

Tuberculose, le retour ?

Claude Monneret

Le 24 mars dernier s'est déroulée la journée mondiale de lutte contre la tuberculose* sous l'égide de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Cette journée est consacrée aux trois millions de personnes atteintes de tuberculose « oubliées » par les systèmes de santé. En particulier, près d'un million d'enfants de moins de quinze ans développent la maladie chaque année dans le monde, selon une étude récente parue dans la revue médicale *The Lancet* [1]. Ce constat complète celui établi en 2012 par l'OMS qui écrivait : « *La tuberculose de l'enfant reste négligée, bien que les remèdes existent.* »

La tuberculose, due au bacille de Koch ou *Mycobacterium tuberculosis*, est une maladie très ancienne dont les premières traces furent mises en évidence sur des momies égyptiennes, comme chez cette femme de la haute société, morte il y a 2 600 ans [2]. Selon la paléomicrobiologie, on sait également que la tuberculose aurait existé sur le continent américain avant l'arrivée des colons puisque le bacille a été découvert chez une momie péruvienne datant de la civilisation précolombienne, soit de plus de mille ans [3].

Au fil des siècles, plusieurs épidémies auront lieu, notamment en Europe et en Amérique du Nord, et le déclin progressif de la maladie dans les pays industrialisés ne surviendra qu'à la moitié du XX^e siècle. À cette période, elle est encore omniprésente dans certains milieux car, indépendamment de son caractère très contagieux, elle est liée à la pauvreté et au manque d'hygiène. Surnommée « peste blanche », ou « white plague » en anglais, elle reste un fléau international et est toujours synonyme de rejet social.

Bien que redoutable, contrairement au cancer considéré comme l'empereur de toutes les maladies [4], la tuberculose a longtemps été associée à une forme de romantisme, car elle ne produisait pas de lésions répulsives mais embellissait plutôt le malade : minceur, teint vif, regard aguicheur car brûlant... Elle était presque estimée comme inévitable pour les gens d'esprit, garante de ce mal-être qui sous-tend toute création littéraire. Ce fut le cas de Lord Byron, source d'inspiration pour les sœurs Brontë, mais aussi de Dostoïevski et de Frédéric Chopin. Elle fut même magnifiée dans *La Montagne magique* de Thomas Mann.

La tuberculose sera finalement l'une des premières maladies infectieuses à être traitée de manière rationnelle. L'âge d'or de la découverte d'agents antituberculeux a non seulement abouti à une variété de nouveaux médicaments, mais a aussi donné naissance à la polychimiothérapie. La découverte de la streptomycine en 1944 par Selman Waksman et Albert Schatz a été une révolution dans ce domaine où, hormis la prévention et les sanatoriums, n'existait jusqu'ici aucune parade [5].

Très vite, les premières résistances à la streptomycine sont apparues, jugulées par son association avec, soit l'acide para-aminosalicylique (PAS) découvert en 1948, soit avec l'isoniazide découvert en 1952. Afin de répondre aux problèmes de résistance, sont par la suite arrivés en clinique,

le pyrazinamide (1954), la kanamycine (1957-8), l'éthionamide (1961), la rifampicine (1963), la capréomycine (1963), l'amikacine (1972), l'ofloxacine (1980) et enfin la lévofloxacine (1992). L'éradication de la maladie semblait alors chose faite jusqu'à ce qu'en 2006, on voit apparaître les premières notifications de tuberculose ultrarésistante – une forme de résistance aux médicaments encore plus grave que la tuberculose multirésistante.

Selon le rapport de l'OMS [6], la tuberculose multirésistante est définie comme une résistance à l'isoniazide et à la rifampicine, assortie ou non d'une résistance à d'autres médicaments de première intention. La tuberculose ultrarésistante est pour sa part définie comme la résistance, au moins à l'isoniazide et la rifampicine, à n'importe quelle fluoroquinolone et à l'un des trois médicaments injectables de deuxième intention (amikacine, capréomycine et kanamycine). Une personne sur trois dans le monde est infectée par des germes de tuberculose dormants. La maladie se développe seulement lorsque les bactéries deviennent actives, à la faveur de tout ce qui peut réduire l'immunité de l'individu porteur – comme le VIH, la vieillesse ou certaines conditions médicales –, d'où la recrudescence actuelle.

