
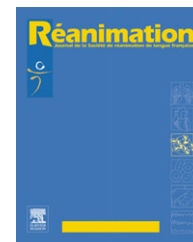




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 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).

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 ultrarésistante (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 ;

- ses paramètres pharmacocinétiques et dynamiques favorables;
- sa bonne tolérance sur le long terme.

De plus, les résultats encourageants de stérilisation d'une combinaison contenant de l'OFX [21,22] donnent l'espoir pour que ces nouvelles fluoroquinolones très efficaces puissent diminuer la durée du traitement antituberculeux. De par leur formule chimique, ces C8 méthoxyfluoroquinolones possèdent une excellente activité antimycobactérienne par inhibition stable de l'ADN gyrase du *M. tuberculosis* [8]. In vitro et in vivo, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la MXF se situe entre 0,17 et 0,5 µg/mL [1,2,8,10,11,13]; celles de la GTX entre 0,03 et 0,2 µg/mL pour les souches sensibles et de 1,56 µg/mL pour les MDR-TB [2,8,19,23]. De nombreuses études chez la souris [24] ont démontré leur efficacité en monothérapie dans le poumon, aussi efficace que l'INH. Chez l'homme, dans une étude randomisée [2], leur efficacité se confirme par un EBA (mesurée sur les deux premiers jours) significatif et important (0,33 log₁₀ unités formant colonie (UFC)/mL par jour pour MXF et 0,35 log₁₀ UFC/mL par jour pour GTX), mais inférieur à INH (0,67 log₁₀ UFC/mL par jour) [21].

Au plan pharmacocinétique chez l'homme, la MXF présente une absorption rapide avec une C_{max} allant de 4,47 à 9 µg/mL atteinte en une à deux heures suivant la prise journalière de 400 mg [5], une demi-vie d'élimination longue de 12 à 15 heures [11], un métabolisme hépatique sans interaction avec le cytochrome P450 et une élimination urinaire non influencée par la fonction rénale [5,16]. La concentration plasmatique efficace de MXF recommandée chez l'homme doit être d'au moins cinq fois celle de la CMI, soit supérieure à 2,5 µg/mL [7]. À la dose journalière de MXF de 400 mg/j, le rapport aire sous la courbe (ASC)–CMI, témoin de l'activité des quinolones, semble être élevé après extrapolation aux mycobactéries [5]. La GTX suit la même tendance que la MXF, à la différence d'une C_{max} plus faible entre 4 et 6,4 µg/mL atteinte en deux heures, d'une demi-vie moins longue (cinq à huit heures), d'un meilleur rapport ASC–CMI et d'une élimination dépendante de la fonction rénale [5].

Deux études in vitro [1,7] suggèrent une activité significative de la MXF sur les souches dormantes; et une étude chez la souris [24] a réussi à raccourcir la durée du traitement de cinq à trois mois en remplaçant l'INH par la MXF dans le traitement standard, avec un taux de rechute plus faible ou nul à quatre mois après la fin du traitement [20]. Cela est moins évident pour la GTX in vitro [1,4], mais son association au PZA a permis de stériliser les souris en trois mois sans rechute à deux mois de la fin du traitement. Il n'y a pas de gain à l'associer avec la RIF et l'INH [24]. Chez l'homme, la MXF et la GTX présentent une EBA (mesurée entre le deuxième et le septième jour) supérieure à l'INH après réajustement ($p=0,038$), en faveur d'un pouvoir stérilisant. Une étude clinique de phase II [6] randomisée ouverte à quatre bras, portant sur 209 patients présentant une tuberculose pulmonaire cavitaire, a eu pour but de démontrer l'activité stérilisante de la MXF et de la GTX et de la comparer à celle du traitement standard. Pour cela, l'EMB a été substitué par la fluoroquinolone à tester dans le traitement d'attaque standard de deux mois, suivi de quatre mois

de RIF et d'INH. Cela a démontré une activité bactéricide significativement plus élevée de la combinaison contenant la MXF dans les deux phases rapide (j1–j7) et lente (j1–j60), avec une vitesse de conversion des crachats plus rapide versus le traitement standard ($p=0,008$). Le bras contenant la GTX était plus efficace dans la phase lente que le traitement standard ($p=0,002$). Une autre étude de phase II randomisée multicentrique [3] portant sur 339 patients, remplaçant l'EMB par la MXF dans le traitement standard conforte l'augmentation de la vitesse de bactéricidie du bras contenant la MXF. Mais la différence de négativation des cultures à deux mois n'est pas significative dans ces deux études ainsi que dans les résultats préliminaires de l'étude phase II présentée à Chicago (ICAAC 2007) [9]. Mais l'étude de phase II conduite au Brésil (ICAAC 2007) a montré une augmentation significative ($p=0,02$) du taux de conversion des crachats à M2 en remplaçant l'EMB par la MXF. L'efficacité de la MXF dans ces études peut être sous-estimée, sachant que la RIF, en ralentissant la glucoconjugaison, diminue la concentration maximale et l'ASC de la MXF de 30% environ [12] et rallonge le temps pour atteindre la concentration maximale de une à deux heures et 30 minutes ($p=0,003$). Mais qu'en est-il des interactions avec les autres antituberculeux? In vitro [4], la GTX semble accélérer l'activité bactéricide de l'INH pendant les deux premiers jours ($p<0,001$). En revanche, la RIF antagonise l'activité de la GTX ($p<0,001$).

