

Évaluation de l'efficacité de la moxifloxacine dans le traitement des tuberculoses à bacilles résistants à l'ofloxacine

A. Fillion, A. Aubry, A. Chauffour, V. Jarlier, N. Veziris

UPMC Université Paris 06, EA1541 ER5, laboratoire de Bactériologie

CNR des Mycobactéries et de la Résistances des Mycobactéries aux Antituberculeux

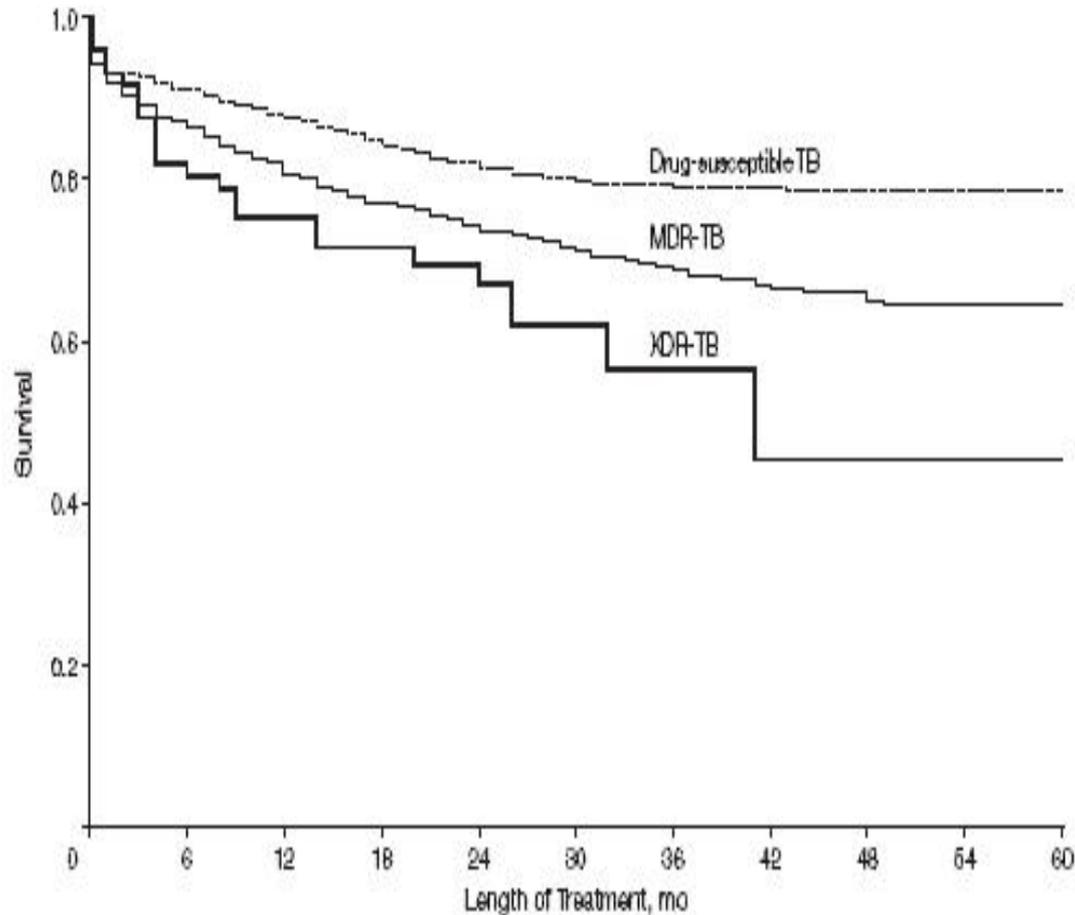
Financements :

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Fonds de Dotation Recherche en Santé Respiratoire



