



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 13 juillet 2023 à POITIERS
par **Mademoiselle PICARD Clotilde**

Opportunités et défis dans la lutte contre l'antibiorésistance: exemple du Delyba dans le parcours thérapeutique de la tuberculose multirésistante

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des universités, Toxicologie

Membres : Madame THEVENOT Sarah, Maîtres de conférences des universités praticiens hospitaliers, hygiène, hydrologie et environnement
Monsieur SERGHERAERT Eric, Professeur des universités, Université de Lille 2, Co-responsable du Master 2 AREIPS (Affaires Réglementaires Européennes et Internationales des Produits de Santé)

Directeurs de thèse : Mme THEVENOT Sarah
M SERGHERAERT Eric

Sommaire

Liste des Enseignants 2023 – Poitiers	5
Remerciements	7
Abbréviations	8
Liste des figures	10
Introduction	11
Partie 1 :L'Antibiorésistance	12
I. Les antibiotiques et l'antibiorésistance	13
a) Définition.....	13
b) Les causes de l'émergence de résistance :	13
c) Impact sur la santé mondiale.....	16
II. Les mécanismes de la résistance	18
a) Résistance innée.....	20
b) Résistance acquise.....	21
c) Résistance croisée	21
III. Stratégies de lutte contre la résistance aux antibiotiques.....	23
a) Utilisation rationnelle des antibiotiques	23
b) Amélioration du contrôle des infections	24
c) Développement de nouveaux antibiotiques	25
d) Thérapies alternatives	25
Partie 2 :La tuberculose.....	27

I.	Historique - Epidémiologie :.....	27
a)	Quelques chiffres.....	27
b)	Épidémiologie.....	29
c)	Le bacille tuberculeux.....	32
II.	Symptômes – Diagnostic :.....	33
a)	Symptomatologie - physiopathologie.....	33
b)	Bilan de base.....	35
III.	Traitement.....	36
a)	La vaccination.....	36
b)	Les antibiotiques.....	38
IV.	La tuberculose multi-résistante :.....	41
a)	Définitions – Etats des lieux.....	41
b)	Le traitement « classique ».....	42
c)	Le Delyba™.....	43
d)	Sirturo.....	47
Partie 3: Comment faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique : exemple du Delyba – Otsuka Novel Products GmbH.....		49
I.	La désignation orpheline :.....	50
a)	Définition.....	50
b)	Parcours réglementaire.....	51
II.	L'AMM conditionnelle:.....	52
a)	Définition.....	52
b)	Parcours réglementaire.....	53

III.	L'usage compassionnel:.....	54
a)	Définition.....	54
b)	Compassionate Use Program.....	55
IV.	Les partenariats public-privé:.....	58
	Conclusion.....	60
	Resume.....	62
	SERMENT DE GALIEN.....	64

Liste des Enseignants 2023 – Poitiers



Faculté de Médecine et Pharmacie
de Poitiers

LISTE DES ENSEIGNANTS Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

6 rue de la Milétrie- Bâtiment D1 TSA 51115- 86073 POITIERS Cedex 9 | FRANCE | T : 33 05 49 45 43 43 | Fax : 33 (0)5 49 45 43 05

www.medphar.univ-poitiers.fr

À ma famille, à mes amis
Aux Amstellodamois,
A la promotion AREIPS 2015-2016,
Qui m'a fait vivre une année mémorable.

Remerciements

Je tiens à adresser en premier lieu mes remerciements à ma famille et à mes amis pour leur soutien.

J'adresse un merci particulier à l'ensemble des collaborateurs d'Otsuka Novel Products GmbH de m'avoir donné l'opportunité de m'impliquer dans la lutte contre la tuberculose, de publier et d'écrire cette thèse.

J'ai une pensée pour tous mes collaborateurs, à l'ANSM, Alispharm, Sanofi et Corning, pour leur soutien et aide précieuse, pour m'avoir formée.

Je remercie également les enseignants de la Faculté de Poitiers ainsi que celle de Lille 2 pour leur sympathie et leurs soutient.

Je remercie naturellement les membres du jury, pour leur réactivité et conseils avisés, et tout particulièrement mon Directeur de thèse.

Enfin, je tiens à remercier tous ceux qui, de près ou de loin m'ont permis de contribuer à la réalisation de ce travail.

Abbréviations

ADN: acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASMR: Amélioration du Service Médical rendu

ATP : Adénosine 5'-triphosphate

ATU: Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCG: Vaccin billié de Calmette et Guérin

CE : Commission européenne

CNR : Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux

COMP : Comité des médicaments orphelins

DOT : Directly Observed Treatment

ECBC: Examen cyto bactériologique des crachats

ECG: Electrocardiogramme

EMA: Agence Européenne du Médicament

GDF: Global Drug Facility

GPORT: Global Protocol Review Team

IDR: Intradermoréaction

IGRA: Test de détection de l'interféron gamma

MDR TB: Tuberculose multi résistante

MSF: Médecins Sans Frontières

OCDE: Organisation de coopération et de développement économiques

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Réaction en chaîne par polymérase

PIH : Partners in Health

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquise

TFO: traitement antituberculeux de fond

UE : Union Européenne

UV: Ultraviolet

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

XDR TB: Tuberculose ultra résistante

Liste des figures

Figure 1– Découverte des antibiotiques et apparition de résistances.....	14
Figure 2 - Les causes de la résistance	16
Figure 3 – Voie d'acquisition de résistances aux antibiotiques.....	19
Figure 4 – Mécanismes de résistance aux antimicrobiens	20
Figure 5 – Transmission de la tuberculose	30
Figure 6 - Incidence estimée de tuberculose en 2021, pour les pays avec a minima 100 000 cas (OMS):.....	31
Figure 7 – Carte circulaire du chromosome de M. tuberculosis H37Rv.....	32
Figure 8 – Radiographie et tomodensitométrie du thorax	35
Figure 9 – Cascade des antituberculeux	38
Figure 10 – Traitements de la tuberculose et sites d'action	40
Figure 11 – Schéma des études cliniques 204, 208 et 116	44
Figure 12 – Schéma de l'étude clinique 204	44
Figure 13 – Schéma de l'étude clinique 213	45

Introduction

Il existe aujourd'hui plus de 10 000 antibiotiques, mais une centaine seulement sont utilisés chez l'Homme. La France en est un des plus grands consommateurs. Malgré une baisse continue depuis 10 ans de la consommation d'antibiotiques en ville, les Français sont en effet les quatrièmes plus gros consommateurs d'antibiotiques de l'Espace économique européen avec une dose quotidienne définie (DDD) de 21,5 pour 1 000 habitants en 2021, derrière la Roumanie (25,7), la Bulgarie (24,4) et la Grèce (23,5)^[1]. Ce niveau de consommation est bien supérieur à la moyenne européenne (16,4) et deux fois plus élevé qu'aux Pays-Bas où la dose quotidienne définie s'établit à 8,3 pour 1000 habitants.

« Les antibiotiques, c'est pas automatique ». Ce slogan, est la campagne lancée par l'Assurance Maladie, afin de sensibiliser les français au bon usage des antibiotiques. L'arrivée des antibiotiques est la grande révolution médicale du XX^e siècle, capables de soigner les grandes pathologies. Seulement l'usage excessif et non approprié de ces « remèdes miracles » a montré ses limites.

Aujourd'hui fléau mondial, l'antibiorésistance est au cœur des préoccupations des pouvoirs publics et de l'OMS. Les pathologies que l'on pensait éradiquées grâce à l'action des antibiotiques, telles que la tuberculose, sont en pleine expansion, les bactéries ayant développées des mécanismes de résistances.

Après avoir envisagé la notion d'antibiorésistance (partie 1), nous détaillerons l'épidémiologie et les traitements de la tuberculose (partie 2) avant d'envisager comment faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique avec le cas du Deltaba (partie 3).

¹ [ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA. 2021](#)

Partie 1 :L'Antibiorésistance

La résistance aux antibiotiques est aujourd'hui une réelle menace de santé publique, qui atteint dans le monde entier, un niveau dangereusement élevé. En Mai 2015, un plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens a été approuvé par l'Organisation mondiale de la Santé.^[2]

Les antibiotiques sont la classe de médicament la plus vendue dans le monde.

Après avoir défini la notion d'antibiorésistance, ses causes et son impact (partie I), nous présenterons les mécanismes de résistance (partie II) puis détaillerons les possibles stratégies de lutte contre l'antibiorésistance (partie III).

² [OMS. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens](#)

I. Les antibiotiques et l'antibiorésistance

a) Définition

Un antibiotique (« contre la vie »), est une substance naturelle, semi-synthétique ou synthétique, ayant la capacité de tuer les bactéries (effet bactéricide) ou d'inhiber leur multiplication (effet bactériostatique). Les antibiotiques sont utilisés pour traiter des infections bactériennes.

Le premier antibiotique, la pénicilline, a été découvert en 1928 par Alexander Fleming, par hasard, chez le champignon *Penicillium notatum*.^[3] En effet, les antibiotiques naturels sont produits par des bactéries ou des mycètes, alors que les antibiotiques synthétiques sont des analogues ou des dérivés d'antibiotiques naturels. Ils sont utilisés pour combattre les infections bactériennes et doivent être choisis en fonction de la bactérie à combattre.

L'antibiorésistance, définie par l'inefficacité du traitement antibiotique sur l'infection bactérienne ciblée, un phénomène naturel, est la capacité pour un micro-organisme, une bactérie d'évoluer et de résister aux effets des antibiotiques.^[4]

b) Les causes de l'émergence de résistance :

Les antibiotiques, avancée majeure du XX^e s en terme de santé publique, et associé à une nette amélioration des conditions de vie et d'hygiène, ont permis de diminuer la mortalité associée aux maladies infectieuses et

³ [Universalis. Penicilline.](#)

⁴ [OMS. Semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques . 2022](#)

d'éradiquer des pays riches de nombreuses maladies. En quelques années seulement, apparaissent les premières résistances aux antibiotiques (Figure 1).



Figure 1– Découverte des antibiotiques et apparition de résistances [5]

La résistance bactérienne est un problème critique dans la prise en charge médicale qui constitue une menace importante pour la santé publique mondiale. L'utilisation massive, répétée et non appropriée des antibiotiques, tant pour la santé humaine qu'animale, ainsi que dans l'agriculture et la production alimentaire a conduit à l'émergence de bactéries résistantes.

L'utilisation massive et non adaptée des antibiotiques a exposé un grand nombre de bactéries à ces nouvelles molécules. Présenté comme un médicament

⁵ [Rapport ANSM/ ANSES/ Santé Publique France sur la consommation d'antibiotique Novembre 2016](#)

miracle, l'antibiotique est prescrit massivement, sans toujours se préoccuper de l'étiologie de la pathologie.

La non observance des patients est également en cause, dès la disparition des symptômes, ou si les effets secondaires sont considérés trop importants et non supportable par le patient, le patient arrête son traitement. L'antibiotique, exerçant une forte pression de sélection, n'aura alors pas eu le temps d'effectuer pleinement son action en tuant toutes les bactéries mais seulement les plus sensibles à son action. Il en résulte que seules les bactéries les plus résistantes et donc les plus dangereuses survivront et se multiplieront en transmettant à leur descendance les mécanismes de défense acquis. Cela entraîne fréquemment chez le patient une rechute plus virulente de la maladie que la forme initiale.

L'expansion de la résistance est également due a la mondialisation, de par la facilité de transport des populations et d'échange de marchandises. D'après l'INSERM, une personne sur deux ramène des bactéries multirésistantes après un voyage en zone tropicale.^[6]

L'amélioration des conditions de vie et d'hygiène, ayant participé à l'éradication de plusieurs maladies, a également permis d'augmenter l'espérance de vie. Les personnes âgées, avec un système immunitaire affaibli, sont plus exposées aux bactéries résistantes et à leurs effets.

