

MACROLIDES

C. LOUSSAIEF

Service des Maladies Infectieuses. EPS Monastir

PLAN

I- Introduction

II- Historique

III- Spectre d'activité antibactérienne

IV- Indications

V- Tolérance et effets secondaires

VI- Interactions médicamenteuses

VII- Kétolides

VIII- Conclusion

INTRODUCTION

- ❖ Antibiotiques à spectre étroit
- ❖ Bien toléré, y compris au cours de la grossesse
- ❖ Bonne biodisponibilité → utilisation large en pratique de ville.
- ❖ Augmentation des résistances bactériennes de nombreux pathogènes → impose la réévaluation régulière des indications de ces molécules
- ❖ Kétolides : nouvelle famille d'antibiotiques dérivés des macrolides.

HISTORIQUE

- Depuis, neuf molécules sont mises en marché dont 8 sont encore disponibles.
- Kétolides : macrolides de dernière génération

SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

- Son établissement est basé sur des données bactériologiques in vitro, des données de pharmacocinétique et des données issues d'essais thérapeutiques.
- Les tests standards d'activité in vitro ne sont pas toujours prédictifs de l'activité in vivo en raison de plusieurs particularités, telles que présence de métabolites possédant une activité antibactérienne, forte concentration intracellulaire, activité pH dépendante

SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

- Les données présentées ici sont issues du répertoire des spectre d'activité antimicrobienne validés par la commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- La classification est strictement basée sur la sensibilité naturelle et repose sur une inhibition des souches par des concentrations atteintes après administration du médicament aux posologies validées par l'AMM. Cela ne préjuge pas de l'évolution des mécanismes et de la fréquence de la résistance.

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI) 90 (mg/l) DES MACROLIDES SUR DIFFERENTS MICRO-ORGANISMES

	Erythro- mycine	Roxithro- mycine	Clarithro- mycine	Dirithro- mycine	Azithro- mycine	Josa- mycine	Spira- mycine
<i>Bacteroides spp</i>	26	>29	18		2		
<i>Borrelia</i>	0,06	0,03	0,02		0,02		
<i>C. jejuni</i>	0,5-1	4	2	0,25	0,12		0,5
<i>C. pneumoniae</i>	0,125	0,125	0,007		0,125		
<i>C. trachomatis</i>	0,06		0,008		0,032-1,02		0,5-1
<i>L. pneumophila</i>	0,125-0,5	0,31	<0,12		2	0,06-0,25	1-4
<i>M. hominis</i>	>64		>64		4-32		
<i>M. pneumoniae</i>	0,01	0,03	0,008-0,5	0,03	0,002-0,01	0,05	0,05-1
<i>Mycobacterium avium</i>	16-64	16-64	4-8		32-62		

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI) 90 (mg/l) DES MACROLIDES SUR DIFFERENTS MICRO-ORGANISMES

	Erythro- mycine	Roxithro- mycine	Clarithro- mycine	Dirithro- mycine	Azithro- mycine	Josa- mycine	Spira- mycine
<i>Ureaplasma</i>	0,25-4	1	0,2		0,064-2		4-16
<i>C. diphtheriae</i>	0,016	0,06	0,03	0,06	0,06	0,25	
<i>N. gonorrhoeae</i>	0,03	0,5	0,13	0,06	0,25	0,5	1-2
<i>M. catarrhalis</i>	0,13	0,5	0,13	0,25	0,03	1	
<i>Pneumocoque</i>	0,06	0,25	0,06	0,25	0,25	0,25	0,5
PRP*	2	4,	1	8	8	2	
<i>Streptocoque A</i>	0,06	0,06	0,03	0,25	0,13	0,25	0,15
<i>H. pylori</i>	4	8	4	2	1	8	>2
<i>Listeria spp</i>	0,25	0,5	0,13	4	0,5	1	0,5
<i>S. aureus</i>	1	4	1	4	4	2	0,25
<i>H. influenzae</i>	4	8	8	16	1	16	16-32
<i>E. faecalis</i>	64	>64	>64	>64	>64	>64	>64

* **PRP** : pneumocoque résistant à la pénicilline

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

✓ Spectre commun aux différents macrolides

❖ Espèces habituellement sensibles :

