

Macrolides et apparentés : groupe MLS (Macrolides – Lincosamines – Synergistines)

Ce sont des ATB répartis en 4 groupes :

- macrolides vrais
- synergistines
- lincosamides
- kétolides.

→ 4 classes différentes mais ont les même mécanismes d'action et de résistance ainsi que la même pharmacocinétique.

Ce sont des antibiotiques très répandus en officine qui sont utilisés dans les infections courantes. Ils sont relativement bien tolérés.

Ils présentent un inconvénient : ils font de nombreuses interactions médicamenteuses

Macrolides vrais

C'est une famille homogène dont le nombre de représentants est limité.

Ils sont très utilisés en médecine de ville car ils sont peu toxiques et actifs sur les principaux germes de la sphère O.R.L.

Ce sont des antibiotiques **naturels et hémisynthétiques** obtenus par fermentation de *Streptomyces* ; l'**érythromycine** est la molécule de référence, extraite de *Streptomyces erythreus*.

- 4 molécules principales :
 - Erythromycine **ERYTHROCINE®**
 - Spiramycine **ROVAMYCINE®**
 - Josamycine **JOSACINE®**
 - Midécamycine **MOSIL®**

- Molécules plus récentes synthétisées à partir de l'érythromycine :
 - Clarithromycine **NAXI® , ZECLAR®**
 - Roxithromycine **RULID®**
 - Dirithromycine **DYNABAC®**
 - Azithromycine **ZITHROMAX®**

Ils existent principalement **sous forme orale**

Seules l'érythromycine, la spiramycine et la clarithromycine existent sous formes injectables IV, réservées à l'usage hospitalier.

1. Relation structure activité / Classification :

1.1 Structure commune :

ATB de nature **hétérosidique** et de haut poids moléculaire.

Tous les macrolides doués d'une activité bactérienne significative présentent une structure chimique commune constituée de :

- 1 partie non sucrée : Aglycone ou génine
 - Macrocyclé fermé par une fonction lactone (macrocyclé lactonique), où sont fixés 1 ou plusieurs sucres
 - Cycle de 14, 15 ou 16 atomes (lactonique) → permet classification
- 1 partie sucrée :
 - Cycle substitué par un sucre aminé d'une part et part un sucre neutre d'autre part (sauf pour les kétolides)

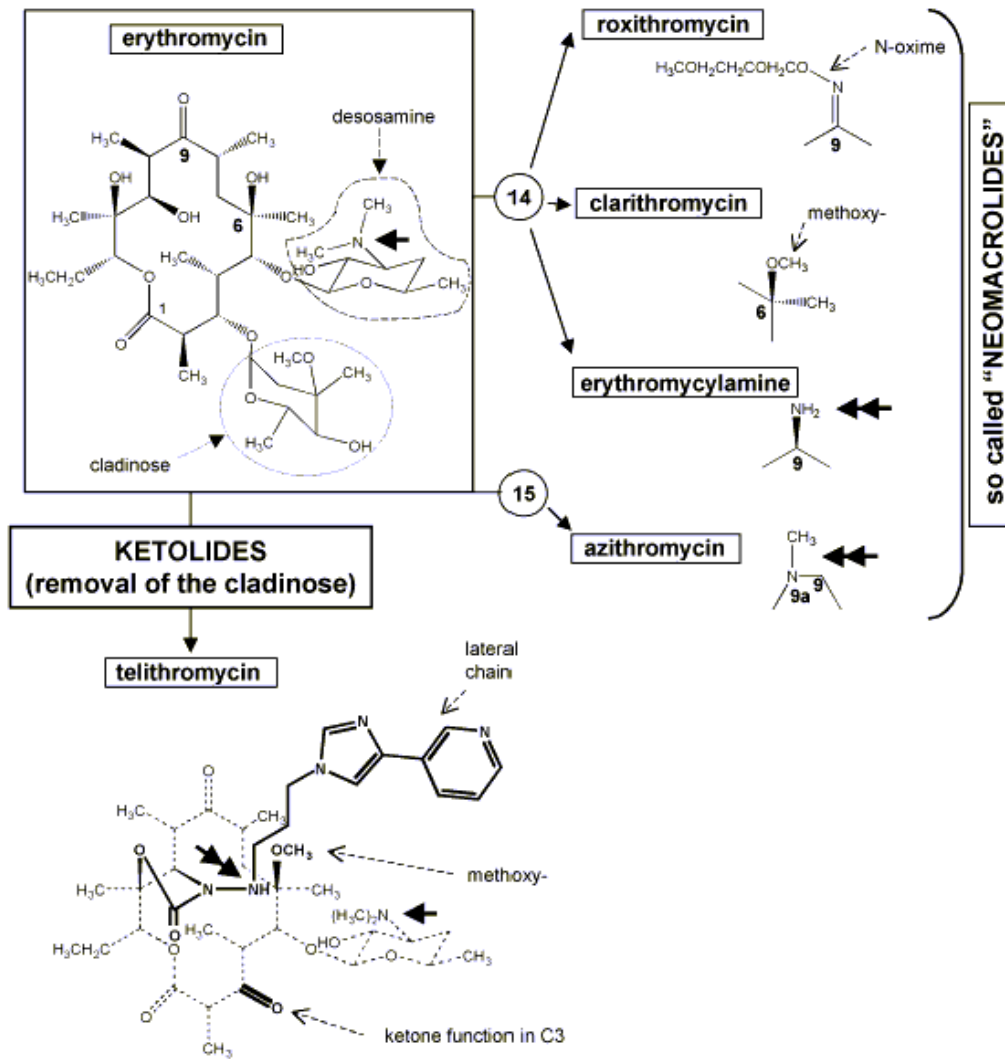
Tous les macrolides utilisés actuellement en clinique, à l'exception de l'érythromycine, ont été obtenus par modification chimique rationnelle et dirigée à partir de l'érythromycine ou d'autres produits naturels de la classe des macrolides.

Classification des macrolides suivant la taille du macrocycle				
14 atomes		15 atomes	16 atomes	
Dérivés naturels	Dérivés semi-synthétiques	Azalides	Dérivés naturels	Dérivés semi-synthétiques
- Erythromycine - Oléandomycine - Sporéamycine	- Roxithromycine - Dirithromycine - Clarithromycine - Kétolides : Télithromycine KETEC®	- Azithromycine	- Leucomycine - Josamycine - Spiramycine - Midécamycine	- Rokitamycine - Miocamycine

1.2 Macrolides à 14 ou 15 atomes dans le cycle macrolactonique :

- Chef de file = érythromycine
- Sucre aminé attaché en position 5 du macrocyle, appelé **désosamine**
- Sucre neutre attaché en position 3, appelé **cladinose** (sauf pour les kétolides)
- L'érythromycine :
 - possède une fonction cétone en position 9 du macrocycle, qui lui confère une instabilité en milieu acide.
 - Les autres molécules de la famille, à l'exception de la clarithromycine, ne possèdent plus cette fonction.
 - Activité la + importante mais dégradation en PO :
 - Formation d'un acétal.
 - Hydrolyse de sucres et ouverture du cycle lactone
- Tous les produits d'hémisynthèse dérivent de l'érythromycine (2^{ème} génération) :
 - Cycle à 14 atomes :
 - produits lipophiles → + stables ERY 500®.
 - Roxithromycine RULID®, CLARAMID®
 - Clarithromycine, CLARAMID®
 - Dirythromycine DYNABAC®
 - Cycle à 15 atomes :
 - Azithromycine ZYTHROMAX® :
 - Sous-groupe des azalides.
 - Introduction d'un N en 10.
 - Stable, efficacité très intéressante.
 - T_{1/2} très augmentée.