Selon une méta-analyse réalisée en 2012 [7], 8,8 millions de personnes ont été frappées par la tuberculose et 1,4 million sont décédées des suites de la maladie, ce qui en fait la seconde cause de décès par un agent infectieux au monde. Plus de 95 % de ces décès sont enregistrés dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, notamment la Russie, l'Europe de l'Est et l'Asie centrale, poussant le monde industrialisé à croire qu'il est à l'abri et sonnait ainsi le glas du développement de nouveaux traitements. En fait, aucun pays n'a totalement éradiqué la maladie et selon les statistiques de l'OMS, la plupart des nouveaux cas (49 %) se situent dans les zones peuplées d'Asie (Bangladesh, Pakistan, Inde, Chine et Indonésie), mais on observe aussi une augmentation des cas rapportés en Europe de l'Est, notamment en Russie. En 2014, la tuberculose tue encore sept personnes par heure.

Devant l'inertie de l'industrie pharmaceutique – et ce n'est pas la récente fermeture du centre indien sur les maladies infectieuses d'AstraZeneca qui le démentira –, dans la foulée du 7^e Programme Cadre de Recherche et Développement européen (FP7) initié début 2011, des scientifiques ont créé la fondation iM4TB (pour « Innovative Medicines for Tuberculosis » [8]) sous l'égide de l'École polytechnique fédérale de Lausanne, ou EPFL. Celle-ci s'est donné pour but : « plus de recherches pour lutter contre la tuberculose multirésistante ».

Confronté à la frilosité des industriels du médicament face au manque de profit, une nouvelle étape a été franchie récemment : la création d'une autre fondation en mars 2014, sous l'égide de l'EPFL et de l'Institut Bach de Moscou, afin de développer un nouvel antibiotique portant le nom de code

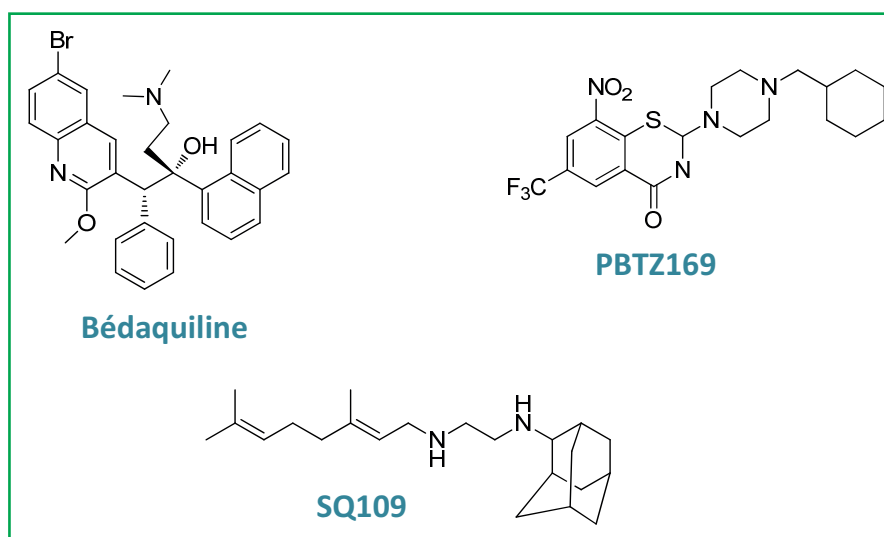
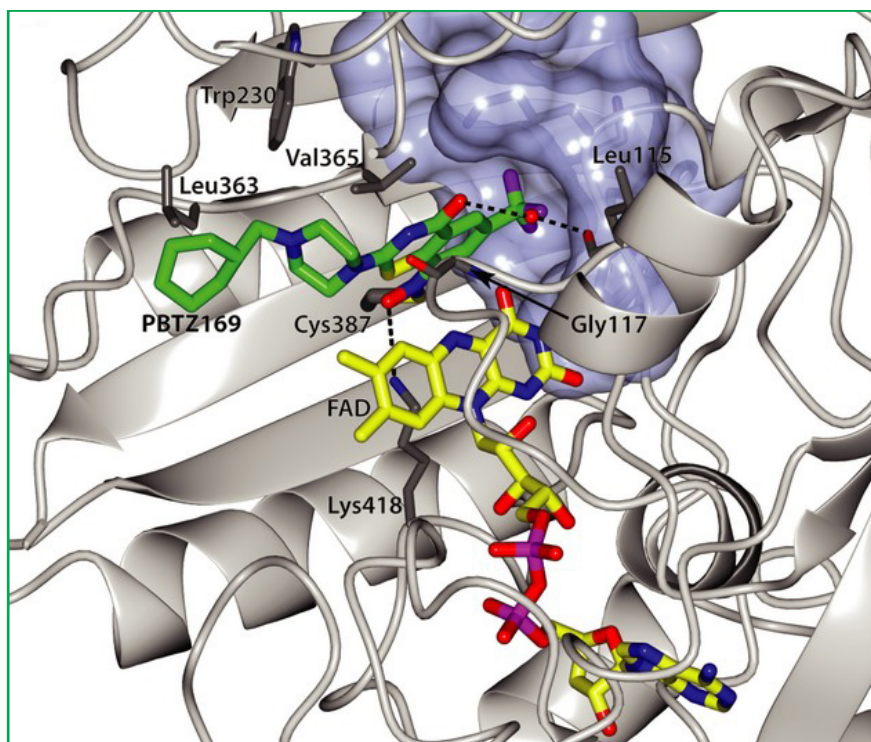