Tuberculose sensible, MDR, XDR



Tuberculose à bacilles sensibles

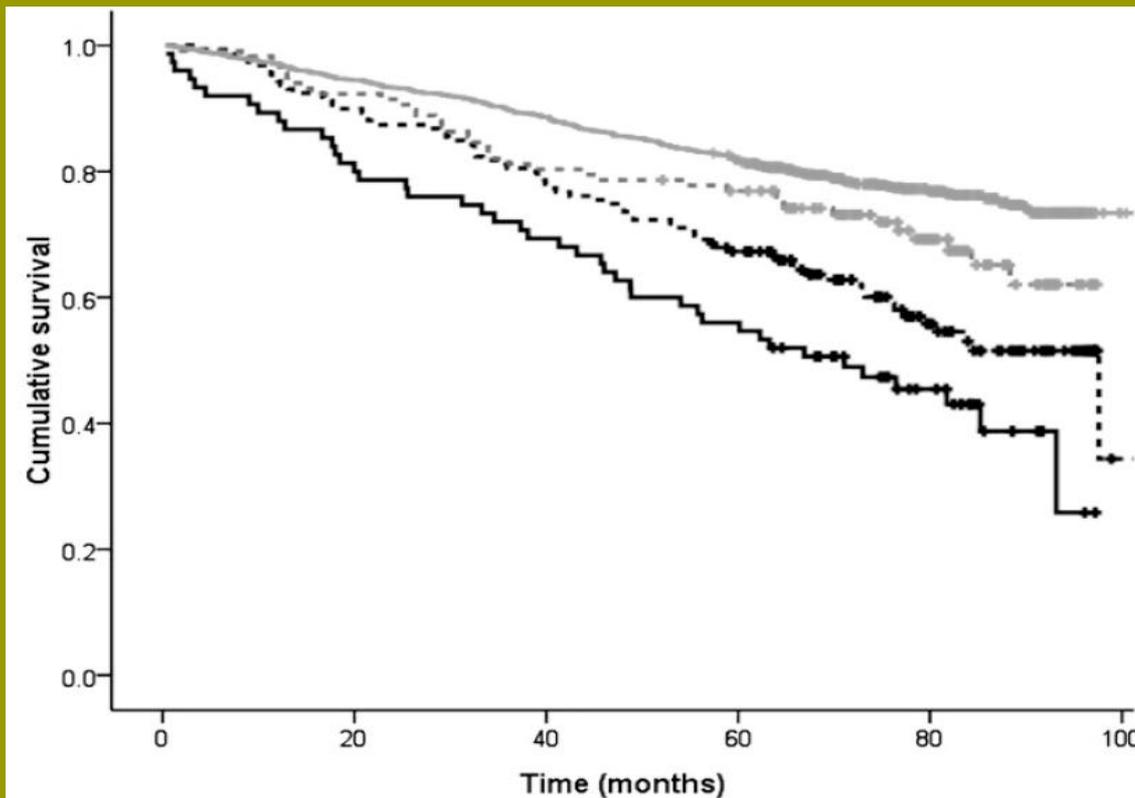
TB multi-résistante (TB MDR)
= résistance à rifampicine et isoniazide

TB ultra-résistante (TB XDR)
= TB MDR + résistance aux aminosides
et **fluoroquinolones** (FQ)

Shah *et al.*, JAMA, 2008

Fluoroquinolones = anti-TB majeurs de 2^{nde} ligne

Tuberculose sensible, MDR, XDR



TB MDR

TB MDR + aminosides R

TB MDR + **FQ R**

TB XDR

Kim et al., AJRCCM, 2010

Fluoroquinolones = anti-TB majeurs de 2nde ligne

Fluoroquinolones et traitement antituberculeux

- {
 Résistance
 - mutation des sous-unités GyrA et GyrB de l'ADN gyrase
 - CMI de l'ofloxacine > 2mg/L

Souches	CMI (mg/L)		Niveau de Résistance	Efficacité Monothérapie MXF 1 mois
	OFX	MXF		
H37Rv	0,5	0,25	S = sensible	Bactéricidie
GyrB D500N	4	0,5	B = bas	Bactéricidie si doublement de la posologie
GyrA A90V	>8	2	I = intermédiaire	Ralentissement de la croissance bactérienne
GyrA D94G	>8	4	H = haut	Croissance bactérienne normale

**pic sérique
MXF 3 mg/L**

Poissy *et al.*, AAC, 2010

Intérêt de la moxifloxacine en association sur les TB à bacilles FQ-R ?