Dans les études précitées, la MXF et la GTX n'ont pas eu d'effets secondaires graves. Dans deux études cliniques [14,16], ni la GTX, ni la MXF n'ont montré de toxicité cardiaque (arythmie, torsades de pointe), ni de phototoxicité en raison de leur groupe méthoxy en C8. Cependant, il convient d'utiliser avec retenue les fluoroquinolones chez les patients à risque d'allongement du segment QT. La MXF donne parfois des troubles digestifs (nausées, diarrhées). La GTX peut induire des dysglycémies [16] avec un risque comparable (1,7%) à celui de la lévofloxacine (LVF), la MFX étant à risque plus faible (0,65%). Une étude clinique de phase II [17] a montré l'existence de terrains à risque (diabète non insulino-dépendant pour l'hypoglycémie, corticothérapie pour l'hyperglycémie). L'âge avancé est aussi un facteur à risque d'hyperglycémie sous GTX [16]. Cela requiert donc des ajustements de doses de GTX chez les terrains à risque et insuffisants rénaux. La MFX est l'un des moins délétères pour les articulations, il n'y a pas de donnée concernant la GTX. Il semble que la MFX soit bien tolérée sur le long cours [18], aucune donnée n'existe pour la GTX.

Les souches résistantes de *M. tuberculosis* aux fluoroquinolones augmentent en raison de leur utilisation large, surtout l'OFX et la CPX. Des souches résistantes à la MXF ont déjà été isolées après huit semaines de monothérapie [24].

En conclusion, il y a plus de données sur la MXF que sur la GTX. Bien que tous deux accélèrent l'activité antimycobactérienne du traitement, les résultats divergents de ces études de phase II ne permettent pas de conclure sur leur capacité à réduire le temps de traitement. Seul un essai chez la souris nous encourage à y croire [23]. La GTX et la MXF sont peu pourvoyeurs d'effets secondaires, mais la prudence doit être de mise pour les terrains à risque.

L'utilisation raisonnée des fluoroquinolones, de préférence non empirique, ainsi que la recherche plus systématique de leur profil de résistance, au même titre que

les antituberculeux de première ligne semblent indispensables, si on veut épargner cette classe thérapeutique. Il faut proscrire la monothérapie par fluoroquinolone et bien définir les associations thérapeutiques et les posologies à utiliser. Actuellement, la MXF et la GTX sont en phase clinique III.

Les oxazolidinones : linézolide et PNU-100480 (firme Pfizer)

Cette classe (dont le chef de file est le LZD) est déjà reconnue et utilisée pour ses propriétés antibactériennes. Elle agit en inhibant la synthèse protéique par liaison à la sous unité 50S ribosomal, empêchant ainsi la formation du complexe d'initiation [20,32].

Les propriétés pharmacocinétiques du LZD (PNU-100766) sont une absorption digestive de 100%, un pic plasmatique de 11 et 21,20 µg/mL après une dose orale de 400 et 600 mg par 12 heures, atteint une à deux heures après la prise orale, une forme libre de 79% pouvant diffuser dans les tissus, l'absence d'interaction avec le cytochrome P450, une élimination hépatique et rénale et pas d'adaptation de dose en cas d'insuffisance rénale ou hépatique [48]. Chez l'homme, la dose standard est de 600 mg deux fois par jour.

In vitro, le LZD a révélé une excellente activité antimycobactérienne avec une CMI₉₀ de 0,12 à 2 mg/L pour le *M. tuberculosis*, incluant les souches résistantes [32,41]. In vivo, chez la souris, le LZD a montré un très bon pouvoir bactéricide dans la rate et les poumons ($p < 0,01$), dose-indépendant [42], mais inférieur à celui de l'INH. Cependant à la dose de 25 mg/kg, le LZD est aussi efficace que l'INH à la même dose. Mais une telle efficacité n'a pas été démontrée chez l'homme au cours d'une étude clinique randomisée ouverte [46] portant sur 30 patients bacillifères : l'EBA est très modeste, de 0,26 log₁₀ UFC/mL par jour à la dose standard.

Deux études in vitro [41] et chez l'homme [46] suggèrent une faible activité en phase stationnaire. Il y a peu d'études cliniques à ce sujet. Parmi les cas rapportés chez l'homme [41,43,44], le LZD se présente comme une molécule de deuxième ou de troisième ligne pour les tuberculoses résistantes (MDR et XDR) et se révèle efficace dans une combinaison d'antituberculeux avec une stérilisation des cultures des crachats entre 20 jours et deux mois, qui restent négatives jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement [41], avec des guérisons de l'ordre de 62,5 à 100% selon les séries. Les durées de ces traitements par LZD s'étalent de quatre à 18 mois.

Malheureusement l'utilisation du LZD est limitée par ses effets secondaires fréquents (75%), qui apparaissent après le 28^e jour, indépendamment de la dose, et qui sont à l'origine de l'interruption de traitement. Il s'agit principalement de neuropathies (périphérique et optique, 45,8%) partiellement réversibles habituellement et de cytopénies d'origine centrale (anémie profonde, 41–50%) réversibles totalement dès l'arrêt de l'exposition [28,41,43,45]. Une acidose lactique potentiellement létale a été rapportée. Son coût est aussi un facteur limitant. La durée de traitement et la posologie du LZD restent à définir. Le recours à cette molécule est tout à fait légitime dans les cas de multirésistance, de par son efficacité, de l'absence de résistance croisée avec les autres classes d'antituberculeux et la

quasi-absence d'interaction médicamenteuse ; cependant, un monitoring régulier clinique et biologique au-delà de la deuxième semaine de traitement est recommandé en cas de facteurs de risque existants [48].

