire accessible à http://www.lepoint.fr/editos-du-point/anne-jeanblanc/tuberculose-les-tests-sanguins-devraient-etre-interdits-21-07-2011-1354913_57.php. (consulté le 12/11/2014).

32. **Google image.** Radiographie pulmonaire au cours d'une tuberculose miliaire accessible à <http://www.fascicules.fr/image-medicale-radiographie-poumon-tuberculose-miliaire-tuberculeuse-124.html> (consulté le 12/11/2014).
33. **Google image.** Patiente ayant une tuberculose ganglionnaire accessible à <http://dryona.blogspot.com/> (consulté le 12/11/2014).
34. **Google image.** Patiente présentant une tuberculose ostéo-articulaire accessible à http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_infophp?term=tuberculose+ost%C3%A9oarticulaire&lang=4 (consulté le 12/11/2014)
35. **Google image.** Patiente présentant une tuberculose péritonéale accessible à <http://pictures.doccheck.com/fr/photo/5309-paracentese-avec-tuberculose-abdominale> (consulté le 12/11/2014).
36. **Google image.** Tuberculomes (tâches blanches) au cours d'une tuberculose neuroméningée accessible à <http://www.rmnsoci.info/document.php?id=894> (consulté le 12/11/2014).
37. **Google image.** Réalisation d'un test de sensibilité à la tuberculine accessible à http://fr.wikipedia.org/wiki/Test_Mantoux (consulté le 12/11/2014).
38. **Haute Autorité de Santé.** Service évaluation des actes professionnels. Test de détection de la production d'interféron γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses. 2006. 7p. Accessible à l'adresse : [ttp://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_detection_de_linterferon-gamma.pdf). Consulté le 10/11/2014].

39. **Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al.** An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of non tuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007, 175: 367-416.
40. **Durocher A, Pazart L, Dosquet P, Moquet MJ, Perez-Niddam K, Cordier H, et al.** Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. I.S.B.N. : 2-910653-72-2. Paris : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) ; 2000, 60p.
41. **Côté L and Turgeon J.** Comment lire de façon critique les articles de recherche qualitative en médecine. *Pédagogie Médicale*. 2002, 3: 81-90.
42. **Akers J, Aguiar-Ibáñez R, Sari A, Beynon S, Booth A, Burch J et al.** Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. ISBN 978-1-900640-47-3. University of York: Centre for Reviews and Dissemination. Chapitre 1, Core principles and methods for conducting a systematic review of health interventions. 2009, 108p.
43. **Dagenais P, Martin V and Renaud J.** Les normes de production des revues systématiques Guide méthodologique. ISSN 1915-3104 INESSS. Montréal, Québec : INESSS; 2013. 44p.
44. **De Souza MT, Da Silva MD and De Carvalho R.** Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*. 2010, 8 (1): 102-6.
45. **Gallon DP.** La tuberculose. 2011. Accessible à : <http://www.federation-quartiers-pessac.com/pessac/hopitaux/tuberculose.htm>. [Consulté le 27/01/2014].
46. **Green M.** Cod liver oil and tuberculosis. *British Medical Journal*. 2011, 343: d7505.

47. **Odell JA**. The history of surgery for pulmonary tuberculosis. *Thoracic surgery clinics*. 2012, 22 (3): 257-69.
48. **Woloshyn TA**. Patients rebuilt: Dr Auguste Rollier's heliotherapeutic portraits, c.1903–1944. *Medical humanities. British medical journal*. 2013, 39: 38–46.
49. **Grzybowski S, OC, MD, Allen EA**. Tuberculosis.2: History of the disease in Canada. *Canadian Médical association journal*. 1999, 160: 1025-8.
50. **Collazos J, Mayo J and Martinez E**. The chemotherapy of tuberculosis from the past to the future. *Respiratory Medicine*. 1995, 89: 463-69.
51. **Mitchison D and Davies G**. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. London (England): The Union. 2012, 16(6): 724–32.
52. **Tripathi RP, Tewari N, Dwivedi N and Tiwari VK**. Fighting tuberculosis: an old disease with new challenges. *Medicinal Research Reviews*. 2005, 25(1): 93-131.
53. **Google image** accessible à <http://www.france-pittoresque.com/spip.php?article865> (consulté le 12/11/2014).
54. **Google image** accessible <http://exhibits.hsl.virginia.edu/alav/tuberculosis/> (consulté le 12/11/2014).
55. **Google image** accessible à http://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Koch (consulté le 12/11/2014).