Objectif

- Évaluer l'**activité bactéricide** et **stérilisante**
 - d'une **association d'antituberculeux de seconde ligne**
 - comprenant la **moxifloxacine**
 - sur des mutants isogéniques de *M. tuberculosis*
 - de **niveaux de résistance croissants aux FQ**.

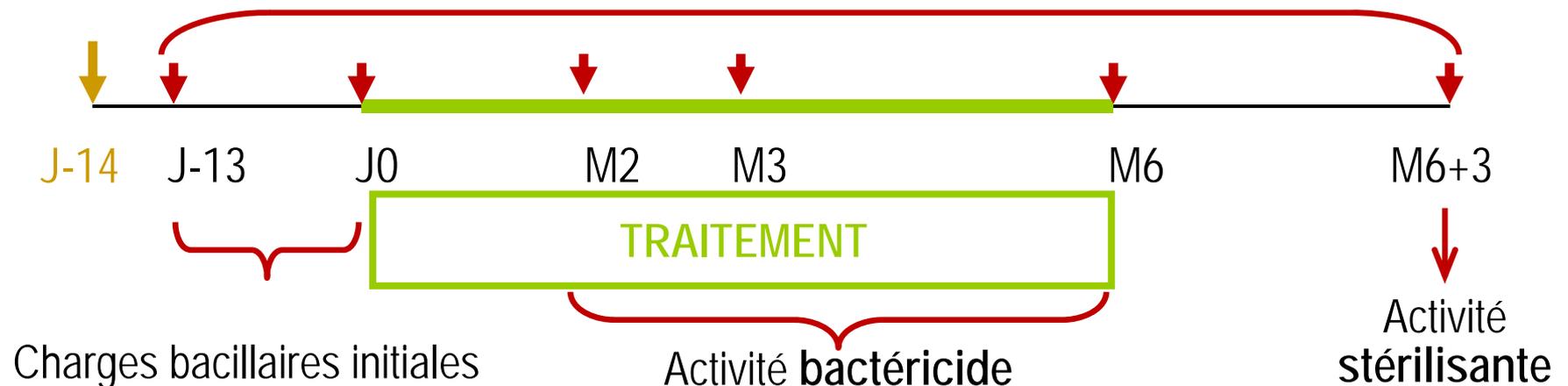
Matériel et méthodes

- Modèle curatif murin : 320 souris
- 4 souches de *M. tuberculosis*
 - 1 souche sauvage sensible
 - 3 souches mutées résistantes
- 2 mois : MXF-ETH-PZA + AMK
puis 4 mois : MXF-ETH-PZA