Le mécanisme d'apparition de résistance au LZD chez les bactéries est mal connu, mais semblerait lié à une durée prolongée d'exposition [48]. Il est estimé à 2% parmi les souches MDR-TB [22].

In vivo, Cynamon [42] a montré qu'une autre diarylquinoline le PNU-100480 était plus efficace que le LZD et aussi actif que l'INH chez la souris, avec pourtant une CMI élevée (1 µg/mL). Une autre étude chez la souris [47] vient confirmer cette constatation et reconnaît une meilleure pharmacocinétique pour le PNU6100480 versus LZD ; elle a aussi montré que l'association de PNU-100480 dans le régime standard pendant deux mois en renforçait significativement la bactéricidie ($-2 \log_{10}$ UFC dans les poumons) et que la combinaison MXF–PNU-100480–PZD serait plus efficace que le traitement standard de première ligne. Le PNU-100480 présente une absorption rapide, une bonne absorption digestive, une demi-vie de 0,66 heures et un pic sérique son métabolite actif de 7 µg/mL après une dose de 50 mg/kg chez le rat [42,45].

En raison des effets secondaires, l'indication des oxazolidinones se limitera aux tuberculoses résistantes, avec la perspective de réduire la durée du traitement. Actuellement, le LZD est en essais cliniques (une phase III pour la tolérance ophtalmique au long cours, deux phases II pour le traitement des XDR-TB et une phase I/II pour sa tolérance à faibles doses) [49].

Les nouvelles rifamycines

La rifalazil (RFL), la rifabutine (RFB) et la rifapentine (RFP) présentent des demi-vies ($T_{1/2}$) beaucoup plus longues et des CMI plus élevées pour *M. tuberculosis* que la RIF.

La RFL n'a pas d'intérêt en raison de sa toxicité [20] et de son manque d'efficacité [24] chez l'homme.

La RFB, de par sa $T_{1/2}$, permet une prise bihebdomadaire. En cas de contre-indication à la RIF, la RFP peut la remplacer dans la thérapie antituberculeuse [27]. Le remplacement de la RIF par la RFB dans la quadrithérapie antituberculeuse constitue un traitement de choix de la tuberculose non compliquée chez le patient VIH positif, en raison de la moindre interférence de la RFB avec le métabolisme des antiprotéases (recommandation des *Centers for Disease Control* [CDC] aux États-Unis) [24].

La RFP a une $T_{1/2}$ de 16 heures, autorisant une prise hebdomadaire. Trois études cliniques de phase III évaluant l'intérêt de remplacer la RIF par la RFP en phase d'entretien comparativement au traitement standard ont échoué en raison de nombreux cas de tuberculose compliquée, à risque élevé de rechute, dans les cohortes. Dans ces cas, il convient d'augmenter la dose et la durée de traitement. En termes de fréquence de prises et d'activité antimycobactérienne, son association avec la MXF est concordante. D'ailleurs, cette thérapie antituberculeuse intermittente combinant une prise quotidienne de RFP–MXF pendant 15 jours suivis d'une prise hebdomadaire de RFP–MXF pendant 5,5 mois a été adoptée dans de nombreux pays [24,27]. Une étude de phase III est en cours pour tester l'efficacité de la RFP dans

l'infection tuberculeuse latente, en raison d'études in vivo encourageantes [27].

Les dérivés nitroimidazolés

PA-824 (TB alliance, firme Novartis)

Découvert en 1995, la PA-824 est une nitroimidazo-oxazine de la classe des imidazolés. Les études précliniques ont révélé des potentialités remarquables, qui l'ont conduite en phase d'essais cliniques. Son activité est restreinte au groupe *M. tuberculosis*.

À la différence du métronidazole, sa structure bicyclique (imidazopyrane) la rend active sur les populations aérobie et anaérobie de *M. tuberculosis* [25]. Son mécanisme d'action est unique : PA-824 est un promédicament qui est activé par une bioréduction catalysée par l'association du cofacteur F₄₂₀ et d'une protéine spécifique Rv3547 bacillaire. Il inhibe la synthèse des acides mycoliques de la paroi bactérienne [20,26,28].

Chez la souris, la faible biodisponibilité orale reste efficace, avec une diffusion tissulaire excellente, rapide, sans accumulation et un maximum de concentration atteint en quatre heures, à concentration trois à huit fois supérieure à celle plasma [21,27]. Il n'interfère pas avec le cytochrome P450 [26]. Il a passé avec succès la phase clinique I sur des volontaires sains sous l'égide de la TB alliance au Nébraska [26,29] :

- une bonne tolérance ;
- une demi-vie longue de 15–20 heures ;
- une bonne concentration maximale de 3 µg/mL ;
- une ASC importante.