56. **Google image** accessible à <http://www.france-pittoresque.com/spip.php?article865> (consulté le 12/11/2014).
57. **Google image** accessible à <http://museumofhealthcare.ca/explore/exhibits/breath/albert-calmette-camille-guerin.html> (consulté le 12/11/2014).
58. **Google image** accessible à <http://www.lookandlearn.com/history-images/XM10082098/Sa-Waksman-Nobel> (consulté le 12/11/2014).
59. **Organisation Mondiale de la Santé**. Comité OMS d'experts de la tuberculose. Rapport n°9. Genève (Suisse) : Organisation Mondiale de la Santé; 1974. Accessible à : http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_552_fre.pdf [consulté le 30/10/2014].
60. **Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A and Worsley AJ**. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Protein Synthesis: Aminoglycoside antibiotics. John Wiley & Sons. First edition. 2012, 150-172
61. **Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A and Worsley AJ**. Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Cell-Wall Synthesis: Isoniazid. John Wiley & Sons. First edition. 2012, 28-336
62. **Ma Z, Ginsberg AM and Spigelman M**. Antimycobacterium agents. Global Alliance for Tuberculosis Drug Development. New York. 2007, 7: 699-730.

63. **Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A and Worsley AJ.** Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting Cell-Wall Synthesis: Cycloserine. John Wiley & Sons. First edition. 2012, 320-26.
64. **Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A and Worsley AJ.** Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting DNA : Rifamycin antibacterial agents. John Wiley & Sons. First edition. 2012, 64-82.
65. **Anderson RJ, Groundwater PW, Todd A and Worsley AJ.** Antibacterial Agents: Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications: Agents Targeting DNA: Quinolone antibacterial agents. John Wiley & Sons. First edition. 2012, 38-60.
66. **Ma Z, Lienhardt C, McIleron H, Nunn AJ and Wang X.** Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet*. 2010, 375: 2100-09.
67. **Kolyva AS and Karakousis PC.** Old and New TB Drugs: Mechanisms of Action and Resistance. In *Understanding Tuberculosis – New Approaches to Fighting Against Drug Resistance*. InTech. 2012, 209-32.
68. **Rabia J, Elizabeth MS, Gail EL, Robin MW, Van HPD and Thomas C. Victor.** Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Current Issues in Molecular Biology*. 2009, 8: 97–112.
69. **Programme National de la lutte contre la tuberculose.** Directive nationales de prise en charge thérapeutique de la tuberculose. 2011, 9p.

70. **Marriner GA, Nayyar A, Uh E, Wong SY, Mukherjee T, Via LE et al.** The Medicinal Chemistry of Tuberculosis Chemotherapy. *Topics in medicinal chemistry*. 2011, 7: 47–124.
71. **Villemagne B, Crauste C, Flipo M, Baulard A R, Déprez B and Willand N.** Tuberculosis: The drug development pipeline at a glance. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, 51: 1-16.
72. **Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE and Kinneary JF.** The Merck Index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. United States of America : Merck and Co ; n°12. 1996, 1741p.
73. **Bhowruth V, Dover LG and Besra GS.** Tuberculosis Chemotherapy: Recent Developments and Future Perspectives. *Progress in Medicinal Chemistry*. 2007, 45: 169p.
74. **Conseil de l'Europe.** Pharmacopée Européenne 4^{ème} édition. Strasbourg (France): Direction de la qualité du médicament. 2002, 2623 p.
75. **Alzari P, Gicquel B, Quintana-Murci L and Brosch R.** Mycobacterim Tuberculosis : agent de la Tuberculose. Document presse. Paris (France) : Institut Pasteur ; 2009. Accessible à : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/tuberculose> [consulté le 08/11/2014].
76. **Benoit C, Brihoum M.** Développement d'une stratégie d'inhibition de la 4'-Phosphopantéthéinyl transférase (PPTase) impliquée dans la synthèse d'acides mycoliques chez *Mycobacterium tuberculosis* [Projet de recherche]. Université Paul Sabatier. Toulouse (France). Accessible à : <http://www.m2p-egpr.ups-tlse.fr/ArchivesBibliotheque/2007Tuberculose.pdf> [Consulté le 08/11/2014]