L'absence de développement de nouveaux antibiotiques a également permis aux bactéries d'évoluer de s'adapter aux mécanismes d'actions d'antibiotiques connu depuis plus de 50 ans.

⁶ [INSERM. Une personne sur deux rapporte des bactéries multi-résistantes après un voyage en zone tropicale. 2015](#)

Les principales causes de résistance sont illustrées ci-dessous par l'OMS (Figure 2).



Figure 2 - Les causes de la résistance [7]

c) Impact sur la santé mondiale

Les antibiotiques jouent un rôle vital dans la médecine moderne en fournissant un traitement efficace contre les infections bactériennes. Les infections bactériennes étaient la première cause de mortalité en 1940, les maladies bactériennes ne sont aujourd'hui responsables que de 2 % des décès en France^[8]. L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques a entraîné

⁷ [OMS. Résistance aux antimicrobiens. 2018](#)

⁸ [Sante.gouv.fr. Les antibiotiques sauvent des vies. 2023](#)

une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts de santé, car elle limite l'efficacité des antibiotiques disponibles.

Selon une étude du centre européen de prévention et contrôle des maladies ^[9], en France en 2016, près de 140 000 nouveaux cas d'infection à bactérie résistante ont été identifiés, ce qui représente 12% de toutes les infections bactériennes ayant nécessité une hospitalisation, responsable de plus de 5000 décès. À l'échelle européenne, environ 25 000 personnes décèdent chaque année et à l'échelle mondiale, les résistances microbiennes seraient responsables de 700 000 morts par an. On estime que les infections à bactéries résistantes entraînent 20% de décès supplémentaires à l'hôpital par rapport aux infections à bactéries sensibles aux antibiotiques.

Outre le coût humain, le coût financier est difficile à estimer. Une étude conduite en 2015-2016 a permis d'estimer que le surcoût lié aux infections à bactérie résistante en France s'élève à 1100 € en moyenne par séjour hospitalier, ce qui conduit à estimer pour l'ensemble de la population un surcoût annuel de près de 290 millions d'euros.^[10]

L'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) estime que d'ici 2050, le coût des soins de santé en France pourraient atteindre 10,3 milliards d'euros.^[11]

A titre comparatif, le coût des soins s'élèverait à plus de 1,5 milliards d'euros en Europe et plus de 55 milliards de dollars aux Etats-Unis. Dans le monde entier, l'antibiorésistance pourrait coûter plus de 100 000 milliards de dollars.

Dans le monde, la résistance aux anti-infectieux pourrait être responsable de plus de 10 millions de décès par an et devenir ainsi la première cause à l'horizon 2050, entraînant un coût économique de 91 milliards d'euros.^[12]

⁹ [Cassini et al.. The Lancet. 2018](#)

¹⁰ [Institut Pasteur. Surcoût annuel. 2019](#)

¹¹ [OECD. Enrayer l'antibiorésistance en France. 2018](#)

¹² [INSERM. Programme prioritaire de recherche 2019](#)

L'antibiorésistance a atteint un niveau critique, si nous n'agissons pas, la moindre chirurgie ou une simple infection pourra devenir mortelle, faute de traitements disponibles efficaces.^[13] On observera une augmentation des dépenses médicales, une prolongation des hospitalisations ainsi qu'une hausse de la mortalité.^[7]

II. Les mécanismes de la résistance

La sélection naturelle a doté les bactéries de mécanismes de résistance leur permettant de s'adapter et de résister aux stress extérieurs environnementaux tels que la chaleur, les UV, les métaux lourds et les molécules telles que les antibiotiques.

L'adaptation provient généralement de mutations génétiques, ou d'échange de gènes de résistance entre bactéries.

Il existe 2 types de résistance bactérienne: acquise ou innée.

-La résistance innée ou naturelle est un caractère d'espèce qui touche toute l'espèce considérée. C'est une résistance qualifiée de stable, transmise à la descendance car elle impacte le chromosome bactérien. Ce type de résistance est peu transmissible d'une bactérie à une autre.

-Il existe également la résistance acquise, c'est un caractère qui ne concerne que quelques éléments au sein d'une famille de bactéries. Ce type de résistance est qualifié de moins stable, mais se propage de façon importante au sein du monde bactérien. Cette résistance résulte d'une modification du capital génétique, qui à terme permet à la bactérie de tolérer une plus grande quantité d'antibiotiques que d'autres bactéries de son espèce.

Il existe trois grandes voies d'acquisition de résistances. Le support de cette résistance peut être portée par un chromosome et définir une résistance

¹³ [Sante pratique paris. Alerte à l'antibiorésistance : préserver l'efficacité des médicaments. 2018](#)

chromosomique, c'est la transformation. Des plasmides ou des intégrons peuvent être utilisés, définis comme une résistance extra-chromosomique, c'est la conjugaison. La bactérie peut également être infectée par un bactériophage, qui va transférer des gènes de résistance, c'est la transduction (Figure 3).

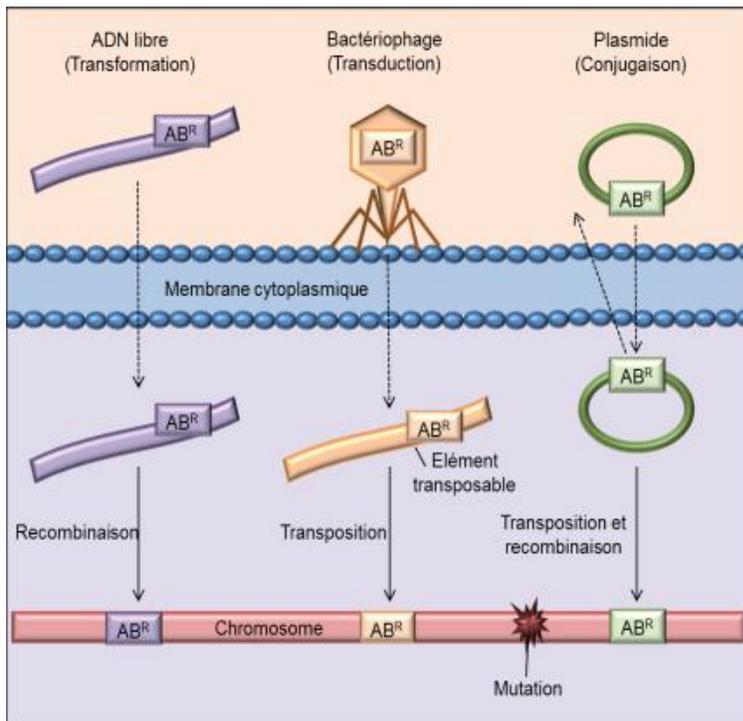


Figure 3 – Voie d'acquisition de résistances aux antibiotiques ^[14]

¹⁴ [MUYLAERT A. Résistances bactériennes aux antibiotiques. 2012](#)

Les bactéries ont su s'adapter et évoluer pour devenir résistantes aux menaces extérieures. Elles ont développé différents mécanismes de défenses, illustrés ci-dessous (Figure 4).^[15,14]

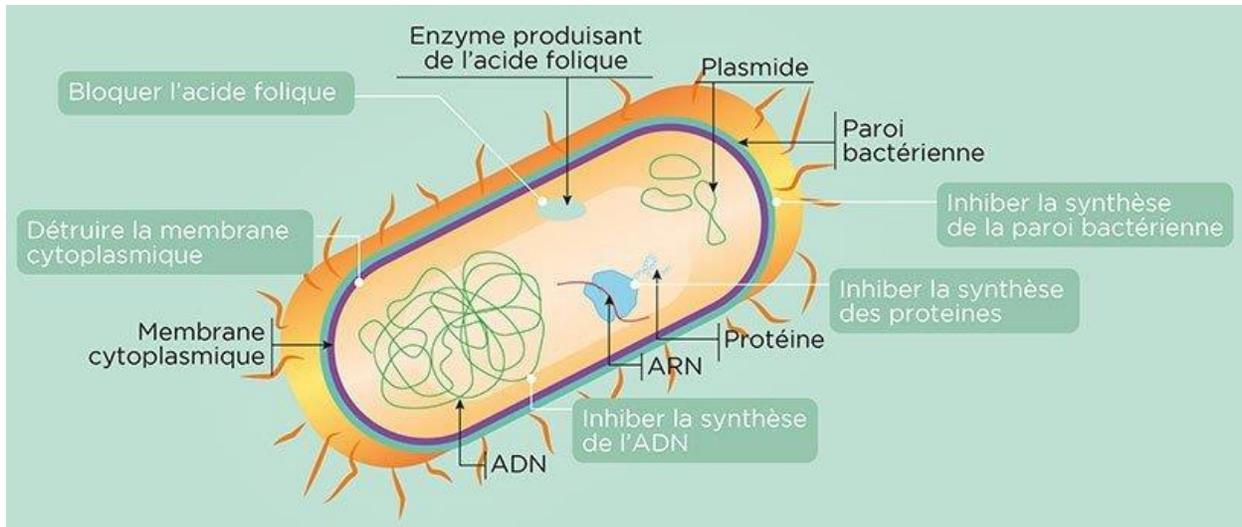


Figure 4 – Mécanismes de résistance aux antimicrobiens ^[16]

a) Résistance innée

La résistance intrinsèque antibactérienne fait référence à la résistance innée de certaines espèces ou souches bactériennes à des antibiotiques spécifiques. Les mécanismes de résistance intrinsèque peuvent varier selon l'espèce bactérienne et l'antibiotique en question. Certaines bactéries ont une barrière naturelle qui empêche l'antibiotique d'atteindre sa cible, comme la paroi cellulaire des bactéries gram-négatives, qui limite l'entrée de certains antibiotiques dans la cellule. D'autres bactéries produisent des enzymes qui peuvent inactiver ou modifier l'antibiotique, comme les bêta-lactamases qui décomposent les antibiotiques bêta-lactamines. Certaines bactéries peuvent également avoir des mutations dans leur matériel génétique qui les rendent naturellement résistantes

¹⁵ [Cours de Bactériologie Générale. 2004](#)

¹⁶ [INSERM. Mécanismes de résistance antimicrobienne. Juin 2017](#)

à des antibiotiques spécifiques. La résistance intrinsèque n'est pas toujours absolue, et certaines bactéries peuvent développer une résistance aux antibiotiques par des mutations génétiques ou l'acquisition de gènes de résistance d'autres bactéries.

b) Résistance acquise

Contrairement à la résistance innée, la résistance antibactérienne acquise fait référence à la capacité des bactéries à développer une résistance aux antibiotiques par le biais de mutations génétiques ou de l'acquisition de gènes de résistance d'autres bactéries. Cela peut se produire par le transfert de matériel génétique via des plasmides, des transposons ou des bactériophages. La résistance acquise peut survenir en raison de la pression sélective de l'utilisation d'antibiotiques en médecine humaine et animale, ainsi que dans l'agriculture et la production alimentaire. Les bactéries exposées aux antibiotiques et qui survivent sont plus susceptibles de développer une résistance, elles ont un avantage sélectif sur les bactéries sensibles. Les mécanismes de résistance acquise peuvent inclure la production d'enzymes capables d'inactiver ou de modifier l'antibiotique, des altérations du site cible bactérien qui empêchent l'antibiotique de se lier, ou le développement de pompes d'efflux capables d'expulser l'antibiotique de la cellule bactérienne.

c) Résistance croisée

La résistance croisée fait référence à la capacité des bactéries à développer une résistance à plusieurs antibiotiques, souvent à la suite d'une exposition à un seul antibiotique. Une résistance croisée peut se produire en raison de mécanismes d'action partagés ou de sites cibles entre les antibiotiques ou en raison du développement de pompes à efflux qui peuvent expulser plusieurs classes d'antibiotiques de la cellule bactérienne. La propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques peut également contribuer à la résistance croisée, car les bactéries qui ont développé une résistance à un antibiotique peuvent

également présenter une résistance à d'autres antibiotiques similaires. La résistance croisée est une préoccupation importante dans le traitement des infections bactériennes, car elle peut limiter la gamme d'antibiotiques disponibles et augmenter le risque d'échec du traitement. Le développement de nouveaux antibiotiques aux mécanismes d'action uniques et l'utilisation responsable des antibiotiques sont essentiels pour lutter contre les résistances croisées et préserver l'efficacité des antibiotiques dans le traitement des infections bactériennes.