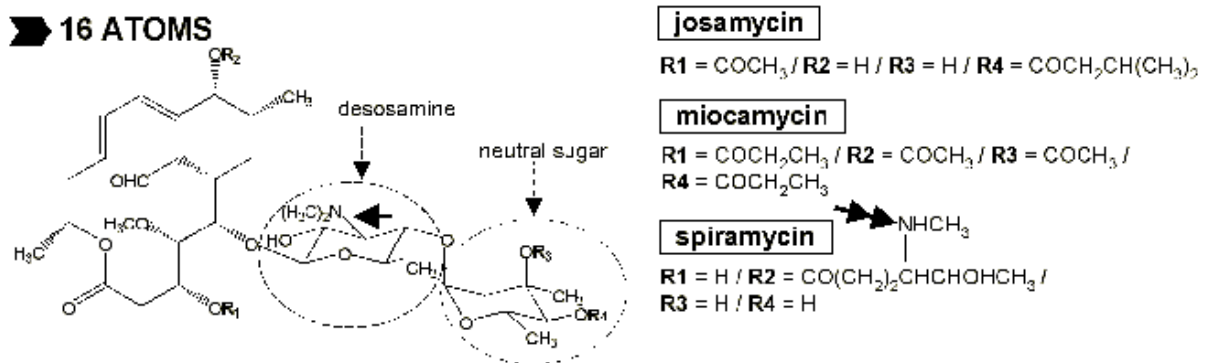
► 14 / 15 ATOMS



1.3 Macrolides à 16 atomes dans le cycle macrolactonique :

- Chef de file = spiramycine
- Pas de fonction cétone dans le cycle
- Sucre aminé attaché en position 5 du macrocycle (désosamine)
- Le sucre correspondant au cladinose n'est pas attaché directement au macrocycle mais est lié à la désosamine.

► 16 ATOMS

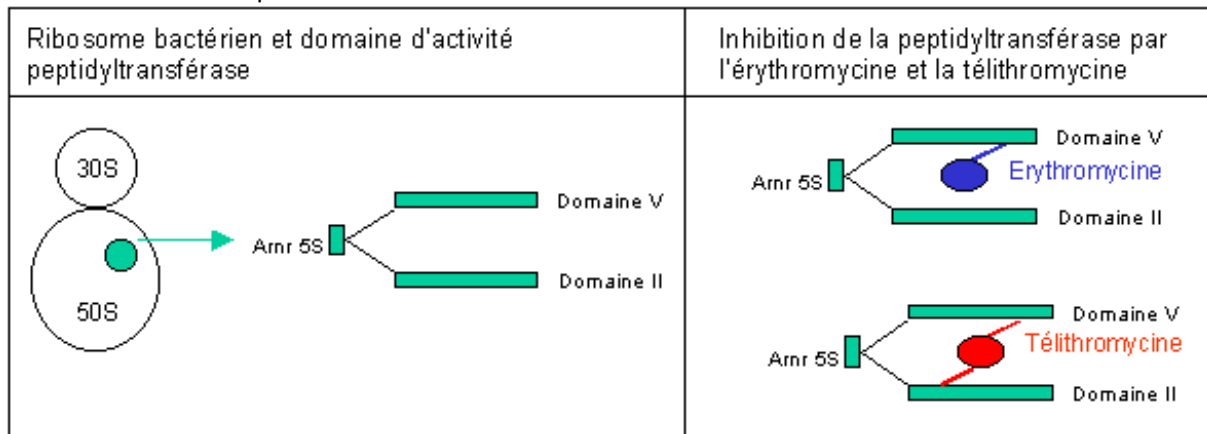


2. Mécanisme d'action :

2.1 Activité intrabactérienne :

Les macrolides **inhibent la synthèse des protéines ARN-dépendantes**. Ils se lient de façon réversible à la **sous-unité 50 S des ribosomes**, au niveau du site P. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNtr depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.

→ inhibition compétitive



L'érythromycine se fixe sur le domaine V, alors que les **kétolides** (télithromycine) effectuent un double ancrage : ils se lient à la fois au domaine V et au domaine II, par l'intermédiaire de la chaîne carbamate. Ceci explique leur activité sur des souches résistantes aux autres macrolides.

- **Activité :**
 - **bactériostatique** à faible concentration
 - **bactéricide** à forte dose sur certaines espèces (variable selon les molécules)

2.2 Caractéristiques de l'activité antibiotique :

Les macrolides sont bactériostatiques ou bactéricides, selon leur concentration, l'espèce bactérienne en cause, la densité de l'inoculum et la phase de croissance des bactéries. En raison de leur site de liaison commun aux ribosomes, les macrolides, lincosamides et phénicolés sont antagonistes et subissent également une résistance croisée.

3. Résistance bactérienne :

3.1 Mécanismes de résistance :

3.1.1 Résistance intrinsèque ou naturelle :

Les germes Gram négatif, en particulier les entérobactéries, les *Pseudomonas* sp. et les *Acinetobacter* sp. sont intrinsèquement résistants aux macrolides. En effet, leur **membrane cellulaire externe est imperméable** aux composés hydrophobes que sont les macrolides, et il existe un **phénomène d'efflux physiologique des Gram (-)**. Toutefois, les ribosomes des germes à Gram négatif demeurent sensibles. A hautes concentrations, les macrolides pénètrent les parois bactériennes et exercent leur effet inhibiteur.

- sous unité 50 S du ribosome

- imperméabilité (Entérobactéries)
- NB. L'azithromycine et certains AB à 16 chaînons sont actifs sur les Enterobactéries

3.1.2 Résistance acquise :

Il existe 3 mécanismes de résistance acquise aux macrolides : la **modification de la cible**, **l'inactivation** et **l'efflux**.

- **Résistance acquise chromosomique** = rare
 - Modification de la cible de l'antibiotique par mutation d'une protéine de la fraction 50 S du ribosome
- **Résistance acquise plasmidique** = la plus fréquente
 - Ce sont des résistances croisées aux différents groupes de la famille, notamment aux :
 - macrolides vrais (mais parfois les composés à 16 chaînons sont épargnés)
 - lincosamides
 - composés B des synergistines

a) Résistance par modification de la cible (gènes erm) :

Le mécanisme le plus fréquent à ce niveau est une **méthylation de l'adénine** au niveau l'ARN 23 S de la sous-unité ribosomale 50 S. La production de l'enzyme responsable de cette méthylation (méthylase) se fait sous le contrôle des **gènes erm** (erythromycin ribosome methylation). Cette méthylation confère une résistance croisée vis-à-vis non seulement de tous les macrolides mais aussi de 2 autres classes d'antibiotiques qui agissent en se liant en partie à ce même site, à savoir les lincosamides (clindamycine et lincomycine) et la streptogramine de type B, d'où le nom de résistance MLSB.