77. **Cambau E.** Résistance aux antituberculeux. Centre National de Référence des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux ; 2009. Accessible à : <http://pitieosalpetriere.aphp.fr/centre-national-de-referance-des-mycobacteries-de-la-resistance-des-mycobacteries-aux-antituberculeux/> . [Consulté le 11/11/2014].
78. **Durand DV, Le Jeune C and Collectif.** Guide pratique des médicaments Dorosz. Maloine; 33^{ème} édition. 2014, 1908 p.
79. **Zhang Y, Post-Martens K and Denkin S.** New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy. *Drug Discovery Today*. 2006; 11(1/2): 21-7.
80. **Bryskier A.** Collectif Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques. Ellipses. 1999, 1216 p.
81. **Zhang Y and Yew W.** Mécanismes de la résistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis*. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009, 13(11): 1320–30.
82. **Nouvel LXM.** Recherche de marqueurs génétiques de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes aux antibiotiques en république centrafricaine. Thèse. Vétérinaire. 2005, 100p.
83. **Loïez-Durocher C, Vachée A and Lemaitre N.** Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: diagnostic methods. *Annales de Biologie Clinique*. 2000, 58(3): 291-7.
84. **Mainardi JL, Goldstein FW and Gutmann L.** Mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques. Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies infectieuses, 8-006-N-10. 1996: 8 p.

85. **Palomino JC and Martin A.** Drug Resistance Mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antibiotics*. 2014, 3: 317-40.
86. **Eldin AS, Mostafa NM and Mostafa SI.** Detection of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates as determined by gyrA/B gene mutation by using PCR technique. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012, 61: 349-53.
87. **Malik S, Willby M, Sikes D, Tsodikov OV and Posey JE.** New Insights into Fluoroquinolone Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Functional Genetic Analysis of gyrA and gyrB Mutations. *Plos one*. 2012, 7(6): 1-10.
88. **Bocanegra-García V, García A, Palma-Nicolás JP, Palos I and Rivera G.** Drug Development – A Case Study Based Insight into Modern Strategies : Antitubercular Drugs Development: Recent Advances in Selected Therapeutic Targets and Rational Drug Design. 2011, 207-42. Accessible à : <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/24634.pdf> [Consulté le 11/11/2014].
89. **Stop tuberculosis partnership.** Drug pipeline: Rifapentine for DS-TB Rifamycin. Genève (Suisse): Stop tuberculosis partnership; 2014. Accessible à : <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>
90. **Lessen E.** Tuberculosis Drug Development Hobbles Forward. TB Treatment. pipeline report 2014. Accessible à : <http://www.pipelinereport.org/2014/tb-treatment>.
91. **Didilescu C, Craiova UM.** Present and future in the use of anti-tubercular drugs. *Pneumologia*. 2011, 60(4): 198-201.

92. **Spigelman MK.** New Tuberculosis Therapeutics: A Growing Pipeline. *The Journal of Infectious Diseases.* 2007, 196: S28–34.
93. **Janssen S, Jayachandran R, Khathi L, Zinsstag J, Grobusch MP, Pieters J .** Exploring prospects of novel drugs for tuberculosis. *Drug Design, Development and Therapy.* 2012, 6: 217-24.
94. **Shi R and Sugawara I.** A New Hope in TB Treatment: The Development of the Newest Drugs. *Understanding Tuberculosis – New Approaches to Fighting Against Drug Resistance.* In *Tech Open.* 2012. Accessible à l'adresse <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/28834.pdf>.
95. **Shaw KJ, Barbachyn MR.** The oxazolidinones: past, present, and future. *Annals of the New York academy of science.* New York Academy of Sciences. 2011, 1241: 48-70.
96. **Laloo UG, Ambaram A.** New antituberculous drugs in development. *Current HIV/AIDS Reports.* 2010, 7(3): 143-51.
97. **Marigot-Outtandy D, Perronne C.** Les nouveaux antituberculeux. *Réanimation.* 2009, 18: 334-42.
98. **Stop tuberculosis partnership.** Drug pipeline: AZD 5847 Oxazolidinone. Genève (Suisse) : 2012. Accessible à : <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> [Consulté le 01/04/2014].
99. **Grosset J, Nuermberger E, Yoshimatsu T, Tyagi S, Williams K, Lounis N et al.** La moxifloxacin permet de raccourcir le traitement de la tuberculose murine. *Revue des maladies respiratoires.* 2004, 22 (1): 104p.