Il est important de noter que les antibiotiques n'induisent pas de résistance, mais de par leur haut pouvoir de sélection, ils induisent l'émergence de souches résistantes par rapport à des souches sensibles. Plus l'utilisation d'antibiotiques est grande, plus la pression de sélection est forte, plus la fréquence d'apparition de souches résistantes est grande. L'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques se caractérise par un nombre grandissant de souches, autrefois sensibles et aisément traitées, aujourd'hui résistantes voir multi ou totalement résistantes aux traitements disponibles actuellement. Ces bactéries résistantes sont maintenues à des taux élevés dans l'environnement, les sols, eaux et aliments qui peuvent être pollués par ces bactéries résistantes.

La compréhension des mécanismes de résistance est essentielle pour le développement de nouveaux antibiotiques efficaces et la mise en œuvre de mesures de prévention, de contrôle des infections et l'utilisation responsable des antibiotiques existants sont essentiels pour lutter contre les résistances antibactériennes acquises et préserver l'efficacité des antibiotiques pour les générations futures.

III. Stratégies de lutte contre la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un problème complexe et croissant qui nécessite une approche multidimensionnelle pour la combattre. Une stratégie est le développement de nouveaux antibiotiques avec de nouveaux mécanismes d'action, qui peuvent surmonter les mécanismes de résistance existants. Une autre stratégie est l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques, grâce à la mise en œuvre de programmes de gestion qui favorisent l'utilisation appropriée des antibiotiques et minimisent l'émergence et la propagation de la résistance. De plus, les efforts visant à améliorer la prévention et le contrôle des infections, y compris l'hygiène des mains, la vaccination et le nettoyage de l'environnement, peuvent réduire l'incidence et la propagation des infections résistantes aux antibiotiques. Des approches innovantes, telles que l'utilisation de phages ou l'immunothérapie, peuvent également offrir des moyens alternatifs de cibler et d'éliminer les infections bactériennes. Enfin, les collaborations entre différents secteurs, y compris le gouvernement, l'industrie, les universités et les prestataires de soins de santé, sont essentielles pour soutenir la recherche et le développement de nouveaux agents antimicrobiens et garantir leur disponibilité et leur prix abordable. Une approche globale et coordonnée qui englobe ces stratégies est nécessaire pour combattre la résistance aux antibiotiques et préserver l'efficacité de notre arsenal antimicrobien actuel et futur. ^[17]

a) Utilisation rationnelle des antibiotiques

L'utilisation rationnelle des antibiotiques est essentielle pour prévenir l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques. Cela signifie utiliser des antibiotiques uniquement lorsque cela est nécessaire, et à la bonne dose, durée et voie d'administration. L'utilisation inappropriée

¹⁷ [Santé publique. Résistance aux antibiotiques. Nov 2022](#)

d'antibiotiques, comme les prescrire pour des infections virales ou l'utilisation d'antibiotiques à large spectre au lieu d'antibiotiques ciblés, peut contribuer au développement de la résistance. Des lignes directrices sont développées et des outils de diagnostic fondés sur des données probantes pour guider l'utilisation des antibiotiques, y compris les tests de culture et de sensibilité. Les patients peuvent également jouer un rôle dans la promotion d'une utilisation rationnelle en suivant le traitement complet d'antibiotiques et en évitant de partager ou de conserver des antibiotiques pour une utilisation ultérieure. De plus, les campagnes d'éducation et de sensibilisation peuvent accroître les connaissances du public sur la résistance aux antibiotiques et promouvoir une utilisation responsable des antibiotiques. En mettant en œuvre des pratiques d'utilisation rationnelle, l'efficacité des antibiotiques existants peut être préservée et minimiser l'impact de la résistance aux antibiotiques sur la santé mondiale. ^[18]

b) Amélioration du contrôle des infections

De meilleures mesures de contrôle des infections sont essentielles pour prévenir la propagation des infections résistantes aux antibiotiques. Cela comprend des pratiques telles que le respect des gestes barrières (l'hygiène des mains, port du masque en cas de symptômes respiratoires), le nettoyage et la désinfection de l'environnement, une gestion optimale des excréta (selles, urines..) ainsi que la mise en œuvre de précautions complémentaires pour les patients porteurs ou infectés par des germes multi-résistants aux antibiotiques. Les établissements de santé doivent également disposer de systèmes de surveillance efficaces pour identifier et répondre aux épidémies d'infections à germes multi-résistants. L'ensemble de ces mesures permet de diminuer l'incidence des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques, de prévenir leur

¹⁸ [Haute Autorité de Santé. Lutte contre l'antibiorésistance : choix et durée de prescription des antibiotiques dans les infections bactériennes courantes. Aout 2022](#)

transmission dans les établissements de santé et, d'améliorer la prise en charge des patients.

c) Développement de nouveaux antibiotiques

La découverte et le développement de nouveaux antibiotiques est un processus long et coûteux, qui pose un défi important. Le développement de nouveaux antibiotiques est essentiel dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

La menace croissante de la résistance antibactérienne a conduit à des efforts accrus pour développer de nouvelles armes pharmaceutiques pour lutter contre ce problème. Une approche prometteuse est le développement de nouveaux antibiotiques avec de nouveaux mécanismes d'action. Par exemple, les chercheurs explorent l'utilisation des bactériophages, qui sont des virus capables d'infecter et de tuer des souches bactériennes spécifiques. D'autres approches incluent l'utilisation de peptides antimicrobiens, qui sont de petites molécules protéiques qui peuvent perturber les membranes cellulaires bactériennes, et le développement d'antibiotiques à spectre étroit qui ciblent des souches bactériennes spécifiques. De plus, les chercheurs explorent l'utilisation de la thérapie combinée, dans laquelle deux ou plusieurs antibiotiques sont utilisés ensemble pour augmenter l'efficacité et prévenir l'émergence de la résistance. Cependant, le développement de nouveaux antibiotiques doit être associé à des stratégies de gestion appropriées pour garantir leur utilisation appropriée et prévenir le développement de résistances. ^[19]

d) Thérapies alternatives

Les thérapies alternatives aux antibiotiques ont attiré l'attention en tant que stratégies potentielles pour lutter contre la résistance aux antibiotiques.

¹⁹ [Institut Pasteur. Résistance aux antibiotiques.](#)

Ces thérapies peuvent inclure la phagothérapie, les probiotiques et les thérapies immunitaires. [19]

La phagothérapie implique l'utilisation de bactériophages, qui sont des virus qui infectent et tuent des bactéries spécifiques.

Les probiotiques impliquent l'utilisation de micro-organismes vivants pour coloniser l'intestin et rivaliser avec les bactéries nocives.

Les thérapies basées sur l'immunité, telles que les anticorps monoclonaux, agissent en ciblant des pathogènes bactériens spécifiques ou leurs facteurs de virulence.

Bien que ces thérapies alternatives soient prometteuses, elles en sont encore aux premiers stades de développement et peuvent avoir des limites, telles que le potentiel de développement d'une résistance aux phages ou la nécessité de traitements personnalisés avec des thérapies immunitaires.

La découverte des antibiotiques est une avancée révolutionnaire, car ces médicaments, présentés comme « miraculeux », ont le pouvoir de guérir les grands maux du siècle. Il ne faudra qu'une dizaine d'années avant de voir apparaître les premières résistances. L'antibiorésistance est définie par l'inefficacité du traitement antibiotique sur l'infection bactérienne ciblée, et consiste en la capacité d'un microorganisme à résister aux antibiotiques. La sélection naturelle a dotée les bactéries de mécanismes de résistance aux stress extérieurs, ainsi qu'à certaines molécules qui mènent à l'apparition de bactéries ultra résistantes. Ce phénomène, due en grande partie à un mauvais usage des antibiotiques est en pleine expansion, malgré les nombreuses actions mises en place par les pouvoirs publics. Aujourd'hui, les souches résistantes se propagent facilement de par la mondialisation et la facilité des échanges dans le monde, ce qui limite fortement les options de traitement efficace des infections bactériennes.

Partie 2 :La tuberculose

Aujourd'hui fléau mondial, l'antibiorésistance est au cœur des préoccupations des pouvoirs publics et de l'OMS. Les pathologies que l'on pensait éradiquées grâce à l'action des antibiotiques, sont en pleine expansion, les bactéries ayant développées des mécanismes de résistances. La tuberculose, « maladie de pauvreté », est en pleine expansion et a fait son grand retour dans le monde occidental. *Mycobacterium tuberculosis*, le bacille tuberculeux, a évolué et est devenu résistant aux traitements traditionnels.

Après avoir présenté l'épidémiologie de la tuberculose et l'agent infectieux responsable (partie I), nous détaillerons la symptomatologie et le diagnostic (partie II) les possibles traitements (partie III), puis présenterons la tuberculose multi-résistante et les traitements innovants en développement (partie IV).

I. Historique - Epidémiologie :

a) Quelques chiffres

Dans l'antiquité, Hippocrate dénomme la maladie « phtisie », le dépérissement. Elle est caractérisée par un amaigrissement, une toux persistante, et la présence de sang dans les crachats. Cette infection conduit progressivement à la mort.

En 1882, le bacille tuberculeux est mis en évidence par Robert Koch. Le mécanisme de transmission est désormais connu, c'est la voie aérienne.

Au XIX^e s, l'amélioration des conditions de vie, d'hygiène font reculer la maladie.

Au XX^e s, c'est la révolution. Le premier vaccin, le BCG, fait son apparition, ainsi que les premiers antibiotiques.

C'est ainsi que la tuberculose est considérée, dans les pays riches, comme une maladie éradiquée.

En 1980, l'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise, SIDA, fait resurgir la maladie. Le bacille est une bactérie opportuniste, ainsi, les personnes séropositives, avec un système immunitaire affaibli, développent plus facilement la maladie.

L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'aujourd'hui une personne est nouvellement infectée chaque seconde et qu'une personne décède de la tuberculose toutes les 21 secondes. Cela signifie qu'environ un tiers de la population mondiale est infectée par le bacille tuberculeux. 30 pays concentrent à eux seuls 87% des cas mondiaux.^[20]

Il est cependant important de préciser que seule une petite proportion des personnes infectées tombera effectivement malades. On estime que 90% des personnes infectées sont atteints d'une forme asymptomatique de la maladie. ^[21]

En 2021, on estime que 10,6 millions de personnes ont contractées la maladie, et seulement 6,4 millions ont été détectées, dont 1,2 million d'enfants, 500 000 ont développées une forme résistante (MDRTB), et 1,6 million en sont mortes dans le monde.

Sur 10,6 millions, seulement 6,4 millions ont été détectées.

Les progrès réalisés en terme de diagnostic et prise en charge ont permis de diminuer de moitié la mortalité due à la tuberculose depuis 1990.

²⁰ [OMS. 10 faits sur la tuberculose. 2021](#)

²¹ [Institut Pasteur. Tuberculose. 2021](#)

La tuberculose figure désormais au même titre que le VIH parmi les principales causes de décès dans le monde. C'est une urgence de santé publique et une des priorités de l'OMS.

b) Épidémiologie

La tuberculose est une maladie infectieuse, contagieuse due à un agent infectieux, le bacille de Koch. Il existe plusieurs formes de tuberculose, le bacille tuberculeux infecte le plus souvent de par son mode de transmission, les poumons, on parle alors de tuberculose pulmonaire. C'est la forme majoritaire qui représente 80% des tuberculoses, et on estime qu'il existe 57% de formes pulmonaires contagieuses. Il existe dans une moindre mesure, des tuberculoses extra-pulmonaire : ostéoarticulaire, rénale, ganglionnaire, pleurale.. .

