

## **Les macrolides et kétolides**

Les macrolides sont des antibiotiques généralement bactériostatiques, utilisés en seconde intention par voie orale. Les kétolides sont des dérivés semi-synthétique de seconde génération de l'érythromycine (macrocycle à 14 atomes).

Cette famille spectre étroit est grossièrement celui de la pénicilline G. Leur tropisme intracellulaire très marqué leur accorde cependant des indications électives, en particulier sur les germes dont la pathogénie s'est révélée chez l'immunodéprimé. Leur excellente biodisponibilité explique une utilisation large en pratique de ville. La plupart d'entre eux inhibent les cytochromes P450 et peuvent être ainsi à l'origine d'interactions médicamenteuses significatives.

### **Mode d'action**

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne de deux manières :

- à un stade précoce de la synthèse protéique, ils se fixent sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien et bloquent l'assemblage des deux sous-unités 30S et 50S ;
- ils inhibent la traduction de l'ARN messager par le ribosome bactérien.

### **Pharmacodynamie**

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques ou lentement bactéricides sur le tréponème et sur les bactéries Gram (+) en général où ils représentent une alternative aux beta-lactamines, Leur spectre s'étend à de nombreux germes atypiques (mycoplasme pneumoniae, legionelles, chlamydiae campylobacter jejuni et H. Pylori), contre lesquels ils peuvent être des antibiotiques de premier choix parce qu'ils les atteignent dans leurs sanctuaires biologiques (milieu intracellulaire, mucus gastrique). A noter aussi la sensibilité des toxoplasmes à la spiramycine et à la clarithromycine.

Ils perdent 90 % de leur activité en milieu acide. Ils ont un effet bactériostatique temps-dépendant. Il existe un effet postantibiotique (défini comme la persistance d'une activité inhibitrice alors que la concentration d'antibiotique est tombée en dessous de la CMI) important, commun à tous les macrolides.

### **Pharmacocinétiques**

La biodisponibilité des macrolides varie de 30 à 80% selon les produits et les sujets en raison d'une résorption incomplète et d'un métabolisme hépatique. Leur liaison aux protéines est cliniquement peu significative (sauf la roxithromycine : 96%). Leur caractère lipophile leur accorde une très bonne diffusion dans les tissus comme le poumon, le foie, la bile, les reins, ou les amygdales, mais ils ne passent pas dans le LCR. Leur concentration intracellulaire est particulièrement élevée dans les macrophages et les polynucléaires. Ils sont métabolisés par la voie des cytochromes P450 (CYP 3A4) et éliminés par la bile. Leur demi-vie d'élimination est très variable : 2 à 3h pour l'érythromycine, la josamycine et la clarithromycine, 8 à 10h pour la roxithromycine et la spiramycine et plus de 2 jours pour la dirithromycine et l'azithromycine (séquestration tissulaire).

## Les indications

\* Infections des voies aériennes supérieures :

- Angine à streptocoque A bêta-hémolytique documentée, par un test de diagnostic rapide ou éventuellement une culture. Les macrolides peuvent être utilisés notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines, en sachant que les taux de résistance aux macrolides sont supérieurs à 10% et en rapide augmentation.

\* Infections des voies aériennes inférieures :

- Au cours de la bronchite aiguë, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.  
- Exacerbation aiguë de bronchite chronique obstructive, si persistance de la fièvre (> 38°C) au-delà du 3ème jour d'évolution; les macrolides peuvent être utilisés notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

- Pneumonie aiguë communautaire :

--- En première intention : en monothérapie en cas de suspicion de germes intracellulaires chez le sujet sans facteur de risque, de moins de 40 ans (traitement de référence) ; avec une bêta-lactamine, association recommandée d'emblée au cours des formes sévères, sans limite d'âge.

--- En deuxième intention :

. en monothérapie ou en association, après échec d'un traitement avec une bêta-lactamine,  
. légionelloses documentées : c'est le traitement de référence.

\* Infections cutanées : infections streptococciques (impétigo ou impétiginisation de dermatose) ou érysipèles non graves, en alternative aux bêta-lactamines.