100. **Dos Santos JL, Dutra LA, De Melo TRF and Chin CM.** New Antitubercular Drugs Designed by Molecular Modification. Paulo (brazil). Accessible à : <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/28838.pdf> [Consulté le 06/06/14]
101. **Tae SS and Kyung-Wook J.** Medical Treatment of Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis. Infection and chemotherapy. The Korean Society of Infectious Diseases/Korean Society for Chemotherapy. 2013, 45(4): 367-74.
102. **Dey T, Brigden G, Cox H, Shubber Z, Cooke G and Ford N .** Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012, 68 (2): 284-93.
103. **Sloan DJ, Davies GR and Khoo SH.** Recent advances in tuberculosis: New drugs and treatment regimens. Current Respiratory Medicine. Reviews. 2013, 9(3): 200–10.
104. **Leibert E and Rom WN.** New drugs and regimens for treatment of Tuberculosis. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2010, 8(7): 801–13.
105. **Stop tuberculosis partnership.** Drug pipeline: Quinolone DC-159aFluoroquinolone. Genève: Stop tuberculosis partnership. 2012, Accessible à : <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> [Consulté le 24/04/2014].
106. **Sekiguchi JI, Disratthakit A, Maeda S and Doi N.** Characteristic resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to DC159-a, a New Respiratory Quinolone. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. United state: American Society for Microbiology. 2011, 55(9): 3958-60.

107. **Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M et al.** New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Needs, Challenges, Promise, and Prospects for the Future. *Journal of Infectious Diseases Advance*. 2012, S1-S9.
108. **Wingfield C.** The tuberculosis treatment pipeline. *HIV treatment bulletin*, 2011. Accessible à l'adresse : <http://i-base.info/htb/15213>.
109. **Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L et al.** The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. 2009, 360 (23): 2397-2405
110. **Allain P.** Antituberculeux : Bédaquiline, bedaquiline, Sirturo aux USA, un nouvel antituberculeux. *Pharmacorama connaissance des médicaments*. 2010. Accessible à : www.pharmacorama.com [Consulté le 10/11/2014].
111. **Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH et al.** A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature*. United States of America: Macmillan Magazines. 2000, 405: 962-66.
112. **Stop tuberculosis partnership.** Drug pipeline: PA-824Nitroimidazol-oxazine. Genève (Suisse): Stop tuberculosis partnership; 2013. Accessible à : <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> [Consulté le 20/03/2014].
113. **Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, Philips PPJ, Cole ST, Abubakar I et al.** New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014, 14: 327-40.

114. **Stop tuberculosis partnership.** Drug pipeline: Q203 novel antitubercular agent. Genève (Suisse): Stop tuberculosis partnership. 2014. Accessible à : <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> [Consulté le 24/03/2014].
115. **Kevin P, Pablo B, Jichan J, Sunhee K, Seijin P, Sujin A, Jan J et al.** Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature medicine*. 2013, 19: 1157-60.
116. **Stop tuberculosis partnership.** Drug pipeline: SQ609 Dipiperidine. Genève (Suisse) : Stop tuberculosis partnership, 2012. Accessible à : <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> [Consulté le 24/03/2014].
117. **Bogatcheva E, Hanrahan C, Nikonenko B, De los Santos G, Reddy V, Chen P, Barbosa F et al.** Identification of SQ609 as a lead compound from a library of dipiperidines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2011, 21(18): 5353–57.
118. **Makarov V, Lechartier B, Zhang M, Neres J, AM Van der Sar, Raadsen SA et al.** Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones. *EMBO Molecular Medicine*. 2014, 6: 372–83.
119. **Stop tuberculosis partnership.** Drug pipeline: CPZEN-45Caprazene nucleoside. Genève (Suisse) : Stop tuberculosis partnership ; 2014. Accessible à : <http://www.newtbdugs.org/pipeline.php> [Consulté le 24/03/2014].
120. **Adhvaryu M and Vakharia B.** Drug-resistant tuberculosis: emerging treatment Options. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2011, 3: 51–67.

