Réanimation (2009) **18**, 334—342

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

MISE AU POINT

Les nouveaux antituberculeux

The new antituberculosis drugs

D. Marigot-Outtandy, C. Perronne*

Unité de maladies infectieuses et tropicales, CHU Raymond-Poincaré, Assistance Publique—Hôpitaux de Paris, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

MOTS CLÉS
Antituberculeux ;
Moxifloxacine ;
Gatifloxacine ;
Linézolide ;
Rifapentine ;
Rifabutine ;
PA-824 ;
OPC-67683 ;
Diarylquinolone ;
TMC207 ;
Diamine ;
SQ109 ;
Pyrroles ;
PNU-100480 ;
R207910

KEYWORDS
Antituberculosis drugs;
Moxifloxacin;
Gatifloxacin;
Linezolid;
Rifapentin;
Rifabutin;

Résumé La tuberculose a fait environ 1,7 millions de morts dans le monde en 2006. Son association meurtrière avec le sida et l'expansion de souches multi- et ultrarésistantes pointent l'urgence de la situation. Heureusement, la recherche a permis de trouver de nouveaux antituberculeux (soit parmi les antibiotiques connus, soit de nouvelles molécules), actuellement en phases cliniques chez l'homme, avec des résultats inattendus. Parmi les molécules déjà commercialisées, on retrouve la moxifloxacine, la gatifloxacine, le linézolide, la rifapentine et la rifabutine. D'autres études sont nécessaires pour mieux positionner l'utilisation de ces fluoroquinolones. L'efficacité du linézolide est contrebalancée par ses effets secondaires. Quant aux rifamycines, leur activité est confirmée et elles sont déjà utilisées dans plusieurs pays. Parmi les nouvelles molécules, ont été sélectionnées le PA-824, l'OPC-67683, la diarylquinolone TMC207, la diamine SQ109 et les dérivés pyrroles. Pour la plupart, leur mécanisme d'action n'est connu que partiellement. Autant le PA-824 nécessite d'autres études cliniques pour confirmer son efficacité, autant les autres nouveaux composés sont en attente de phases II (OPC-67683, TMC207, SQ109) et de phase I (les dérivés pyrroles). Plusieurs molécules sont en phase d'évaluation préclinique.
© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Tuberculosis had killed around 1.7 millions people around the world in 2006. Its lethal combination with AIDS and the dispersal of multiresistance (extended or not) show the emergency of the care of this disease. Hopefully, the research comes over to bring new antituberculosis drugs among old and new molecules. Some clinical trials gave unexpected results. Amongst the marketed drugs, are moxifloxacin, gatifloxacin, linezolid, rifapentin and rifabutin. Further studies are needed to assure about the efficacy of fluoroquinolones. The efficiency of linezolid is counterbalanced by its toxicity. The antimycobacterial activity of rifamycins is well-known and already used in many countries. The news drugs are PA-824, OPC-67683, the diarylquinolone TMC207, the diamine SQ109 and the pyrroles. For most of them, targets are not well-known. If PA-824 must proceed through other clinical trials, the other components are to

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : c.perronne@rpc.aphp.fr (C. Perronne).

1624-0693/$ – see front matter © 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.reaurg.2009.03.007

PA-824;
OPC-67683;
Diarylquinolone;
TMC207;
Diamine;
SQ109;
Pyrroles;
PNU-100480;
R207910

go through phase II of clinical trials (OPC-67683, TMC207, SQ109) or phase I (pyrroles). Research is going ahead: many new molecules are going through preclinical trials.
© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'incidence de la tuberculose dans le monde est estimée à 9,2 millions de cas en 2006, dont 4,1 millions à frottis positifs (44 %) et 0,7 millions de cas correspondant à des patients séropositifs pour le VIH (8 %). La prévalence est évaluée à 14,4 millions de cas en 2006 (plus importante qu'en 2004 en raison de la croissance démographique), avec une mortalité de 1,7 millions d'individus dont 0,2 millions de séropositifs pour le VIH. Le traitement et l'éradication de la tuberculose deviennent donc une priorité de santé publique mondiale (www.who.int/tb/publications/global_report/2008). La situation est d'autant plus alarmante que le nombre de cas de résistance aux antituberculeux de première ligne était de 500 000 en 2006, répartis dans 22 pays dont l'Inde, la Chine, la Russie, les pays de l'ancienne Union Soviétique et l'Afrique du Sud. La souche multirésistante (MDR-TB) se définit par une résistance à au moins deux antituberculeux majeurs que sont l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RIF). En cas de résistance à un antituberculeux de deuxième ligne injectable (capréomycine, kanamycine ou amikacine [AMK]) et à une fluoroquinolone, la souche est dite ultra-résistante (XDR-TB). Cela vient surtout de la mauvaise observance au traitement de première ligne, due à ses contraintes — traitement journalier, durée —, à ses effets secondaires et parfois à un traitement inadapté de la souche résistante. En 2006, les XDR-TB ont représenté 5 % des MDR-TB.