L'activité in vitro montre des CMI très basses allant de 0,015 à 0,125 µg/mL pour les souches sensibles [30,31] et remarquable sur les souches multirésistantes [23,28,30] avec des CMI allant de 0,063 à 0,25 µg/mL : ce qui prouve l'absence de résistance croisée [28,32]. De nombreuses études in vivo chez la souris [30,31] ont confirmé son activité bactéricide, dose dépendante, durant la phase de traitement intense (les deux premiers mois), comparable à l'INH, la RIF et la MXF avec une dose à effet optimal déterminée in vivo de 100 mg/kg [30]. Cette dose correspond à la dose bactéricide minimale (dose minimale permettant de diminuer de 99% le nombre de colonies bacillaires dans les poumons), soit environ huit fois la dose efficace minimale (12,5 mg/kg), qui prévient l'apparition de lésions [24,27,31]. Une EBA a été mesurée par une étude de phase IIa, randomisée en double insu (pour la dose de PA-824) sur un effectif réduit de patients présentant une tuberculose pulmonaire récente bacillifère non compliquée, pendant 14 jours, conduite en 2007 en Afrique du Sud. Répartis en quatre bras de 15 personnes, les patients ont reçu du PA-824 aux doses journalières respectives de 200, 600, 800 et 1200 mg avec un groupe témoin recevant le traitement standard antituberculeux [29]. L'EBA était similaire dans les quatre groupes, mais décevante avec une chute de 0,1 log₁₀ UFC/mL par jour dans les crachats (données non publiées). La concentration plasmatique de PA-824 était stable à partir du cinquième jour.

Le PA-824 possède un pouvoir stérilisant démontré in vitro et in vivo. In vitro, le PA-824 présente une très bonne activité stérilisante, similaire à la RIF, la MXF et la GTX dans des conditions d'anaérobiose [30]. Chez l'animal, le PA-824 s'est révélé efficace au cours des deux phases de traitement antituberculeux [31] : il s'est montré aussi efficace en phase d'entretien du traitement que la RIF [20,24,30,31].

Les activités bactéricide et stérilisante du PA-824 ne suffisent pas à elles seules à traiter les sites bacillaires. Qu'en est-il des multithérapies incluant le PA-824? D'abord, la concentration de PA-824 n'est pas modifiée et ne modifie pas celle de INH, RIF et PZA [34]. Il n'y a pas de synergie démontrée entre le PA-824 et l'INH [31]. La substitution de l'INH par le PA-824 dans la quadrithérapie standard majore l'effet bactéricide du traitement en phase précoce ($p < 0,01$), mais sans efficacité supérieure (taux de rechute similaires) [34]. Aucun gain n'a été démontré en associant le PA-824 à la quadrithérapie standard [24,34]. Mais la combinaison RIF–PZA–PA-824 (100 mg/kg) semble raccourcir la durée du traitement à quatre mois avec une négativation des prélèvements chez la souris à deux mois et un taux plus faible ou nul de rechute après quatre mois de traitement [23,34,35], et ce grâce à une synergie entre le PA-824 et le PZA. Nueremberger [23] a fait une découverte très prometteuse en testant des multithérapies : l'association PA-824–MXF–PZA est plus bactéricide que RIF–MXF–PZA ($p < 0,001$), elle-même plus efficace que RIF–INH–PZA ($p < 0,001$), avec un taux de rechute significativement plus faible après quatre mois traitement. Il serait donc possible de remplacer l'association RIF–INH par PA-824 en phase d'entretien [31]. Ainsi, ces études ouvrent la perspective de pouvoir disposer de thérapies antituberculeuses sans RIF (et ses effets inducteurs enzymatiques), notamment chez les patients séropositifs pour le VIH sous antirétroviraux et encourage à poursuivre les explorations.

La tolérance était bonne, confirmant les résultats de la phase I. En parallèle, une étude conduite sur des rats et des singes a évoqué la possibilité de cataracte et de troubles de la fécondité à fortes doses de PA-824. Par conséquent, un suivi de trois mois, d'ordre ophtalmologique, est conduit chez les patients de phase I ayant reçu les plus fortes doses et les patients de la phase IIa. Cependant, les études ultérieures n'utiliseront que de faibles doses de PA-824.

En conclusion, bien que le PA-824 donnent des résultats encourageants chez la souris, les résultats de l'essai de phase II sont décevants. Le PA-824 semble intéressant en association médicamenteuse dans la perspective d'avoir à disposition des traitements antituberculeux dépourvus de RIF. Cela encourage à poursuivre les recherches sur cette molécule, en l'absence d'effets secondaires graves. Une réticence persiste quant au risque potentiel, non retrouvé [21,26,27], de mutagénicité de ce dérivé imidazolé.

OPC-67683 (laboratoire Otsuka, Japon)

Dix à 20 fois plus efficace que le PA-824 [33], ce dérivé nitro-dihydro-imidazooxazole se distingue par son potentiel bactéricide remarquable à faible concentration.

Dans les études in vitro, l'OPC-67683 présente une excellente activité sur *M. tuberculosis* sensible et résistant, avec

des CMI s'échelonnant entre 0,006 et 0,013 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [36,38]. L'effet de l'OPC-67683 est dose-dépendant : à 0,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, il est aussi bactéricide que l'INH et agit par inhibition de la biosynthèse des acides mycoliques de la paroi bactérienne ; à 0,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, son activité intramacrophagique est équivalente à celle de la RIF à 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [36,38,39]. En témoigne le risque de rechute précoce ou tardive qui tend vers celui de la RIF, à mesure que les souches INH tolérantes sont exposées à une concentration croissante d'OPC-67683 [39]. Cet effet stérilisant sur les formes latentes du bacille serait dû à l'existence, dans son mécanisme d'action, d'un radical libre destructeur similaire par ailleurs à celui de PA-824 [36,37]. In vivo, cette remarquable activité dose-dépendante bactéricide à faible dose se confirme : une chute des UFC de plus de 95% est constatée pour une dose infime et effective de 0,625 mg/kg d'OPC-67683 en monothérapie versus 3,5 mg/kg pour la RIF, 5 mg/kg pour l'INH et 160 mg/kg pour le PZA [36]. Dans les associations aux autres antituberculeux, un traitement de six mois incluant l'OPC-67683 était significativement six à sept fois plus efficace par rapport au traitement standard, suggérant une durée de quatre mois suffisante dans le bras contenant l'OPC-67683 [9,40]. Un essai de multi-thérapie incluant OPC-67683 (deux mois OPC-RIF-PZA puis deux mois OPC-RIF) versus le traitement standard confirme cette possibilité de raccourcir le traitement antituberculeux à quatre mois (cultures de tissu pulmonaire de toutes les souris négatives à quatre mois seulement dans le bras contenant l'OPC-67683), mais le taux de rechute n'a pas été évalué [24,36].