L'enjeu principal de la lutte contre la tuberculose reste son mode de propagation : la voie aérienne (Figure 5). Selon l'OMS, un patient non traité peut contaminer 10 à 15 personnes par an. [22] 30% des personnes en contact avec le micro-organisme s'infectent. Cette proportion augmente avec les comorbidités, le SIDA notamment.

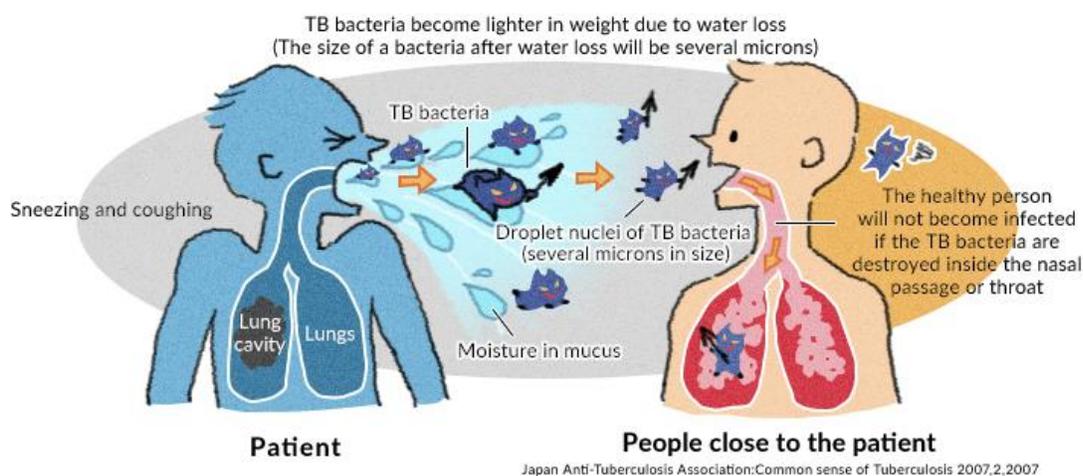


Figure 5 – Transmission de la tuberculose [23]

Un autre enjeu majeur de la lutte contre la tuberculose, est la co-infection avec le VIH. Comme évoqué, le bacille est une bactérie opportuniste, qui infecte notamment les systèmes immunitaires affaibli, dont les patients séropositifs. Les sujets infectés par le VIH ont 18 fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive. [24]

Cette maladie touche tous les continents, mais 30 pays concentrent 87% des cas, et huit pays représentent les deux tiers du total. : principalement en Afrique, en Asie du Sud et dans le Pacifique. [21]

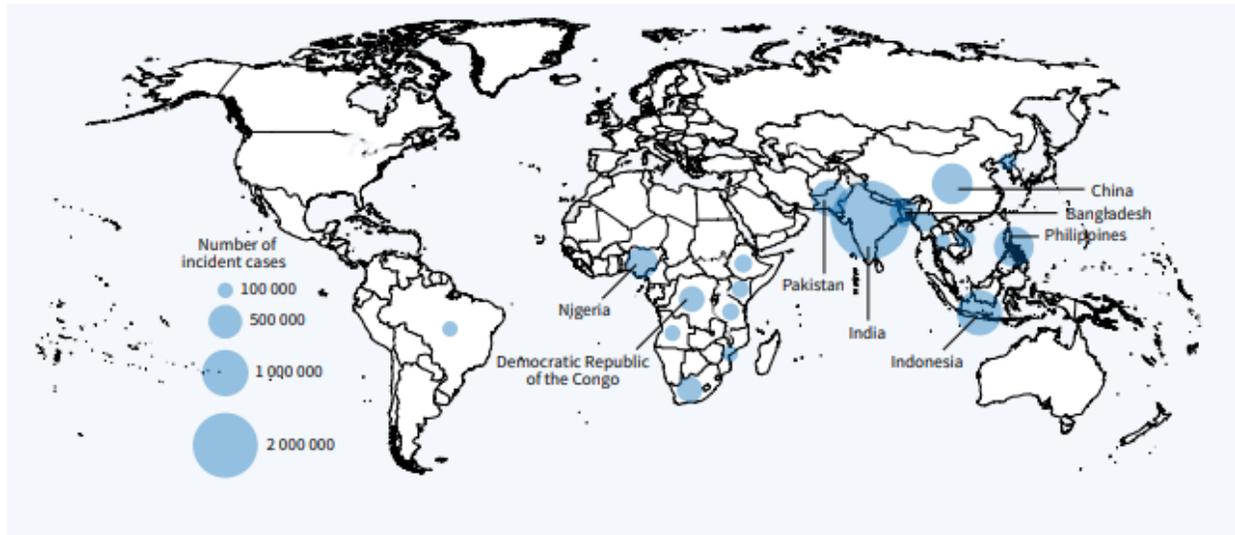


Figure 6 - Incidence estimée de tuberculose en 2021, pour les pays avec a minima 100 000 cas (OMS) [25]

Il faut néanmoins ajouter qu'un recueil fiable est difficile à obtenir dans les pays à faible revenus. Les chiffres présentés ici ne seront donc que des estimations, et sont certainement sous-estimés.

Depuis 1964 en France, la tuberculose fait partie des maladies à déclaration obligatoire. Bien que le nombre de cas notifiés soit en baisse, plus de 4 300 cas de tuberculoses ont été déclarés en 2021 en France.[26] On observe une tendance à la baisse, mais qui tend vers un plateau d'environ 5 000 cas déclarés par an.

²² [INSERM. Tuberculose. 2016](#)

²³ [Otsuka. Tuberculosis transmission routes and unexpected sources of infection.](#)

²⁴ [OMS. Tuberculose. 2023](#)

²⁵ [OMS. Global tuberculosis Report. 2022](#)

²⁶ [INVs. Données épidémiologiques France. 2021](#)

c) Le bacille tuberculeux

Mycobacterium tuberculosis également appelé Bacille de Koch a été découverte en 1882 par Robert Koch et son génome a été séquencé plus de 100 ans plus tard en 1998. [27]

C'est un bacille aérobie strict, immobile, droit ou légèrement incurvé, de quelques microns. Sa paroi est constituée d'une bicouche lipidique, d'acides mycoliques, de polymères et d'une membrane plasmique.

Il possède un chromosome circulaire de plus de 4,4 millions de paires de bases pour environ 4000 gènes.

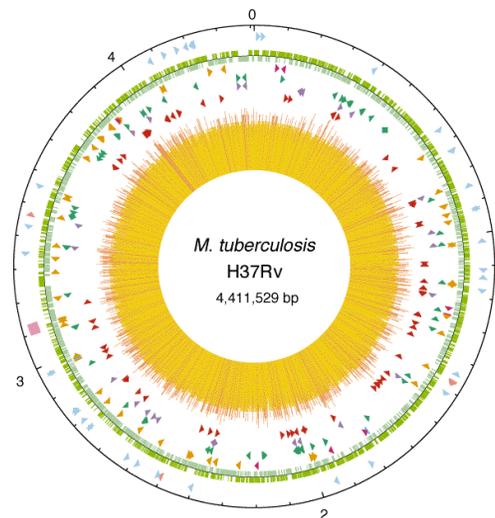


Figure 7 – Carte circulaire du chromosome de *M. tuberculosis* H37Rv. [28]

Il est important de noter que le Bacille de Koch est une bactérie à croissance lente : de 2 à 6 semaines, le plus souvent dans un milieu solide. C'est une information importante quant au diagnostic de la tuberculose. Les colonies, blanches, ont un aspect en chou-fleur.

²⁷ [INSERM. Tuberculose. 2017](#)

²⁸ [Cale. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature. 1998](#)

Les bacilles peuvent persister à l'état latent chez le malade, qui n'est donc pas contagieux. *A contrario*, les bacilles « actifs » survivent longtemps dans le milieu extérieur : un mois dans les crachats, plusieurs mois dans la terre, ce qui fait de la tuberculose une maladie très contagieuse.

On retient en cas de tuberculose pulmonaire une période de contagiosité d'environ 3 mois avant le diagnostic.^[29]

II. Symptômes – Diagnostic :

a) Symptomatologie - physiopathologie

Le bacille tuberculeux peut être retrouvé sous différentes formes.

Lorsque le bacille se trouve à l'état latent ou « dormant », cela signifie que les personnes ont été infectées par la bactérie mais n'ont pas (encore) développées la maladie, ils ne sont pas contagieux, et ne peuvent pas transmettre la maladie.

Lorsque le bacille est retrouvé à l'état actif, il infecte le plus souvent les poumons et se dissémine dans l'organisme.

Les symptômes doivent alerter s'ils persistent plus de 3 semaines : ^[29]

- Altération de l'état général
- Fièvres nocturnes
- Fatigue
- Violentes quintes de toux avec expectorations, permettant une dissémination rapide de l'agent infectieux
- Essoufflement

²⁹ [INRS. Tuberculose. Pathologie-Dec 2018](#)

- Perte d'appétit, perte de poids.

L'interrogatoire peut mettre en évidence une dyspnée d'effort ou des troubles respiratoires.

Ces différents symptômes sont peu spécifiques, similaires à une grippe et rendent donc le diagnostic encore plus difficile.

Le bacille ne produit pas de toxines, les symptômes cliniques sont dus à la réponse immunitaire de l'hôte.

Dans certains cas, cette unique réponse immunitaire permet une guérison complète. Il est important de rappeler que 90% des personnes infectées ne développeront pas la maladie.

Lorsque le bacille pénètre dans l'organisme, apparaît une lésion exsudative : inflammation avec infiltration de globules blancs dans les tissus. Cette lésion peut se résorber spontanément ou former un tubercule et se nécroser pour former un caseum. Ce caseum peut se calcifier. Si ce dernier disparaît, il laisse une caverne.

b) Bilan de base

L'examen médical qui permet de mettre en évidence les différentes lésions décrites ci-dessus est la radiographie du thorax. Cet examen permet d'observer des zones opaques ou claires qui traduisent la présence de cavernes. Ces cavernes sont observées plus précisément grâce à la tomodensitométrie (Figure 8).^[30]

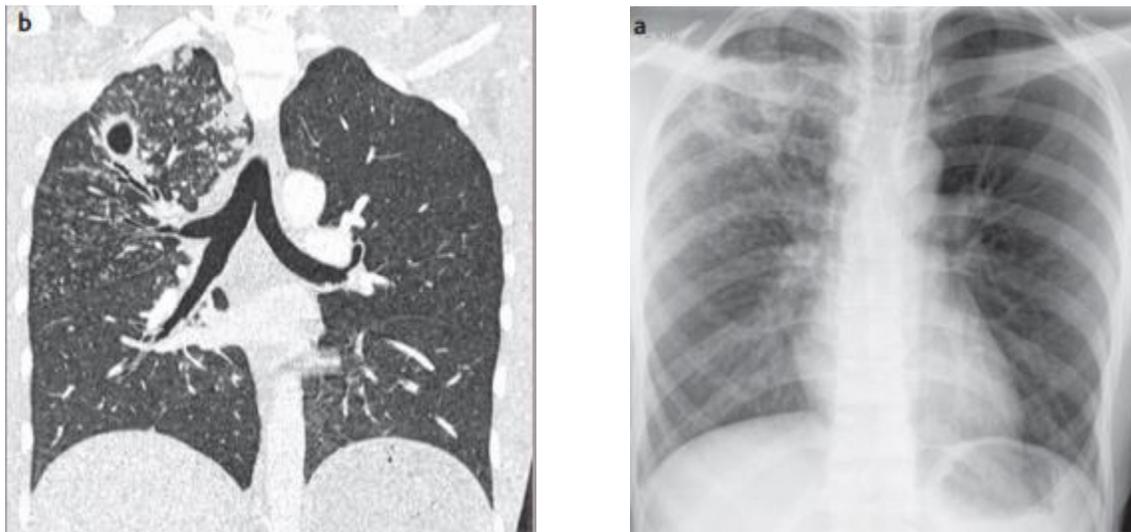


Figure 8 – Radiographie et tomodensitométrie du thorax

Cependant, le diagnostic de la tuberculose repose sur la présence du bacille tuberculeux. On réalise un examen cytobactériologique des crachats (ECBC) sur trois jours consécutifs, avec mise en culture. Les crachats du patient sont prélevés, de préférence le matin à jeun, par aspiration. Comme expliqué précédemment, *M tuberculosis* est un bacille à croissance lente, les prélèvements sont donc mis en culture afin de permettre aux bacilles de se multiplier.