121. **Vezeris N.** Les nouveaux antituberculeux (1) : nouvelles utilisations de molécules existantes. *Journal des Anti-infectieux*. 2013, 15: 95-101.
122. **Gutierrez-Lugo MT and Bewley CA.** Natural Products, Small Molecules, and Genetics in Tuberculosis Drug Development. *Journal of Medicinal Chemistry*. United States: the American Chemical Society. 2008, 51 (9): 2606–2612.
123. **Shi R and Sugawara I.** Development of New Anti-tuberculosis Drug Candidates. *The tohoku journal of experimental medicine*. 2010, 221: 97-106.
124. **Kumar A, Majid M, Kunisch R, Rani PS, Qureshi IA, and Lewin A.** *Mycobacterium tuberculosis* DosR Regulon GeneRv0079 Encodes a Putative, 'Dormancy Associated Translation Inhibitor (DATIN)'. *PLoS ONE*. India : Institute of Microbial Technology. 2012, 7(6): 1-7.
125. **Scherr N, Honnappa S, Kunz G, Mueller P, Jayachandran R, Winkler F et al.** Structural basis for the specific inhibition of protein kinase G, a virulence factor of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104 (29): 12151–6.
126. **Ballell L, Field RA, Duncan K and Young RJ.** New Small-Molecule Synthetic Antimycobacterials. *Antimicrobiol Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology. 2005, 49(6): 2153-69.
127. **Truffot-Pernot C and Vezeris N.** Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011, 28: 1034-47.

128. **Ninet B, Roux-Lombard P, Schrenzel J and Janssens J-P.** Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011, 28: 823-33.
129. **Albert H, Heydenrych A, Brookes R, Mole RJ, Harley B, Subotsky E et al.** Performance of a rapid phage-based test, FASTPlaqueTB™, to diagnose pulmonary tuberculosis from sputum specimens in South Africa. *International Journal of Tuberculosis Lung Disease*. 2002, 6(6): 529-37.
130. **Brosch R, Marmiesse M and Cole ST.** La génomique et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives dans la lutte contre la tuberculose. *Médecine et maladies infectieuses*. 2003, 33: 141s–146s.
131. **Sougakoff W.** Nouvelles cibles bactériennes pour les mycobactéries. *Antibiotiques*. Elsevier Masson. 2009, 11: 164-70.
132. **Vezeris N .** Les nouveaux antituberculeux (2) : nouvelles molécules. *Journal des Anti-infectieux*. Elsevier Masson. 2013, 15: 133-40.
133. **Van den Boogaard J, Kibiki GS, Kisanga ER, Boeree MJ, and Aarnoutse RE.** New Drugs against Tuberculosis: Problems, Progress, and Evaluation of Agents in Clinical Development. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. American Society for Microbiology. 2009, 3(53): 849-62.
134. **Ramón-García S, Vilchère C, Lim LE, Ng Carol, Jacobs Jr RW and Thompson CJ.** Measurements of the in vitro anti-mycobacterial activity of ivermectin are method-dependent. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014. 69 (6): 1723-1724.

135. **Christophe T, Jackson M, Jeon HK, Fenistein D, ContrerasDM, Kim J, Genovesio A.** High Content Screening Identifies DecaprenylPhosphoribose 2'Epimerase as a Target for Intracellular Antimycobacterial Inhibitors. *PLoS Pathogens*, 2009, 5(10): e1000645.
136. **Campbell-Verduyn LS, Bowes EG, Li H, Vallée AM, Vogels CM et al.** Heterocyclic Aminoboron Compounds as Antituberculosis Agents. *Heteroatom Chemistry*. 2014, 25(2): 100–6.
137. **Brown JR, North EJ, Hurdle JG, Morisseau C, Scarborough JS, Sun D et al.** The Structure Activity Relationship of Urea Derivatives as AntiTuberculosis Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011, 19(18): 5585–95.
138. **Shirude P S, Shandil R, Sadler C, Naik M, Hosagrahara V, Hameed S et al.** Azaindoles: Noncovalent DprE1 Inhibitors from Scaffold Morphing Efforts, Kill *Mycobacterium tuberculosis* and Are Efficacious in Vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, 56: 9701–8.
139. **Lee RE, Hurdle JG, Liu J, Bruhn DF, Matt T, Scherman MS et al.** Spectinamides: a new class of semisynthetic antituberculosis agents that overcome native drug efflux. *Nature Medicine*. 2014, 20: 152–58.
140. **Pavan FR , Poelhsitz GV, Do Nascimento FB, Sergio R.A. et al.** Ruthenium (II) phosphine/picolinate complexes as antimycobacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, 45: 598–601.
141. **Pavan1 FR, Poelhsitz GV, Da Cunha LVP, Barbosa MIF et al.** InVitro and InVivo Activities of Ruthenium (II), Phosphine/Diimine/Picolinate Complexes (SCAR) against *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS ONE*. 2013, 8(5): e64242.