Plus de 40 gènes erm ont été identifiés à ce jour. Une certaine confusion règne quant à leur nomenclature. Les 4 classes de gènes majoritairement représentés chez les micro-organismes pathogènes sont : erm(A), erm(B), erm(C) et erm(F). Les gènes ermA et ermC sont essentiellement retrouvés chez les staphylocoques; les gènes ermB chez les streptocoques entérocoques; et enfin les gènes ermF chez les Bacteroides sp. et autres bactéries anaérobies.

La résistance est **transmise par des plasmides**. Son expression phénotypique peut être de 2 types :

- **Phénotype constitutif** : elle s'exprime de façon permanente, rendant alors la bactérie d'emblée insensible aux macrolides, lincosamides et streptogramines.
- **Phénotype inductible** : elle requiert la présence de l'antibiotique pour s'exprimer. Chez les staphylocoques, les gènes erm(A) et erm(C) confèrent la résistance aux macrolides à 14 ou à 15 atomes, mais pas aux macrolides à 16 atomes en raison de leurs différences de structure et de conformation.

Addenda : résistance par mutation des ARNr et protéines ribosomiales

Ce type de résistance a été récemment décrit. Cette résistance est le résultat d'une mutation de gènes chromosomiques qui codent pour des protéines ribosomiales ou ARNr ribosomiales, et s'accompagne d'une réduction de l'affinité du macrolide pour sa cible. Elle s'applique à l'érythromycine, parfois à d'autres macrolides, à la lincomycine et la clindamycine. Ce mécanisme est notamment responsable de la résistance de certaines espèces comme Mycobacterium avium et Helicobacter pylori à la clarithromycine. Enfin, dans des souches de S. pneumoniae, des mutations au niveau de 2 protéines ribosomiales et conférant une résistance à l'érythromycine ont été décrites.

b) Résistance par inactivation de l'antibiotique :

Ce mécanisme, assez rare (décrit chez les entérobactéries, *P. aeruginosa* et exceptionnellement chez *S. aureus*), implique la production d'enzymes (estérasés et phosphotransférases) modifiant les macrolides au point de réduire fortement leur affinité pour le ribosome. Ce type de résistance est également transmis par des **plasmides**.

c) Résistance par efflux de l'antibiotique (gènes *mef(A)* et *msr(A)*) :

La résistance par efflux est le mécanisme le plus fréquent de résistance chez *Streptococcus pyogenes* en Belgique, mais il est également présent chez *S. pneumoniae* (fréquemment au USA et au Canada, rarement en Belgique). Ce mécanisme confère la résistance aux macrolides à 14 et 15 atomes et repose sur **l'acquisition d'un gène *mef(A)* porté par un transposon**. Les macrolides à 16 atomes et les lincosamides restent donc actifs sur les souches possédant un mécanisme d'efflux actif.

Chez les staphylocoques, c'est le gène plasmidique *msr(A)* qui, en association avec d'autres gènes chromosomiques, code pour le système de pompe à efflux. Cette pompe confère la résistance aux macrolides à 14 et 15 atomes dans le macrocycle ainsi qu'aux streptogramines de type B (phénotype MSB). Les macrolides à 16 atomes restent actifs.

3.2 Données épidémiologiques :• ***S. pneumoniae* :**

Une proportion élevée des *S. pneumoniae* sont actuellement résistants et ceci de façon constitutive (seuls environ 10% de ces souches, soit environ 3% du total des *S. pneumoniae*, présentent le mécanisme inductible)

• **Streptocoques du groupe A (*S. pyogenes*) :**

La résistance des streptocoques du groupe A est de 5% aux Etats-Unis mais atteint 10% en Belgique, ce qui pourrait devenir un problème inquiétant. Les deux mécanismes de résistance les plus fréquents en Belgique sont la résistance par efflux de l'antibiotique (gènes *mef(A)*) et la résistance par modification de la cible (gènes *erm(B)*).

• **Staphylocoques :**

La résistance de *S. aureus* à l'érythromycine est très variable. En milieu non hospitalier, 70 à 90% des isolats sont sensibles à l'érythromycine. Par contre, en milieu hospitalier, moins de 25% des SARM restent sensibles. De façon similaire, plus de 75% des *S. epidermidis* résistants à la méthicilline sont résistants aux macrolides.

• **Cas particulier: résistance aux kétolides**

Les kétolides ont été développés dans le but de répondre au problème de l'émergence de résistance des pneumocoques à l'érythromycine et aux néomacrolides.

Pour le moment, il n'existe pas encore d'information pertinente concernant la résistance clinique, puisque les kétolides ne sont pas encore utilisés à large échelle.

En bref, face aux macrolides vrais :

- Résistance MLSB inductible :
 - **Staphylocoque** : résistance aux composés à 14 et 15 chaînons
sensibilité aux composés à 16 chaînons
 - **Streptocoque du groupe A** : résistance
 - **Pneumocoque** : résistance
- Résistance MLSB constitutive :
 - **Staphylocoque** : résistance
 - **Streptocoque du groupe A** : résistance
 - **Pneumocoque** : résistance
- Efflux :
 - concerne **Staphylocoques, Streptocoques**
 - résistance aux composés à 14 et 15 chaînons (sensibilité conservée aux composés à 16 chaînons)
- Inactivation de l'antibiotique = rare
 - décrit chez les **entérobactéries, P. aeruginosa** et exceptionnellement **chez S. aureus**
production d'enzymes (estérases et phosphotransférases) modifiant les macrolides au point de réduire fortement leur affinité pour le ribosome.

4. Spectre d'activité :

4.1 Spectre global d'activité intrinsèque :

D'une façon générale, tous les macrolides ont un spectre d'action orienté principalement vers les **Gram (+)**. En effet, ils pénètrent mal au travers de la membrane externe des Gram (-) à quelques exceptions notables mais d'un grand intérêt médical (*Neisseria spp*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia spp*).

Les macrolides sont aussi actifs vis-à-vis de *Mycoplasma spp* et de divers germes atypiques (Rickettsia, Borrelia, Mycobactéries).

- Efficacité contre :
 - **GRAM + aérobies** mais résistance des
 - SARM
 - Entérocoques (50 à 70 % des cas)
 - *Pneumocoques* (50 à 70 % des cas)
 - **GRAM + anaérobies** (*Clostridium*)
 - **certaines BGN** (*Legionella*, *Bordetella*, *Campylobacter*)
 - **bactéries à développement intracellulaire** (chlamydiae)
 - **bactéries atypiques** (Mycoplasmes, Spirochètes...)
 - Mycobactéries
 - *Toxoplasma gondii*
 - efficacité modérée contre les cocci GRAM -
 - Résistance de certains BGN notamment Entérobactéries

4.2 Variations de spectre entre les différents macrolides :

Tous les macrolides présentent le même spectre d'activité. Toutefois, ils diffèrent quant à leur **activité intrinsèque**: les macrolides à 16 atomes dans le cycle lactonique sont généralement moins actifs, tandis que la télithromycine est plus active.