En cas de négativité, un tubage gastrique ou une fibroscopie peuvent être réalisées. Dernièrement, les avancées de la PCR (polymerase chain reaction), permettant d'amplifier de l'ADN, ont été utilisées comme test diagnostique afin de

³⁰ [Carette. Imagerie typique et atypique de la tuberculose bronchopulmonaire. 2012](#)

détecter les souches tuberculeuses, résistantes notamment, en quelques heures seulement.

Dans certains cas où les preuves ne permettent pas d'établir un diagnostic de certitude, un diagnostic de présomption est établi.

Il existe notamment le test tuberculique, l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou réaction de Mantoux qui doit être pratiquée pour vérifier l'absence de tuberculose ou d'infection avant la vaccination et aider au diagnostic.

Ce test consiste à injecter 0.1 mL de tuberculine en intradermique dans l'avant-bras. 48 à 72 h plus tard, la réaction provoquée est mesurée et décrite par un médecin. On considère la réaction comme positive si l'induration mesurée est supérieure ou égale à 5mm. En France, c'est le Tubertest qui est utilisé.

Il existe également des tests in vitro : Test de détection de l'interféron gamma (IGRA) basés sur la détection de production d'interféron en présence d'antigène du bacille tuberculeux. [31]

Après avoir dépisté la maladie, il faut ensuite la traiter.

III. Vaccination et traitement

a) Le vaccin BCG

En prophylaxie, il existe un vaccin. Le Bacille de Calmette et Guérin dérive d'un isolat de *Mycobacterium bovis* qui a perdu sa virulence par atténuation au moyen de 230 passages sur pomme de terre billée glycinée. Ce vaccin a été conçu par Calmette et Guérin (né à Poitiers) en 1921. Le bacille bovin est un bacille proche de celui de l'Homme : *M tuberculosis* et confère alors à l'Homme une antigénicité croisée.

³¹ [HAS. TEST DE DÉTECTION DE LA PRODUCTION D'INTERFÉRON \$\gamma\$ POUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS TUBERCULEUSES . 2006](#)

Ce vaccin listé parmi les vaccins obligatoires depuis 1950, a été suspendu de l'obligation vaccinale en Juillet 2007 par Décret 2007-1111 ^[32] mais reste fortement conseillé chez les enfants à risque élevé de tuberculose : vivant dans une zone endémique (Mayotte, Guyane), ou dans des conditions socio-économiques précaires. En effet, le vaccin protège l'enfant des formes graves de tuberculose (méningite par exemple) dans 75% des cas.

La vaccination par le BCG n'est plus exigée lors de la formation ou de l'embauche des professionnels du secteur sanitaire et social depuis le 1er avril 2019 (décret n°2019-149 du 27 février 2019)^[33].

La vaccination par le BCG reste un outil important, simple car une unique injection suffit, et d'autant plus efficace qu'il est effectué tôt dans la vie.

La France reste un pays à faible incidence de tuberculose grâce à une couverture vaccinale élevée.

³² [Legifrance. Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG. 2007.](#)

³³ [Legifrance. Décret n°2019-149 du 27 février 2019](#)

b) Les antibiotiques

Aujourd'hui, une association d'antibiotiques est utilisée pour traiter la tuberculose. Ils sont divisés en différents groupes par l'OMS (Figure 9).^[34]

Cascade des antituberculeux

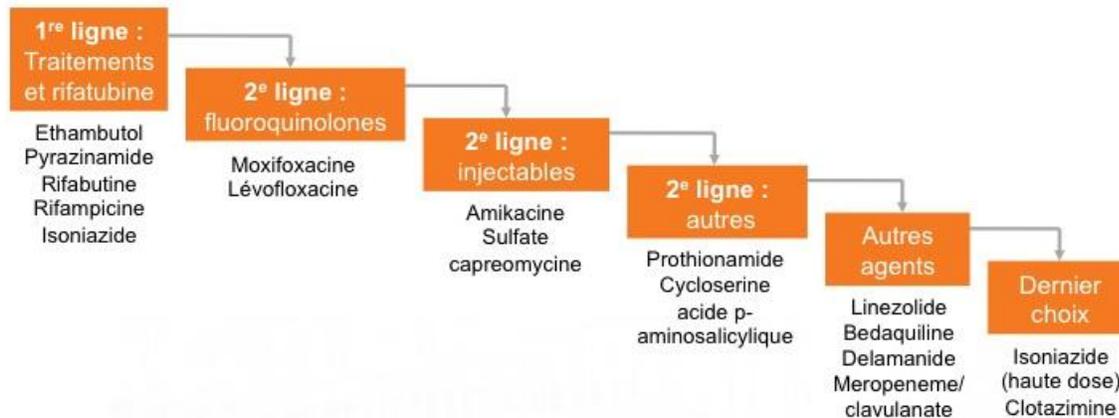


Figure 9 – Cascade des antituberculeux^[35]

Le traitement de première ligne est constitué des quatre antibiotiques suivants (groupe 1) : l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide pendant 6 mois.^[36]

Le traitement consiste en une première phase intensive de 2 mois constituée des 4 antibiotiques de première ligne, suivie d'une phase de 4 mois comportant isoniazide et rifampicine seulement.

Ce sont des antibiotiques connus pour leur effet bactéricide. L'Ethambutol est le seul à avoir un effet bactériostatique. Le but de cette association est d'obtenir une synergie d'action, car ces différents antibiotiques ciblent plusieurs mécanismes spécifiques de la bactérie, comme illustré ci-dessous (Figure 10).

³⁴ [OMS. Ligne directrice de traitement de la tuberculose. 2020](#)

³⁵ [AFRAVIH 2016 – D'après Payen MC et al., abstr. ML 10.3 actualisé](#)

³⁶ [OMS. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017](#)

Ce schéma thérapeutique permet d'augmenter les chances de guérison à 6 mois, si le traitement est pris correctement, de limiter la rechute à bacilles sensibles, mais surtout de cibler un grand nombre de bactéries, qui face à une seule menace, seraient rapidement capable de la contourner en évoluant. C'est le rôle de l'éthambutol qui avec un effet bactériostatique, permet d'éviter la sélection de mutants résistants.

Il est important de noter, que chaque médicament peut engendrer des effets secondaires, hépatiques, cutanés, neurologiques, articulaires ou encore oculaires. Par exemple, dans la moitié des cas de traitement sous pyrazinamide, on observe une uricémie. Le traitement doit être adapté au patient.

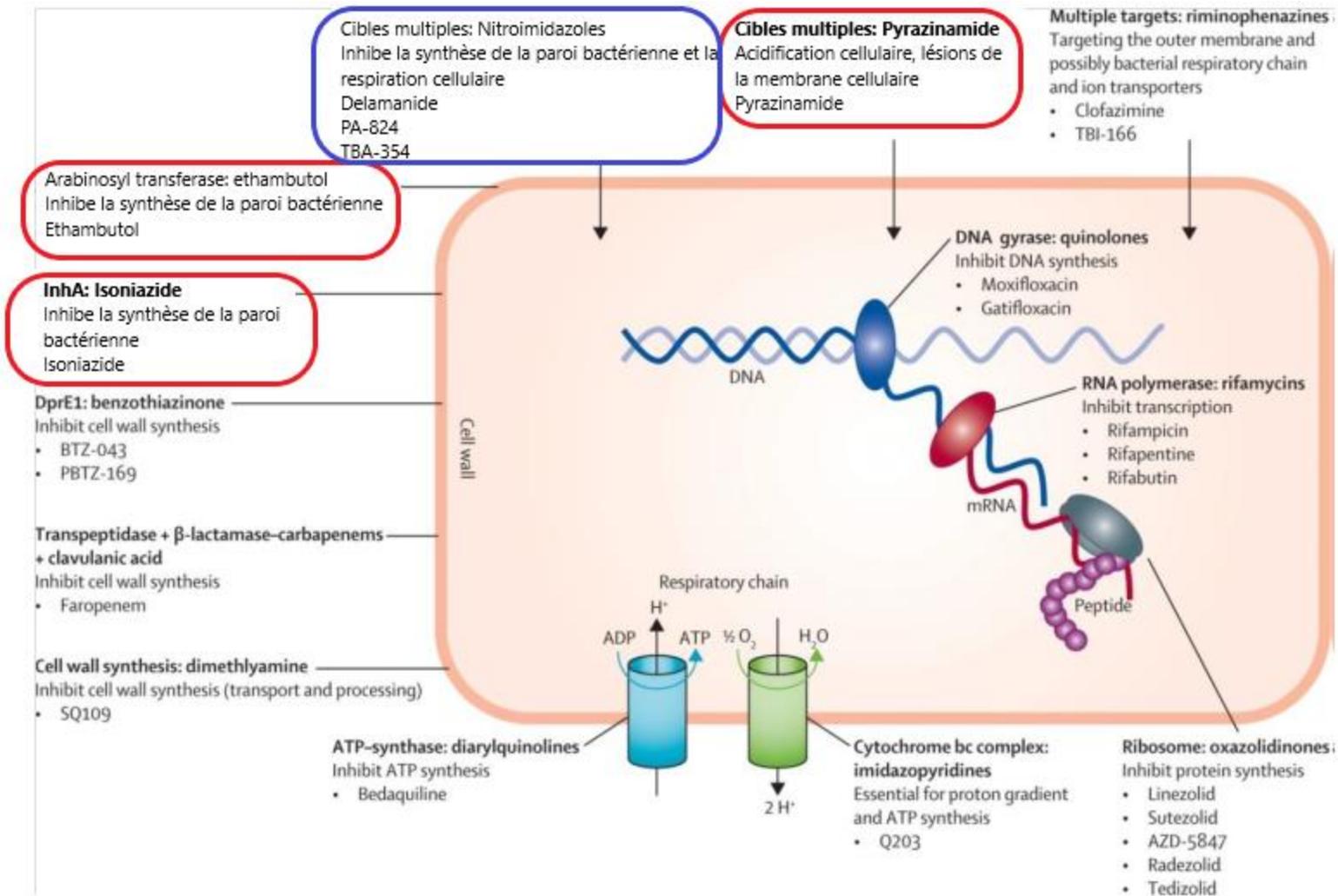


Figure 10 – Traitements de la tuberculose et sites d'action [37]

³⁷ [Alimuddin. The lancet. 2014](#)

Les différents traitements proposés ont leurs limites même si l'on estime aujourd'hui que 80% des cas de tuberculoses sont soignés. On estime aujourd'hui que les différents traitements de la tuberculose ont sauvés 74 millions de vie dans le monde entre 2000 et 2021, avec un taux de réussite du traitement estimé à 86% en 2020. La durée de traitement, de minimum 6 mois, est un vrai challenge d'observance pour les patients. Effectivement un traitement mal suivi ou arrêté prématurément augmente le risque d'apparition de résistances.