In vivo [9,24,26,36], l'OPC-67683 présente une biodisponibilité orale de 35 à 60%, une bonne diffusion tissulaire dont pulmonaire, une demi-vie longue (7,6 heures) permettant une administration orale monoquotidienne, voire intermittente, et une C_{max} très basse (15 et 25 fois inférieur à INH). L'absence d'interaction avec les unités du cytochrome P450 [36] est intéressante chez le patient séropositif pour la VIH (antiprotéases).

L'OPC-67683 a passé avec succès la phase I. Une étude de phase II randomisée a été réalisée en 2007 en Afrique du Sud (données non publiées) chez le patient tuberculeux pulmonaire bacillifère afin de tester la tolérance, l'efficacité et les paramètres pharmacocinétiques. Actuellement, une deuxième étude de phase II est en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'une tuberculose MDR pendant 56 jours versus placebo.

L'OPC-67683 ne présente pas de résistance croisée avec les antituberculeux de première ligne [21,28], ni de mutagénicité [21].

En conclusion, les résultats d'OPC-67683 sont plus encourageants que ceux du PA-824. Il faut espérer que les études de phase II les confortent.

Les diarylquinolines (laboratoire Johnson & Johnson)

La plus active est le R207910 (TMC207), dont la structure diffère par une chaîne latérale en 3' des quinolones et des quinolines. Son mode d'action est unique parmi tous les antituberculeux : il inhibe l'ATP synthétase bactérienne (sous unité *atpE*) [24], entraînant une déplétion des réserves en ATP des mycobactéries, notamment des formes persistantes.

Cela expliquerait son délai d'action bactéricide et suggérerait une capacité de stérilisation [50,52]. Compte tenu de son mode d'action, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres antituberculeux.

In vivo [24,50], chez la souris, il a une bonne diffusion plasmatisque et tissulaire sans accumulation, avec redistribution à partir des tissus et une très longue demi-vie (plasmatisque jusqu'à 64 heures et tissulaire jusqu'à 92 heures), qui permet le maintien durant huit jours de l'effet antibactérien. Une étude de phase I randomisée en double insu versus placebo [50] chez trois cohortes de volontaires sains exposés à des différentes doses orales pendant 14 jours a montré une demi-vie longue apparente de 24 heures indépendante de la dose, sûrement sous-estimée ; en témoigne l'augmentation de ASC 0–24 heures qui double entre le premier jour et le 14^e jour sans modification de dose [21]. Le TMC207 a une activité temps-dépendante avec un temps de stabilisation de sa concentration supérieur à 14 jours [9,50,52] et le rapport ASC-CMI est corrélé à son efficacité [21].

In vitro [9,24,50], sa CMI sur *M. tuberculosis* sensible et multirésistant (MDR et XDR) est étonnamment basse, entre 0,03 et 0,12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (bien inférieure à la RIF et l'INH). Ses CMI sont aussi basses pour les mycobactéries non tuberculeuses. La dose minimale effective est de 6,5 mg/kg. Le TMC207 à la dose de 12,5 mg/kg est aussi bactéricide que l'INH ($p < 0,014$). Cette longue demi-vie permettrait une réduction des prises.

Plusieurs études sont en faveur d'une activité stérilisante de TMC207. Chez la souris [50], à la dose de 25 mg/kg par jour, le TMC207 a été supérieur à l'association standard RIF-INH-PZA. Quand il a été associé ou substitué à un des antituberculeux du traitement standard, il a accru significativement l'efficacité de ces nouvelles combinaisons après un et deux mois ($p < 0,018$) et toutes les cultures à M2 sont négatives quand il a remplacé la RIF ou l'INH [15,27]. Sur les souches multirésistantes, le TMC207 a négativé plus de cultures de tissus pulmonaire et splénique à M2 ($p < 0,05$) en comparaison avec les associations sans le TMC207. La combinaison AMK-Et-MXF-PZA n'a négativé toutes ses cultures qu'avec le TMC207 ($p = 0,036$) [24,26].

Devant ces données encourageantes, une étude de phase IIa [52] a été menée en Afrique du Sud, randomisée ouverte afin d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'EBA à trois doses orales (25, 100 et 400 mg/j) à prise unique journalière, en monothérapie pendant sept jours, en comparaison avec la RIF et l'INH, chez 85 patients naïfs présentant une tuberculose pulmonaire bacillifère, suivi d'un traitement antituberculeux standard. À la différence de l'INH et de la RIF, le TMC207 a montré un EBA significatif à partir de j4 ($p < 0,05$) mais l'évolution de la bactéricidie est similaire à la RIF et l'INH entre j4 et j7. Par ailleurs, l'adjonction du traitement standard à j8 dans le bras TMC207 a entraîné une chute plus prononcée des UFC en raison de l'effet additif de son mécanisme d'action. Il n'y a pas eu d'effets secondaires graves [24,50,52].