Même si le plan mondial de contrôle de la tuberculose de l'OMS incluant le dépistage et le *directly observed therapy-short* (traitement supervisé court ou Dots) est efficace, que la prévalence et la mortalité diminuent, que les principaux pays à forte endémicité (Chine, Inde, Indonésie, Afrique du Sud et Nigéria) renforcent leurs systèmes de soins, on se doit de coordonner toutes ces mesures avec de nouvelles thérapies adéquates.

Les antituberculeux de première ligne sont les molécules considérées comme les plus actives à ce jour : INH, RIF, pyrazinamide (PZA), streptomycine (STP), éthambutol (EMB) et thioacétazone (T), administrés de façon quotidienne ou trihebdomadaire (OMS 2007). Les antituberculeux à action stérilisante sont la RIF et le PZA, qui ont permis la réduction du temps de traitement de 12 à 18 mois à six à neuf mois. Selon les recommandations de l'OMS, le traitement de deuxième ligne doit comprendre durant la phase initiale (d'au moins six mois) au minimum quatre médicaments, dont un principe actif injectable et une fluoroquinolone. Cette phase est suivie d'une phase d'entretien (de 12 à 18 mois) comprenant au moins trois des médicaments les plus actifs et les mieux tolérés. Les médicaments de deuxième ligne sont : AMK, capréomycine, kanamycine, ofloxacine (OFX), ciprofloxacine (CPX), éthionamide (Et), cyclosérine, acide para-aminosalicylique et prothionamide (WHO/CDS/TB 2003). Cependant, ce traitement de deuxième ligne présente plusieurs obstacles : des effets secondaires plus fréquents et un coût onéreux dû à un traitement d'environ deux ans.

Il devient donc urgent de développer de nouvelles molécules hautement actives sur *Mycobacterium tuberculosis* (notamment MDR et XDR), d'action rapide et de demi-vie longue pour une administration intermittente, capables de stériliser les sites où persistent les bactéries dormantes. Ces molécules devraient de préférence avec un mécanisme d'action de novo être bien tolérées, sans interaction avec les antirétroviraux, et si possible à coûts écologique et financier moindres.

Un des obstacles actuellement rencontrés dans les études est le manque de paramètres validés prédictifs de l'activité stérilisante d'une molécule [15]. Si le taux de rechute à deux ans reste le meilleur indice prédictif du pouvoir stérilisant d'un médicament, il est rarement réalisé. Le pourcentage de conversion des cultures de prélèvements à deux mois est considéré comme fiable (en fonction du milieu de culture qui reste à définir). Il est bien plus fiable que l'activité bactéricide précoce (*early bactericidal activity* [EBA], qui se réalise de j2 à j7 de l'introduction de la molécule à tester). Ces tests permettraient de poser avec rigueur l'indication d'une phase III et à terme de réduire les coûts.

Les nouveaux antituberculeux sont à classer en deux groupes : ceux déjà existants chez lesquels ont été découvertes secondairement des propriétés antimycobactériennes (moxifloxacine [MXF], gatifloxacine [GTX], linézolide [LZD] et rifamycines) et les nouvelles molécules développées pour leur activité contre les mycobactéries (PA-824, OPC-67683, TMC207, diamine SQ109, dérivés pyrroles).

Les nouvelles fluoroquinolones antituberculeuses : la moxifloxacine et la gatifloxacine

L'intérêt majeur pour cette classe est dû à ses trois caractéristiques :

- son action inhibitrice stable de l'ADN gyrase ;

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/2611987

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/2611987

Daneshyari.com