Streptocoques, staphylocoques méticilline-sensibles, *R. equi*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis*, *H. pylori*, *C. jejuni*, *C. diphtheriae*, *Moraxella*, *M. pneumoniae*, *Coxiella*, *Chlamydiae*, *P. acnes*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Porphyromonas*, *Mobiluncus*, *T. pallidum*, *B. burgdorferi*, *Leptospire*s

❖ Espèces modérément sensibles :

N. gonorrhoeae, *Vibrio*, *U. urealyticum*

❖ **Espèces inconstamment sensibles :**

S. pneumoniae, entérocoques, *Peptostreptococcus*,
C. perfringens

❖ **Espèces résistantes :**

Staphylocoques méticilline-résistants,
Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*,
Nocardia, *Fusobacterium*, *B. fragilis*.

SPECTRE D'ACTIVITE DIFFERENTS EN FONCTION DES MOLECULES

	<i>H. Influenzae</i>	<i>L. pneumophila</i>	<i>M. hominis</i>
Erythromycine	MS	S	R
Roxithromycine	MS	S	R
Clarithromycine	MS	S	R
Dirithromycine	MS	MS	R
Azithromycine	MS	MS	R
Spiramycine	R	S	S
Josamycine	R	S	S
Midécamycine	R	S	S

S : habituellement sensible. **MS** : modérément sensible. **R** : résistant

SPECTRE D'ACTIVITE DIFFERENTS EN FONCTION DES MOLECULES

- Les macrolides à 16 atomes : spiramycine, josamycine, midécamycine sont inactifs (CMI>32 mg/l) sur les *H. influenzae*, mais actifs sur *M. hominis*, à la différence des autres macrolides.
- Dirithromycine, azithromycine et spiramycine ne sont que modérément actifs sur *L. pneumophila*, espèce habituellement sensible aux autres macrolides.
- Les macrolides possèdent une activité in vitro et in vivo sur *T. gondii*, agent de la toxoplasmose.
- *M. avium* est classé dans les espèces modérément sensibles à la clarithromycine, tandis que la roxithromycine est créditée d'une activité modérée in vitro sur cette espèce bactérienne.

Tel est le spectre antibactérien actuel des macrolides. Comme pour toutes les familles d'antibiotiques, **ce spectre peut être révisé** :

- en fonction des modifications éventuelles des descriptifs d'AMM, et en particulier des indications thérapeutiques,
- si de nouveaux mécanismes de résistance apparaissent ou si la fréquence des souches possédant un mécanisme de résistance déjà connu varie notablement

SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

- spectre : étroit.
- actifs sur les cocci à Gram positif (à l'exception des staphylocoques méti-R et de 40 % des pneumocoques).
- germes intracellulaires
- Certains ont une activité sur *T. gondii* (spiramycine, clarithromycine, azithromycine), *M. avium*, *M. leprae* (clarithromycine, azithromycine)

-
- ❖ Ils sont inactifs sur la plupart des BGN dont les entérobactéries et les anaérobies

EFFETS SUR L'IMMUNITÉ

- Les macrolides sont réputés avoir un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire dont le mécanisme est encore mal élucidé.
- Ils agiraient par le biais d'une modulation de l'inflammation dans les cellules épithéliales en inhibant l'activation de facteurs de transcription (NFkB) → Cela entraînerait une inhibition du chimiotactisme des cellules de l'inflammation (polynucléaires neutrophiles), de la synthèse de cytokines, de l'expression des molécules d'adhésion et de la production d'anions superoxydes par les polynucléaires neutrophiles.
- Dans les bronches, ils diminueraient l'hypersécrétion de mucus et l'hyperréactivité.