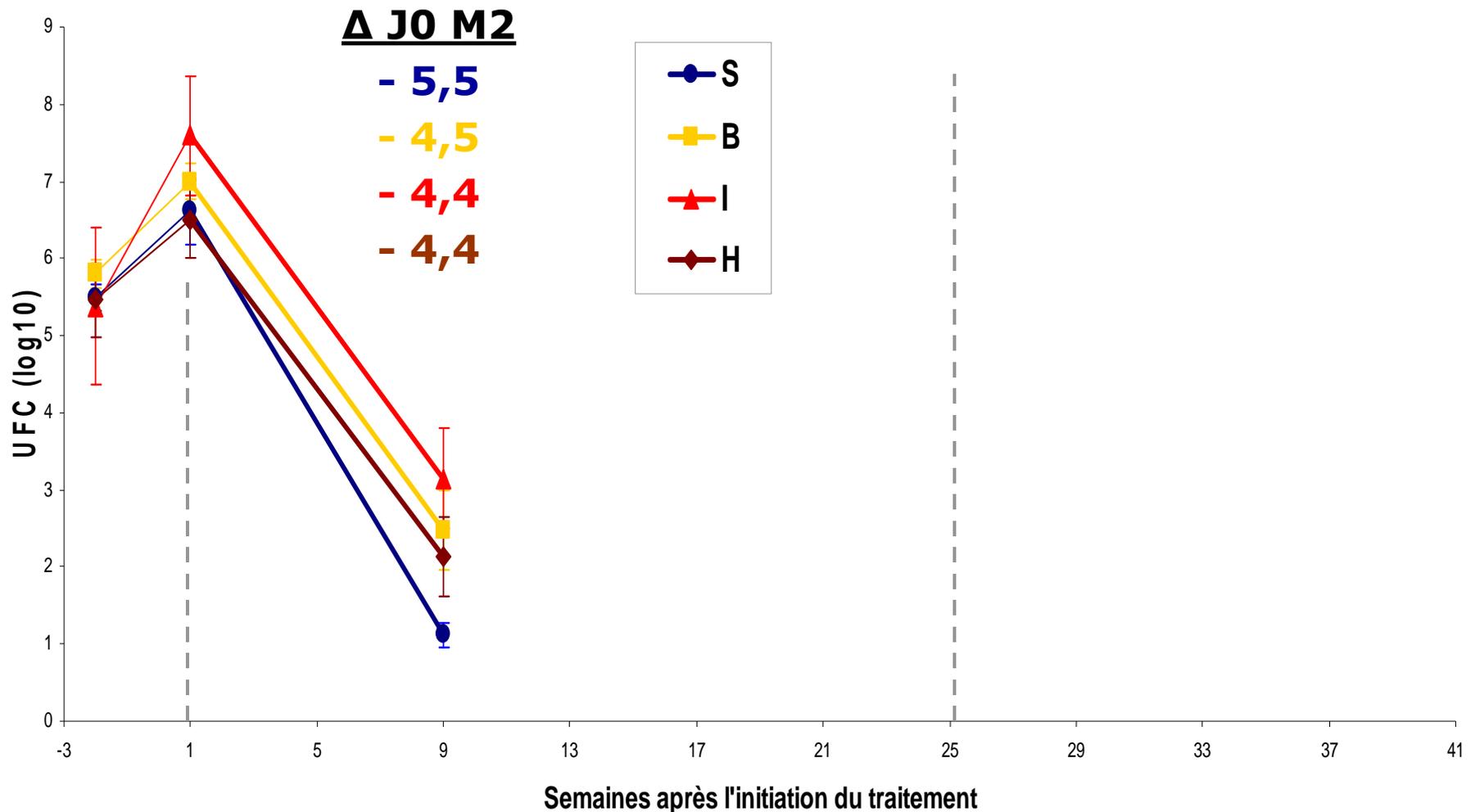
		CMI MXF (mg/L)
S	H37Rv	0,25
B	GyrB D500N	0,5
I	GyrA A90V	2
H	GyrA D94G	4