\* Indications diverses :

- Infections sexuellement transmissibles non gonococciques, en alternative au traitement de référence (cyclines).

- Infections stomatologiques de sévérité moyenne : seul ou en association avec les 5-nitroimidazolés (par exemple, association spiramycine et métronidazole) en raison de l'efficacité inconstante sur *Peptostreptococcus*.

\* Des indications particulières à certaines molécules méritent d'être précisées :

En prophylaxie :

- En cas d'allergie aux bêta-lactamines pour la prévention des rechutes du rhumatisme articulaire aigu : érythromycine, josamycine, spiramycine.

- En cas de contre-indication à la rifampicine pour la prévention de la méningite à méningocoque : spiramycine.

- Pour les infections à *Mycobacterium avium* complex chez les malades infectés par le VIH avec immunodépression sévère : azithromycine.

En traitement curatif :

- Toxoplasmose chez la femme enceinte en cas de séroconversion et en l'absence de diagnostic de toxoplasmose congénitale : spiramycine.

- Éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte, en association à un autre antibiotique (amoxicilline ou imidazolé) et à un anti-sécrétoire ; 14% des souches isolées sont résistantes à la clarithromycine.

- Infection à *Mycobacterium avium* complex au cours de l'infection par le VIH : clarithromycine, toujours en association.

## Effets indésirables

Les effets secondaires des macrolides sont rares. Les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux. Les plus sérieux sont l'atteinte hépatique et les risques liés aux interactions médicamenteuses.

1. Effets gastro-intestinaux : anorexie, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées. Ils sont fréquents mais ne nécessitent que rarement l'interruption prématurée du traitement.
2. Toxicité hépatique : hépatotoxicité réversible en particulier avec l'érythromycine et plus exceptionnellement avec tous les macrolides
3. Manifestations allergiques cutanées.
4. Eosinophilie : (clarythromycine, azithromycine > roxithromycine)
5. Allongement de QT : érythromycine, clarythromycine (CI de toute association avec des produits allongeant aussi QT et arythmogènes par eux mêmes).
6. Ototoxicité (acouphènes, baisse de l'audition) : très rare liée aux fortes doses, à l'âge ou à une insuffisance hépatique (erythromycine, azythromycine, clarythromycine)
7. Rares dysgueusies avec la clarithromycine.
8. Rares syndromes pseudo-myasthéniques transitoires sous clarythromycine.
9. Torsades de pointes sous érythromycine : en général (sauf un ou 2 cas) après administration iv, toujours associé à d'autres circonstances favorisantes (médicaments allongeant QT, diurétiques, bradycardie, âge, sexe féminin, cardiopathie).

## Interactions médicamenteuses :

A l'exception de la spiramycine, tous les macrolides, sauf la spiramycine, inhibent le métabolisme de nombreux médicaments en formant des complexes plus ou moins stables avec les cytochromes P-450 3A4. Les interactions les plus graves (celles qui sont contre-indiquées) concernent les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 dont le surdosage est particulièrement dangereux :

- Dérivés de l'ergot de seigle (risque d'ischémies distales),
  - cisapride, bépridil, mizolastine et pimozide (risque d'arythmies),
  - certaines statines (risque de rhabdomyolyse).
- D'autres mesures sont préconisées pour beaucoup de médicaments et il convient de vérifier le cahier des interactions du Vidal avant toute association avec un macrolide.

## Femme enceinte et allaitante

Les macrolides peuvent être utilisés chez la femme enceinte et au cours de l'allaitement. Par prudence, il est recommandé de ne pas employer les molécules récentes (clarithromycine, dirithromycine, et roxithromycine). L'azithromycine peut être employée, sauf au cours du premier trimestre.

## Macrolides associés

\*Association spiramycine et métronidazole : L'indication est restreinte au traitement curatif des infections stomatologiques de sévérité moyenne.

\*Association érythromycine et sulfafurazole :

- La seule indication est le traitement de l'otite moyenne aiguë de l'enfant
- L'évolution des résistances du pneumocoque (48 % pour l'érythromycine) rend son utilisation probabiliste désormais moins sûre.

## Conclusion

Les macrolides restent des antibiotiques 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.

## Les produits