IV. La tuberculose multi-résistante :

Peu d'antibiotiques ont été mis sur le marché dans le domaine de la tuberculose ces 50 dernières années. Il en résulte que les mêmes antibiotiques sont utilisés depuis des décennies, et la résistance à ces antibiotiques s'amplifie. La moitié des cas de tuberculoses résistantes sont aujourd'hui considérés comme incurables, par manque de molécules efficaces.

a) Définitions – Etats des lieux

La tuberculose multirésistante est une forme de tuberculose due à un bacille qui résiste aux traitements de première intention : l'isoniazide et la rifampicine, les 2 antituberculeux de première intention les plus efficaces.

La tuberculose ultrarésistante est caractérisée par un bacille qui en plus de résister à l'isoniazide et la rifampicine, résiste aux fluoroquinolones injectables.

On estime qu'aujourd'hui 500 000 personnes sont atteintes de tuberculose résistante et que 45 % de ces cas sont concentrés en Inde et en Chine. Près de 10% de ces cas seraient des formes ultrarésistantes.

Cela s'explique le plus souvent par une mauvaise utilisation, une mauvaise observance du traitement, long et fastidieux (4 antibiotiques quotidiennement pendant 2 mois, puis 2 antibiotiques pendant 6 mois).^[38]

Aujourd'hui, trop peu de malades atteints de tuberculose sont soignés lorsque l'on sait que plus de 80% des malades ne reçoivent pas de traitement adapté à la forme de leur maladie. Pour le reste, la moitié n'est pas soignée.

b) Le traitement « classique »

Comme décrit précédemment, le traitement de première ligne est constitué des quatre antibiotiques suivants : l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et le pyrazinamide pendant 6 mois.

Si les bactéries sont résistantes aux deux principaux antibiotiques : rifampicine et isoniazide, on parle alors de tuberculose multi résistante (MDR TB), et l'on évolue dans les groupes de traitement. Elle est dite ultrarésistante (XDR TB), lorsque les mycobactéries sont également résistantes à un médicament de la classe des fluoroquinolones et à un antituberculeux injectable de deuxième ligne. Le traitement peut alors durer plus de 24 mois, au lieu des 6 mois initiaux.

Le coût du traitement de la tuberculose résistante est estimé 100 fois plus élevé que le coût du traitement de base. ^[22]

En 2016, l'OMS a approuvé l'utilisation d'un nouveau protocole thérapeutique, plus court (neuf mois), et moins coûteux. Il peut durer deux ans, pour certains cas de tuberculose multirésistante; sauf pour la tuberculose ultrarésistante ou celle résistante aux médicaments de deuxième intention. Devant le manque d'efficacité des traitements actuels, pour ces deux derniers cas, un protocole

³⁸ [OMS. Qu'est-ce que la tuberculose multirésistante \(tuberculose-MR\) et comment la combattre? Janv 2018](#)

plus long est nécessaire auquel on ajoute d'autres médicaments ainsi que de nouvelles molécules.

Face à l'absence de molécules efficaces et à la mobilisation mondiale, la recherche a permis de découvrir deux nouvelles molécules : la bédaquiline et le delamanide.

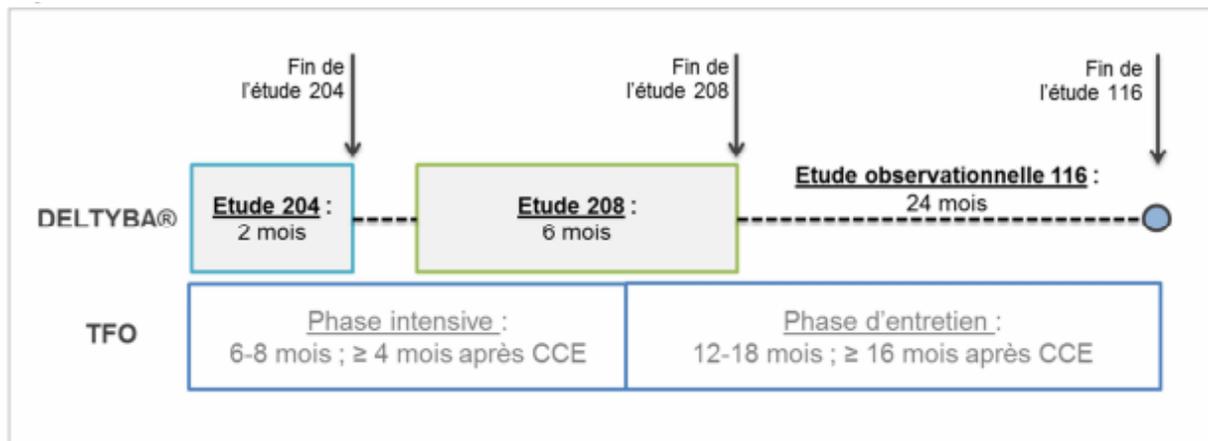
c) Le Deltyba™ - Otsuka Novel Products GmbH

Le Deltyba™, delamanide, est un dérivé nitro-dihydroimidazooxazole, très lipophile, qui n'a pas d'effet sur les bactéries à Gram positif et négatif ni celles de la flore intestinale, connu pour bloquer la production des acides méthoxymycolique et cétomycolique, (Figure 10), deux composants essentiels des parois cellulaires de *M. tuberculosis*, ce qui entraîne la mort de la bactérie.

Deltyba™ est un comprimé pelliculé de 50 mg, conçu afin de faciliter l'observance des patients.

Au niveau clinique, trois études cliniques ont permis d'étudier la sécurité d'emploi et l'efficacité de cette molécule.

L'étude 204, a pour but d'évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de deux doses, est constituée de trois bras de traitement à différentes posologie versus placebo : delamanide 100 mg ou 200 mg/j en association à un traitement antituberculeux de fond (TFO) pendant 2 mois, a permis de retenir le schéma d'administration (100 mg x2/j). Ensuite les patients de l'étude 204 ont eu le choix de continuer à recevoir pendant 6 mois le delamanide (44% des patients, soit 213 patients) à 100 mg x2/j dans l'étude 208 afin d'évaluer la tolérance à long terme du produit. Enfin l'étude 116 est une étude observationnelle permettant de suivre les patients enrôlés dans l'étude 204 pour une durée de 24 mois.



*CCE : négativation («conversion») des cultures des expectorations.

Figure 11 – Schéma des études cliniques 204, 208 et 116 [39]

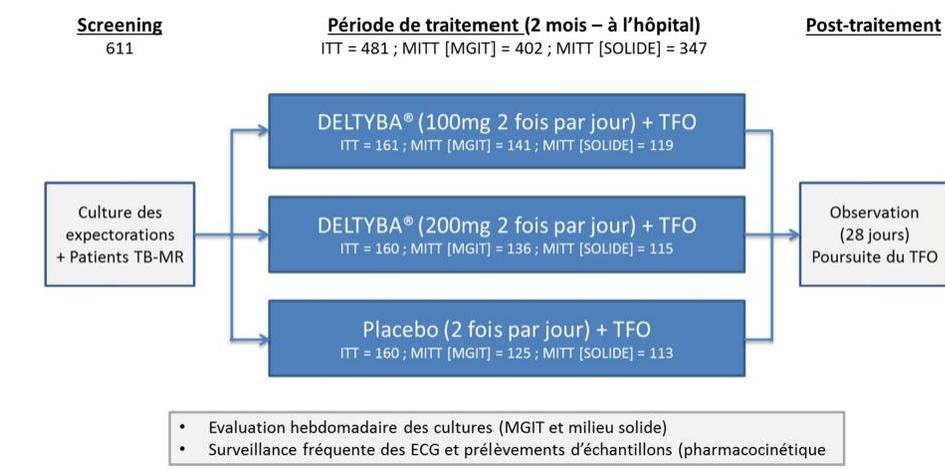


Figure 12 – Schéma de l'étude clinique 204 [39]

L'ajout de delamanide 100 mg deux fois par jour au TFO a été associé à une augmentation statistiquement significative de 53% ($p = 0,008$) de négativation

³⁹ [HAS. Avis de la Commission de Transparence. 20 Janvier 2016.](#)

des cultures des expectorations à 2 mois (64/141, 45,4%) par rapport aux patients du groupe placebo (37/125, 29,6%).

Les taux de mortalité étaient de 1,0% (2/192) chez les patients traités par delamanide pendant au moins 6 mois, contre 8,3% (19/229) pour ceux traités par delamanide pendant 2 mois ou du groupe placebo ($p < 0,001$).

La seule étude randomisée en double aveugle est donc l'étude de phase II 204, les autres étant sur la base du volontariat. Les résultats de ces analyses doivent donc être interprétés avec prudence en raison du caractère ouvert, non randomisé et observationnel des études, c'est pourquoi l'évaluation de ce médicament a été poursuivie à la demande de l'EMA lors d'une phase 3, afin de statuer avec de meilleures preuves l'intérêt, l'efficacité et la sécurité thérapeutique de ce produit.

L'étude de phase III 213, multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo a pour objectif d'évaluer l'efficacité du delamanide en association à un TFO comparativement à celle d'un placebo en association à un TFO pendant une période de 6 mois (phase intensive du traitement de la TB-MDR), accompagnée d'une phase de suivi de 6 à 12 mois afin de recueillir des résultats à long terme. Le délai de négativation sur 6 mois est le critère principal d'efficacité de cette étude.

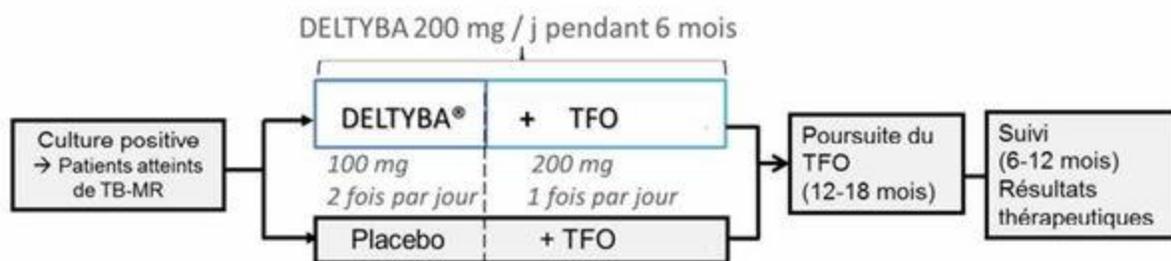


Figure 13 – Schéma de l'étude clinique 213 [39]

Les résultats de cette étude ont démontré que les patients traités par TFO + delamanide pendant 6 mois ont obtenu une négativation plus rapide des cultures des expectorations par rapport au TFO seul. Au vu de ces résultats, l'OMS

a réaffirmé la place du delamanide dans la recommandation de traitement de la tuberculose actuelle ^[40], ajoutant que ces résultats réaffirmaient le profil sécurité du delamanide, par rapport à d'autres traitements de seconde ligne.

Un plan d'investigation pédiatrique est en cours.^[41] Une dose de 50 mg, 2 fois par jour a été prescrite chez les enfants de 6 à 12 ans lors de programme d'usage compassionnel.

L'ensemble des études cliniques réalisées ont démontré un profil d'effets indésirables comparables entre les patients traités par delamanide ou non, à l'exception de l'allongement de l'intervalle QT (9,9% (16/161) chez les patients traités contre 3,8% (6/160) dans le groupe placebo.

Le principal effet secondaire de ce médicament est un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Cet allongement de l'intervalle QT a été signalé chez 9,9 % des patients recevant du delamanide à la dose de 100 mg deux fois par jour (catégorie de fréquence : fréquent), contre 3,8 % des patients recevant un traitement par placebo + traitement de fond optimisé (TFO). Les facteurs favorisant un allongement de l'intervalle QT sont l'hypoalbuminémie (notamment en dessous de 2,8 g/dL), ce qui explique les contre-indications du produit. On observe également des nausées, vomissements ou vertiges.

Le delamanide est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Albumine sérique < 2,8 g/dl
- Prise de puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple carbamazépine).