Comme expliqué dans le paragraphe concernant la résistance aux macrolides :

- Les bactéries présentant le phénotype ermB sont résistantes à tous les macrolides;
- Les bactéries présentant les phénotypes ermA et mef (phénotype inductible) sont résistantes aux macrolides contenant 14 ou 15 atomes dans le cycle lactonique. Les macrolides contenant 16 atomes dans le cycle restent actifs.

Spectre antibactérien des macrolides

A. Organismes envers lesquels les macrolides sont intrinsèquement actifs (par ordre alphabétique)

Bacillus anthracis, Bartonella spp., Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Campylobacter spp., Chlamydia spp., Corynebacteria diphtheriae, Helicobacter pylori (clarithromycine), Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Moraxella catarrhalis, Mycobacterium avium complex, Mycobacterium pneumoniae, Neisseria spp., Rhodococcus equi, Staphylococci, Streptococci, Toxoplasma gondii, Ureaplasma urealyticum

B. Organismes pour lesquels l'usage des macrolides peut être problématique

1° Problèmes avec les souches vierges:

Enterococcus spp., Helicobacter pylori, Haemophilus influenzae (peu sensible à tous les macrolides)

2° Problèmes suite à l'acquisition de résistances (gènes erm ou mef):

- Staphylococcus aureus (tous les MRSA sont généralement résistants à tous les macrolides)
- Staphylococci coagulase négatifs (les MRSE sont généralement résistants à tous les macrolides)
- Streptococcus pyogenes (tous les macrolides inactifs si phénotype ermB présent; macrolides à 14 et 15 atomes inactifs si phénotype ermA ou mef présents)
- Streptococcus pneumoniae (tous les macrolides inactifs si phénotype ermB présent; macrolides à 14 et 15 atomes inactifs si phénotype ermA ou mef présents)

3° Problèmes suite à l'acquisition de résistances par mutation ribosomiale:

Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, Mycobacterium avium

5. Pharmacocinétique :

Tous utilisés PO à l'officine (sauf Erythromycine et Spiramycine qui peuvent être utilisés par voie parentérale)

• Absorption :

- Très variable, biodispo d'environ 40% :
 - Érythromycine : instabilité en milieu acide → biodisponibilité médiocre et surtout très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique (dégradation du macrocycle dans le milieu acide de l'estomac → cyclisation intramoléculaire entre la cétone en C9 et l'hydroxyle en C6, conduisant à la formation de produits microbiologiquement inactifs)
- La compréhension de ce phénomène a permis la synthèse rationnelle de dérivés plus stables obtenus :
 - soit en supprimant la fonction cétone en C9 (érythromyclamine, roxithromycine, azithromycine)
 - soit en méthylant la fonction hydroxyle en C6 (clarithromycine).

- N'ayant pas de fonction cétone dans le cycle, les macrolides à 16 atomes sont intrinsèquement plus stables.
 - → donc meilleure résorption PO des autres macrolides

- **Distribution :**
 - Très bonne diffusion dans l'organisme.
 - Ils diffusent dans les tissus : sphère ORL, peau, prostate, sécrétions bronchiques
 - Se concentrent dans les mieux vascularisés : poumons, foie, rein, os.
 - Accumulation tissulaire importante car molécules liposolubles et basiques
 - Passent mal la BHM (grosses molécules) → non utilisés dans les synd méningés
 - Mais concentrations plasmatiques relativement faibles
 - Diffusion cellulaire +++ : dans les macrophages (azithromycine +++)
→ ttt des infections intracellulaires

- **Métabolisme :**
 - Hépatique
 - Par le CYP 450 3A4 et 2D6
 - Les dérivés-N-déméthylés peuvent interagir avec le fer des cytochromes → INHIBITEURS ENZYMATIQUES (sauf spiramycine)
→ IAM !!!

- **Élimination :**
 - Par voie biliaire, après métabolisation hépatique
 - Métabolites retrouvés dans les selles (donc pas ut pour les IU)
 - Il existe aussi une élimination salivaire (RODOGYL® contre les infections dentaires)
 - Demi-vie :
 - Produits naturels : 2-4 h → au moins 3 prises/24h
 - Dérivés hémi-synthétiques : Clarithro = 6h ; Roxithro = 10-12 h ; Dirythro = 30h ; Azithro = 50h (en raison de leur rétention dans les tissus)

6. Indications thérapeutiques :

Principalement en ville et souvent en 1° intention ou en 2° intention après les β lactamines lorsque le germe est résistant ou qu'il y a CI.

- **Infections génitales :**
 - possibilité d'une administration unique (à la dose de 1g) → azithromycine .
 - Chancre : érythromycine et azithromycine actives.
 - Uréthrite/cervicite à gonocoque
 - Uréthrite/cervicite à Chlamydia et non-spécifique : azithromycine seulement
 - Granuloma inguinale: érythromycine et azithromycine actives.
 - Les macrolides ne sont pas indiqués dans le traitement de la syphilis.

- **Infections ORL +++ :**
 - Après antibiogramme
 - Angine à Streptocoque : Azithro à 2x250 mg/j pdt 3j (2^{ème} intention après B-L)
 - Otites, sinusites (attention car pneumocoque résistant et Haemophilus moyennement sensible)

- Infections broncho-pulmonaires :
 - Bonne diffusion, dans les sécrétions bronchiques notamment
 - Surinfection de bronchite chronique
 - Pharyngite à streptocoque (alternative aux pénicillines, surtout chez des patients allergiques aux beta-lactames)
 - Pneumonie communautaire, chez des patients ne présentant pas de signe de sévérité
 - Pneumopathies atypiques (Légionelle, Chlamydia, Mycoplasme)
 - Coqueluche et diphtérie

- Infections chez des patients atteints de SIDA :
 - Traitement et prévention des infections à Mycobacterium avium complex chez des patients immunodéprimés, majoritairement des patients atteints de SIDA.

- Infections du tractus gastro-intestinal :
 - Infections à H. pylori : clarithromycine → macrolide de choix
 - Entérite à Campylobacter

- Infections de la peau et des tissus mous :
 - pas antibio de premier choix dans ce genre d'infections, sauf quand la présence de streptocoques est suspectée ou documentée, ainsi qu'en cas d'allergie aux beta-lactames (car efficacité limitée envers les staphylocoques)
 - Impétigo (alternative aux pénicillines)
 - Erysipèle (alternative aux pénicillines)
 - Furonculose
 - Borrelia burgdorferi = **Maladie de Lyme**

- Autres indications :
 - **Infections oculaires** : conjonctivite (en utilisation systémique)
 - **Infections dentaires** : périodontite → **RODOGYL®** : Spiramycine + Métronidazole
 - Prévention du RAA et de l'endocardite chez les sujets à risque
 - Prophylaxie de méningites à Méningocoque quand la rifampicine est CI.