Jamais le TMC207 ne devra être utilisé en monothérapie, à cause du risque de résistance. Actuellement, 10^{-7} à 10^{-8} des souches *M. tuberculosis* sont résistantes au TMC207, mais elles restent sensibles aux antituberculeux de première ligne.

En conclusion, le TMC207 est une molécule qui a un excellent potentiel stérilisant antituberculeux (à partir de 400 mg/j chez l'homme) sur les souches sensibles et résistantes, ainsi qu'une très bonne pharmacocinétique. Sans toxicité apparente, son mécanisme d'action différent renforce l'efficacité bactéricide de la combinaison à laquelle il est associé, même la RIF diminue de 50% sa concentration [24]. Mais son métabolisme par le cytochrome P450 [24] risque de réduire son utilisation. Le TMC207 est en ce moment en étude clinique de phase II pour les souches MDR.

Les diamines (laboratoire Sequella Inc.)

Dérivés de l'EMB, SQ109 (1,2 éthylène diamine) est un inhibiteur de la synthèse de la paroi cellulaire de la mycobactérie (cibles inconnues), à un spectre étroit [54] portant sur *M. tuberculosis* et *Mycobacterium bovis* (activité beaucoup plus faible sur *Mycobacterium avium* et autres mycobactéries atypiques).

In vitro, sa CMI₉₀ est excellente variant entre 0,11 et 0,87 µg/mL [53–55] pour les souches sensibles et résistantes de *M. tuberculosis* (dont celles résistantes à l'EMB). Son activité est dose-dépendante. In vitro et in vivo [53], le SQ109 est plus efficace que l'EMB et, à quatre fois la CMI, autant que l'INH. In vivo, le SQ109 en monothérapie s'est montré plus bactéricide dès 0,1 mg/kg ($p=0,032$) que l'EMB (100 mg/kg) ($p=0,052$) dans les poumons et la rate par rapport au groupe de souris non traitées [24]. Le SQ109 s'est révélé synergique in vitro avec la RIF, l'INH à faibles concentrations et le TMC207, et révélé additif avec la STP [24,54,56]. Cette interaction se confirme in vivo chez la souris [24,55]: la substitution de l'EMB par le SQ19 pour de nouvelles combinaisons antituberculeuses RIF–INH–SQ19 et RIF–INH–PZA–SQ19 a renforcé et accéléré l'activité bactéricide ($p \leq 0,08$) par rapport aux associations sans SQ109, avec une quasi-éradication des colonies à S8.

Lipophile, sa pharmacocinétique chez la souris [53] montre une biodisponibilité orale faible (4%), avec une ASC 0–24 heures basse, compensée par un passage rapide dans le secteur extravasculaire (propriétés hydrophobes). La concentration de SQ109 dans ce très large volume de distribution tissulaire, atteint, à la dose de 10 mg/kg par jour pendant 28 jours, une concentration 45 fois (voie orale) à 180 fois (voie intraveineuse) celle du plasma dans les poumons et la rate (et à un moindre degré le rein et le cœur), soit bien au-delà de la CMI pour *M. tuberculosis* et sans effets secondaires notables. Cette concentration persiste pendant au moins dix heures dans ces organes, sans accumulation [24,53]. Il est possible que le SQ109 soit métabolisé par le cytochrome P450, lors du premier passage hépatique rapide en un métabolite actif [27,53], l'excrétion sous forme inchangée étant très faible dans les urines (0,01–0,04%) et les fèces (0,06–2%). Chez la souris, le SQ109 arrive rapidement (0,31 heures) au pic plasmatique. Dans une étude de phase clinique la [9,56] portant sur 62 sujets sains recevant jusqu'à 300 mg en dose unique: l'excellente diffusion rapide tissulaire serait confirmée, la demi-vie serait de 61 heures, l'ASC et la C_{max} seraient corrélées à la dose. Il n'y aurait pas eu d'effets indésirables graves.

Au final, son pouvoir stérilisant a besoin d'être confirmé par d'autres études. Néanmoins, son excellent pouvoir bac-

téricide rapide, sa bonne diffusion cellulaire, sa longue demi-vie sont encourageants pour espérer raccourcir la durée du traitement antituberculeux. L'inconvénient est sa métabolisation par le CytP450. Une étude clinique Ib étudiant des doses multiples de SQ109 à différents dosage est en cours.

Pyrrrole LL-3858 (laboratoire Lupin Ltd)

Le LL-3858 a surtout été présenté en congrès médical, il n'y a pas d'études publiées disponibles. En revanche, ces études sont citées dans la littérature.

Le moins toxique, le LL-3858 est le plus actif des dérivés pyrrolés avec une CMI entre 0,125 et 0,25 µg/mL, aussi bien sur les souches *M. tuberculosis* sensibles que résistantes [9,24], ce qui laisse suggérer un mécanisme d'action nouveau. Une synergie avec la RIF a été démontrée in vitro. In vivo [24] chez la souris et le chien, le LL-3858 par voie orale est rapidement absorbé avec des concentrations plasmatiques supérieures à la CMI; la demi-vie d'élimination et la pic de concentration seraient meilleurs que l'INH. En monothérapie chez la souris, il s'est montré plus bactéricide que l'INH. À la dose orale de 12,5 et 25 mg/kg pendant 12 semaines, le LL-3858 a stérilisé deux souris (tissus) à S12. Toujours chez l'animal [24], l'association de LL-3858 aux antituberculeux de première ligne (LL-3858) s'est révélée plus active que le traitement standard, avec stérilisation des tissus pulmonaire et splénique et un taux de rechute nul. Il semble donc que le LL-3858 présente une activité bactéricide et stérilisante. Aucune toxicité n'a été détectée chez l'animal. Le LL-3858 est évalué en phase clinique I.