En France, La commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a établie le 20 Janvier 2016 la place du delamanide dans la stratégie thérapeutique ^[39].

⁴⁰ [OMS. WHO interim guidance on the use of delamanid in the treatment of MDR-TB. 2016](#)

⁴¹ [EMA. EPAR. 2018](#)

En France, Delyba™ est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance pour une durée de 24 semaines. Après la fin de la période de 24 semaines de multithérapie avec le delamanide, un schéma d'association appropriée devra être poursuivi, conformément aux recommandations de l'OMS.^[42]

d) Sirturo – Janssen Cilag International NV

Il existe également un autre antituberculeux, en cours de développement par Janssen, la bedaquiline : Sirturo.

La bedaquiline est une diarylquinoline. La bedaquiline inhibe spécifiquement l'ATP (adénosine 5'-triphosphate) synthase mycobactérienne, enzyme essentielle à la production d'énergie chez *M. tuberculosis*. L'inhibition de l'ATP synthase entraîne des effets bactéricides tant sur les bacilles tuberculeux en répllication que sur les bacilles dormants.

Dans une étude principale chez des adultes atteints de tuberculose multirésistante pulmonaire, Sirturo a été comparé au TFO. L'étude a montré après 24 semaines, une négativation des cultures des expectorations chez 79% des patients recevant Sirturo (52 patients sur 66) par rapport à 58% des patients recevant un placebo (38 patients sur 66). Le temps de conversion des cultures était également plus court pour les patients du groupe Sirturo que pour ceux du groupe placebo (83 jours contre 125 jours)^[43].

La bedaquiline prolonge également l'intervalle QTc.

⁴² [EMA. EPAR Delyba](#)

⁴³ [Base donnees publique medicaments. Sirturo.](#)

Sirturo est disponible sous forme de comprimé de 100 mg. La dose recommandée est de 4 comprimés une fois par jour pendant les 2 premières semaines, puis de 2 comprimés pris 3 fois par semaine pendant les 22 semaines suivantes. Les comprimés doivent être pris avec de la nourriture. Ce schéma thérapeutique est plus contraignant que le schéma de prise proposé par le delamanide [44].

Le 26 Août 2005, la bédaquilline a reçu la désignation orpheline [45].

Sirturo est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Il convient de tenir compte des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des antibactériens. [46, 47]

Les pathologies telles que la tuberculose, que l'on pensait éradiquées grâce à l'action des antibiotiques sont en pleine recrudescence. Avec un tableau clinique peu spécifique, similaire à une grippe, un diagnostic particulier, et une association de traitement en prise longue, le bacille tuberculeux *Mycobacterium tuberculosis*, a évolué et est devenu résistant aux traitements traditionnels. De nouvelles molécules, telles que le delamanide et la bedaquilline sont en développement afin de lutter contre la tuberculose multi-résistante.

⁴⁴ [EMA. EPAR Sirturo.](#)

⁴⁵ [EMA. Sirturo Désignation orpheline](#)

⁴⁶ [EMA. Product Information Sirturo.2018](#)

⁴⁷ [OMS. Updated WHO MDR-TB treatment guidelines and the use of new drugs in children. 2016](#)

Partie 3 : Comment faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique : exemple du Deltyba – Otsuka Novel Products GmbH

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et coûteux, régit par un arsenal réglementaire permettant de garantir l'efficacité mais surtout la sécurité du produit. Dans le cadre d'urgence de santé publique comme la tuberculose résistante, où l'accès précoce à la thérapie est clé, différents mécanismes réglementaires peuvent être utilisés, ainsi qu'un développement clinique adapté pour faciliter l'accès à une innovation thérapeutique. En effet, le développement de nouveaux produits contre la tuberculose fait face à de nombreux challenges : l'utilisation d'un bras placebo pose un problème éthique, les pays les plus touchés n'ont pas accès aux mêmes thérapies ni structures de soins, la collection de données utilisables est donc plus difficile. Afin de permettre un accès précoce à cette molécule prometteuse, le delamanide a su profiter de différentes opportunités pour accélérer l'accès patient.

Après avoir défini la désignation orpheline (partie I), nous présenterons l'AMM conditionnelle (partie II), détaillerons l'usage compassionnel (partie III) puis présenterons les partenariats public-privé (partie IV).

I. La désignation orpheline :

a) Définition

Pour bénéficier d'une désignation orpheline, un médicament doit être

-destiné au traitement à la prévention ou au diagnostic d'une maladie menaçant le pronostic vital ou chroniquement invalidante

-la prévalence de la maladie dans l'Union Européenne (UE) ne doit pas être supérieure à 5 pour 10 000 ou il doit être peu probable que la commercialisation du médicament génère des revenus suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement ;

-aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection concernée ne peut être autorisée ou, si une telle méthode existe, le médicament doit apporter un bénéfice significatif aux personnes atteintes de l'affection

Les demandes de désignation sont examinées par le comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA, en 90 jours à compter de la validation administrative.

La désignation orpheline permet à l'industriel de bénéficier d'une série d'incitations afin d'encourager le développement de médicaments, comme du soutien technique à la rédaction protocolaire, des avis scientifiques avec l'EMA, mais aussi une incitation budgétaire avec des réductions de frais mais surtout une exclusivité commerciale de 10 ans lorsque le médicament est sur le marché. La désignation orpheline permet également l'accès à la procédure d'autorisation centralisée de l'Union européenne.

En effet, lors du dépôt de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, l'industriel devra soumettre un rapport d'évaluation du maintien orphelin pour une indication donnée. C'est seulement si celle-ci est accordée que l'exclusivité commerciale de 10 ans peut s'appliquer. Cette exclusivité commerciale peut

être prolongée de deux ans si les études cliniques pédiatriques ont été réalisées conformément au plan d'investigation pédiatrique.

b) Parcours réglementaire

Le delamanide satisfait les 3 conditions requises pour bénéficier d'une désignation orpheline:

-La tuberculose est une maladie potentiellement mortelle.

-Au moment de la désignation, la tuberculose touchait environ 2 personnes sur 10 000 dans l'Union européenne (UE). Cela équivaut à un total de 101 000 personnes, et est inférieur au plafond de la désignation orpheline (5 personnes sur 10 000). Ceci est basé sur les informations fournies par le promoteur et les connaissances du COMP.

-Le traitement de la tuberculose au moment de la demande consiste en l'administration d'une combinaison d'antibiotiques pendant de longues périodes.

Le 1 février 2008, le delamanide a reçu la désignation de médicament orphelin.

[48]

En 2014, lors du dépôt de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché en 2014, l'industriel doit fournir son évaluation afin de déterminer si les critères de désignation orpheline sont toujours remplis. Le COMP a réexaminé en mars 2014 la désignation EU/3/07/524 du delamanide en tant que médicament orphelin pour le traitement de la tuberculose. Le comité a examiné la gravité et la prévalence de la maladie, ainsi que l'existence d'autres méthodes de traitement. Étant donné que d'autres méthodes de traitement des patients atteints de tuberculose sont autorisées dans l'Union européenne (UE), le COMP a également examiné le bénéfice significatif du produit par rapport aux

⁴⁸ [EMA. Désignation orpheline delamanide. 2014.](#)

traitements existants. Le COMP a recommandé que la désignation orpheline de Delyba soit maintenue.

II. L'AMM conditionnelle:

a) Définition

En Europe, L'article 14-a du règlement (CE) no 726/2004 permet, dans l'intérêt de la santé publique, qu'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle soit accordée pour des médicaments sur la base de données cliniques moins complètes que celles normalement requises, lorsque le bénéfice de la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur le risque inhérent au fait que des données supplémentaires sont encore requises.

Les médicaments orphelins sont éligibles à une AMM conditionnelle s'ils sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies gravement invalidantes ou potentiellement mortelles. Son utilisation est également destinée à une urgence de santé publique .

L'avantage de cette voie réglementaire est que des données pharmaceutiques et non cliniques intermédiaires, moins complètes peuvent être acceptées.

L'AMM conditionnelle est valable un an et doit être renouvelée annuellement sous certaines conditions. Il peut s'agir de délai pour poursuivre de nouvelles études, collecter de nouvelles données afin de confirmer le rapport bénéfice/risque.

Cette autorisation conditionnelle peut ensuite être transformée en autorisation standard lorsque les conditions imposées ont été satisfaites.^[49]

⁴⁹ [Journal officiel de l'UE. Règlement \(CE\) no 507/2006](#)

b) Parcours réglementaire

Le 25 Novembre 2011 Le dossier de demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) est soumis à l'Agence Européenne du médicament (EMA). Ce dossier présente des résultats des 2 études de Phase II (204 et 208 - Figure 11), alors que l'étude de confirmation (116) est encore en cours.^[42]

L'EMA émet des doutes quand à la qualité et robustesse des données disponibles, et ne peut pas conclure sur le bénéfice risque. Les données ont été collectées sur une courte durée uniquement, l'EMA rejette l'application et demande la réalisation d'une étude médicament versus placebo pour une période de 6 mois minimum.^[50] A la demande de l'EMA, une étude confirmatoire de phase III a été développée et est actuellement en cours. Il s'agit d'une étude multicentrique (18 centres répartis dans 7 pays), randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, dans le traitement de la TB-MDR. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de Deltyba en association à un TFO comparativement à celle d'un placebo en association à un TFO pendant une période de 6 mois (phase intensive du traitement de la TB-MDR). Une période de suivi de 6 à 12 mois après la fin du traitement antituberculeux est planifiée afin de recueillir des résultats à long terme. Deltyba est administré à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 2 mois puis à la dose de 200 mg une fois par jour pendant 4 mois. Le délai de négativation sur 6 mois est le critère principal d'efficacité de cette étude.

Cette opinion est réexaminée le 25 Juillet 2013, avec de nouvelles données. Un Oral explanation a lieu le 18 Novembre 2013, et le 28 Avril 2014, le Deltyba™, delamanide obtient une Autorisation de mise sur le marché centralisée conditionnelle. Cette autorisation s'accompagne de conditions afin de maintenir cette autorisation, notamment l'achèvement et la soumission du résultat final de l'étude de l'essai de confirmation en cours.

⁵⁰ [EMA. Refusal of the marketing authorisation for Delamanid. 2013](#)

L'EMA précise « Le profil de sécurité a été jugé gérable et plusieurs mesures ont été introduites pour minimiser les risques, y compris une étude pour confirmer la sécurité à long terme. En outre, le besoin médical de nouveaux agents pour traiter la tuberculose multirésistante a été souligné. »

Une étude de Phase 3 est en cours menée par Médecins Sans Frontières afin de valider le profil sécurité du médicament (prévue pour fin 2024).

Sans le processus d'AMM conditionnelle, le Deltiba étant encore en développement clinique de Phase III, les démarches d'autorisation de Mise sur le Marché ne seraient pas initiées, et le patient ne pourrait toujours pas bénéficier de cette avancée thérapeutique.

III. L'usage compassionnel:

a) Définition

Jusqu'en 2004, date du règlement européen (CE 726/2004), seule la France (mise en place en 1994) et l'Italie disposaient d'un dispositif permettant un accès précoce aux médicaments avant leur mise sur le marché.

En Europe, l'article 83 du règlement (CE) N°726/2004 du 31 mars 2004 prévoit la possibilité, pour les Etats membres, de rendre disponible « en vue d'un usage compassionnel » un médicament relevant de la procédure centralisée d'AMM sous réserve que ce médicament fasse l'objet soit d'une demande d'AMM auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), soit d'essais cliniques.

Ces différentes dispositions communautaires et législatives permettent à un État Membre d'autoriser dans certains cas particulier, l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché.

On entend par usage compassionnel, la mise à disposition, pour des raisons compassionnelles, d'un médicament à un groupe de patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé et souffrant

d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou considérée comme mettant la vie en danger.