INOCULATION

SACRIFICES

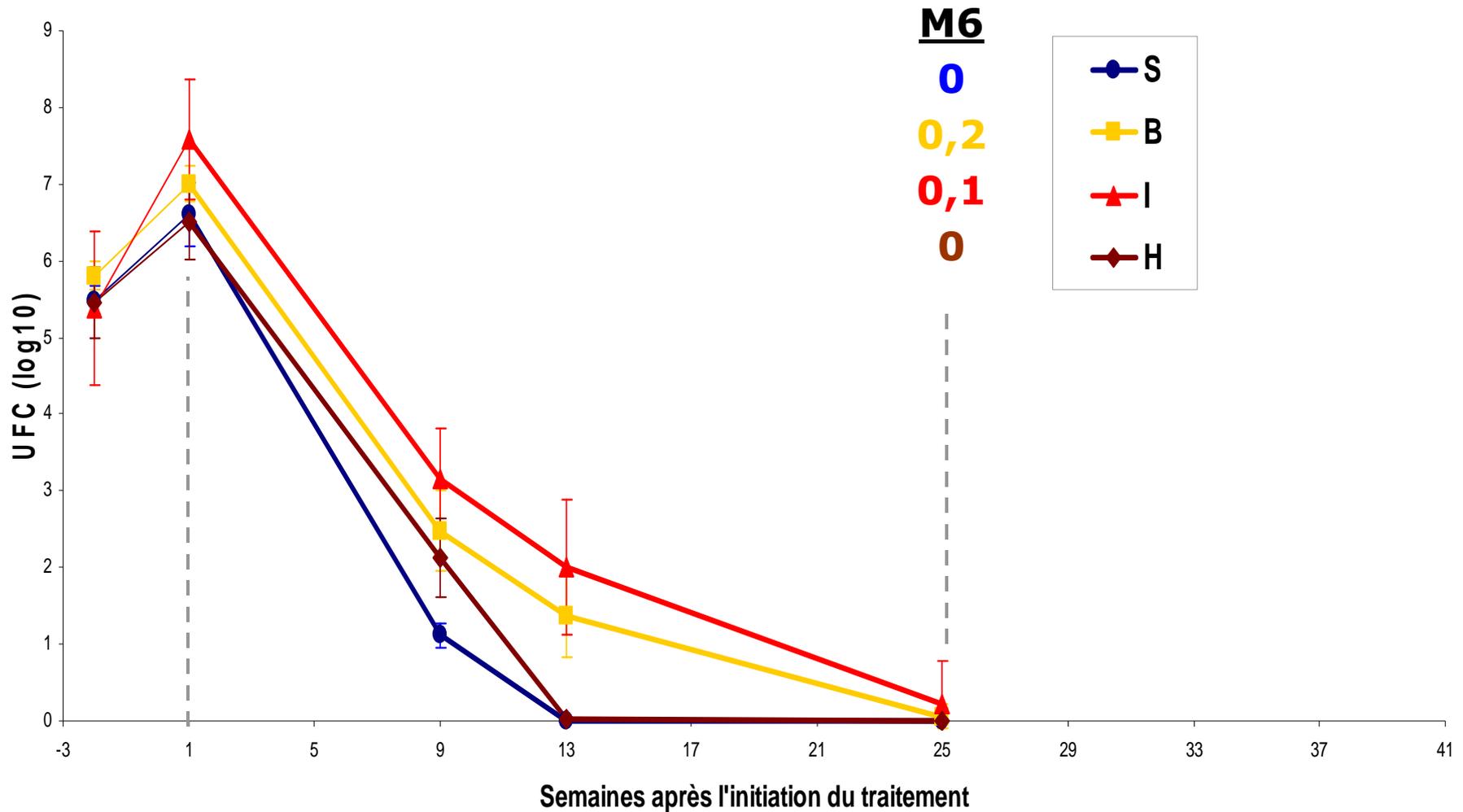


Résultats : charges bacillaires pulmonaires à M2



A M2, activité bactéricide : - équivalente sur les 3 mutants résistants
- mutants résistants < souche sensible