- Indications spécifiques :
 - Clarithromycine :
 - + Amoxicilline : éradication de *Helicobacter pylori*.
 - + antituberculeux : traitement curatif d'une Mycobactérie atypique opportuniste chez VIH.
 - Spiramycine :
 - Traitement toxoplasmose chez femme enceinte (mais que parasitostatique).
 - Traitement prophylactique de méningites à Méningocoque (entourage).
 - Télithromycine KETEC® :
 - Pneumonies communautaires de gravité légère ou moyenne
 - Accès aigus de bronchite chronique
 - Sinusites
 - Angines
 - → quand suspicion d'un germe résistant aux B-L ou aux macrolides classiques ou si B-L ne peuvent être donnés

Place des macrolides	Indication	Germe(s) en cause	Molécule(s) de choix
Premier choix	* Infections génitales	- Neisseria gonorrhoeae - Chlamydia trachomatis - Ureaplasma urealyticum	- azithromycine - azithromycine
	* Pneumopathies atypiques	- Legionella pneumophila - Chlamydia pneumoniae - Mycoplasma	- clarithromycine - clarithromycine
	* Infections à MAC chez l'immunodéprimé	Mycobacterium avium complex	azithromycine, clarithromycine
	* Ulcère gastrique	Helicobacter pylori	clarithromycine
	* Infections respiratoires pédiatriques - Diphtérie - Coqueluche	C. diphtheriae B. pertussis	érythromycine érythromycine (roxithromycine, azithromycine)
Alternative	* Infections de la peau et des tissus mous	- Propionibacterium acnes - Staphylococcus aureus	clarithromycine (attention aux résistances!)
	* Infections respiratoires et ORL		
	- Pharyngite	virus, S. pyogenes, Mycoplasma pneumoniae	- (beta-lactame)
	- Otite	virus, S. pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae	- (beta-lactame ou macrolide)
	- Sinusite	virus, S. pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae	- (beta-lactame ou macrolide)
	- Bronchite	virus, S. pneumoniae, M. catarrhalis, H. influenzae	- (beta-lactame ou macrolide)
	- Pneumonie communautaire	S. pneumoniae, (H. influenzae, S. aureus), C. pneumoniae (enfants)	beta-lactame + macrolide si germes atypiques

7. Effets indésirables :

Bonne tolérance et faible toxicité (KETEC à part)

- **Intolérance digestive ++ :**
 - Nausées, vomissements, diarrhée
 - Douleurs, inconfort abdominal
 - Car troubles de la motricité → effet gastrocinétique (dose-dépendant) = activité agoniste aux récepteurs de la motiline → accélère la vidange gastrique.
 - Erythromycine ++ (environ 30% d'intolérance digestive, et 5% d'arrêt du traitement)
- **Troubles hépatiques :**
 - Augmentation des PAL et des transaminases
 - Parfois ictère
 - Hépatite cholestatique immuno-allergique

- Réversible
- **Allergie** : possible avec tous les macrolides
- Irritation veineuse
- Erythromycine IV : peut donner des torsades de pointe si administration trop rapide
- **Troubles transitoires de l'audition** :
 - Peu fréquents (surtout lors de l'utilisation de doses élevées)
 - Dus à une toxicité de l'**érythromycine** sur les nerfs crâniens, favorisée par des troubles rénaux ou hépatiques préexistants, surtout chez les femmes âgées.
 - Ototoxicité réversible → éviter assoc avec d'autres ototoxiques
- **KETEC®** : moins bien toléré :
 - **Augmentation de l'espace QT** : attention chez patients avec troubles cardiaques
 - **Diarrhées importantes**
 - **Action au niveau du SN** : peut aggraver une myasthénie
 - **Hépatites sévères** jusqu'à l'IH qui peut être fatale : chez personnes prédisposées ou ttt hépatotoxique concomittant

8. Contre-indications :

- **Hypersensibilité** aux macrolides
- **Insuffisance hépatique grave** : les macrolides sont en général déconseillés chez ces patients étant donné leurs effets sur la fonction hépatique.
- Les macrolides suivants nécessitent un ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale :
 - clarithromycine: réduction de la dose de 50% si clearance à la créatinine < 30ml/min)
 - azithromycine: contre-indiqué si clearance à la créatinine < 40ml/min, en raison du manque d'information
 - dirithromycine: réduction de la dose de 50% si clearance à la créatinine < 5ml/min
 - L'érythromycine éthylsuccinate, la josamycine, la roxithromycine et la spiramycine ne requièrent pas d'ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale.

9. Interactions médicamenteuses :

Par inhibition des CYP → augmentation des concentrations sanguines des médics associés
→ risque **surdosage, toxicité**

- **CI absolues** :
 - **Dérivés de l'ergot de seigle** :
 - Tous les macrolides sauf Spiramycine
 - Taux sanguins augmentés → vasoconstriction +++ et risque de nécrose (mains/pieds)
 - **Produits entraînant des TdP** :
 - Cisapride PREPULSID®
 - Pimozide ORAP®
 - Bépripidil UNICORDIUM®
 - **Pour le KETEC®** : Statines → risque de myopathie
- **Associations déconseillées** :
 - **Agonistes dopaminergiques** :
 - Bromocriptine PARLODEL®
 - Carbamazépine TEGRETOL®
 - **Autres** : BZD, Théophylline, Ciclosporine, ...

Interactions médicamenteuses avec les MACROLIDES

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Anti-H1: Terfénadine et Asthémizole	↑ Cp, risque de prolongation de l'espace QT (+ torsades de pointe)	- Documentation +++ - Importance +++ - Sévérité +++	- Usage concomitant contre-indiqué - Alternative: anti-H1 non sédatifs tels que la cétirizine et la loratadine (pas d'interaction)
Benzodiazépines (BZD)	↑ Cp et prolongation de l'effet de la BZD	- Documentation ++ - Importance ++	- Midazolam/érythro et triazolam/érythro: très bien documenté - ↓ doses de BZD de 50-75% - Mêmes précautions avec midazolam/clarithro - Pas d'interaction entre azithro/midazolam
Ciclosporine	↑ Cp ciclosporine	- Documentation ++ - Importance ++	- Erythro-, clarithro-, miocamycine: ajuster les doses et mesurer Cp ciclosporine - Roxithromycine: interaction minimale - Azithro- et dirithromycine: pas d'interaction
Carbamazépine (CBZ)	↑ Cp CBZ et risque d'intoxication	- Documentation ++ - Importance ++	- Clarithromycine: ↓ doses de 30-50%; mesurer Cp CBZ endéans 3-5 jours - Pas d'interaction avec la roxithromycine
Cisapride	↑ Cp cisapride, prolongation de l'espace QT et risque d'arythmies ventriculaires	- Documentation +++ - Importance +++	- Usage concomitant du cisapride et de l'érythro/clarithromycine contre-indiqué - Probablement pas d'interaction avec azithro-
Digoxine	↑ Cp digoxine	- Documentation + - Importance ++	- Clarithro, érythro et roxithromycine: réelle interaction chez peu de patients (non prédictible); recherche signes de toxicité
Disopyramide	↑ Cp disopyramide, risque d'arythmies	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec clarithro et érythromycine - Usage concomitant sous surveillance
Ergot (et dérivés)	Toxicité (ergotisme)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant (ou suivre de près)
Statines	↑ Cp de la statine, risque de myopathie (+rhabdomyolyse)	- Documentation ++ - Importance ++	- Éviter l'usage concomitant (ou prudence requise)
Tacrolimus	↑ Cp tacrolimus, et risque de néphrotoxicité	- Documentation + - Importance ++	- Décrit avec érythro- et clarithromycine - Si nécessaire ↓ doses tacrolimus
Théophylline	↑ Cp théophylline, risque de toxicité ↓ Cp érythromycine	- Documentation + - Importance ++	- Pas présent chez tous les patients - Surveillance nécessaire; éventuellement ↓ doses théophylline