Les recherches en cours

Actuellement, d'autres molécules [22,61] de modes d'action différents sont en cours d'évaluation préclinique:

- la dipipéridine SQ609 (laboratoire Sequella) [60]:
 - active sur *M. tuberculosis* in vitro et in vivo (souris) par inhibition de la biosynthèse de la paroi cellulaire,
 - peu toxique in vitro,
 - une bonne biodisponibilité orale,
 - un effet post-antibiotique, pas de toxicité retrouvée;
- le SQ641 (laboratoire Sequella) [60]: inhibiteur de la translocase I bactérienne qui intervient dans la biosynthèse de la paroi cellulaire;
- le synthetase inhibitor FAS20013 (laboratoire FASgen) [63,64]: d'après la firme, rapidement bactéricide et stérilisant sur les souches actives et dormantes de *M. tuberculosis* sensible et résistant, à très faibles concentrations (de l'ordre de 1,5 à 50 µg/mL). Son mécanisme serait double (la biosynthèse de la paroi cellulaire et le métabolisme énergétique).

Au stade de la recherche, on trouve:

- les nitrofuranylamides [57,58]: plusieurs composés ont été synthétisés avec une très bonne efficacité sur les formes dormantes de *M. tuberculosis* (CMI de 0,00005 à 0,09 µg/mL) sensible et résistant, sans antagonisme avec les molécules du traitement standard; parmi eux,

le Lee952 serait le meilleur compromis parmi les paramètres pharmacocinétiques. Les quelques mutants ont une résistance croisée avec le PA-824 et l'OPC-67683 ;

- l'inhibiteur de la peptidase bactérienne BB-3497 [62] : inhibiteur de la maturation des protéines dans les cellules prokaryotes, avec une CMI de 0,25 µg/mL. Des études in vivo sont à venir ;
- les pleuromutilins [51] : inhibiteur de la synthèse protéique, en interférant avec la sous unité 50 S du ribosome, mais son métabolisme principalement hépatique est un obstacle à son développement ;
- la phytothérapie : les antituberculeux polyynes issus des racines de *Angelica sinensis* [59].

Conclusion

Pendant de nombreuses années, nous avons payé un lourd tribut en vies humaines des ravages de la tuberculose (plus de 1,7 millions de morts par an !). Depuis une dizaine d'années, il y a prise de conscience mondiale : en témoignent les programmes de Stop TB, de l'OMS, les dispositions sanitaires prises par les pays à forte endémicité, et le florilège de nouvelles molécules en développement. Mais le temps que ces nouveaux produits arrivent sur le marché, l'utilisation des propriétés antituberculeuses de certains antibiotiques disponibles devraient permettre de gérer l'expansion des souches multirésistantes et la montée des XDR-TB. Il faut donc sauvegarder en priorité les antibiotiques à risque de résistance croisée, comme les fluoroquinolones, par une utilisation rationnelle des antibiotiques concernés, même si il est vrai qu'à terme, l'apparition de résistance est inéluctable. Dans l'attente des nouvelles molécules, il faut en repousser l'échéance au plus loin.

Ces nouvelles molécules en phase clinique sont prometteuses de rendre le traitement de la tuberculose moins contraignant et feront peut-être demain partie de l'arsenal pharmacologique antituberculeux de première ligne.

Références

- [1] Hu Y. Sterilizing activities of fluoroquinolones against rifampicin-tolerant populations of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:653–7.
- [2] Johnson JL. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:605–12.
- [3] Burman WJ. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:331–8.
- [4] Paramasivam CN. Bactericidal action of gatifloxacin, rifampicin and isoniazide on logarithmic- and stationary-phase cultures of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:627–31.
- [5] Peloquin CA. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:852–7.
- [6] Rustomjee R. A phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:128–38.
- [7] Hu Y. Comparison of the sterilising activities of the nitroimidazopyran PA-824 and moxifloxacin against persisting *Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:69–73.
- [8] Aubry A. *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase: interaction with quinolones and correlation with antimycobacterial drug activity. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1281–8.
- [9] Ginsberg AM. Emerging drugs for active tuberculosis. Semin Respir Crit Care Med 2008;29:552–9.
- [10] Drlica K. Minimising moxifloxacin resistance with tuberculosis. Lancet 2008;8:273–5.
- [11] Ji B. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2066–9.
- [12] Nijland HMJ. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2007;45:1001–7.
- [13] Von Keutz E. Preclinical evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. J Antimicrob Chemother 1999;43(suppl B):91–100.
- [14] Sherazi S. Moxifloxacin-induced torsades de pointes. Cardiol J 2008;15:71–3.
- [15] Mitchinson DA. Modern methods for assessing the drugs used in the chemotherapy of mycobacterial disease. Soc Appl Bacteriol Symp Ser 1996;81:725–80S.
- [16] Owens Jr RC. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2005;41(suppl 2):S144–57.
- [17] Haerian H. Gatifloxacin produces both hypoglycemia and hyperglycemia: a retrospective study. Am J Med Sci 2008;335:95–8.
- [18] Codecasa LR. Long-term moxifloxacin in complicated tuberculosis patients with adverse reactions or resistance to first line drugs. Respir Med 2006;100:1566–72.
- [19] Tomioka H. Comparative in vitro activities of the newly synthesized quinolone HSR-906, sitafloxacin (DU-6859a), gatifloxacin (AM-1155), and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:3001–4.
- [20] Zhang Y. New drug candidates ad therapeutic targets for tuberculosis therapy. DDT [serial on line] 2006; 11:21–7 [available from: URL:<http://www.drugdiscoverytoday.com/>] (consulté en janvier 2009).
- [21] Siggelman MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. J Infect Dis 2007;196:528–34.
- [22] Yew WW. Management of multidrug-resistant tuberculosis: update 2007. Respirology 2008;13:21–46.
- [23] Nuermberger E. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1522–4.
- [24] Protopopova M. In search of new cures for tuberculosis. Med Chem 2007;3:301–16.
- [25] Li X. Synthesis and antitubercular activity of 7-(R)- and 7-(S)-methyl-2-nitro-6-(S)-(4-(trifluoromethoxy)benzyloxy)-6,7-dihydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]oxazines, analogues of PA-824. Bioorg Med Chem Lett 2008;18:2256–62.
- [26] Laughon BE. New tuberculosis drugs in development. Curr Top Med Chem 2007;7:463–73.
- [27] O'Brien RJ. New drugs for tuberculosis: current status and future prospects. Clin Chest Med 2005;26:327–40.
- [28] Janin YL. Antituberculosis drugs: ten years of research. Bioorg Med Chem 2007;15:2479–513.
- [29] <http://new.tb Alliance.org> (consulté en janvier 2009).
- [30] Lenaert AJ. Preclinical testing of the nitroimidazopyran PA-824 for activity against *Mycobacterium Tuberculosis* in a series of in vitro and in vivo models. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2294–301.
- [31] Tyagi S. Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:2289–93.