Figure 1.

Figure 2 - Structure cristalline du complexe PBTZ169 et *Mycobacterium tuberculosis*. © 2014, Makarov *et al.*, *EMBO Mol. Med.* ([9]).

PBTZ169 (voir *figure 1* et 2) [9]. Les chercheurs ont pu démontrer que celui-ci est extrêmement efficace en trithérapie, c'est-à-dire en combinaison avec un traitement standard, la pyrazinamide, ainsi qu'avec un médicament plus récent, la bédaquiline (*figure 1*), que l'Union européenne et la FDA américaine ont déjà approuvé pour les cas de multirésistance aux antibiotiques [10]. Parmi les autres candidats au développement, figure le SQ109 (*figure 1*) [11], dont la caractéristique est d'agir simultanément sur plusieurs cibles du

Mycobacterium tuberculosis, augmentant ainsi les chances de succès. Bien toléré durant les essais de phases I et II et efficace sur des souches sensibles et résistantes, il devrait bientôt arriver en clinique.

Il existe parallèlement un réseau du nom de TB-VAC pour la recherche de nouveaux vaccins ainsi qu'un « Réseau Tuberculose » qui regroupe une dizaine d'instituts du Réseau international des Instituts Pasteur, qui participent activement aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose dans différents pays.

Alors, l'éradication pour demain ?

Note et références

- * Journée internationale organisée tous les 24 mars qui a pour but de sensibiliser à l'épidémie mondiale de tuberculose et aux efforts entrepris pour éliminer cette maladie (www.who.int/campaigns/tb-day/2014/fr).
- [1] Jenkins H.E. *et al.*, Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates, *The Lancet*, 24 mars 2014 (www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2814%2960195-1/fulltext).
 - [2] Donoghue H.D. *et al.*, Tuberculosis in Dr Granville's mummy: a molecular re-examination of the earliest known Egyptian mummy to be scientifically examined and given a medical diagnosis, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2010, 277, p. 51 (<http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/early/2009/09/29/rspb.2009.1484.full>).
 - [3] Salo W. *et al.*, Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994, 91, p. 2091.
 - [4] Mukherjee S., L'empereur de toutes les maladies : une biographie du cancer, Flammarion, 2014.
 - [5] Schatz A., Waksman S.A., Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, 57, p. 244.
 - [6] www.who.int/tb/challenges/mdr/fr
 - [7] Ahuja S.D. *et al.*, Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: An individual patient data meta-analysis of 9,153 patients, *Plos One*, 28 août 2012 (www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001300).
 - [8] <http://im4tb.org>
 - [9] Makarov V. *et al.*, Towards a new combination therapy for tuberculosis with next generation benzothiazinones, *EMBO Mol. Med.*, 2014, 6, p. 372.
 - [10] de Jonge M.R. *et al.*, A computational model of the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* ATPase by a new drug candidate R207910, *Proteins*, 2007, 67, p. 971.
 - [11] Sacksteder K.A. *et al.*, Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action, *Future Microbiol.*, 2012, 7, p. 823.



Claude Monneret

est directeur de recherche émérite au CNRS* et membre de l'Académie nationale de pharmacie.

* Institut Curie, 26 rue d'Ulm, F-75248 Paris Cedex 05.
Courriel : claudio.monneret@curie.fr