Remarques:

- Les interactions d'intérêt clinique avec les anti-HIV ne sont pas reprises dans ce tableau
- De nombreuses autres interactions ont été décrites avec les macrolides (ou certains d'entre eux), mais dont l'importance clinique reste controversée ou peu documentée. Parmi celles-ci on retrouve des interactions avec les anti-coagulants oraux, la phénytoïne, l'amiodarone, la clozapine, la cimétidine.

Avantages et inconvénients des différents macrolides

Macrolide	Avantages	Inconvénients
Erythromycine	- Longue expérience clinique - Bonne documentation de son efficacité - Faible coût	- Mauvaise biodisponibilité (très variable) - Mauvaise tolérance - Courte demi-vie (4 administrations par jour) - Interactions médicamenteuses
Roxithromycine	- Meilleure biodisponibilité par rapport à l'érythromycine - Moins d'effets secondaires par rapport à l'érythromycine - Accumulation cellulaire supérieure à celle de l'érythromycine - Demi-vie prolongée (administration biquotidienne)	

V-25 MACROLIDES

	- Réduction des interactions médicamenteuses	
Clarithromycine	<ul style="list-style-type: none"> - Bonne biodisponibilité - Accumulation cellulaire supérieure à celle de l'érythromycine - CMI plus basses que celles de l'érythromycine - Intérêt particulier vis-à-vis de Legionella pneumophila, Helicobacter pylori, Mycobacterium avium intracellulare - Réduction des interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> - Schéma d'administration (2x/jour) devrait être revu à la hausse - Interactions procédant d'autres mécanismes que celui de l'inhibition du cytochrome P450
Azithromycine	<ul style="list-style-type: none"> - Gain d'activité sur Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia - Accumulation intracellulaire très élevée - Interactions médicamenteuses limitées (voire nulles) - Administration 1x/jour - Courte durée de traitement - Dose unique dans les infections à Chlamydia trachomatis 	<ul style="list-style-type: none"> - Faibles concentrations extracellulaires, et donc pas approprié chez des patients pour lesquels un caractère invasif de l'infection peut être craint (par exemple pneumonie à pneumocoques sévère)
Dirithromycine (Erythromycylamine)	<ul style="list-style-type: none"> - Administration unquotidienne - Très peu d'interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus faible activité antibactérienne générale - Peu active sur Chlamydia trachomatis
Miocamycine	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure activité sur Mycoplasma homini - Pas de résistance par efflux (intérêt dans infections causées par S. pyogenes) ni chez les souches présentant le phénotype de résistance indictible aux macrolides - Interactions médicamenteuses négligeables 	<ul style="list-style-type: none"> - Courte demi-vie - Profil de résistance pas plus favorable pour S. pneumoniae (cf résistance majoritairement constitutive) - Intérêt également limité chez les S. aureus résistants aux autres macrolides
Télithromycine	voir paragraphe sur les kétolides	

Macrolides apparentés :

≠ du point de vue structure.

Mode d'action, spectre ATB et PK **voisins**.

Lincosamides

Peu utilisés en officine ; en 2^{ème} intention en MH.

2 produits

- **Clindamycine DALACINE®** (produit naturel, par *Streptomyces lincolnensis*) le plus utilisé car le plus actif
- **Lincomycine LINCOCINE®** (produit d'hémi-synthèse)

Ils sont utilisés per os ou par voie parentérale (IV ou IM), cette dernière voie étant réservée à l'usage hospitalier.

Les lincosamides sont des AB bactéricides

La diffusion dans les os et les abcès cérébraux est très bonne mais elle est mauvaise au niveau méningé (LCR).

La métabolisation hépatique est forte avec une élimination surtout biliaire et fécale sous forme active

DALACINE® peut également être utilisée en voie locale comme antiacnéen

1 Relation structure activité :

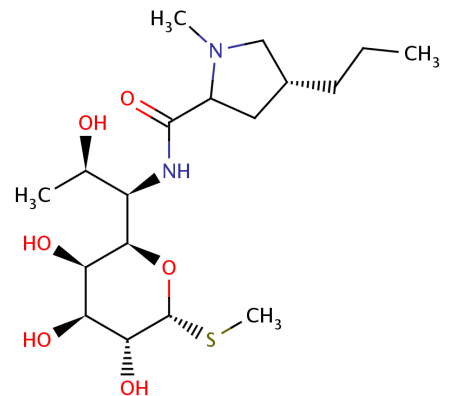
Les lincosamides, représentés à l'heure actuelle par la lincomycine et son dérivé 7-chloro-7-déoxy-, la clindamycine, sont constitués d'un acide hygrique alkylé en position 4 et substitué via une fonction amide par un groupement 6-amino-thio-octopyrannoside.

Lincomycine LINCOCINE® :

- Produit naturel (*Streptomyces*)
- 1 aa → **propylproline** : Pro avec chaîne propyl en 3 et azote méthyle.
- PropylPro : lié par liaison amide à un sucre → COOH amidifie l'amine du sucre.
- Sucre : dérivé du Gal, aminé et soufré (en 1) → méthylthio.
- Chaîne latérale : reste hydroxyéthyl.

Clindamycine DALACINE® :

- Produit d'hémisynthèse
- Substitution du OH en 7 (chaîne latérale) par un Cl.
- Inversion de la configuration : 7R → 7S.
- Activité ATB maintenue et légère lipophilie.
- PK différente.



2 Mécanisme d'action :

Les lincosamides sont des **inhibiteurs de la synthèse protéique** qui se lient à **la sous-unité 50 S** des ribosomes bactériens et inhibent l'étape de transpeptidation des chaînes en croissance.