142. **Guzman JD, Montes-Rincón X and Ribón W.** Research and Development of New Drugs Against Tuberculosis. *Tuberculosis - Current Issues in Diagnosis and Management*. 2013, 16: 331-58.
143. **Kondreddi RR, Jiricek J, Srinivasa PS, Lakshminarayana SB, Camacho LR et al.** Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indole-2-carboxamides: A Promising Class of Antituberculosis Agents. *J. Med. Chem.*, 2013, 56 (21): 8849–59.
144. **Lun S, Guo H, Onajole OK, Pieroni M, Gunosewoyo H, Chen G et al.** Indoleamides are active against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature Communications*. 2013, 40: 2907.

RESUME

La tuberculose est une infection humaine cosmopolite à transmission pulmonaire causée par *Mycobacterium tuberculosis*. Elle représente la seconde cause de mortalité après le VIH-SIDA. La prise en charge thérapeutique de cette maladie par les antituberculeux est confrontée à plusieurs obstacles tels que l'observance thérapeutique, la durée du traitement, les effets indésirables des antituberculeux et la gestion de la tuberculose latente à bacilles dormants. A cela il faut ajouter la Co-infection tuberculose-VIH/SIDA et de la tuberculose poly-résistante, à l'origine des difficultés liées aux traitements antituberculeux. C'est pourquoi, nous nous sommes assigné comme objectif de faire un état des lieux des antituberculeux afin de mieux appréhender les solutions thérapeutiques à venir.

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature en rapport avec les antituberculeux, en se servant d'ouvrages consacrés aux antituberculeux et à la tuberculose, à savoir des manuels, des journaux spécialisés, des articles de « review ». Notre recherche s'est faite d'une part, au moyen de livres de thérapeutiques disponibles au département de chimie thérapeutique et d'autre part, par le biais de l'accès internet en interrogeant des moteurs de recherches, des bases de données, des plateformes de ressources, au moyen des mots clés qui composent l'intitulé de notre sujet.

Cette étude a permis d'établir qu'avant la découverte des antituberculeux, de nombreux traitements non médicamenteux « douteux » ont été proposés pour traiter la tuberculose. Certains proposaient des prières, des incantations (pouvoir de guérisons des rois), ou un simple repos associé à un régime alimentaire équilibré. D'autres proposaient des méthodes moins douces, telles que l'injection d'air dans les poumons, des traitements chirurgicaux à l'instar de la thoracoplastie. Divers composés tels que les sels d'or, l'huile de foie de morue ou encore des cures en sanatorium ont également été testés. La découverte de la Streptomycine dans les années 1940, marque le début de la thérapie antituberculeuse actuelle. En effet, la recherche de traitements alternatifs à la Streptomycine confrontée à des phénomènes résistances, a conduit à l'introduction en thérapeutique de plusieurs autres antituberculeux à savoir l'acide para-aminosalicylique (1944), l'Isoniazide (1952), l'Ethambutol (1957), la Rifampicine (1967), la Pyrazinamide (1980) et les fluoroquinolones (1982).

Après 50 ans sans nouvelle découverte, un nouveau médicament antituberculeux, la Bedaquiline a été approuvé en 2013. Par ailleurs, pour réduire la durée du traitement et limiter l'apparition de résistances ; l'association de ses antituberculeux a été proposée, ainsi la thérapie antituberculeuse a évolué de la monothérapie à la quadrithérapie aujourd'hui. En outre, pour faire face à l'émergence des souches poly-résistantes et pallier les inconvénients des antituberculeux actuels, les recherches se sont orientées vers de nouvelles cibles biologiques qui ont permis de mettre au point de nouvelles classes chimiques antituberculeuses dont les plus prometteuses sont les diarylquinolines, les nitroimidazoles et les benzothiazinones.

Le traitement de la tuberculose pose de nouveaux défis thérapeutiques avec l'apparition de la Co-infection tuberculose-VIH/SIDA et l'émergence de mycobactéries multi-résistantes voire ultra-résistantes. Pour relever ces défis, les antituberculeux du futur devront être actifs sur les bacilles résistants et dormants, tout en réduisant la durée du traitement. L'antituberculeux idéal devra également avoir avec un nouveau mécanisme d'action, être bien toléré, sans interaction avec les antirétroviraux.

Mots Clés : Antituberculeux, Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*.