- [32] Biava M. News trends in development of antimicrobial compounds. *Infect Disord Drug Targets* 2006;6:159–72.
- [33] Zhang Y. Advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:596–605.
- [34] Nuermberger E. Combination chemotherapy with the nitroimidazopyran PA-824 and the first-line drugs in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2621–5.
- [35] Tasneen R. Enhanced bactericidal activity of rifampicin and/or pyrazinamide when combined with PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3664–8.
- [36] Matsumoto M. OPC-67683, a Nitro-Dihydro-Imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med* 2006;3:2131–44.
- [37] Manjunatha UH. Identification of a nitroimidazo-oxazine specific protein involved in PA-824 resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:431–6.
- [38] Sasaki H. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. *J Med Chem* 2006;49:7854–60.
- [39] Saliu YO. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:994–8.
- [40] Laboratoire Elsevier. OPC-67683. Tuberculosis [serial on line] 2008; 88:132–3 [available from: URL: <http://www.sciencedirect.com>] (consulté en janvier 2009).
- [41] Fortùn J. Linezolid for the treatment of multi-resistant tuberculosis. *J Anticomb Chemother* 2005;56:180–5.
- [42] Cynamon MH. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189–91.
- [43] Ntziora F. Linezolid for the treatment of patient with atypical mycobacterial infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:606–11.
- [44] Condos R. Cases series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug resistant tuberculosis. *Chest* 2008;134:187–92.
- [45] Von der Lippe B. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)- a report of ten cases. *J Infect* 2006;52:92–6.
- [46] Dietze R. Early and extended early bactericidal activity of linezolid in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1180–5.
- [47] Williams K.N. Promising antituberculosis activity of the oxazolidinone PNU-100480 relative to linezolid in the murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;53:1314–19.
- [48] Moellering Jr RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135–42.
- [49] <http://www.clinicaltrials.gov> (consulté en janvier 2009).
- [50] Andriès K. A diarylquinoline drug active on the ATP synthetase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005;307:223–7.
- [51] Lounis N. Combinations of R207910 with drugs used to treat multidrug-resistant tuberculosis have the potential to shorten treatment duration. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3543–7.
- [52] Rustmojee R. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2831–5.
- [53] Jia L. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. *Br J Pharmacol* 2005;144:80–7.
- [54] Chen P. Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;58:332–7.
- [55] Nikonenko V. Drug therapy of experimental tuberculosis (TB): improved outcome by combining SQ109, a new diamine antibiotic, with existing TB drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1563–5.
- [56] www.sequella.com/media/ (consulté en janvier 2009).
- [57] Budha NR. Pharmacokinetically-guided lead optimization of nitrofuranylamide antituberculosis agents. *AAPS J* 2008;10:157–65.
- [58] Hurdle JG. A microbiological assessment of novel nitrofuranylamides as anti-tuberculosis agents. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1037–45.
- [59] Deng S. Anti-TB polyynes from the roots of *Angelica sinensis*. *Phytother Res* 2008;22:878–82.
- [60] Informations disponibles en ligne sur www.sequella.com/pipeline/ (consulté en janvier 2009).
- [61] Informations disponibles en ligne sur www.tballiance.org/new/ (consulté en janvier 2009).
- [62] Cynamon HM. BB-3497, a peptide deformylase inhibitor, is active against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 2004 Feb;53:403–5.
- [63] Biopharmaceutics studies with a novel, but poorly water soluble, anti-infective agent to maximize its systemic exposure in preclinical studies. AAPS annual meeting and exposition 2005.
- [64] Chu W.L. News drug proves effective against resistant and latent TB. 2006 [disponible sur www.drugsearcher.com/emerging-targets] (consulté en janvier 2009).