En raison de leur site de fixation commun sur les ribosomes, les lincosamides sont des antagonistes des macrolides et des phénicolés

3 Résistance bactérienne :

La principale résistance d'intérêt clinique est celle de type croisé avec les macrolides et streptogramines (résistance MLSB; voir chapitre consacré aux macrolide)

4 Spectre d'activité et indications :

Les lincosamides couvrent principalement les Gram (+) et les anaérobies. Ils se lient mal aux ribosomes des Gram (-), à l'exception des *Neisseria* et des *Haemophilus*. Ces derniers présentent toutefois une sensibilité variable.

La lincomycine peut être utilisée pour le traitement des infections à Gram (+) de l'os, de la peau et des tissus mous.

La clindamycine, plus active sur les anaérobies, est préférée pour traiter les abcès (car le potentiel d'oxydoréduction très bas favorise la multiplication de tels germes). Il faudra cependant lui associer un antibiotique actif sur les Gram (-) si l'on redoute la présence de ce type de germe.

La clindamycine peut aussi être utilisée comme alternative aux β -lactames chez les patients allergiques.

Il convient cependant d'être prudent dans l'usage de la clindamycine car le taux de résistance (résistance plasmidique de type MLSB) est en nette augmentation chez les anaérobies depuis une quinzaine d'année (en particulier chez l'espèce *Bacteroides fragilis* et chez les *Clostridium*).

- Action sur :
 - les **germes GRAM + aérobies**, notamment
 - **Staphylocoques** (même producteurs de pénicillinases)
 - **Streptocoques**
 - nombreux germes anaérobies notamment *Clostridium*
 - *Mycoplasma homini*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - **Certains parasites :**
 - *Toxoplasma gondii*
 - *Pneumocystis carinii*
 - *Plasmodium*

5 Pharmacocinétique :

- Absorption :
 - Lincomycine : 25-30%, réduite par la prise de nourriture.
 - Clindamycine : 90% → traitements ambulatoires ++.
 - Les formes d'utilisation courante sont :
 - des esters, hydrolysés dans le tube digestif, pour l'administration orale;
 - le phosphate, rapidement hydrolysé dans le sang pour libérer l'antibiotique actif, par administration intraveineuse. Cette dernière voie d'administration

est adoptée lorsque l'on souhaite limiter au maximum une perturbation de la flore intestinale anaérobie.

- **Distribution :** large
 - Diffusent mal dans le LCR → non pour syndrome méningé.
 - Concentration dans les phagocytes → ttt des abcès ++ (mais attention non efficaces contre germes intracellulaires)
 - Bonne distribution tissulaire et dans les fluides.
 - Tropicité pour le tissu osseux +++.
- **Métabolisation hépatique :**
 - Clindamycine : métabolites actifs (dérivés N-déméthylés).
 - Oxydation du S en 1 du sucre : sulfoxides, sulfones → beaucoup – actifs.
- **Élimination biliaire +++** (+ accessoirement par voie rénale et fécale)
- $T_{1/2} = 4 \text{ à } 6\text{h} \rightarrow 2 \text{ à } 3 \text{ prises/j.}$

6 Indications :

Posologie adulte : 600 à 2400 mg/j en 3 à 4 prises.

Infections bactériennes sévères à germes appartenant au spectre et de localisation autre que méningée, rénale et urinaire.

Ce sont des ATB de choix contre les infections à Staphylocoques et germes anaérobies.

- **TTT CURATIF :**
 - **Infections graves à GRAM+**
 - **Infections à germes anaérobies :** abcès du poumon, du foie, suppuration intra-abdominale,...
 - **Infections broncho-pulmonaires, ORL et stomatologiques :** patients allergiques aux β -lactames +++.
 - **Infections ostéo-articulaires**
 - **Infections cutanées :**
DALACINE-T[®] : crème pour acné inflammatoire.
 - **Indications du milieu hospitalier: Clindamycine**
 - + **piriméthamine MALOCIDE[®]** : Toxoplasmoses viscérales, + cérébrales chez VIH ou ID
 - + **quinine** : Paludisme à *P. falciparum* chloroquinorésistant.
- **TTT PROPHYLACTIQUE (milieu hospi) :**
 - **De l'endocardite infectieuse :**
 - Patients devant subir des soins dentaires.
 - Patients cardiaques devant subir chirurgie des voies aériennes.
 - Patients allergiques aux β -lactames.
 - **Des infections post-op :** neurochirurgie, chirurgie digestive, gynécologique, ...

7 Effets indésirables :

- **Troubles digestifs :**
 - Nausées, vomissements
 - Diarrhées

- **Colite pseudomembraneuse +++** (fréquent) : agissent sur germes anaérobies, sauf *C. difficile* → prolifère → toxines A et B:
 - Arrêt ATB + utiliser ATB spécifique *C. difficile* : métronidazole, vancomycine.
 - → A prendre pendant les repas
- **Troubles hématologiques** : moindres : neutropénie, agranulocytose...
- **Allergies cutanées** :
 - Clindamycine +++
 - Urticaire, prurit, jusqu'au choc anaphylactique.
- **Troubles hépatiques** : qlq ictères signalés

8 Contre-indications :

- Allergie, hypersensibilité
- Allaitement
- Grossesse (pas CI absolue)

RMQ : macrolides et synergistines ont des actions antagonistes

La clindamycine peut augmenter le risque de blocage neuro-musculaire lorsqu'elle est injectée simultanément à un aminoglycoside, la polymyxine ou la colistine

Synergistines

Famille des **Streptogramines**.

Avant : réservé pour infections à Staphylocoques métiR + métiS.

Uniquement 2 composés : 1 utilisé à l'officine et l'autre à l'hôpital

Chaque produit est composé d'une **association de 2 molécules** (composé B : macrolide + composé A : cyclopeptide) agissant en synergie d'où leur ancienne appellation : synergistines.

Ce sont des ATB bactériostatiques mais l'association des 2 composés est bactéricide.

1 Relation structure activité :

On a deux produits principaux : **PYOSTACINE®** et **SYNERCID®**

Pristinamycine PYOSTACINE® :

- Produit naturel (*Streptomyces pristinae*).
- Macrocycle + fonction lactone mais pas de sucre.
- Renferme 2 constituants qui agissent en synergie (d'où le niveau des ribosomes bactériens.
 - **Pristinamycine I** : peptide de 5 aa avec une fonction lactone (peptolide)
 - **Pristinamycine II** : macrocycle avec une fonction lactone aussi (mais pas de sucre : différence avec macrolides)



nom) au

- On ne peut l'utiliser que par voie orale à cause de sa faible hydrosolubilité → greffage de chaînes latérales sur la pristinamycine II → produits d'hémisynthèse (+ hydrosolubles : perfusion veineuse OK) : groupement diéthylamino éthyl sulfone = **Dalfopriline**

- En salifiant la pristinamycine I par $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ au niveau de la pseudo-proline, obtient un dérivé : **Quinupristine**

SYNERCID® :

- Association de 2 composés : Dalfopristine + Quinupristine
- Pristinamycine I → Quinupristine : ajout d'un mésylate (acide méthane sulfonique).
- Pristinamycine II → Dalfopristine : ajout d'une chaîne diéthylaminosulfone.
- Utilisé à l'hôpital, possible si urgence, perfusion veineuse.