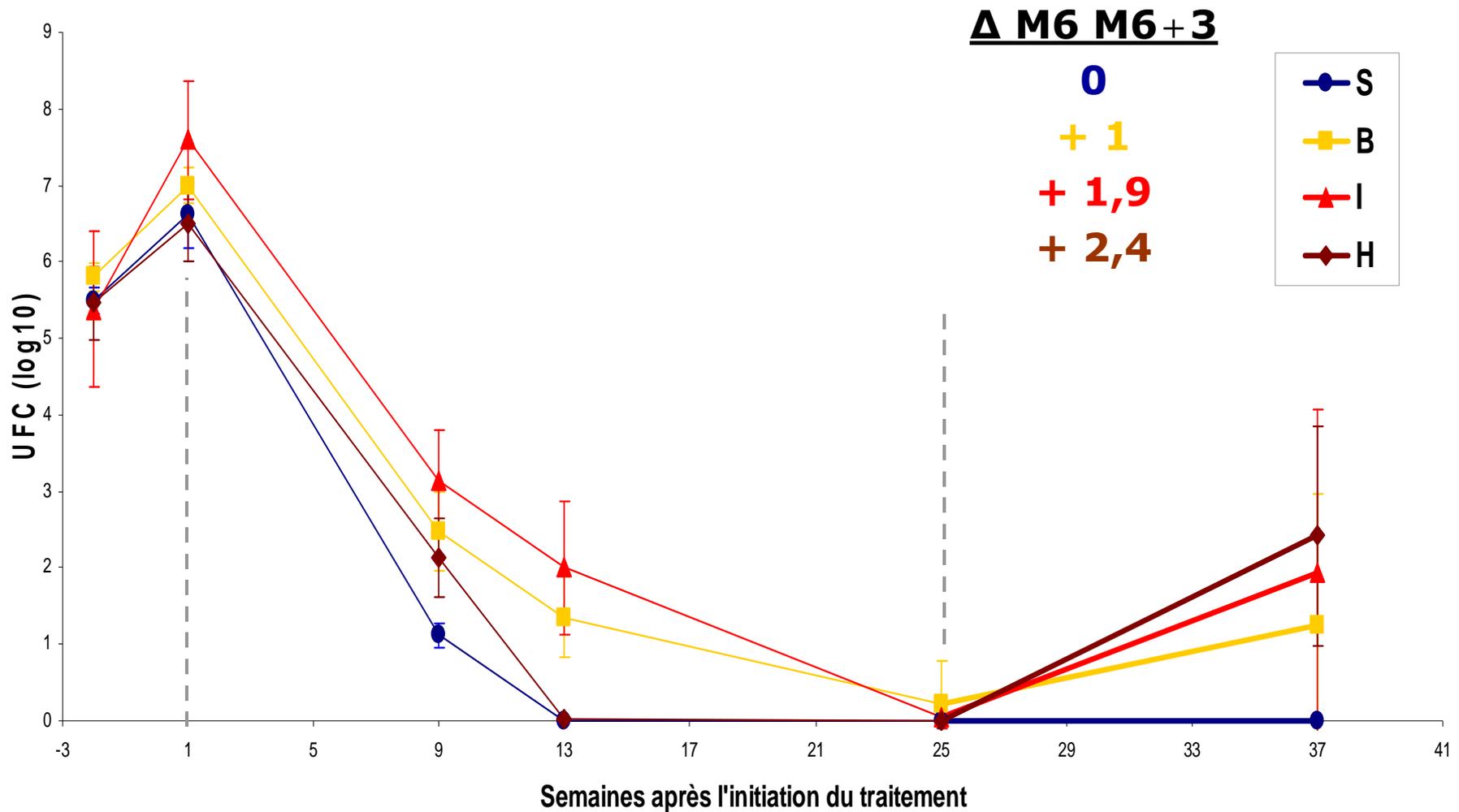
Résultats : charges bacillaires pulmonaires à M6



A M6 : charges bacillaires ≈ 0 pour les 4 souches

→ pas d'impact de la résistance aux FQ ?

Résultats : charges bacillaires pulmonaires à M6+3



A M6+3 : charges bacillaires de H et I > S ($p < 0,05$)

→ activité stérilisante corrélée au niveau de résistance

Discussion : activité bactéricide

- Résistance aux FQ = **diminution de l'activité bactéricide initiale**
 - Impact majeur de la résistance aux FQ

- Niveau de résistance = **pas de différence entre les souches mutées**
 - Pourquoi n'y a-t-il pas de différence d'activité ?
 - PZA + ETH + AMK = anti-TB de 2nde ligne les plus actifs
 - La moxifloxacinine n'apporte-t-elle rien au traitement ?
 - Pas de groupe traité sans MXF

Discussion : activité stérilisante

- Diminution de l'**activité stérilisante**
= **corrélée au niveau de résistance** aux FQ
- Rôle majeur des FQ sur la **prévention des rechutes**
- Conséquence sur la prise en charge des patients ?
 - Impact du niveau de résistance sur la **durée du traitement**

Conclusion

Activité du traitement corrélé au **niveau de résistance** aux FQ

- Impact majeur du niveau de la résistance aux FQ
sur la **durée du traitement** des tuberculoses résistantes
- **Bénéfice à ajouter la moxifloxacine**
sur les souches de bas niveau de résistance

Perspectives :

- Études avec contrôles traités sans moxifloxacine
- Études évaluant l'activité de la moxifloxacine en association à des anti-TB ayant une activité moindre / supérieure (linezolide, carbapénèmes, TMC207 ...)