EFFETS SUR L'IMMUNITÉ

- L'effet immunomodulateur des macrolides en C14 et C15 aurait été observé pour certaines pathologies comme l'asthme, la polypose nasale et la sinusite chronique, la mucoviscidose, la pneumonie organisée cryptogénique (COP).
- Ils interagiraient également avec la production de biofilm formé par *Pseudomonas aeruginosa*.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- ✓ Angines aiguës : angines à streptocoques chez les patients intolérants aux pénicillines (traitement court : josamycine 5 j, azithromycine 3j)

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- ✓ **Infections des voies respiratoires inférieures :**
 - Bronchites aiguës si indication d'antibiothérapie,
 - Exacerbations de bronchites chroniques obstructives, si indication d'antibiothérapie
 - Pneumonies à germes intracellulaires et apparentés : *M. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*,

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- ✓ Infections urogénitales = alternative aux cyclines dans les infections à *C. trachomatis* (traitement court : azithromycine) et *U. urealyticum*

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- ✓ Infections à *M. avium* au cours du SIDA :
 - Traitement préventif : azithromycine,
 - Traitement curatif : clarithromycine
- ✓ Infection à *Helicobacter pylori* : clarithromycine
- ✓ Toxoplasmose de la femme enceinte

CONTRE INDICATIONS

- Hypersensibilité aux macrolides
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale : contre indication de l'azithromycine, réduction de 50% de la dose pour la clarithromycine et de dirithromycine, pas d'ajustement posologique pour l'érythromycine, la josamycine, la roxithromycine et la spiramycine

MACROLIDES ET GROSSESSE

- A utiliser chez la femme enceinte : l'érythromycine, la josamycine, la midécamycine et la spiramycine.
- A éviter pendant toute la grossesse : la roxithromycine, la clarithromycine, la dirithomycine et les lincosamides.
- Certains macrolides passant le lait maternel, il convient par mesure de précaution, d'éviter d'allaiter pendant la durée de traitement.
- L'allaitement est contre indiqué en cas de traitement par les kétolides

EFFETS SECONDAIRES

- ❖ Troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).
- ❖ Réactions cutanées (rash maculopapuleux, urticaire, prurit, angio-œdème).
- ❖ Hépatite cytolytique (rare).
- ❖ Acouphènes voire surdité chez le sujet âgé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les abréviations utilisées sont : PEC = interférence à prendre en compte ; ADCS = association déconseillée ; ACI = association contre-indiquée

- L'association des macrolides à l'ergotamine et à la dihydroergotamine entraîne un risque d'ergotisme avec nécrose des extrémités (ACI).
- Les macrolides augmentent les taux sériques de la bromocriptine (Bromokin®, Parlodel®) provoquant l'accroissement de l'activité antiparkinsonienne ou l'apparition de dyskinésies (PEC).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- La josamycine et l'érythromycine majorent les effets indésirables du triazolam (Halcion®) : troubles du comportement (PEC)
- La josamycine, l'érythromycine et la roxithromycine augmentent les taux sériques de ciclosporine (PEC).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- L'association à la théophylline est déconseillée pour l'érythromycine (ADCS) et doit être surveillée pour la clarithromycine, la josamycine, la roxithromycine.
- Les anti-histaminiques H1 sont contre-indiqués (ACI) en association avec érythromycine, clarithromycine, josamycine car ils peuvent occasionner des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe)

POSOLOGIES - MODE D'ADMINISTRATION

DCI	Nom de Spécialité	Voie et rythme d'administration	Posologie	
			Adultes	Enfants
Macrolides vrais Erythromycine	Ery® 125, 250, 500 Erythrocin® 500 et 1000 Propiocine® - Abboticine® Egery®	Orale – 3 fois/j	25 - 50 mg/kg/j	25 - 50 mg/kg/j
		Orale – 3 fois/j	½ dose	
E. + Sulfafurazole	Pédiazole®	Orale 3 fois/j		50 mg/kg/j
Erythromycine (lactobionate)	Erythrocin® IV	IV – 3 fois/j	2 - 3 g/j	20 - 40 mg/kg/j
Spiramycine	Rovamycine®	Orale – IV 2 fois/j	6 MU/j	1,5 MU/10 kg/j
Spiramycine + métronidazole	Rodogyl® Binodogyl®	Orale	3 - 4,5 MU/j	1,5 MU/10 kg/j
Josamycine	Josacine®	Orale	30 mg/kg/j	30 mg/kg/j
Roxithromycine	Rulid® - Claramid®	Orale – 2 fois/j	300 mg/j	5 – 8mg/kg/j
Clarithromycine	Naxy®, Zéclar®	Orale – 2 fois/j	500mg - 1,5 g/j	15 mg/kg/j
Dirithromycine	Dynabac®	Orale – 1 fois/j	500 mg/j	20 mg/kg/sem
Azithromycine	Zithromax®	Orale – 1 fois/j	250 - 1000 mg/j	-
	Zithromax® monodose	Orale 1 prise	1g	
	Azadose®	Orale 1 fois/sem	1200 mg/sem	

KÉTOLIDES

- Nouvelle famille d'antibiotiques dérivés des macrolides.
- Dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine A.
- Télithromycine : seul représentant disponible en clinique.
- D'autres molécules sont en cours d'évaluation.

SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

Espèces sensibles : aérobies à gram positif

- ❖ *Streptococcus pneumoniae* sensibles ou résistant à l'érythromycine.
- ❖ *Streptococcus pyogenes*
- ❖ *Streptococcus agalactiae*
- ❖ Streptocoque de groupe vivdans
- ❖ Streptocoque des groupes C et G
- ❖ SAMS ou résistant à l'érythromycine selon un mécanisme MLSB inductible

SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

aérobies à gram négatif :

- ❖ *Moraxella catarrhalis*,
- ❖ *Legionella pneumophila*,
- ❖ *Chlamydia pneumoniae*,
- ❖ *Chlamydia psittaci*,
- ❖ *Mycoplasma pneumoniae*

SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

Espèces modérément sensibles :

- ❖ *Haemophilus influenzae*
- ❖ *Haemophilus parainfluenzae*

Espèces résistantes

- ❖ SAMR
- ❖ Entérobactéries,
- ❖ BGN non fermentants (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*).

INDICATIONS

- Pneumonies aiguës communautaires de gravité légère à modérée à la dose de 800 mg en une prise par jour pendant 8-10 jours.
- Exacerbation aiguë des bronchites chroniques à la dose de 800 mg en une prise par jour pendant 5 j.
- Sinusites aiguës : 800 mg/j pendant 5 jours.
- Angines/pharyngites à streptocoque 800 mg/j x 5 j
- Chez l'enfant de 12-18 ans , l'indication est celle des angines / pharyngite à streptocoque A en alternative aux bêta lactamines aux même posologies

INDICATIONS

- ❖ Selon les recommandations de l'AFSAPPS, la télithromycine peut être utilisée en traitement des **pneumonies chez l'adulte sans facteur de risque ni de signe de gravité relevant d'un traitement ambulatoire, en alternative à l'amoxicilline** qui demeure le traitement de référence des pneumonies à pneumocoques ou des macrolides qui demeurent le traitement de référence des pneumonies à germes atypiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

- ❖ Diarrhée : 13,7%
- ❖ Nausée : 8,7%
- ❖ Vomissements : 3,1%
- ❖ Nervosité : 3,5%
- ❖ Insomnie ou somnolence : 3,5%
- ❖ Élévation des enzymes hépatiques
- ❖ Impact sur la flore oropharyngée et digestive

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Statines : pas d'association avec la simvastatine, la lovastatine et l'atorvastatine ; prudence avec la cérivastatine.
- Benzodiazépines : augmentation des taux sériques du midazolam et dans une moindre mesure du triazolam et l'alprazolam
- Médicaments allongeant le QT : pas d'association avec le cisapride, le pimozide, l'astémizole et la terfénadien, pouvant entraîner des troubles du rythme cardiaque, prudence avec les autres
- Dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine) : par extrapolation à partir de l'érythromycine, l'association est contre-indiquée.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Ciclosporine, tacrolimus et sirolimus : monotorage des concentrations plasmatiques durant le traitement et diminution de la posologie en fonction des taux.
- Itraconazole, kétoconazole : augmentation de l'AUC de la télithromycine ne nécessitant pas d'adaptation posologique.
- Autres : augmentation des AUC de la théophylline, de la digoxine et du lévonorgestrel sans implications cliniques.

CONCLUSION

- ❖ Macrolides restent des ATB largement prescrits en raison de leur bonne tolérance et de leur facilité de prescription
- ❖ L'évolution récente des résistances de nombreux pathogènes a considérablement diminué leur intérêt en traitement probabiliste, hormis pour les infections à germes intracellulaires
- ❖ Des indications particulières telles que les MAC ou *H. pylori* les rendent indispensables.
- ❖ L'avènement des kétolides : progrès dans l'activité antibactérienne