2 Pharmacocinétique :

• PYOSTACINE® :

- voie orale
- $t_{1/2}$ de 6 h
- poso adulte : 2 à 3g/j en 2-3 prises
- bonne résorption digestive
- métabolisme non connu

• SYNERCID® :

- Voie parentérale : perfu veineuse très lente (60 min)
- $t_{1/2}$ de 1h
- Bonne diffusion tissulaire et cellulaire → poumons, foie, muscles, os, ...
- Passent mal la BHM (grosses molécules).
- Métabolisation hépatique en dérivés-N-déméthylés actifs : **inhibiteurs du CYP450 dont le 3A4 ++**
- Elimination biliaire +++

3 Indications :

PYOSTACINE® :

Anti-staphylococcique de choix +++ : actif sur les **staph méti-R**

- **Infections bronchopulmonaires** :
 - Pneumocoque, Streptocoques, *H. influenzae*.
 - Germes atypiques : Mycoplasmes, Chlamydia, Legionella
- **Infections ORL** : angines, sinusites aiguës +++
- **Infections stomatologiques**
- **Infections cutanées, osseuses, articulaires** (où souvent Staphylocoques).
- **Urétrites**: gonococciques, à Mycoplasme ou Chlamydia
- Prostatite

SYNERCID® :

Uniquement infections documentées (après ATBG si germes résistants aux autres ATB) car beaucoup d'EI.

- Infections à **GRAM+** :

- **Pneumonies** nosocomiales.
- Infections de la **peau et des tissus mous**.
- Infections à **Entérocoques** (*Enterococcus faecium*)
- Quand résistance à la Vancomycine ++

4 Effets indésirables :

PYOSTACINE[®] : assez bien toléré :

- **Troubles immunoallergiques** (rare) : urticaire jusqu'au choc anaphylactique.
- N, V, D, colite pseudomembraneuse
- Pesanteur gastrique + état nauséux → **prendre à la fin des repas**
- Atteinte cutanée : **pustulose** → pustules sur tout le corps (récent, rare), réversible

SYNERCID[®] : nombreux :

- Eruptions cutanées, démangeaisons
- N, V, D
- Asthénie
- Céphalées importantes
- **Troubles hématologiques** : leuco et thrombopénies → hémorragies
- Troubles musculaires (myalgies)
- **Intolérance veineuse au point d'injection** = effet caustique : douleur, œdème (50% des cas !)
→ Rincer le tissu veineux avec du sérum glucosé à la fin de la perf d'ATB

5 Contre-indications :

PYOSTACINE[®] :

- Allaitement
- Femme enceinte
- HS
- Antécédents **d'éruptions pustuleuses**

Précautions d'emploi (pas de CI absolue) :

Colchicine COLCHIMAX[®] : inhibition de son métabolisme → taux sanguins très importants

EI : N, V, troubles hydroélectrolytiques puis CV → évolution **fatale** en 2 à 3 jours

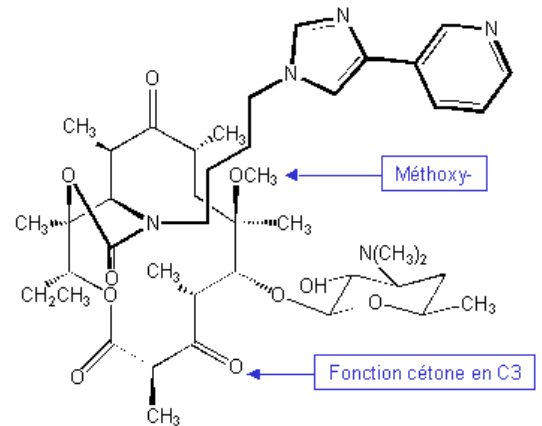
SYNERCID[®] :

- HS
- IH grave
- Médicaments métabolisés par le 3A4 :
 - Ergot de seigle
 - Médicaments entraînant des TdP (cisapride).

Les kétolides

1 seul représentant : **Télithromycine KETEK®**

- produit qui dérive des macrolides vrais à 14 chaînons
- baisse de l'encombrement stérique (remplacement d'un des macrocycles : Cladinose, par une fonction cétone)
- **inhibiteur du CYP 3A4**
- bénéfique thérapeutique sur les **cocci GRAM +** surtout sur le **Pneumocoque**
- intérêt: une seule posologie pour toutes les indications et pour tous les patients → 800 mg par jour (2 cp) en 1 prise



1. Mécanisme d'action et spectre :

- **Mécanisme d'action :** il fait intervenir une liaison à la sous-unité 50S du ribosome bactérien comme les macrolides conventionnels. Il existe également un deuxième site d'interaction avec cette même sous-unité 50S. De plus, les kétolides interfèrent avec l'assemblage des deux sous-unités ribosomiales.
- **Spectre et résistances :** les kétolides présentent une activité égale voire supérieure à l'érythromycine vis-à-vis des germes sensibles. De plus, les kétolides montrent une activité raisonnable vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* présentant tant le mécanisme de résistance inductible que constitutif. Certaines données in vitro ont suggéré que son efficacité envers *Haemophilus influenzae* était variable, mais ces résultats doivent être confirmés.

2. Indications :

- **Pneumopathies communautaires** sans signe de gravité (car seule la voie orale existe) et si germe atypique suspecté
- **Exacerbation de BPCO**
- **Sinusite** maxillaire aiguë (en 2^e intention après Augmentin®)

Globalement, on peut penser que les kétolides sont susceptibles de rendre aux macrolides une possibilité d'action importante dans les infections respiratoires à condition que n'apparaissent pas des résistances dont certaines ont déjà été décrites de façon ponctuelle.

3. Cinétique :

- Accumulation tissulaire importante en raison de la présence d'un groupe basique sur la chaîne latérale
- l'efficacité de la télithromycine est **concentration-dépendante** plutôt que temps-dépendante.
- Les rapports ASC/CMI et C_{max}/CMI sont donc des meilleurs prédicteurs d'efficacité que le facteur temps au-delà de la CMI.

4. Effets indésirables :

- **Troubles gastro-intestinaux :** diarrhée, douleurs gastro-intestinales, flatulence, nausées, vomissements
- **Atteintes hépatobiliaires :** élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)

- Troubles du système nerveux : vertiges, céphalées
- Troubles du goût
- Candidose vaginale
- La possibilité de prolongation de l'espace Q-T est réelle, comme pour les autres macrolides. Les personnes âgées avec des pathologies prédisposantes, ou l'administration concomitante de médicaments interagissant avec le cytochrome P450, augmentent ce risque

5. Contre indications :

- **Hypersensibilité** (croisée avec les macrolides)
- **Dérivés de l'ergot de seigle**
- Médicaments métabolisés par le **CYP3A4** et :
 - o ayant une faible marge thérapeutique
 - o pouvant allonger l'espace QT (torsades de pointes)
- Grossesse (déconseillé) et allaitement