Le but d'un programme d'usage compassionnel est donc de proposer et faciliter l'accès aux traitements innovants en développement à des patients en situation d'impasse thérapeutique tout en assurant une sécurité maximale. C'est l'équivalent de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France.

Cela signifie, que le demandeur n'est pas obligatoirement en possession de toutes les informations requises à la mise sur le marché : fréquence ou dose exacte à administrer, mais surtout concernant le profil de sécurité tel que les possibles effets indésirables du produit.

La principale raison reste cependant humanitaire : aider et assister les patients atteints de maladie grave et invalidante, ici la tuberculose multi-résistante, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance, d'intolérance ou en impasse thérapeutique et ne pouvant être enrôlés dans un essai clinique.

Un programme d'usage compassionnel se construit à l'initiative d'une demande émanant d'un professionnel de santé directement à l'industrie de santé.

b) Compassionate Use Program

Il se traduit dans le cas du delamanide par l'établissement d'un protocole, élaboré par le Compassionate Use Committee et approuvé par un comité interne à Otsuka : le GPORT (Global Protocol Review Team).

Le programme a débuté le 14 Février 2014, et s'intitule « Compassionate use of delamanid (OPC-67683) for patients with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis with limited therapeutic options" et est prévu pour une durée de 5 ans.

Le design de ce programme est le suivant : les patients bénéficient d'un traitement par Delyba de 24 semaines dans le cadre d'un schéma

thérapeutique approprié, qui sera ensuite poursuivi par un traitement de fond optimisé. Ce traitement de fond est décidé par le médecin traitant en concordance avec les recommandations de traitement établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Chaque patient est approuvé au cas par cas selon des critères d'inclusions et d'exclusions défini dans ce protocole. Le centre où est inclus le patient doit également satisfaire à certaines règles, comme être en capacité de surveiller la fonction cardiaque du patient régulièrement, effectuer un ECG, assurer une thérapie sous observation directe (DOT).. .

Chaque demande doit faire l'objet d'une étude par un groupe d'expert indépendant, comme le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux (CNR) de la Pitié Salpêtrière, ou le Consilium de l'OMS (ERS – WHO TB Consilium). Le médecin dépose donc sa demande le plus souvent auprès du consilium de l'OMS, ce qui permet d'obtenir une recommandation de la part d'experts indépendants. Ces experts émettent un avis argumenté sur l'éligibilité du patient à ce programme selon sa forme de tuberculose, de résistance et son historique de traitement. Lorsque le consilium se prononce favorablement à l'inclusion du patient, l'avis est accompagné d'une recommandation de traitement, posologie et durée à l'attention du médecin traitant. Ce n'est qu'une recommandation que le médecin est libre de suivre ou non.

Les différentes requêtes sont examinées par le Compassionate Use Committee au sein d'Otsuka Novel Products composé de médecins, pharmaciens, qui statue à l'aide de la recommandation d'experts indépendants, sur l'inclusion ou non du patient dans ce programme. Ce comité interne ne peut émettre, seul, de recommandation au médecin traitant mais peut appuyer les différentes recommandations des experts (usage préférentiel d'une autre quinolone, surveillance cardiaque accrue...)

Cet avis favorable est ensuite communiqué au médecin traitant, qui doit se charger des démarches administratives telles que les demandes d'importations auprès de son autorité nationale ou de gérer les différentes requêtes de la douane.

En parallèle, Otsuka s'assure que le médecin a reçu une formation de pharmacovigilance relative à la détection et déclaration d'effets indésirables, ainsi que les délais à respecter.

Lorsque tous les documents nécessaires à l'envoi du traitement sont disponibles, Otsuka valide la quantité de boîtes à envoyer pour un traitement complet de 24 semaines et transmet ces documents à un distributeur situé en Angleterre qui achemine le traitement accompagné du RCP, de la notice et des différents documents de formation dans la langue demandée.

Conformément aux recommandations de l'OMS, les professionnels de santé sont encouragés à reporter tout effets indésirables sérieux ou suspectés, qui pourrait affecter l'adhésion au traitement du patient, nécessiter une hospitalisation ou toutes réactions représentant un intérêt particulier.

La collection des effets indésirables s'effectue tout au long du traitement. Un rapport de sécurité est également rédigé tous les 6 mois comprenant le nombre de patients inclus notamment les cas pédiatriques, les différents effets indésirables rencontrés pendant la période étudiée et les éventuelles mises à jour du protocole ou du matériel de formation.

On dénombreait en 2019 plus de 200 patients inclus dans ce programme, dont 34 enfants, répartis dans 12 pays à forte incidence de tuberculose.

L'objectif du programme d'usage compassionnel du Delyba est de mettre à disposition du plus grand nombre de patients en situation d'impasse thérapeutique et le plus rapidement possible, un médicament de qualité tout en assurant une sécurité maximale.

Bien qu'il existe une recommandation européenne portant sur l'établissement d'un usage compassionnel, la mise en œuvre d'un tel programme reste de la compétence de l'Etat membre. Il n'y a donc aucune harmonisation, dans les délais, les exigences, ni même la forme de ce programme qui diffère d'un pays à l'autre au sein même de l'Union Européenne. Il existe donc aujourd'hui un vrai manque d'harmonisation des réglementations tant au niveau Européen qu'au niveau mondial.

IV. Les partenariats public-privé:

Dans le cadre du Delyba, l'entreprise multiplie les partenariats avec Médecins Sans Frontières (MSF), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Partners in Health (PIH), Global Drug Facility (GDF) dans le cadre de programme tel que End TB Program, afin d'étendre et de permettre à un maximum de patients d'accéder au produit.

Il est important de noter que lorsque le produit est commercialisé dans un pays, les patients ne peuvent plus être enrôlés dans le programme d'usage compassionnel, mais peuvent obtenir le produit à moindre coût en passant par des programmes tel que Global Drug Facility (GDF).

Tout pays éligible au financement de la lutte contre la tuberculose par le Fond mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et qui suit les directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la bonne prise en charge de la tuberculose multirésistante dans les programmes de qualité garantie peut faire une demande auprès du Global Drug Facility de Stop TB (GDF) pour intégrer le delamanide dans leurs programmes nationaux de traitement. Le GDF ouvre l'accès au delamanide pour le traitement de la tuberculose

multirésistante (TB-MDR) à plus de 100 pays qui peuvent se procurer des médicaments antituberculeux.

La fondation Gates et la collaboration pan-TB est également impliquée dans la lutte contre la tuberculose, et subventionne de nombreuses recherches en ce sens.

Le Sirturo et le delamanide sont aujourd'hui incorporés dans les dernières lignes directrices de traitement de la tuberculose par l'OMS. [46,34]

Conclusion

La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde. ^[51] L'OMS estime qu'un tiers de la population mondiale est infectée, et qualifie la tuberculose d'urgence de santé publique. La mortalité due à la tuberculose a diminué de moitié depuis 1990 grâce aux moyens alloués à la prévention et au dépistage, seulement l'incidence de la maladie reste stable et le nombre de notifications de nouveaux cas et de rechute ne cesse de croître.

Une prise de conscience globale a permis de lancer de nouvelles recherches dans le domaine des antituberculeux. Le pipeline de diagnostic s'est considérablement élargi en termes de nombre de tests, de produits ou de méthodes en développement. En septembre 2022, vingt-six médicaments font l'objet d'essais de phase I, II ou III pour le traitement de la maladie tuberculeuse, dont dix-sept nouveaux composés, ainsi que 16 vaccins candidats sont en essai clinique : quatre en phase I, huit en phase II et quatre en phase III. Ils comprennent des candidats pour prévenir l'infection tuberculeuse et la maladie tuberculeuse, et des candidats pour aider à améliorer les résultats du traitement de la maladie tuberculeuse. ^[52]

Le développement de nouveaux médicaments est une tâche difficile, car elle nécessite d'identifier de nouvelles cibles, de concevoir des composés à haute puissance et sélectivité, et de surmonter les obstacles réglementaires pour mettre ces composés sur le marché. Un défi majeur est le développement de la résistance à de nouveaux agents, qui peut survenir rapidement et limiter leur efficacité. De plus, le coût élevé et les longs délais associés au développement

⁵¹ [OMS. Tuberculose. 2018](#)

⁵² [OMS. Recherche et innovation en matière de tuberculose. 2022](#)

de médicaments peuvent constituer un obstacle à la mise sur le marché de nouveaux agents.

Le financement joue un rôle essentiel dans le soutien des activités de recherche et développement, y compris la découverte de nouveaux composés, les études précliniques et les essais cliniques. Sans un financement adéquat, le développement de nouveaux antibiotiques pourrait stagner et l'émergence de la résistance aux antibiotiques continuera de menacer la santé publique mondiale. La collaboration entre les universités, l'industrie et le gouvernement peut également aider à surmonter ces défis en partageant l'expertise, les ressources et le financement.

Résumé

Au milieu du XX^e siècle, on observe l'arrivée de nouveaux médicaments : les antibiotiques. Il ne faudra qu'une dizaine d'années avant de voir apparaître les premières résistances.

L'antibiorésistance est un réel problème de santé publique dans le monde. Elle est définie par l'inefficacité du traitement antibiotique sur l'infection bactérienne ciblée, et consiste en la capacité d'un microorganisme à résister aux antibiotiques. La sélection naturelle a dotée les bactéries de mécanismes de résistance aux stress extérieurs, ainsi qu'à certaines molécules. Il existe plusieurs niveaux de résistance, naturelle ou acquise, qui mènent à l'apparition de bactéries ultra résistantes, ce qui limite les options de traitement efficace des infections bactériennes. Ce phénomène, due en grande partie à un mauvais usage des antibiotiques est en pleine expansion, malgré les nombreuses actions mises en place par les pouvoirs publiques. La France, grande consommatrice d'antibiotiques (30% supérieure à la moyenne européenne), a lancé une campagne de sensibilisation en 2002, « Les antibiotiques, c'est pas automatique ». Aujourd'hui, les souches résistantes se propagent facilement de par la mondialisation et la facilité des échanges dans le monde. L'action doit donc être menée de manière globale dans le monde entier. Il est urgent de développer de nouveaux agents antibactériens et des stratégies pour combattre la résistance et promouvoir une utilisation responsable des antibiotiques.

Les grands pathogènes, que l'on pensait éradiqués, ont également évolués et sont aujourd'hui en pleine recrudescence. La tuberculose, « maladie de pauvreté », est en pleine expansion et a fait son grand retour dans le monde occidental. *Mycobacterium tuberculosis*, le bacille tuberculeux, a évolué et est devenu résistant aux traitements traditionnels. On estime aujourd'hui qu'un tiers de la population mondiale est porteuse du bacille tuberculeux. C'est l'une des

10 premières causes de mortalité dans le monde. En 2020, on estime que plus de 10 millions de personnes ont contracté la maladie, et 1,5 millions de personnes en sont mortes, dont 250 000 enfants. La tuberculose multi résistante est devenue une menace pour la sécurité sanitaire.

En cause également dans l'apparition de résistance, l'absence d'innovation et de développement de nouveaux antibiotiques. L'industrie pharmaceutique, faute de retour sur investissement, n'a pas engagé de recherches en ce sens. En effet, la prise en charge de la tuberculose est longue et coûteuse, cela implique de nombreuses molécules, une durée de traitement longue et de fréquents effets indésirables. Aujourd'hui, plusieurs médicaments prometteurs sont en développement. Le Detylba™, delamanide, a été développé et a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe pour le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante, en association à d'autres antituberculeux. Compte tenu du bénéfice thérapeutique important que ce médicament peut apporter aux patients, il était nécessaire de permettre sa mise à disposition le plus rapidement possible en utilisant divers processus réglementaires.

Cette thèse présente l'impact de l'antibiorésistance : de la découverte des antibiotiques à l'apparition de résistances, l'enjeu du traitement de la tuberculose et les différentes possibilités pour faciliter l'accès à une innovation thérapeutique.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :