

ERYTHROMYCINE ET NEOMACROLIDES ACTUELS, USAGES CLINIQUES ET PERSPECTIVES.

F. Van Bambeke ¹, J. Verhaegen ², D. Tyteca ¹, R. Auckenthaler ³ et P.M. Tulkens ¹

¹ Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire, Université catholique de Louvain, Bruxelles;

² Microbiologie, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg en Katholieke Universiteit Leuven, Louvain;

³ Service de microbiologie, Hôpital cantonal et Université de Genève, Genève.

mots clés : érythromycine, roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine, azithromycine, miocamycine, kétolides

Adresse pour la correspondance :

F. Van Bambeke

UCL 73.70 avenue Mounier 73

1200 Bruxelles

tel : 02/764.73.78

fax : 02/764.73.73

Email : vanbambeke@facm.ucl.ac.be

ABSTRACT

Les macrolides ont longtemps été considérés comme des antibiotiques de choix dans le traitement des infections à Gram (+) [alternative aux β -lactames] ainsi que dans les infections causées par les mycoplasmes ou certains germes intracellulaires (*Legionella p.*, *Chlamydia spp.*, e.a.) . Leur chef de file, l'érythromycine, présente cependant des inconvénients pharmacotoxicologiques majeurs qui limitent son usage thérapeutique (instabilité gastrique réduisant la biodisponibilité et la rendant surtout très variable; demi-vie courte exigeant des administrations répétées; interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses; intolérance gastrique). Les "néomacrolides" (roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine, azithromycine), introduits en clinique depuis le début des années 1990, ont été conçus spécifiquement pour répondre à ces inconvénients. En outre, certains, comme l'azithromycine, présentent une très importante accumulation intracellulaire et une très longue durée de vie. Leur activité antibactérienne demeure cependant fondamentalement similaire à celle de l'érythromycine (même si des différences notables de CMI peuvent être observées vis-à-vis de certains pathogènes spécifiques [*Helicobacter pylori*, par ex.]). En outre, la résistance bactérienne est totalement croisée entre tous ces dérivés et l'érythromycine. La miocamycine, seul représentant des macrolides à 16 atomes commercialisé en Belgique, présente l'avantage marginal d'une activité contre les souches résistantes présentant le mécanisme de méthylation inductible (mais pas constitutif, qui est le plus répandu) ou un mécanisme d'efflux. La montée alarmante des niveaux de résistance de *S. pneumoniae* fait remettre en cause le bien-fondé de l'usage de l'érythromycine, des néomacrolides et de la miocamycine dans le traitement de première intention des infections respiratoires (tous territoires confondus) en l'absence d'une suspicion raisonnable de la présence d'un germe atypique. Par contre, les macrolides actuels demeurent des antibiotiques de première ligne dans les infections génitales, le traitement de l'ulcère causé par *Helicobacter pylori* (clarithromycine, en association avec un autre antibactérien et un inhibiteur de pompe à proton), et les infections intracellulaires en général. Les kétolides, dont le premier représentant (télithromycine; HMR 3647) est soumis à l'enregistrement, pourraient représenter le premier progrès significatif en ce qui concerne l'activité vis-à-vis des souches résistantes, tout en conservant les avantages pharmacologiques et toxicologiques des néomacrolides.

Décrite en 1952 par McGuire *et al.* sous le nom d'ilotycine [1], l'érythromycine est restée longtemps le principal macrolide d'usage clinique courant, tant en Europe qu'en Amérique du Nord. Cependant, à partir des années 1985-1990, nous avons assisté à l'introduction successive et rapide de nouvelles molécules dérivées de l'érythromycine et regroupées sous le nom de « néomacrolides » (roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine, azithromycine), puis, plus récemment, à la commercialisation d'un ancien macrolide, la miocamycine. Si les néomacrolides présentent une activité antibactérienne essentiellement comparable à celle de l'érythromycine et n'apportent guère de réponse en ce qui concerne la résistance bactérienne à l'érythromycine, ils s'en distinguent assez fortement par leur pharmacologie d'une part et par une meilleure sécurité d'emploi d'autre part [2,3]. Mais une nouvelle sous-classe de macrolides, les kétolides, pourrait apporter un progrès significatif en ce qui concerne l'activité vis-à-vis des souches résistantes à l'érythromycine et aux autres macrolides ainsi que vis-à-vis de certains anaérobies.

La place à réserver à l'érythromycine et aux « néomacrolides » dans l'arsenal thérapeutique du clinicien a été discutée en Belgique par Lamy [4] et Stalens [5], et dans un cadre international par Bryskier *et al.* [6], Steigbigel [7], et Auckenthaler [3]. Il nous a cependant paru utile de réexaminer le rôle des macrolides de façon plus générale, tenant compte de l'expérience clinique acquise au cours de ces dernières années, de l'évolution des résistances vis-à-vis des macrolides en Europe en général, et en Belgique en particulier, de la commercialisation de la miocamycine, et enfin de l'introduction probable des kétolides. Ceci nous semble d'autant plus important qu'une mauvaise compréhension des propriétés réelles de ces diverses molécules, principalement en ce qui concerne la résistance, pourrait mener à un usage inapproprié et donner au clinicien une fausse sécurité à cet égard.

Nous proposons donc de revoir ici les propriétés microbiologiques et pharmacologiques générales des macrolides actuellement à la disposition du clinicien, puis, en partant de l'érythromycine, examiner pour chacun d'eux les éléments essentiels qui les distinguent au sein de la famille dont ils font partie, afin de pouvoir mieux cerner leur intérêt réel. Nous passerons ensuite en revue les indications thérapeutiques générales des macrolides actuellement disponibles pour le clinicien et tenterons de fixer les perspectives pour un avenir proche en fonction de l'existence des kétolides.

Propriétés microbiologiques générales des macrolides

Tous les macrolides doués d'une activité antibactérienne significative présentent une structure chimique commune constituée d'un macrocycle lactonique (c.à.d. qu'il inclut une fonction

lactone (constituée par un O réunissant d'une part un C réduit [-CH₂-] et d'autre part un carbone oxydé [C=O]) comprenant un ensemble de 14, 15 ou 16 atomes. Dans tous les macrolides, à l'exception des kétolides, ce cycle est substitué par un sucre aminé d'une part et par un sucre neutre d'autre part (Figure 1)¹. Nous présenterons ici les éléments de structure chimique qu'il est essentiel de bien comprendre pour pouvoir situer correctement chaque produit dans son usage clinique. Ce sont en effet ces éléments structuraux qui expliquent les différences réelles entre molécules et qui, d'ailleurs, ont été pris en compte par les chimistes qui ont synthétisés ces dérivés. Il est donc essentiel de comprendre que 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 de produits naturels de la classe des macrolides. La première grande famille que nous discuterons est celle constituée par les molécules comprenant 14 ou 15 atomes dans le cycle et dont le chef de file est l'érythromycine elle-même (appelée érythromycine A pour la distinguer d'autres composés proches isolés de la même source naturelle [érythromycines B et C]. Outre le sucre aminé attaché en position 5 du macrocycle (et appelé désosamine), toutes ces molécules (sauf les kétolides [voir plus loin]), possèdent un sucre neutre, le cladinose, attaché en position 3. L'érythromycine possède par ailleurs une fonction cétone en position 9 du macrocycle (carbone oxydé [C=O] placé entre deux carbones réduits [-CH₂-]) fonction dont nous discuterons la grande importance plus loin. Les autres molécules de la famille, à l'exception de la clarithromycine, ne possèdent en effet plus cette fonction. La deuxième famille est celle constituée des molécules à 16 atomes dans le cycle macrolactonique. Ces molécules ne possèdent pas de fonction cétone dans leur cycle et le sucre correspondant au cladinose n'est pas attaché directement au macrocycle mais est lié à la désosamine. Cette famille, dont le chef de file est la spiramycine, comprend plusieurs molécules très utilisées de par le monde, telles la josamycine (ou leucomycine A₃) (largement commercialisée en France) et la rokitamycine (commercialisée au Japon). La miocamycine fait partie de cette famille et en est un dérivé semi-synthétique obtenu à partir de la midécamycine, dont la structure, proche de la josamycine, est montrée à la Figure 1.

D'une façon générale, tous les macrolides ont un spectre d'action tourné principalement vers les Gram (+) [7-9]. 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 pneumoniae*, *Chlamydia spp*). Les macrolides sont aussi actifs vis-à-vis de *Mycoplasma spp*. et de divers germes atypiques [*Rickettsia*, *Borrelia*, Mycobactéries] [7,10-12]). Le tableau 1 donne les CMI des diverses molécules étudiées dans cet article vis-à-vis de souches sensibles d'intérêt clinique.

Les macrolides doivent leur activité antibiotique à leur liaison à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien [7], et plus précisément au niveau du complexe 23 S du rRNA [13] en établissant des contacts limités mais précis entre une zone du domaine II (hairpin 35) et la boucle de la peptidyl-transférase dans le domaine V, ces deux régions formant une poche adaptée aux macrolides et à d'autres antibiotiques. La liaison des macrolides à ce site entraîne une inhibition de la synthèse protéique. Ce mode d'action implique que les macrolides sont essentiellement bactériostatiques, sauf à concentration très élevée. Ceci a pour corollaire que, pour la plupart des macrolides, l'efficacité thérapeutique dépendra essentiellement du temps pendant lequel la concentration en antibiotique au site d'infection reste supérieure à la CMI [14,15]; dans le cas particulier de l'azithromycine, l'activité dépend cependant davantage de la quantité totale d'antibiotique circulant pendant la durée du traitement dans l'organisme [16], telle que mesurée par la détermination de l'aire sous la courbe [ASC]). Malgré leur structure chimique différente (absence du cladinose), les kétolides se lient également au même site du ribosome bactérien que les autres macrolides (voir cette section).

La résistance aux macrolides (autres que les kétolides, pour lesquels il n'existe pas encore d'information pertinente concernant la résistance clinique puisqu'ils ne sont pas encore utilisés à large échelle) est le plus souvent plasmidique, ce qui entraîne une dissémination rapide. Si on a décrit de rares cas de production d'enzymes inactivant les macrolides (chez les entérobactéries, p. ex. [17]), le mode de résistance le plus courant est resté longtemps une modification de la cible bactérienne (méthylation du site de fixation de l'antibiotique au ribosome). Ceci confère une résistance croisée vis-à-vis non seulement de tous les macrolides (sauf les kétolides), mais aussi de deux 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 MLS_B (voir [7]). L'expression phénotypique de cette résistance peut être constitutive, c'est-à-dire qu'elle s'exprime de façon permanente, rendant alors la bactérie d'emblée insensible à ces trois classes d'antibiotiques. Elle peut aussi être inductible, c.à.d. qu'elle requiert la présence de l'antibiotique pour s'exprimer, celui-ci induisant la synthèse de l'enzyme responsable de la méthylation du ribosome suite à sa reconnaissance par un « senseur ». Celui-ci étant assez spécifique, l'induction ne s'obtient qu'avec les macrolides à 14 ou 15 atomes mais pas avec ceux à 16 atomes en raison de leurs différences de structure et de conformation. Ces derniers, y compris la miocamycine, restent donc actifs vis-à-vis des souches ayant développé le phénomène de résistance inductible. L'incidence de résistance vis-à-vis des macrolides, et la caractérisation du mécanisme en cause (résistance constitutive ou inductible), a fait l'objet de nombreuses études qui sont résumées au tableau 2. Plusieurs éléments essentiels apparaissent. D'une part, on note

qu'une proportion élevée des *S. pneumoniae* (30 % en Belgique) sont actuellement résistants (résistance de haut niveau; voir tableau 2 pour une évolution au cours des 10 dernières années) et ceci de façon constitutive (seuls environ 10 % de ces souches, soit environ 3 % du total des *S. pneumoniae*, présentent le mécanisme inductible [18]). La résistance des streptocoques du Groupe A (*S. pyogenes*), est de 5 % aux Etats-Unis [19] mais atteint 10 % en Belgique [20], ce qui pourrait devenir un problème inquiétant. En Europe, le mécanisme de résistance le plus fréquent de ces streptocoques du groupe A est particulier mais très intéressant d'un point de vue fondamental. En effet, il s'agit la plupart du temps d'un mécanisme d'efflux actif de l'antibiotique hors de la bactérie (décrit pour la première fois par Clancy *et al.* [21])². La résistance de *S. aureus* est, elle, surtout de nature inductible. La résistance d'*Haemophilus influenzae*, enfin, apparaît importante (30 à 50 %) mais ici il ne s'agit pas de résistance de haut niveau mais de souches dont les CMI sont légèrement augmentées de telle sorte que leurs valeurs, par rapport aux souches sauvages, excèdent le point critique (« breakpoint ») repris dans les recommandations du NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Inc.; < <http://www.nccls.org/> >). D'une façon générale, l'activité des macrolides vis-à-vis d'*Haemophilus* semble limitée [23], mais, par ailleurs, le rôle réel de cet organisme (sous sa forme la plus fréquente de souches non-encapsulées dont le taux de portage est de 50 à 80 %) est controversé en tant qu'agent pathogène primaire en pathologie respiratoire [24].

Propriétés pharmacologiques générales des macrolides et logique du développement des dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine (“néomacrolides” à 14 et 15 atomes)

Trois éléments essentiels sont à prendre en considération dans ce cadre, à savoir la stabilité de la molécule en milieu acide, son caractère basique et enfin sa capacité à se lier au cytochrome P₄₅₀.

L'érythromycine est caractérisée par une instabilité en milieu acide, ce qui entraîne une biodisponibilité médiocre et surtout très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique. Cette instabilité est due de façon très précise à la présence de la fonction cétone en C9, d'une part, et de la présence d'une fonction hydroxyle en C6, d'autre part. La proximité et la configuration de ces deux fonctions permet une cyclisation intramoléculaire conduisant à la formation de produits microbiologiquement inactifs (Figure 2 [25]). C'est la compréhension de ce phénomène qui a permis la synthèse rationnelle de dérivés plus stables obtenus soit en

supprimant la fonction cétone en C9 (érythromycylamine, roxithromycine, azithromycine) soit en méthylant la fonction hydroxyle en C6 (clarithromycine) (voir Figure 1; ce dernier concept a été repris dans le cas de certains kétolides). N'ayant pas de fonction cétone dans le cycle, les macrolides à 16 atomes sont intrinsèquement stables. Les « néomacrolides » et la miocamycine voient donc leur biodisponibilité non seulement améliorée par rapport à l'érythromycine, mais surtout rendue plus constante, ce qui permet d'obtenir des taux sériques plus reproductibles au cours d'administrations successives et/ou entre patients.

Les macrolides sont des molécules à la fois relativement liposolubles (du fait de l'existence de nombreux groupes hydrophobes au niveau du macrocycle) et basiques (du fait de la présence d'une fonction aminée au niveau de la désosamine et, éventuellement d'une fonction aminée supplémentaire au niveau du macrocycle [érythromycylamine, azithromycine] ou d'une chaîne latérale [kétolides]). Ceci leur permet à la fois de diffuser aisément au travers des membranes biologiques (liposolubilité) et de s'accumuler dans les compartiments cellulaires acides et principalement les lysosomes (par piégeage de la forme protonée peu diffusible [26-28]). In vivo, les macrolides présentent donc une accumulation tissulaire importante qui est considérablement augmentée pour les molécules possédant deux fonctions basiques. Ceci explique, d'une part, que le volume de distribution de ces molécules soit nettement plus élevé que celui de molécules plus polaires comme les aminoglycosides ou les β -lactames, et rend surtout compte de la grande variation de ce volume de distribution entre macrolides (tableau 3) et la position particulière que présentent l'érythromycylamine, l'azithromycine et les kétolides dans ce cadre.

Enfin, l'érythromycine se lie fortement au cytochrome P₄₅₀ (type 3A4), ce qui est à la base de ses interactions avec les autres médicaments normalement métabolisés à l'intervention de ce cytochrome [29]. Comme le montre la figure 3, la métabolisation de l'érythromycine par le cytochrome P₄₅₀ conduit en effet à la formation d'un dérivé oxydé capable de s'y lier avec forte affinité, ce qui rend l'enzyme indisponible pour la métabolisation d'autres médicaments ([30] pour revue). Ceux-ci voient dès lors leur élimination diminuée, engendrant un risque de toxicité potentiellement très grave si le produit non-métabolisé est lui-même doué d'une activité non-désirée (voir plus loin). La liaison des néomacrolides et des macrolides à 16 atomes au cytochrome P₄₅₀ 3A4 est soit plus faible (roxithromycine, clarithromycine, miocamycine) ou même très faible (érythromycylamine, azithromycine). La réaction, qui implique en effet l'amine tertiaire de la désosamine, est défavorisée par l'encombrement stérique autour de ce substituant (cas de la clarithromycine ou de la miocamycine) ou par une augmentation de la lipophilie (autres molécules) [29-30].

Deux types d'interférences médicamenteuses indépendantes d'une interaction avec le cytochrome P₄₅₀ sont à signaler. D'une part, la liaison des macrolides aux protéines plasmatiques peut en déplacer d'autres médicaments (par exemple, les anticoagulants oraux), conduisant à un même risque de surdosage que celui qui serait obtenu par une inhibition de leur métabolisme. D'autre part, les macrolides augmentent la biodisponibilité orale de la digoxine en altérant la flore gastrointestinale qui, normalement, métabolise une fraction de la digoxine en dérivés hydroxylés moins actifs. Ceci peut entraîner un surdosage de la digoxine chez environ 10 % des patients [31]. Cette interaction concerne tous les macrolides. Le tableau 4 renseigne l'ensemble des interactions médicamenteuses d'intérêt clinique immédiat.

L'érythromycine

Quoiqu'ayant été très largement utilisée, l'érythromycine présente plusieurs inconvénients non négligeables. Comme vu ci-dessus, sa biodisponibilité est très variable en raison de son instabilité en milieu acide, et ses taux sériques sont dès lors peu prédictibles lorsqu'elle est administrée par voie orale. Par ailleurs, elle présente une demi-vie sérique courte (tableau 3) rendant nécessaires des administrations multiples si l'on veut maintenir le plus longtemps possible sa concentration sérique au dessus de la CMI du germe en cause, ce qui est indispensable en fonction de la pharmacodynamie de ces molécules [14-15]. Dans le cadre des effets indésirables, l'érythromycine est responsable d'une toxicité digestive, se caractérisant par une irritation gastrique ([32] pour revue) et une stimulation du péristaltisme de l'estomac. Ce dernier effet est dû à l'activité agoniste de l'érythromycine sur les récepteurs à la motiline [33,34] et est lié aux taux sériques de l'antibiotique ³. L'effet inhibiteur de l'érythromycine vis-à-vis de la métabolisation de plusieurs médicaments (voir tableau 4) a été à la base d'intoxications graves (ergotamine, par ex.) et explique, entr'autres, le retrait de la terfénaire [35] ⁴. De tous ces inconvénients, seul celui lié à l'instabilité gastrique a pu être partiellement résolu par l'usage d'esters (hémisuccinate, lactobionate, etc...) qui sont habituellement plus stables que l'érythromycine base. Ceci explique la multiplicité des présentations galéniques distinctes de l'érythromycine (voir tableau 5). Les autres inconvénients demeurant largement inchangés, l'usage de l'érythromycine devrait être aujourd'hui limité aux patients jeunes ou sans risques particuliers, dont la bonne compliance est assurée (4 administrations par jour), présentant une bonne tolérance digestive, et chez qui on peut exclure les risques d'interactions médicamenteuses.

Roxithromycine

Obtenu par synthèse rationnelle à partir de l'érythromycine A dans les laboratoires de Roussel-Uclaf en France, et décrite en 1986 [37], la roxithromycine est intrinsèquement acido-stable car la fonction cétone en C9 a été remplacée par un groupe N-oxime ([38] l'azote dans cette fonction n'est pas ionisable et la roxithromycine n'est donc pas une molécule dibasique). Si la roxithromycine conserve fondamentalement le spectre d'action de l'érythromycine (tableau 1), présentant une activité améliorée vis-à-vis de quelques germes seulement (*Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*), la modification conçue par les chimistes de Roussel-Uclaf améliore très nettement sa biodisponibilité, permettant d'obtenir des pics sériques et des ASC considérablement supérieurs à ceux de l'érythromycine, ce qui autorise une réduction de dose importante par rapport à celle-ci [39]. L'accumulation cellulaire de la roxithromycine est par ailleurs 5 à 10 fois supérieure à celle de l'érythromycine [27]. On constate aussi un allongement très significatif de la demi-vie sérique [40,41] autorisant une administration biquotidienne [42] (tableau 3). Enfin, on note une réduction partielle des interactions médicamenteuses (tableau 4) en raison du métabolisme plus lent de la roxithromycine et de la réduction de concentration en métabolites liant le cytochrome P₄₅₀ 3A4 [43] (tableau 4). La roxithromycine constitue donc une alternative préférable à l'érythromycine chez les patients posant des problèmes de compliance d'une part (schéma bi-quotidien) et recevant *certaines* autres médicaments d'autre part. L'impact de la forte liaison de la roxithromycine à l' α_2 -glycoprotéine sérique en ce qui concerne son activité [44] a été longuement débattu, mais les évaluations cliniques ne semblent pas devoir la faire écarter pour cette raison.

Clarithromycine

Ce dérivé de l'érythromycine A, obtenu dans les laboratoires de Taisho Pharmaceuticals Co. au Japon, est caractérisé par le remplacement de la fonction alcool en C6 par un groupe méthoxy [O-CH₃] [45,46]. Développée ensuite par Abbott aux E.-U. et en Europe, la clarithromycine présente le même spectre d'activité que l'érythromycine, mais ses CMI sont quasi-systématiquement plus basses d'une, deux ou même parfois plusieurs dilutions [47]. Dans ce cadre, la clarithromycine présente un intérêt particulier vis-à-vis de *Legionella pneumophila*, *Helicobacter pylori*, et *Mycobacterium avium intracellulare* [48-51] (tableau 1). Comme la roxithromycine, la clarithromycine est intrinsèquement stable en milieu acide et permet donc d'obtenir des taux sériques plus élevés et plus constants que l'érythromycine. Sa capture cellulaire est également 5 à 10 fois supérieure à celle de l'érythromycine [52]. Par contre, sa demi-vie n'est que modérément augmentée par rapport à l'érythromycine [53], de telle sorte que son

administration en deux prises par jour ne permet d'assurer une concentration supérieure aux CMI tout au long du nyctémère que dans la mesure où celles-ci sont suffisamment basses. Si ce dernier point était sans doute vrai au moment de l'enregistrement initial du produit (début des années 1990), il n'en est peut-être plus de même aujourd'hui. Le schéma d'administration de la clarithromycine pourrait donc devoir être revu à la hausse soit en ce qui concerne les doses soit en ce qui concerne la fréquence de leur administration (3 administrations par jour)⁵. La clarithromycine est métabolisée chez l'homme en un dérivé microbiologiquement actif (la 14-hydroxycarithromycine [54-56]), et ce métabolisme est saturable à doses élevées [57-58]. L'impact clinique de ce phénomène est cependant mal établi car les deux molécules ont sensiblement la même durée de vie et le même mode d'action. La clarithromycine présente des interactions médicamenteuses moins nombreuses que l'érythromycine (tableau 4; [59]), mais la notice scientifique américaine recommande de surveiller les concentrations sériques des molécules métabolisées par le cytochrome P₄₅₀. Il faut aussi noter des interactions procédant d'autres mécanismes que celui de l'inhibition du cytochrome P₄₅₀ 3A4. Celles-ci prennent une importance non négligeable dans le cadre du traitement des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients atteints de SIDA (infections pour lesquelles la clarithromycine est certainement un premier choix)⁶. D'une façon générale, la clarithromycine peut certainement être préférée à l'érythromycine dans la plupart des indications de cette molécule en raison de sa meilleure tolérance gastrique, du moins grand nombre d'interactions médicamenteuses, et, si les CMI l'autorisent, d'un schéma d'administration plus aisé (voir [64], pour une revue d'ensemble). Par rapport aux autres macrolides, elle constitue certainement un premier choix pour les patients souffrant d'infections à *Legionella pneumophila* et à *Helicobacter pylori*. Elle est utile dans les infections à *Mycobacterium avium intracellulare*.

Erythromycylamine (dirithromycine)

L'érythromycylamine est un dérivé dibasique de l'érythromycine A obtenu par substitution de la fonction cétone en C9 par une fonction amine primaire synthétisée dans les laboratoires de Eli Lilly aux E.U. dans les années 1960, et décrite par Massey *et al.* en 1970 [65]. La modification chimique apportée la rend plus acido-stable que l'érythromycine. Longtemps négligée, l'érythromycylamine a été développée sous la forme d'une prodrogue, la dirithromycine, dans les laboratoires de Arthur Thomae GmbH en Allemagne [66], puis par Eli Lilly & Co. [67], avant d'être proposée à la commercialisation sous cette forme à partir des années 1995 [68]. Dans la dirithromycine, la fonction amine primaire de l'érythromycylamine remplaçant la fonction cétone en C9 est elle-même substituée par un radical oxazine qui établit un lien cyclique avec l'hydroxyle

en C11. Ceci a été fait par les chercheurs allemands dans le but d'améliorer la résorption intestinale de l'érythromycylamine. Le produit résultant est microbiologiquement inactif, mais le lien établi est labile en milieu aqueux de telle sorte que la dirithromycine peut rapidement régénérer l'érythromycylamine ($t_{1/2} \approx 40$ min. [69]). *In vivo*, cette régénération a probablement lieu dans le tractus digestif et au cours de la résorption intestinale du produit. L'érythromycylamine (et donc la dirithromycine) présente des CMI semblables ou légèrement supérieures (une à deux dilutions) à celles de l'érythromycine [70,71], sauf peut être vis-à-vis de *Haemophilus influenzae* (tableau 1). Elle est peu active sur *Chlamydia trachomatis* [72]. Son accumulation cellulaire [73] et tissulaire [74] est très importante en raison de son caractère dibasique (voir plus haut). Elle présente aussi une rétention tissulaire importante qui lui confère une demi-vie d'élimination prolongée (tableau 3) permettant une administration unique quotidienne. Elle se lie peu au cytochrome P₄₅₀ 3A4 [75], ce qui rend pratiquement inexistantes les interactions médicamenteuses dépendant de cette liaison. Par contre, sa résorption est accrue de 50 % par la prise simultanée d'anti-acides [29], ce qui impose d'espacer l'administration des deux médicaments si l'on veut éviter des taux sériques trop élevés susceptibles d'engendrer une intolérance gastrique par stimulation du péristaltisme (effet lié à son caractère agoniste de la motiline comme dans le cas de l'érythromycine). Tenant compte de l'ensemble des éléments présentés, mais surtout en raison de sa plus faible activité antibactérienne générale, l'érythromycylamine (en tant que telle ou sous sa forme de prodrogue, la dirithromycine) ne nous paraît recommandable que chez des patients pour lesquels une bonne sensibilité des germes en cause peut être démontrée ou raisonnablement supposée.

Azithromycine

Autre molécule dibasique dérivée de l'érythromycine A, l'azithromycine a été synthétisée et décrite simultanément par les laboratoires de Pfizer Inc. aux E.U. [76] et les laboratoires de Sour Pliva Farmaceutska en Yougoslavie [actuelle Croatie] [77]. Elle a été obtenue par un agrandissement du cycle apporté au niveau du C9 par insertion d'un atome d'azote (N9a) et suppression simultanée de la fonction cétone en C9 par réduction du carbone. Elle est donc également intrinsèquement stable. Cette structure nouvelle, comprenant un azote endocyclique ionisable (fonction *aza*), l'a fait ranger dans la sous-classe particulière des azalides, sans que ceci n'aie un impact clinique en tant que tel. Le spectre antibactérien de l'azithromycine est fondamentalement semblable à celui de l'érythromycine, avec cependant un gain d'activité appréciable sur *Haemophilus influenzae* [78,79], *Moraxella catarrhalis* [80]. *Chlamydia (trachomatis* et *pneumoniae*) sont bien sensibles [81,82] (tableau 1) ⁷. Elle présente un effet

post-antibiotique important [84] et voit son activité potentialisée par le serum normal [85]. La propriété la plus exceptionnelle de l'azithromycine est son accumulation cellulaire très élevée [28,86] entraînant des taux tissulaires 100 fois supérieurs à la concentration sérique, c.à.d. plus élevés que tous les autres antibiotiques, à l'exception des kétolides. Cette accumulation est associée, comme dans le cas de l'érythromycylamine, à une forte rétention tissulaire ($t_{1/2}$ de 50 à 90h) [87-89], résultant probablement d'une liaison réversible de l'antibiotique aux phospholipides dans les lysosomes [90]. Ces deux propriétés justifient, d'une part, sa posologie générale très particulière (cures courtes de 3 à 5 jours avec administration unique, voire même administration unique dans certaines situations) et, d'autre part, l'intérêt évident qu'elle peut avoir pour le traitement des infections intracellulaires [91,92], et ceci même en cas de CMI élevées, comme par exemple, pour *Mycobacterium avium intracellulare* [51]. Le niveau exact de coopération entre azithromycine et défenses de l'hôte, dans le cadre des infections intracellulaires, n'est cependant pas connu et a fait l'objet de rapports contradictoires (voir p.ex. [93,94]). Le schéma d'administration de l'azithromycine a été longuement discuté mais il semble bien, tant sur base des études animales que des évaluations cliniques présentées à l'appui de son enregistrement (et dont un grand nombre ont été publiées [voir [95] pour une revue d'ensemble]), que ce schéma permette des résultats thérapeutiques équivalents à ceux des autres macrolides, dans les indications autorisées. L'azithromycine constitue en fait le premier exemple bien étudié (après la spiramycine, mais pour laquelle les données expérimentales et cliniques sont beaucoup plus fragmentaires) d'un antibiotique à tropisme tissulaire pour lequel l'efficacité thérapeutique ne peut pas être simplement liée aux seuls taux sériques [96]. La question du risque d'émergence rapide de résistance associé à la présence de taux sériques faibles a fait l'objet de nombreuses controverses et reste ouverte (voir entr'autres [2]) mais les études récentes sont plutôt rassurantes à ce point de vue [97]). Comme l'érythromycylamine, l'azithromycine est dépourvue d'interactions avec la plupart des médicaments qui ont pu être étudiés en clinique à l'exception des antiacides [98] (tableau 4). D'une façon générale, l'azithromycine peut donc être considérée comme un antibiotique de choix pour les patients souffrant d'infections à germes intracellulaires (en particulier ceux pouvant justifier et/ou nécessitant un traitement « minute » ou très court (*Chlamydia* p.ex. [voir les études récentes de Schonwald *et al.* [99] pour le traitement de la pneumonie atypique et de Schachter *et al.* [100] pour le traitement du trachôme]), ou chez les patients dont la compliance n'est pas assurée (dans la mesure où l'on peut ainsi éviter les interruptions prématurées de prise d'antibiotique qui semblent fréquentes lors des administrations s'étendant sur plus de 5 jours), et encore chez les patients prenant d'autres médicaments. Le schéma d'administration de l'azithromycine peut aussi avoir un intérêt pharmacoéconomique [101].

Les faibles taux sériques de l'azithromycine doivent cependant la faire écarter chez les patients pour lesquels un caractère invasif de l'infection, avec risque de septicémie, peut être craint. Sur base des données disponibles à ce jour, l'administration prolongée de l'azithromycine (dans les cas d'infections à *Mycobacterium avium* par exemple), ne semble pas engendrer d'effets secondaires cliniquement détectables en dépit des taux tissulaires élevés et persistants que ce type d'administration entraîne (des études sur cellules en culture montrant une accumulation lysosomiale de phospholipides [102] mais, maintenue à un niveau suffisamment bas, celle-ci pourrait être davantage le témoin de la présence de l'antibiotique qu'une altération proprement dite).

Miocamycine

Seul représentant des macrolides à 16 chaînons activement commercialisé en Belgique⁸, la miocamycine a été synthétisée dans les laboratoires de Meiji Seika Kaisha Ltd au Japon [103]. Il s'agit d'un dérivé diacétylé de la midécamycine, un macrolide à 16 atomes d'origine naturelle. La miocamycine présente un spectre comparable à celui des autres macrolides [104], mais ses CMI sont généralement légèrement supérieures [47] (tableau 1). Elle offre toutefois un avantage sur *Mycoplasma homini* [105] vis-à-vis duquel les macrolides à 14 atomes sont peu actifs. L'intérêt potentiel de la miocamycine, comme de tous les macrolides à 16 atomes, est qu'elle n'est reconnue ni par le « senseur » des souches présentant le phénotype de résistance inductible aux macrolides ([8,79,106] ni par les pompes à efflux de macrolides. Comme vu plus haut, cette amélioration doit malheureusement être considérée comme marginale dans le cas de *S. pneumoniae* dans la mesure où la résistance de cette bactérie aux macrolides est le plus souvent constitutive [107]. En absence d'indication claire en provenance du laboratoire quant au phénotype de résistance, la plus grande prudence reste donc de rigueur dans le traitement empirique de ces infections. Par contre, la miocamycine pourrait être utile dans les infections causées par les streptocoques du groupe A (*S. pyogenes* [108]), puisque ceux-ci présentent le plus souvent le mécanisme de résistance par efflux [20,109-111]. L'activité de la miocamycine vis-à-vis des *S. aureus* résistants aux autres macrolides (résistance le plus souvent inductible) est sans doute d'intérêt très limité vu le caractère essentiellement bactériostatique de son activité et l'existence d'alternatives médicamenteuses sans doute plus efficaces (β -lactames résistants aux β -lactamases ou β -lactames administrées en association avec un inhibiteur des β -lactamases dans le cas des souches conventionnelles; glycopeptides dans le cas des souches résistantes à la méthyciline). La stabilité gastrique, et dès lors la biodisponibilité de la miocamycine, sont satisfaisantes, mais sa demi-vie reste assez courte (tableau 3) exigeant certainement une

administration 3 fois par jour si l'on tient compte d'une activité intrinsèque le plus souvent plus faible que celle de l'érythromycine (voir à ce propos la discussion concernant le schéma d'administration de la clarithromycine). L'accumulation cellulaire de la miocamycine et son activité vis-à-vis des germes intracellulaires n'ont fait l'objet que de peu d'études. Les interactions médicamenteuses sont probablement négligeables en raison d'une faible interaction générale des macrolides à 16 atomes avec le cytochrome P₄₅₀ 3A4 (voir les données sur la rokitamycine [112]) (tableau 4). D'une façon générale, la miocamycine peut présenter un certain intérêt chez des patients infectés par des souches de *S. pyogenes* (streptocoques du groupe A) résistantes aux autres macrolides. En l'absence de relevés épidémiologiques récents et convaincants et/ou d'une caractérisation précise des germes en cause au niveau du patient individuel, la plus grande prudence s'impose en ce qui concerne l'usage de la miocamycine dans les autres indications des macrolides en vue d'agir sur des souches résistantes.

Usage clinique raisonné des macrolides actuels

Le spectre d'activité des macrolides, pour lequel il faut aujourd'hui prendre en compte les niveaux de résistance des souches considérées anciennement comme sensibles, et les propriétés pharmacologiques de ces molécules permettent de mieux fixer aujourd'hui les indications des macrolides actuellement disponibles sur le marché. Ces indications et leurs limites sont présentées de façon résumée au tableau 6 et que nous explicitons ci-dessous.

A. Infections où les macrolides sont indiscutablement un traitement de première intention

1. *Infections génitales* et notamment celles à *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum* et *Chlamydia trachomatis*. En raison de la possibilité d'une administration unique (à la dose de 1 g), l'azithromycine présente un intérêt particulier dans ce type d'indication en cas de suspicion de mauvaise observance [113-116].
2. *Pneumonies atypiques*, en raison de la bonne activité tant vis-à-vis de germes intracellulaires comme *Legionella pneumophila* ou *Chlamydia pneumoniae* (ce dernier pouvant être l'agent causal de près de 15 % des pneumopathies de l'enfant) que vis-à-vis des Mycoplasmes en général (mais pas de *Mycoplasma homini* sauf dans le cas des macrolides à 16 atomes comme la miocamycine). Les macrolides s'imposent donc dans ces indications plus rares mais importantes [117-118] d'autant plus qu'ils présentent une forte accumulation dans les macrophages qui abritent ces organismes.
3. *Prophylaxie et traitement des infections à Mycobacterium avium* chez les patients atteints de SIDA. La clarithromycine et l'azithromycine ont été particulièrement étudiées dans ce cadre et

la bonne expérience clinique qui a ainsi été acquise (voir [119] pour une revue récente) doit donc les faire préférer, tenant compte de leur importante accumulation intracellulaire démontrée chez les patients ([120]; selon Alvares-Elcoro & Enzler [119], l'azithromycine pourrait présenter un avantage en raison des plus faibles risques d'interférences médicamenteuses et de son schéma thérapeutique plus aisé à mettre en oeuvre).

4. Traitement de l'ulcère gastrique causé par *Helicobacter pylori*. La clarithromycine est ici le macrolide de choix en raison des CMI nettement plus basses qu'elle montre vis-à-vis de cet organisme par rapport à tous les autres macrolides. Il faut cependant souligner que la clarithromycine n'est qu'un des composants du traitement qui doit, suivant les données actuelles, comporter l'association de deux antibiotiques (au moins) à un anti-acide majeur (inhibiteur de pompe à proton de préférence ou, éventuellement un antagoniste des récepteurs histaminiques H₂). L'antibiothérapie doit être maintenue pendant un minimum de 7 jours (voir par ex. [121-123] pour des consensus récents en Asie, Amérique du Nord et en Suisse).
5. Coqueluche et diphtérie. Les macrolides sont classiquement recommandés pour ces infections en raison de leur pénétration tissulaire et de leur sécurité d'emploi chez l'enfant (les β-lactames sont peu efficaces *in vivo*). En termes de traitement de l'infection à *Bordetella pertussis*, l'érythromycine est certes le traitement de référence, mais des études plus récentes indiquent une efficacité comparable de la roxithromycine [124] ou de l'azithromycine [125]. Ces néomacrolides pourraient constituer une bonne alternative en raison de leur meilleure tolérance. En termes de prévention, le vaccin reste la meilleure arme et l'antibioprophylaxie doit être réservée aux personnes au contact très proche d'un individu infecté [126].

B. Autres infections

1. Infection de la peau et des tissus mous. Les macrolides peuvent être utilisés avec succès dans ces infections en retenant d'une part celles causées par *Staphylococcus aureus* [127], avec la limite qu'impose la montée des résistances, et d'autre part celles causées par *Propionibacterium acnes* (sensible surtout à clarithromycine [128]). Dans ce dernier cadre, il faut cependant souligner que, de l'avis d'un grand nombre d'experts (résumés dans [129]), il n'existe que peu de bonnes études cliniques (c.à.d. contrôlées et en double aveugle) démontrant de façon non ambiguë l'efficacité des antibiotiques oraux dans le traitement de l'acné. La clindamycine devrait donc constituer le traitement de premier choix. *Borrelia burgdorferi*, agent de la maladie de Lyme, est habituellement sensible aux macrolides, mais les résultats cliniques, y compris ceux de l'azithromycine, sont plutôt décevants [130-131] en

dépit d'une bonne pénétration dans les tissus cutanés et ostéoarticulaires (la pénétration insuffisante des macrolides dans le système nerveux central les rend contr'indiqués dans le stade neurologique cette infection).

2. Infektions des voies respiratoires et de la sphère ORL. Les indications les plus délicates à cerner aujourd'hui sont sans doute celles de l'otite, la sinusite, la bronchite et la pneumonie non-hospitalières, toutes situations où les macrolides ont été abondamment prescrits sur base d'essais cliniques souvent convaincants ou du moins démontrant une équivalence d'activité avec un comparateur d'une autre classe (le plus souvent un β -lactame avec ou sans un inhibiteur de β -lactamase). Ce sont d'ailleurs ces essais qui ont justifié les autorisations d'usage pour ces indications telles que reprises dans les notices scientifiques. Dans la pharyngite, la pénicilline reste de l'avis général l'antibiotique de premier choix, sous forme de pénicilline parentérale (pénicilline G) ou, plus généralement, de pénicilline orale (pénicilline V; clométocilline). L'otite et la sinusite posent le problème des concentrations locales souvent insuffisantes en cas d'infection par *Haemophilus influenzae* et du risque d'inefficacité en cas d'infection par des *S. pneumoniae* résistants. En outre, la nécessité d'un traitement antibiotique de ces infections, dont la résilience spontanée est fréquente, n'est pas absolue [132], même si beaucoup considèrent que la diminution des complications suppuratives observée depuis l'introduction des antibiotiques constitue en elle-même une justification de les utiliser [133]. Dans la pneumonie non-hospitalière (ou dite communautaire), plusieurs publications de consensus anglo-saxonnes ont repris les macrolides comme antibiotiques de premier choix chez les patients âgés de moins de 60 ans et sans autre maladie co-morbidité. Chez les patients qui remplissent les critères de pneumonie communautaire sévère, les recommandations de l'American Thoracic Society [134] sont de combiner un macrolide et un agent actif à la fois contre les pneumocoques et le *Pseudomonas aeruginosa*, tandis que l'European Respiratory Society propose d'initier le traitement par une céphalosporine de 2^{ème} génération en combinaison avec un macrolide. Ces recommandations ne semblent correspondre qu'aux cas les plus sévères et la nécessité d'inclure un macrolide initialement a été remise en question [135-136]. En outre, comme souligné par Ortqvist [137], les recommandations américaines, même amendées en 1999 [138], tendent à privilégier des décisions fondées sur la sévérité de l'infection, alors que la plupart des recommandations européennes insistent davantage sur la notion de pathogène le plus vraisemblable. Or, si l'efficacité des macrolides est bien démontrée dans tous les cas où les germes en cause (principalement *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, et plus rarement, *Staphylococcus aureus*) sont bien sensibles, on

conçoit que la situation puisse être entièrement différente dans les environnements où cette sensibilité n'est plus assurée, et particulièrement celle de *S. pneumoniae*. Il faut en plus souligner que 23 % des *S. pneumoniae* sensibles à la pénicilline et 34 % de ceux qui y sont résistants sont également résistants à l'érythromycine [139]. Dès lors, si les signes cliniques font fortement suspecter une implication de *S. pneumoniae* (fièvre brutale, frissons, douleur thoracique, condensation pulmonaire), le premier choix devrait rester une pénicilline (de type amoxicilline) ou éventuellement une céphalosporine (de type céfuroxime axétil), dont les doses doivent être ajustées vers le haut en fonction de la très probable sensibilité réduite de *S. pneumoniae* aux β -lactames (11% des souches en 1998 en Belgique; 3 % de résistances de haut niveau). Ce sont ces éléments qui font proposer, en Belgique, de ne placer les macrolides qu'en deuxième intention dans les infections précitées [140]. Par contre, un consensus récent en Suisse romande [141] place les macrolides, et en particulier la clarithromycine, en première intention chez les patients de moins de 65 ans sans comorbidité, réservant l'association ampicilline/acide clavulanique ou le céfuroxime pour des situations à risque plus élevé (patients de plus de 65 ans et/ou présentant une co-morbidité). Ceci illustre sans doute le fait que les stratégies thérapeutiques ont foncièrement une validité limitée en raison de la variation de la résistance bactérienne aux antibiotiques entre lieux pourtant géographiquement et culturellement assez proches. Par ailleurs, une revue récente [142], ainsi que les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America [143] soulignent qu'il n'existe que peu de données précises démontrant que la montée des résistances vis-à-vis des macrolides, telle que mesurée sur base d'études de laboratoire, se traduise effectivement par une augmentation correspondante de la fréquence des échecs cliniques. Tout en réinsistant sur l'importance de couvrir efficacement les germes atypiques qui, suivant des relevés récents (voir entr'autres [144]) peuvent jusqu'à 16 % [*Chlamydia pneumoniae*] et même 26 % [*Mycoplasma pneumoniae*] des pathogènes retrouvés dans la pneumonie communautaire, ces auteurs soutiennent en effet que la pharmacologie des macrolides, et en particulier leur accumulation intratissulaire élevée, peut expliquer le maintien d'une activité clinique satisfaisante en dépit de CMI supérieures aux points critiques habituellement retenus. Ces arguments sont certainement intellectuellement séduisants, mais il n'en demeure pas moins que l'usage empirique des macrolides, dans un environnement où la fréquence de résistance atteint une valeur élevée, fait courir un risque au patient, en particulier s'il est fait usage de macrolides intrinsèquement peu actifs d'une part et à faible accumulation cellulaire d'autre part. Ce risque devient, à notre avis, inacceptable en cas de résistance de haut niveau. Pour ces raisons, plusieurs auteurs [140,145,146] considèrent

que les macrolides ne devraient plus être prescrits en monothérapie empirique de première intention dans les infections respiratoires en Europe en l'absence d'une documentation microbiologique et/ou d'une présomption clinique raisonnable quant à l'agent infectieux causal d'une part, et d'une assurance raisonnable de sensibilité d'autre part. La bithérapie systématique avec un macrolide et une β -lactame nous semble également contraindiquée en ce qu'elle conduirait inévitablement à une augmentation globale de la consommation d'antibiotique très préjudiciable au niveau de la santé publique. La place de l'antibiothérapie dans les exacerbations de bronchite chronique est très controversée. En effet, de nombreuses études contre placebo mettent en évidence un bénéfice faible à nul d'un antibiotique, quel qu'il soit, dans cette indication [147 pour revue]. Ceci peut être attribué à l'absence de critère diagnostique standardisé pour cette pathologie [148] et à la difficulté de mettre en évidence l'implication réelle et primaire d'une bactérie dans un épisode bronchitique. A ces difficultés s'ajoute encore celle de choix de l'antibiotique, lorsqu'il est administré, en raison des taux élevés de résistance favorisée par les administrations répétées d'anti-infectieux. Le traitement de base doit donc avant tout consister à améliorer la fonction respiratoire par l'administration de bronchodilatateurs d'une part et par des mesures adéquates d'hygiène et de kinésithérapie respiratoire. Si un antibiotique est estimé nécessaire (surinfection bactérienne), il doit être sélectionné tout d'abord sur base de l'épidémiologie locale, ensuite de sa sécurité d'emploi (absence d'interaction médicamenteuse en particulier avec la théophylline) et enfin, de sa facilité d'administration (compliance pour un traitement long) [149, 150]. On voit dès lors que les néomacrolides, qui répondent mieux que l'érythromycine aux deux derniers critères (particulièrement l'azithromycine), ne se justifient que dans le cas de surinfections par des germes vis-à-vis desquels ils présentent une activité marquée, comme par exemple, les mycoplasmes [150]. Il convient enfin de rappeler qu'un grand nombre d'infections respiratoires hautes sont d'origine virale (plus de 30% des otites et des bronchites; plus de 80% des angines et des pharyngites) et ne demandent donc pas de traitement antibiotique sauf si des surinfections bactériennes significatives les compliquent. Une étude récente [151] conclut en effet que "*Antibiotic prescribing for children diagnosed as having colds, upper respiratory tract infections (URIs), and bronchitis, conditions that typically do not benefit from antibiotics, represents a substantial proportion of total antibiotic prescriptions to children in the United States each year*". Or ce type d'infection, pour l'enfant comme pour l'adulte, constitue paradoxalement la cause principale de prescription antibiotique en médecine générale en Belgique [152,153] et ailleurs dans le monde (21 % des prescriptions d'antibiotiques chez l'adulte aux E.-U. [154] et

jusqu'à 50 % en Suède [155] mais pour une consommation par habitant nettement plus faible). Sans doute faut-il donc privilégier, toujours dans un cadre de santé publique, les moyens propres à établir des diagnostics corrects afin que puisse être mis en place un traitement rationnel de ces infections tenant compte de leur nature exacte, de l'épidémiologie et du niveau de résistance bactérienne locale.

Les kétolides: le futur des macrolides ?

La synthèse des premiers kétolides, réalisée vers le début des années 90, a correspondu à une démarche rationnelle initiée dans les laboratoires de Roussel-Uclaf en France et destinée à répondre très précisément au problème de l'émergence de résistance des pneumocoques à l'érythromycine et, partant, aux néomacrolides [156]. En fait, l'origine de cette classe de macrolides provient de l'observation qu'une molécule naturelle dépourvue de cladinose, la narbomycine, ne présente qu'une faible activité antibiotique mais conserve cette activité vis-à-vis des souches résistantes aux autres macrolides. Sur cette base, Roussel-Uclaf a commencé à développer des dérivés de l'érythromycine A où le cladinose est absent. Le design chimique a également visé à maintenir les avantages apportés par les néomacrolides en ce qui concerne l'acido-résistance, l'accumulation tissulaire et l'absence d'interférences médicamenteuses. A ce jour au moins deux séries de produits intéressants ont été obtenus, d'une part par le groupe français et, d'autre part, par les laboratoires d'Abbott Laboratories aux E.-U. Leur mode d'action fait intervenir une liaison à la sous-unité 50 S du ribosome bactérien comme les macrolides conventionnels et, semble-t-il au même site du complexe 23 S du rRNA, mais cette liaison dépend en grande partie de la présence de la chaîne latérale de type alkyl-aryle afin de compenser la perte d'affinité due au remplacement du cladinose par une fonction cétone [157]. Par ailleurs, ils n'induisent pas ou guère la production de la méthylase [158-159] et sont capables de se lier avec une certaine affinité aux ribosomes méthylés [160-161]. L'ensemble de ces éléments leur confère une activité égale ou même souvent supérieure à l'érythromycine vis-à-vis des germes sensibles, associée à une activité raisonnable vis-à-vis des souches de *S. pneumoniae* présentant le mécanisme de résistance inductible [162-164] (les kétolides sont inactifs vis-à-vis des souches de *S. aureus* résistant par le mécanisme de résistance constitutif [165]). En règle générale, les kétolides se caractérisent par une accumulation tissulaire importante en raison de la présence d'un groupe basique sur la chaîne latérale. Parmi les produits synthétisés par Roussel-Uclaf, la télithromycine (HMR 3647) a parcouru l'ensemble des phases d'évaluation préclinique et clinique et est aujourd'hui soumise aux autorités d'enregistrement. 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, et surtout que ne se répandent pas rapidement, des résistances dont certaines ont déjà été décrites de façon ponctuelle [13, 166]. Ceci ne pourra être évité que par un usage prudent et rationnel de ces nouvelles molécules, qui doit d'ailleurs être la règle pour tous les antibiotiques.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Professeur C. Carbon (CHU Bichat/Claude Bernard, et Université de Paris VI, Paris) et le Dr Sc. Pharm. Ann Van Schepdael (Laboratorium voor Farmaceutische chemie en analyse van geneesmiddelen, Katholieke Universiteit Leuven, Louvain) pour leur lecture critique du manuscrit. F. Van Bambeke et D. Tyteca sont respectivement Chargé de Recherches et Aspirant du Fonds National (belge) de la Recherche Scientifique.

Notes de pages

1. On range souvent dans la classe générale des macrolides d'autres molécules comprenant également un macrocycle lactonique et dépourvus d'activité antibactérienne mais doués d'autres activités pharmacologiques, comme par exemple le tacrolimus (doué d'un effet immunosupresseur et utilisé aujourd'hui pour diminuer le rejet des greffes) ou la bafilomycine (utilisée expérimentalement pour modifier le pH des vacuoles intracellulaires). Ces molécules se distinguent des macrolides dont il est question dans cette article par plusieurs éléments structuraux essentiels et ne seront donc pas examinés ici.
2. L'existence de "pompes à antibiotiques" a été décrite originellement pour les tétracyclines, mais il apparait aujourd'hui que ce mécanisme est beaucoup plus général et implique un grand nombre de médicaments dont plusieurs classes d'anti-infectieux. L'impact de ce mécanisme pourrait devenir très important s'il devait se répandre [22]. En effet, il peut coopérer avec d'autres mécanismes pour entraîner d'emblée un niveau de résistance. Par ailleurs, en réduisant la concentration intrabactérienne d'antibiotique, il permet une sélection plus aisée de mutants résistants.
3. L'érythromycine, à faible dose, est proposée dans le traitement de la parésie gastrique chez le diabétique, mais cet usage nous semble discutable dans la mesure où il peut contribuer à l'émergence de souches résistantes; la mise au point d'agonistes de la motiline dépourvus d'activité antibactérienne semble donc une voie de recherche importante dans un cadre de santé publique.
4. L'érythromycine, comme d'autres substances inhibitrices du cytochrome P₄₅₀ 3A4, telles le kétokonazole, prolonge la durée de vie de la terféndine [36]. Or, cette molécule est en réalité une pro-drogue qui doit être métabolisée par le foie pour acquérir son activité anti-histaminique bien connue. Mais elle possède par elle-même une activité antagoniste vis-à-vis des canaux sodiques du myocarde, ce qui entraîne une perturbation des flux transmembranaires de sodium pouvant causer des arythmies graves y compris l'apparition de torsades de pointes. Retirée du marché, la terféndine a été remplacée par son métabolite actif, la fexofénadine. Le même type de toxicité peut s'observer, entr'autres, pour l'astémizole et le cisapride [et est à l'origine du retrait récent de la grépafloraxine, un antibiotique de la famille des fluoroquinolones](#).
5. Dans ce cadre, une forme galénique nouvelle de la clarithromycine a été mise au point afin de permettre une administration de 1 g de produit actif par jour sous forme d'une prise unique de deux tablettes à libération prolongée de 500 mg chacune (39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, Calif., 1999 ; posters 1191 & 1758). Cette forme, qui permet d'obtenir des ASC équivalentes à celles d'une administration de 500 mg de clarithromycine conventionnelle toutes les 12 h avec des concentrations sériques minimales constamment supérieures à 0.7 µg/ml, [est maintenant commercialisée](#).
6. La clarithromycine réduit l'absorption digestive de la zidovudine (RETROVIR®) [60-61]), mais cet effet peut être évité en espaçant d'au moins deux heures l'administration des deux médicaments [60, 62], et elle augmente de 40% la surface sous la courbe de la didanosine [VIDEX®]. Le mécanisme de cette interaction étant encore inconnu [63].
7. L'azithromycine présente en outre une certaine activité contre les germes Gram (-) en général en raison d'une meilleure pénétration au travers de la membrane externe de ces bactéries. Quoique cette propriété permette des résultats intéressants chez l'animal [83]; il n'y a pas de revendication d'utilité clinique dans d'autres infections que celles causées par les germes Gram (-) sensibles à l'érythromycine.
8. La josamycine n'est pas présente en Belgique; la trioléandomycine n'est plus commercialisée depuis de nombreuses années; la spiramycine n'est guère utilisée que dans le cadre de la lutte contre la toxoplasmose en particulier pendant la grossesse).

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1

Structure chimique générale des macrolides commercialisés et décrits dans cet article, montrant les modifications apportées dans chaque molécule semi-synthétique par rapport à la molécule naturelle de départ. Toutes ces molécules possèdent deux sucres dont l'un, aminé, confère à la molécule un caractère basique responsable de son accumulation cellulaire (l'érythromycylamine et l'azithromycine possèdent une deuxième fonction aminée ce qui explique leur accumulation plus importante). L'érythromycylamine est commercialisée sous forme d'une prodrogue, la dirithromycine, qui régénère rapidement la molécule active *in vivo*. La midécamycine, non-commercialisée en Europe, est proche de la josamycine (commercialisée en France) et constitue le produit naturel au départ duquel la miocamycine a été obtenue par semi-synthèse.

Figure 2

Mécanisme de l'inactivation de l'érythromycine en milieu acide. La fonction cétone en position 9 peut réagir avec la fonction alcool en C6, conduisant à la formation d'un hémicétal. Celui-ci se transforme ensuite en spirocétal n'ayant aucune activité antibiotique. Les néomacrolides (voir figure 1) ne présentent plus cet inconvénient en raison de remplacement soit de la cétone (roxithromycine, érythromycylamine, azithromycine), soit l'alcool (clarithromycine) par d'autres fonctions chimiques (adapté de [25]).

Figure 3

Mécanisme de la métabolisation de l'érythromycine par le cytochrome P₄₅₀ 3A4 et complexation de celui-ci conduisant à l'inhibition du métabolisme d'autres médicaments. L'érythromycine induit sa propre métabolisation par le cytochrome P₄₅₀ en subissant une déméthylation de l'amine tertiaire de la désosamine suivie de son oxydation en nitrosoalcane. Ce dérivé forme un complexe stable avec l'ion ferreux du cytochrome, inhibant son activité [30].

Figure 4

Modifications structurales apportées à l'érythromycine pour obtenir un dérivé actif contre les pneumocoques résistants (téolithromycine [HMR 3647]). Les parties inchangées de l'érythromycine sont indiquées en pointillé. Le cladinose a été remplacé par une fonction cétone (en C3); une chaîne latérale hydrophobe et basique, attachée en C11 et C12, a été introduite pour compenser la perte d'activité causée par la suppression du cladinose. L'alcool en C6 est méthylé (radical méthoxy), comme dans le cas de clarithromycine, pour assurer la stabilité en milieu acide.

REFERENCES

1. McGuire J.M., Bunch R.L., Anderson R.C., Boaz H.E., Flynn E.H., Powell H., Smith J.E. - Ilotycin, a new antibiotic. Antibiot. Chemother. **2**: 281-283, 1952.
2. Bauernfeind A., Jungwirth R., Eberlein E. - Comparative pharmacodynamics of clarithromycin and azithromycin against respiratory pathogens. Infection **23**: 316-321, 1995.
3. Auckenthaler R. - Macrolides. In M. Schorderet (ed) - Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, pp. 789-796, Frison-Roche, Paris et Slatkine, Genève, 1998.
4. Lamy Fl. - Place actuelle des macrolides en pathologie infectieuse. Louvain Med. **115**: 705-715, 1996.
5. Stalens J.Ph. - Où positionner les néomacrolides par rapport aux "maîtres choix" dans le traitement des infections respiratoires et cutanées de l'enfant? Louvain Med. **116**: 133-143, 1997.
6. Bryskier A.J., Butzler J.P., Neu H.C., Tulkens P.M. - Macrolides: chemistry, pharmacology and clinical uses. 737 pp, Blackwell-Arnette, Londres & Paris, 1993.
7. Steigbigel N.H. - Macrolides and clindamycin. In G.L. Mandell, J.E. Bennett & R. Dolin (ed) - Principles and Practice of Infectious Diseases (4th ed.), pp. 334-346, Churchill Livingstone, New York, 1995.
8. Hamilton-Miller J.M. - In-vitro activities of 14-, 15-, and 16-membered macrolides against gram-positive cocci. J. Antimicrob. Chemother. **29**: 141-147, 1992.
9. Visalli M.A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. - Susceptibility of penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to dirithromycin compared with susceptibilities to erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and clindamycin. Antimicrob. Agents Chemother. **41**: 1867-1870, 1997.
10. Horwitz M.A., Silverstein S.C. - Intracellular multiplication of legionnaires' diseases bacteria (*Legionella pneumophila*) in human monocytes is reversibly inhibited by erythromycin and rifampin. J. Clin. Invest. **71**: 15-26, 1983.
11. Washington J.E., Wilson W.R. - Erythromycin: a microbiological and clinical perspective after 30 years of clinical use. Mayo. Clin. Proc. **60**: 189-203, 1985.
12. Fernandes P.B. - The macrolide revival: thirty years after erythromycin. Antimicrob. News **4**: 25-34, 1987.
13. Xiong L., Shah S., Mauvais P., Mankin A.S. - A ketolide resistance mutation in domain II of 23S rRNA reveals the proximity of hairpin 35 to the peptidyl transferase centre. Mol. Microbiol. **31**: 633-639, 1999.
14. Craig W.A. - Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics. Ear Nose Throat J. **77 (s6)**: 7-12, 1998.
15. Van Bambeke F., Tyteca D., Ouadhiri Y., Tulkens P.M. - Optimisation des traitements antibactériens sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques. Louvain Med. **118**: 43-63, 1999.
16. Drusano G.L., Craig W.A. - Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. J. Chemother. **9 (S3)**: 38-44, 1997.
17. Leclercq R., Courvalin P. - Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob. Agents Chemother. **35**: 1267-1272, 1991.
18. Lagrou K., Peetermans W.E., Verhaegen J., Van Lierde S., Verbist L., Van Eldere J. - Macrolide resistance in Belgian *Streptococcus pneumoniae* isolates is rarely due to efflux of the drug. J. Antimicrob. Chemother., sous presse.

19. Weiss K., Laverdière M., Restieri C., Persico N. - Comparative activity of macrolides against Group A Streptococcus strains isolated from patients with pharyngitis. In - 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, abstract E-153, 1998.
20. Goossens H., Chapelle S., Hauchecorne M., Wijdooghe M., Descheemaeker P. - Characterization of macrolide resistance among Group A Streptococcus in Belgium. In - 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, abstract c-14, 1998.
21. Clancy J., Petitpas J., Dib-Hajj F., Yuan W., Cronan M., Kamath A.V., Retsema J.A. - Molecular cloning and functional analysis of a novel macrolide-resistance determinant, *mefA*, from Streptococcus pyogenes. Mol. Microbiol. **22**: 867-879, 1996.
22. Van Bambeke F., Balzi E., Tulkens P.M. - Antibiotic efflux pumps (Commentary). Biochem. Pharmacol., sous presse.
23. Berry V., Thorburn C.E., Knott S.J., Woodnut G. - Bacteriological efficacies of three macrolides compared with those of amoxicillin-clavulanate against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae. Antimicrob. Agents Chemother. **42**: 3193-3199, 1998.
24. Moxon E.R. - Haemophilus influenzae. In G.L. Mandell, J.E. Bennett & R. Dolin (ed) - Principles and Practice of Infectious Diseases, pp. 2039-2045, Churchill Livingstone, New York, 1995.
25. Kirst H.A., Sides G.D. - New directions for macrolide antibiotics: pharmacokinetics and clinical efficacy. Antimicrob. Agents Chemother. **33**: 1413-1418, 1989.
26. de Duve C., de Barsey Th., Poole B., Trouet A., Tulkens P., Van Hoof F. - Lysosomotropic agents. Biochem. Pharmacol. **23**: 2495-2531, 1974.
27. Carlier M.B., Zenebergh A., Tulkens P.M. - Cellular uptake and subcellular distribution of roxithromycin and erythromycin in phagocytic cells. J. Antimicrob. Chemother. **20(B)**: 47-56, 1987.
28. Carlier M.B., Garcia-Luque I., Montenez J-P., Tulkens P.M., Piret J. - Accumulation, release and subcellular localization of azithromycin in phagocytic and non-phagocytic cells in culture. Int. J. Tiss. React. **16**: 211-220, 1994.
29. Von Rosensteil N.A., Adam D. - Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf. **13**: 105-122, 1995.
30. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. - Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. Clin. Pharmacokinet. **23**: 106-131, 1992.
31. Bizjak E.D., Mauro V.F. - Digoxin-macrolide drug interaction. Ann. Pharmacother. **31**: 1077-1079, 1997.
32. Periti P., Mazzei T., Mini E., Novelli A. - Adverse effects of macrolide antibacterials. Drug. Saf. **9**: 346-364, 1993.
33. Itoh Z., Suzuki T., Nakaya M., Inoue M., Arai H., Wakabayashi K. - Structure-activity relation among macrolide antibiotics in initiation of interdigestive migrating contractions in the canine gastrointestinal tract. Am. J. Physiol. **248**: G320-G325, 1985.
34. Peeters T.L., Depoortere I. - Motilin receptor: a model for development of prokinetics. Dig. Dis. Sci. **39**: 76s-78s, 1994.
35. Thompson D., Oster G. - Use of terfenadine and contraindicated drugs. J.A.M.A. **275**: 1339-1441, 1996.
36. Jurima-Romet M., Crawford K., Cyr T., Inaba T. - Terfenadine metabolism in human liver. In vitro inhibition by macrolide antibiotics and azole antifungals. Drug Metab. Dispos. **22**: 849-857, 1994.

37. Chantot J.-F., Bryskier A., Gasc J.-C. - Antibacterial activity of roxithromycin: a laboratory evaluation. J. Antibiot. **39**: 660-668, 1986.
38. Gasc J.C., d'Ambrières S.G., Lutz A., Chantot J.F. - New ether oxime derivatives of erythromycin A. A structure-activity relationship study. J. Antibiot. (Tokyo) **44**: 313-330, 1991.
39. Nilsen O.G. - Comparative pharmacokinetics of macrolides. J. Antimicrob. Chemother. **20(B)**: 81-88, 1987.
40. Wise R., Kirkpatrick B., Ashby J., Andrews J.M. - Pharmacokinetics and tissue penetration of roxithromycin after multiple dosing. Antimicrob. Agents Chemother. **31**: 1051-1053, 1987.
41. Desmotes-Mainard F.M., Vincon G.A., Albin H.C. - Pharmacokinetics of a new macrolide, roxithromycin, in infants and children. J. Clin. Pharmacol. **29**: 752-756, 1989.
42. Nilsen O.G., Aamo T., Zahlén K., Svarva P. - Macrolide pharmacokinetics and dose scheduling of roxithromycin. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **15 (S4)**: 71S-76S, 1992.
43. Yamazaki H., Shimada T. - Comparative studies of in vitro inhibition of cytochrome P450 3A4-dependent testosterone 6 β -hydroxylation by roxithromycin and its metabolites, troleandomycin, and erythromycin. Drug Metab. Dispos. **26**: 1053-1057, 1998.
44. Andrews J.M., Ashby J.P., Wise R. - Factors affecting the in-vitro activity of roxithromycin. J. Antimicrob. Chemother. **20 (B)**: 31-37, 1987.
45. Morimoto S., Takahashi Y., Watanabe Y., Omura S. - Chemical modifications of erythromycins. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methylerythromycins A. J. Antibiot. Tokyo **37**: 187-189, 1984.
46. Morimoto S., Nagate T., Sugita K., Ono T., Numata K., Miyachi Y., Omura S. - Chemical modification of erythromycins. III. In vitro and in vivo antibacterial activities of new semi-synthetic 6-O-methylerythromycins A, TE-032 (clarithromycin) and TE-032. J. Antibiot. Tokyo **43**: 295-305, 1990.
47. Loza E., Martínez-Beltrán J., Baquero F., León A., Canton R., Garijo B. - Comparative in vitro activity of clarithromycin. Spanish Collaborative Group. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **11**: 856-866, 1992.
48. Neu H.C. - The development of macrolides: clarithromycin in perspective. J. Antimicrob. Chemother. **27**: 1-9, 1991.
49. Felmingham D., Robbins M.J., Sanghrajka M., Leakey A., Ridgway G.L. - The in vitro activity of some 14-, 15- and 16- membered macrolides against *Staphylococcus* spp., *Mycoplasma* spp. and *Ureaplasma urealyticum*. Drugs Exp. Clin. Res. **17**: 91-99, 1991.
50. Peters D.H., Clissold S.P. - Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs **44**: 117-164, 1992.
51. Rapp R.P., McCraney S.A., Goodman N.L., Shaddick D.J. - New macrolide antibiotics: usefulness in infections caused by mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. Ann. Pharmacother. **28**: 1255-1263, 1994.
52. Kohno Y., Yoshida H., Suwa T., Suga T. - Uptake of clarithromycin by rat lung cells. J. Antimicrob. Chemother. **26**: 503-513, 1990.
53. Chu S., Wilson D.S., Deaton R.L., Mackenthun A.V., Eason C.N., Cavanaugh J.H. - Single and multiple-dose pharmacokinetics of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. J. Clin. Pharmacol. **33**: 719-726, 1993.
54. Adachi T., Morimoto S., Kondoh H., Nagate T., Watanabe Y., Sota K. - 14-Hydroxy-6-O-methylerythromycins A, active metabolites of 6-O-methylerythromycin A in human. J. Antibiot. (Tokyo) **41**: 966-975, 1988.

55. Fernandes P.B., Ramer N., Rode R.A., Freiberg L. - Bioassay for A-56268 (TE-031) and identification of its major metabolite, 14-hydroxy-6-O-methyl erythromycin. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **7**: 73-76, 1988.
56. Vallee E., Azoulay-Dupuis E., Swanson R., Bergogne-Berezin E., Pocard J.J. - Individual and combined activities of clarithromycin and its 14-hydroxy metabolite in a murine model of Haemophilus influenzae infection. J. Antimicrob. Chemother. **27**: 31-41, 1991.
57. Ferrero J.L., Bopp B.A., Marsh K.C., Quigley S.C., Johnson M.J., Anderson D.L., Cavanaugh J.H. - Metabolism and disposition of clarithromycin in man. Drug Metab. Dispos. **18**: 441-446, 1990.
58. Davey P.G. - The pharmacokinetics of clarithromycin and its 14-OH metabolite. J. Hosp. Infect. **19(A)**: 29-37, 1991.
59. Wood M.J. - The tolerance and toxicity of clarithromycin. J. Hosp. Infect. **19(A)**: 39-46, 1991.
60. Petty B., Polis M., Haneiwich S., Dellerson M., Craft J.C., Chaisson R. - Pharmacokinetic assessment of clarithromycin plus zidovudine in HIV patients. In - the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, Ca, abstract A24, 1992.
61. Polis M.A., Haneiwich S., Kovacs J.A., Davey R.T., Walker R.E., Falloon J., Masur H. - Dose escalation study to determine the safety, maximally tolerated dose (MTD), and pharmacokinetics of clarithromycin (clari) with zidovudine (zdv) in HIV-infected persons. In - The 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, abstract bst A238, 1991.
62. Vance E., Watsonbitar M., Gustavson L., Kazanjian P. - Pharmacokinetics of clarithromycin and zidovudine in patients with AIDS. Antimicrob. Agents Chemother. **39**: 1355-1360, 1995.
63. Gillum J.G., Bruzzese V.L., Israel D.S., Kaplowitz L.G., Polk R.E. - Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of 2',3'-dideoxyinosine in patients who are seropositive for human immunodeficiency virus. Clin. Infect. Dis. **22**: 716-718, 1996.
64. Langtry H.D., Brogden R.N. - Clarithromycin. A review of its efficacy in the treatment of respiratory tract infections in immunocompetent patients. Drugs **53**: 973-1004, 1997.
65. Massey E.H., Kitchell B., Martin L.D., Gerzon K., Murphy H.W. - Erythromycylamine. Tetrahedron Lett. 157-160, 1970.
66. Luger P., Maier R. - Molecular structure of 9-deoxy-11-deoxy-9-11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethylidene)oxy)-(9S)-erythromycin, a new erythromycin derivative. J. Cryst. Mol. Struct. **9**: 329-338, 1979.
67. Counter F.T., Ensminger P.W., Preston D.A., Wu C.Y., Greene J.M., Felty-Duckworth A.M., Kirst H.A. - Synthesis and antimicrobial evaluation of dirithromycin (AS-E-136; LY237216), a new macrolide antibiotic derived from erythromycin. Antimicrob. Agents Chemother. **35**: 1116-1126, 1991.
68. Shinkai I., Ohta Y. - New drugs -- reports on new drugs recently approved by the FDA. Dirithromycin. Bioorg. Med. Chem. **4**: 521-522, 1996.
69. Kirst H.A., Creemer L.C., Paschal J.W., Preston D.A., Alborn W.E., Counter F.T., Greene J.M. - Antimicrobial characterization and interrelationships of dirithromycin and epidirithromycin. Antimicrob. Agents Chemother. **39**: 1436-1441, 1995.
70. Fernandes C.J., Benn R.A., Nimmo G.R. - Multi-centre collaborative study for the in vitro evaluation of new macrolides dirithromycin and erythromycylamine. Australian group for antimicrobial resistance (AGAR). Pathology **27**: 74-78, 1995.
71. Wintermeyer S.M., Abdel-Rahman S.M., Nahata M.C. - Dirithromycin: a new macrolide. Ann. Pharmacother. **30**: 1141-1149, 1996.

72. Segreti J., Kapell K.S. - In vitro activity of dirithromycin against *Chlamydia trachomatis*. Antimicrob. Agents Chemother. **38**: 2213-2214, 1994.
73. Mtairag E.M., Abdelghaffar H., Labro M.T. - Investigations on dirithromycin and erythromycylamine uptake by human neutrophils in vitro. J. Antimicrob. Chemother. **33**: 523-536, 1994.
74. Bergogne-Berezin E. - Tissue distribution of dirithromycin: comparison with erythromycin. J. Antimicrob. Chemother. **31(suppl. C)**: 77-87, 1993.
75. Goldberg M.J., Ring B., DeSante K., Cerimele B., Hatcher B., Sides G., Wrighton S. - Effect of dirithromycin on human CYP3A in vitro and on pharmacokinetics and pharmacodynamics of terfenadine in vivo. J. Clin. Pharmacol. **36**: 1154-1160, 1996.
76. Bright G.M., Nagel A.A., Bordner J., Desa K.A., Dibrino J.N., Nowakowska J., Sciavolino F.C. - Synthesis, in vitro and in vivo activity of novel 9-deoxy-9a-AZA-9a-homoerythromycin A derivatives: a new class of macrolide antibiotics, the azalides. J. Antibiot. **41**: 1029-1047, 1988.
77. Djokic S., Kobrehel G., Lopotar N., Kamenar B., Nagl A., Mrvos D. - Erythromycin series. Part 13. Synthesis and structure elucidation of 10-dihydro-10-deoxy-11-methyl-11-azerythromycin A. J. Chem. Res. (M) 1239-1261, 1988.
78. Retsema J., Girard A., Schelkly W., Manousos M., Anderson M., Bright G., Mason R. - Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993) an new 15-membered ring macrolide with improved potency against gram negative organisms. Antimicrob. Agents Chemother. **31**: 1939-1947, 1987.
79. Hardy D.J., Hensey D.M., Beyer J.M., Vojtko C., McDonald E.J., Fernandes R.B. - Comparative in vitro activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. Antimicrob. Agents Chemother. **32**: 1710-1719, 1988.
80. Yourassowsky E., van der Linden P.P., Lismont M.J., Crokaert F., Glupczynski Y. - Rate of bactericidal activity for *Brahmella catarrhalis* of a new macrolide, CP-62,993, compared with that of amoxicillin-clavulanic acid. Chemotherapy **34**: 191-194, 1988.
81. Walsh M., Kappus E.W., Quinn T.C. - In vitro evaluation of CP-62,993, erythromycin, clindamycin, and tetracycline against *Chlamydia trachomatis*. Antimicrob. Agents Chemother. **31**: 811-812, 1987.
82. Welsh L.E., Gaydos C.A., Quinn T.C. - In vitro evaluation of activities of azithromycin, erythromycin, and tetracycline against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. **36**: 291-294, 1992.
83. Butler T., Girard A.E. - Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice. J. Antimicrob. Chemother. **31**: 313-319, 1993.
84. Debbia E.A., Molinari G., Paglia P., Schito G.C. - Post-antibiotic effect of azithromycin on respiratory tract pathogens. Drugs Exp. Clin. Res. **16**: 615-619, 1990.
85. Pruul H., McDonald P.J. - Potentiation of antimicrobial activity of azithromycin and other macrolides by normal human serum. Antimicrob. Agents Chemother. **36**: 10-16, 1992.
86. Gladue R.P., Snider M.E. - Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. Antimicrob. Agents Chemother. **34**: 1056-1060, 1990.
87. Foulds G., Shepard R.M., Johnson R.B. - The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. J. Antimicrob. Chemother. **25(A)**: 73-82, 1990.
88. Wildfeuer A., Laufen H., Zimmermann T. - Distribution of orally administered azithromycin in various blood compartments. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. **32**: 356-360, 1994.
89. Lode H., Borner K., Koeppe P., Schaberg T. - Azithromycin -- review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. J. Antimicrob. Chemother. **37**: 1-8, 1996.

90. Van Bambeke F., Montenez J.P., Piret J., Tulkens P.M., Courtoy P.J., Mingeot-Leclercq M.P. - Interaction of the macrolide azithromycin with phospholipids. I. Inhibition of lysosomal phospholipase A1 activity. Eur. J. Pharmacol. **314**: 203-214, 1996.
91. Meyer A.P., Bril-Bazuin C., Mattie H., van den Broeck P.J. - Uptake of azithromycin by human monocytes and enhanced intracellular activity against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. **37**: 2318-2322, 1993.
92. Segreti J., Meyer P., Kapell K. - In vitro activity of macrolides against intracellular *Legionella pneumophila*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **25**: 12-126, 1996.
93. Scorneaux B., Ouadrhiri Y., Anzalone G., Tulkens P.M. - Effect of recombinant human gamma interferon on intracellular activities of antibiotics against *Listeria monocytogenes* in the human macrophage cell line THP-1. Antimicrob. Agents Chemother. **40**: 1225-1230, 1996.
94. Xiong Y.Q., Yeaman M.R., Bayer A.S. - In vitro antibacterial activities of platelet microbicidal protein and neutrophil defensin against *Staphylococcus aureus* are influenced by antibiotics differing in mechanism of action. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 1111-1117, 1999.
95. Dunn C.J., Barradel L.B. - Azithromycin. A review of its pharmacological properties and use as 3-day therapy in respiratory tract infections. Drugs **51**: 483-505, 1996.
96. Schentag J.J., Ballow C.H. - Tissue-directed pharmacokinetics. Am. J. Med. **91**: 58-118, 1991.
97. Retsema J.A. - Susceptibility and resistance emergence studies with macrolides. Int. J. Antimicrob. Agents **11**: S15-S21, 1999.
98. Nahata M. - Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. J. Antimicrob. Chemother. **37(C)**: 133-142, 1996.
99. Schonwald S., Kuzman I., Oreskovic K., Burek V., Skerk V., Car V., Radosevic S. - Azithromycin: single 1.5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome -- a randomized study. Infection **27**: 198-202, 1999.
100. Schachter J., West S.K., Mabey D., Dawson C.R., Bobo L., Bailey R., Faal H. - Azithromycin in control of trachoma. Lancet **354**: 630-635, 1999.
101. Petitta A., Hart S.M., Bailey E.M. - Economic evaluation of three methods of treating urogenital chlamydial infections in the emergency department. Pharmacotherapy **19**: 648-654, 1999.
102. Van Bambeke F., Gerbaux C., Michot J.-M., Bouvier d'Yvoire M., Montenez J.P., Tulkens P.M. - Lysosomal alterations induced in cultured rat fibroblasts by long-term exposure to low concentrations of azithromycin. J. Antimicrob. Chemother. **42**: 761-767, 1998.
103. Omoto S., Iwamatsu K., Niida T. - Modification of a macrolide antibiotic midecamycin (SF-837). I. Synthesis and structure of 9,3"-diacetyl micidecamycin. J. Antibiot. (Tokyo) **29**: 536-548, 1976.
104. Holliday S.M., Faulds D. - Midecamycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. Drugs **46**: 720-745, 1993.
105. Ridgway G.L., Mumtaz G., Gabriel G., Oriel J.D. - The activity of midecamycin (MOM) against *Chlamydia trachomatis* and mycoplasma in vitro. J. Antimicrob. Chemother. **12**: 511-514, 1983.
106. Kawaharajo K., Sekizawa Y., Inoue M. - In vitro and in vivo antibacterial activity of 9,3"-di-O-acetyl midecamycin (Mom), a new macrolide antibiotic. J. Antibiot. **34**: 436-442, 1981.
107. Verhaegen J., Van Eldere J., Lagrou K., Verbist L. - Midecamycine, een oplossing voor de behandeling van infecties met pneumokokken resistent tegen macroliden? Tijdschr. voor Geneeskunde **54**: 1539-1541, 1998.

108. Borzani M., Varotto F., Garlaschi L., Conio F., Dell'Olio M., Careddu P. - Clinical and microbiological evaluation of miocamycin activity against group A beta-hemolytic streptococci in pediatric patients. Three years incidence of erythromycin-resistant group A streptococci. J. Chemother. **1**: 35-38, 1989.
109. Giovanetti E., Montarini M.P., Mingoia M., Varaldo P.E. - Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in Italy and heterogeneity of inducibly resistant strains. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 1935-1940, 1999.
110. Valisena S., Falci C., Mazzariol A., Cornaglia G., Cocuzza C.E., Nicoletti P., Fontana R. - Molecular typing of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains with the M phenotype isolated in Italy. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **18**: 260-264, 1999.
111. Kataja J., Huovinen P., Skurnik M., Deppala H. - Erythromycin resistance genes in group A streptococci in Finland. The Finnish study group for antimicrobial resistance. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 48-52, 1999.
112. Zhao X.J., Koyama E., Ishizaki T. - An in vitro study on the metabolism and possible drug interactions of rokitamycin, a macrolide antibiotic, using human liver microsomes. Drug Metab. Dispos. **27**: 776-785, 1999.
113. Peters D.H., Friedel H.A., McTavish D. - Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs **44**: 750-799, 1992.
114. Corcoran G.D., Ridgway G.L. - Antibiotic chemotherapy of bacterial sexually transmitted diseases in adults: a review. Int. J. STD. AIDS. **5**: 165-171, 1994.
115. Carlin E.M., Barton S.E. - Azithromycin as the first-line treatment of non-gonococcal urethritis (NGU): A study of follow-up rates, contact attendance and patients' treatment preference. Int. J. STD. AIDS. **7**: 185-189, 1996.
116. Charles L., Segreti J. - Choosing the right macrolide antibiotic. A guide to selection. Drugs **53**: 349-357, 1997.
117. Hammerschlag M.R. - Atypical pneumonias in children. Adv. Pediatr. Infect. Dis. **10**: 1-39, 1995.
118. Mundy L.M., Oldach D., Auwaerter P.G., Gaydon C.A., Moore R.D., Bartlett J.G., Quinn T.C. - Implications for macrolide treatments in community-acquired pneumonia. Hokins CAP team. Chest **113**: 1201-1206, 1998.
119. Alvarez-Elcoro S., Enzler M.J. - The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. Mayo Clin. Proc. **74**: 613-634, 1999.
120. Bui K.Q., McNabb J., Li C., Nightingale C.H., Nicolau D.P. - Mononuclear and polymorphonuclear leukocyte disposition of clarithromycin and azithromycin in AIDS patients requiring *Mycobacterium avium* complex prophylaxis. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 2302-2304, 1999.
121. Lam S.K., Talley N.J. - Report on the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J. Gastroenterol. Hepatol. **13**: 1-12, 1998.
122. Hunt R.H., Fallone C.A., Thompson A.B. - Canadian *Helicobacter pylori* Consensus Conference update: infections in adults. Canadian *Helicobacter* study group. Can. J. Gastroenterol. **13**: 213-217, 1999.
123. Binek J., Fantin A.C., Meyenberger C. - Attitude to *Helicobacter pylori* infection among Swiss gastroenterologists. Schweiz. Med. Wochenschr. **129**: 441-445, 1999.
124. Brett M., Short P., Beatson S. - The comparative in vitro activity of roxithromycin and other antibiotics against *Bordetella pertussis*. J. Antimicrob. Chemother. **41**: 23-27, 1998.

125. Bace A., Zrnica T., Begovac J., Kuzmanovic N., Culig J. - Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. **18**: 296-298, 1999.
126. Dodhia H., Miller E. - Review of the evidence for the use of erythromycin in the management of persons exposed to pertussis. Epidemiol. Infect. **120**: 143-149, 1998.
127. Millikan L., Coleman E., Bopp B., Northcutt V.J. - Safety and efficacy of clarithromycin (C) compared to cefadroxil (CEF) in the treatment of mild to moderate bacterial skin or skin structure infections (SSIs). In - The 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, pp. A 1340, 1990.
128. Williams J.D., Maskell J.P., Shain H., Chryso G., Sefton A.M., Fraser H.Y., Hardie J.M. - Comparative in-vitro activity of azithromycin, macrolides (erythromycin, clarithromycin and spiramycin) and streptogramin RP 59500 against oral organisms. J. Antimicrob. Chemother. **30**: 27-37, 1992.
129. Han N.H., Nowakowski P.A., West D.P. - Acne and psoriasis. In J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells & L.M. Posey (ed) - Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach (4th edition), pp. 1489-1504, Appleton & Lange, Stamford, Conn., 1999.
130. Luft B.J., Dattwyler R.J., Johnson R.C., Luger S.W., Bosler E.M., Rahn D.W., Gadgil S.D. - Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. Ann. Intern. Med. **124**: 785-791, 1996.
131. Loewen P.S., Marra C.A., Marra F. - Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs **57**: 157-173, 1999.
132. Richer M., Deschênes M. - Upper respiratory tract infections. In J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells & L.M. Posey (ed) - Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach (4th edition), pp. 1671-1684, Appleton & Lange, Stamford, Conn., 1999.
133. Médicaments pour le traitement de l'otite moyenne aiguë chez les enfants. La Lettre Médicale **17**: 119-121, 1994.
134. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell G.D., Fein A.M., Grossman R.F., Mandell L.A., Yu V.L. - Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am. Rev. Respir. Dis. **148**: 1418-1426, 1993.
135. Vegelin A.L., Bissumbar P., Joore J.C., Lammers J.W., Hoepelman I.M. - Guidelines for severe community-acquired pneumonia in the western world. Neth. J. Med. **55**: 110-117, 1999.
136. Macfarlane J. - Lower respiratory tract infection and pneumonia in the community. Semin. Respir. Infect. **14**: 151-162, 1999.
137. Orqvist A. - In-hospital management of adults who have community-acquired pneumonia. Semin. respir. Infect. **14**: 135-150, 1999.
138. Campbell G.D. - Commentary on the 1993 American Thoracic Society guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. Chest **115**: 14S-18S, 1999.
139. Verhaegen J., Verbist L. - In vitro activity of 21 beta-lactam antibiotics against penicillin-susceptible and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. J. Antimicrob. Chemother. **41**: 381-385, 1998.
140. Valcke Y., Van Laethem Y., Van Eldere J., Sibille Y., Vincken W., Goossens H. - Diagnostic initial et démarche thérapeutique dans la pneumonie extra hospitalière de l'adulte immunocompétent. In The Infectious Diseases Advisory Board (ed) - (ouvrage collectif), 16 pp, Moreau Procomed, Bruxelles, 1999.
141. Lamy O., Zanetti G., Bille J., Aubert J.D., Cornuz J., Burnand B. - Diagnostic et traitement de la pneumonie acquise domicile de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique (document

- établi par le groupe de travail "RPC pneumonie acquise domicile"). Rev. Med. Suisse Romande **119**: 403-427, 1999.
142. Amsden G.W. - Pneumococcal macrolide resistance - myth or reality. J. Antimicrob. Chemother. **44**: 1-6, 1999.
 143. Bernstein J.M. - Treatment of community-acquired pneumonia -- IDSA guidelines. Infectious Diseases Society of America. Chest **115**: 9S-13S, 1999.
 144. Finch R.G., Woodhead M.A. - Practical considerations and guidelines for the management of community acquired pneumonia. Drugs **55**: 31-45, 1998.
 145. Gendrel D., Raymond J., Moulin F., Iniguez J.L., Truong M., Ravilly S., Kalifa G. - Pneumonie communautaire chez l'enfant: importance des infections *Mycoplasma pneumoniae* et efficacité des antibiotiques. Presse Méd. **25**: 793-797, 1996.
 146. Gonon M., Zimmerli W., Dalquen P., Perruchoud A.P. - Therapeutic problems in pneumonia (titre original en allemand). Schweiz. Rundsch. Med. Prax. **84**: 1125-1128, 1995.
 147. Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. - Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. J.A.M.A. **273**: 957-960, 1995.
 148. Wilson R., Tillotson G., Ball P. - Clinical studies in chronic bronchitis: a need for better definition and classification of severity. J. Antimicrob. Chemother. **37**: 205-208, 1996.
 149. Grossman R.F. - Management of acute exacerbation of chronic bronchitis. Can. Respir. J. **6**: 40A-45A, 1999.
 150. Toltzis P., Glover M., Reed M.D. - Lower respiratory tract infections. In J.T. DiPiro, R.L. Talbert, G.C. Yee, G.R. Matzke, B.G. Wells, L.M. Posey (ed) - *Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach*, pp. 1651-1670, Appleton & Lange, Stamford, Con., 1999.
 151. Nyquist A.C., Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. - Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis (published erratum in JAMA 279:1702). JAMA **279**: 875-877, 1998.
 152. Valcke Y., Pauwels R., Verschraegen G., Claeys G. - Gebruik van nieuwe antibiotica bij de behandeling van lage luchtweginfecties in de huisartspraktijk. Tijdschr. Geneesk. **46**: 1211-1216, 1990.
 153. Weynants P., Zech F. - Attitude thérapeutique dans les infections des voies respiratoires inférieures extrahospitalières. Louvain Med. **114**: 639-649, 1995.
 154. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. - Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis, by ambulatory care physicians. J.A.M.A. **278**: 901-904, 1997.
 155. Mölstad S., Cars O. - Major changes in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). Scand. J. Infect. Dis. **31**: 191-195, 1999.
 156. Agouridas C., Denis A., Auger J.M., Benedetti Y., Bonnefoy A., Bretin F., Tessot N. - Synthesis and antimicrobial activity of ketolides (6-O-methyl-3-oxoerythromycin derivatives): a new class of antibacterials highly potent against macrolide-resistant and -susceptible pathogens. J. Med. Chem. **41**: 4080-4100, 1998.
 157. Hansen L.H., Mauvais P., Douthwaite S. - The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. Mol. Microbiol. **31**: 623-631, 1999.

158. Rosato A., Vicarini H., Bonnefoy A., Chatot J.F., Leclecrq R. - A new ketolide, HMR 3004, active against streptococci inducibly resistant to erythromycin. Antimicrob. Agents Chemother. **42**: 1392-1396, 1998.
159. Bonnefoy A., Girard A.M., Agouridas C., Chantot J.F. - Ketolides lack indicibility properties of MLS(B) resistance phenotype. J. Antimicrob. Chemother. **40**: 85-90, 1997.
160. Cao Z., Hammond R., Pratt S., Saiki A., Lerner C., Zhong P. - Mechanism of action for novel ketolide ABT-773. In - 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, abstract 2135, 1999.
161. Zhong P., Hammond R., Cao Z., Chen Y., Shortridge D., Nilius A., Or Y.S. - Molecular basis of ABT-773 activity against erm-containing macrolide resistant *S. pneumoniae*. In - 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, Cal., abstract 2134.
162. Boswell F.J., Andrews J.M., Ashby J.P., Fogarty C., Brenwald N.P., Wise R. - The in-vitro activity of HMR 3647, a new ketolide antimicrobial agent. J. Antimicrob. Chemother. **42**: 703-709, 1998.
163. Malathum K., Coque T.M., Singh K.V., Murray B.E. - In vitro activities of two ketolides, HMR 3647 and HMR 3004, against gram-positive bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 930-936, 1999.
164. Saez-Nieto J.A., Vazquez J.A. - In vitro activities of ketolides HMR 3647 and HMR 3004, levofloxacin, and other quinolones and macrolides against *Neisseria* spp. and *Moraxella catarrhalis*. Antimicrob. Agents Chemoter. **43**: 983-984, 1999.
165. Hamilton-Miller J.M., Shah S. - Comparative in-vitro activity of ketolide HMR 3647 and four macrolides against gram-positive cocci of known erythromycin susceptibility status. J. Antimicrob. Chemother. **41**: 649-653, 1998.
166. Tripathi S., Kloss P.S., Mankin A.S. - Ketolide resistance conferred by short peptides. J. Biol. Chem. **273**: 20073-20077, 1998.
167. Brogden R.N., Peters D.H. - Dirithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs **48**: 599-616, 1994.
168. Hara K., Suyama N., Yamaguchi K., Kohno S., Saito A. - Activity of macrolides against organisms responsible for respiratory infection with emphasis on *Mycoplasma* and *Legionella*. J. Antimicrob. Chemother. **20**: 75-80, 1987.
169. Dever L.L., Jorgensen J.H., Barbour A.G. - Comparative in vitro activities of clarithromycin, azithromycin, and erythromycin against *Borrelia burgdorferi*. Antimicrob. Agents Chemother. **37**: 1704-1706, 1993.
170. Preac-Mursic V., Wilske B., Schierz G., Suss E., Gross B. - Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*. Eur. J. Clin. Microbiol. **8**: 641-653, 1989.
171. Ridgway G.L., Mumtaz G., Fenelon L. - The in-vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). J. Antimicrob. Chemother. **27**: 43-45, 1991.
172. Pechère J.C., Auckenthaler R. - In vitro activity of roxithromycin against respiratory and skin pathogens. J. Antimicrob. Chemother. **20**: 1-5, 1987.
173. Hansen K., Hovmark A., Lebech A.M., Lebech K., Olsson I., Halkier-Sorensen L., Asbrink E. - Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. Acta. Derm. Venereol. **72**: 297-300, 1992.
174. Pankuch G.A., Hoellman D.B., Lin G., Bajaksouzian S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. - Activity of HMR 3647 compared to those of five agents against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella*

catarrhalis by MIC determination and time-kill assay. Antimicrob. Agents Chemother. **42**: 3032-3034, 1998.

175. Biedenbach D.J., Barrett M.S., Jones R.N. - Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. **31**: 349-353, 1998.
176. Edelstein P.H., Edelstein M.A. - In vitro activity of the ketolide HMR3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use of the drug to treat guinea pigs with *Legionella pneumophila pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. **43**: 90-95, 1999.
177. Roblin P.M., Hammerschlag M.R. - In vitro activity of a new ketolide antibiotic, HMR 3647, against *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. **42**: 1515-1516, 1998.
178. Puri S.K., Lassman H.B. - Roxithromycin: a pharmacokinetic review of a macrolide. J. Antimicrob. Chemother. **20/B**: 89-100, 1987.
179. Paulsen O. - Roxithromycin: a macrolide with improved pharmacokinetic properties. Drugs Today **27**: 193-222, 1991.
180. Sturgill M.G., Rapp P. - Clarithromycin: review of a new macrolide antibiotic with improved microbiologic spectrum and favorable pharmacokinetic and adverse effect profiles. Ann. Pharmacother. **26**: 1099-1108, 1992.
181. Bryskier A.J., Butzler J.P., Tulkens P.M. - Les nouveaux macrolides: de la chimie à la thérapeutique (I). Medisearch **64**: 15-29, 1992.
182. Amsden G.W. - Macrolides versus azalides: a drug interaction update. Ann. Pharmacother. **29**: 906-917, 1995.

Outre ces références, les sites WEB suivants présentent des informations factuelles intéressantes:

1. notices scientifiques américaines:

- clarithromycine: <http://www.rxabbott.com/product/bia/biapi.htm>
- azithromycine: <http://www.pfizer.com/hml/pi/s/zithromaxregpi.html> (formes orales);
<http://www.pfizer.com/hml/pi/s/zithromaxivpi.html> (formes IV)

2. descriptions systématique des produits pharmaceutiques et compilation des interactions médicamenteuses ("Banque d'Informations Automatisée sur les Médicaments" [BIAM; initiative associant l'Université et l'Industrie Pharmaceutique françaises]): <http://www.cri.ensmp.fr/biam/> (code d'accès accordé librement aux professionnels de la santé)

3. Surveillance des Maladies Infectieuses en Belgique par un Réseau de Laboratoires de Microbiologie (laboratoires vigie) organisé par l'Institut Scientifique de Santé Publique Louis Pasteur (Bruxelles): <http://www.iph.fgov.be/epidemio/epifr/plabfr/plabanfr/index.htm> (documents au format PDF téléchargeables par organisme)

Brevets des principaux macrolides semi-synthétiques décrits dans cet article

1. azithromycine

Erythromycin derivatives and their use (1982). (SOUR PLIVA Farmaceutska, Kemijska, Prehrambena i Kozmeticka Industrija, Yugoslavia). Belg. 21 pp. CODEN: BEXXAL BE 892357 A1 820701 Patent written in French. Application: BE 82-207464 820304. Priority: YU 81-592 810306. CAN 98:17006 AN 1983:17006 CAPLUS

N-Methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycin A and its intermediates (1983) Bright, Gene Michael. (Pfizer Inc., USA). Eur. Pat. Appl. 32 pp. CODEN: EPXXDW EP 101186 A1 840222 Designated States R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE. Patent written in English. Application: EP 83-304090 830714. Priority: US 82-399401 820719; US 82-441981 821115. CAN 101:23895 AN 1984:423895 CAPLUS

2. Clarithromycine

Erythromycin compounds. Watanabe, Yoshiaki; Morimoto, Shigeo; Omura, Sadafumi. (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Eur. Pat. Appl. 18 pp. CODEN: EPXXDW EP 41355 A1 811209 Designated States R: AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, NL, SE. Patent written in English. Application: EP 81-302328 810527. Priority: JP 80-75258 800604; JP 80-159128 801112. CAN 96:143261 AN 1982:143261 CAPLUS

3. Roxithromycine

Erythromycin oxime derivatives and their use as drugs (1982). Gouin d'Ambrieres, Solange; Lutz, Andre; Gasc, Jean Claude. (Roussel-UCLAF, Fr.). Fr. Demande 32 pp. CODEN: FRXXBL FR 2473525 A1 810717 Patent written in French. Application: FR 80-566 800111. CAN 96:123219 AN 1982:123219 CAPLUS

4. Erythromyclamine

Antibiotic erythromyclamines (1972) Wildsmith, Eric. (Lilly Industries Ltd.). Ger. Offen. 14 pp. CODEN: GWXXBX DE 2106616 711104 Patent written in German. Application: DE Priority: GB 700413 - 701231. CAN 76:46474 AN 1972:46474 CAPLUS

FIGURE 1

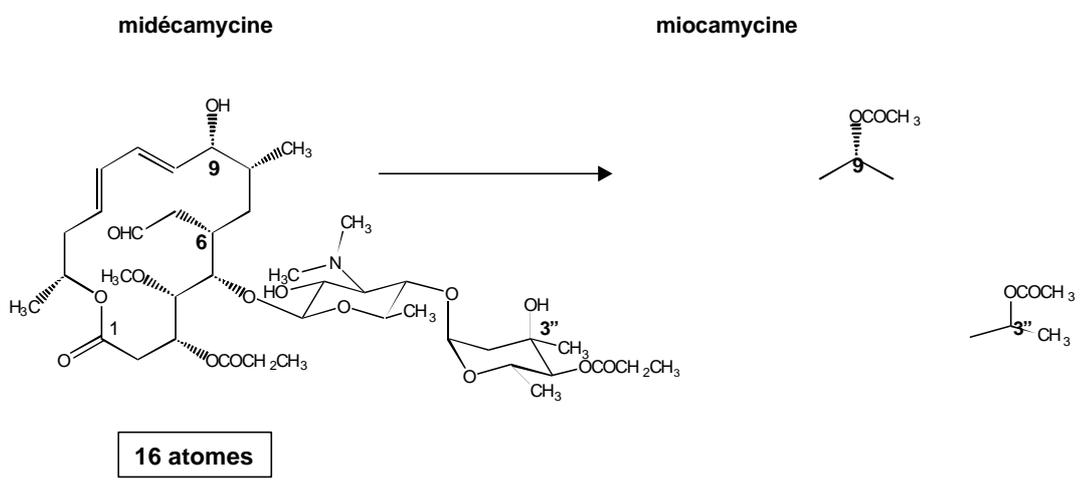
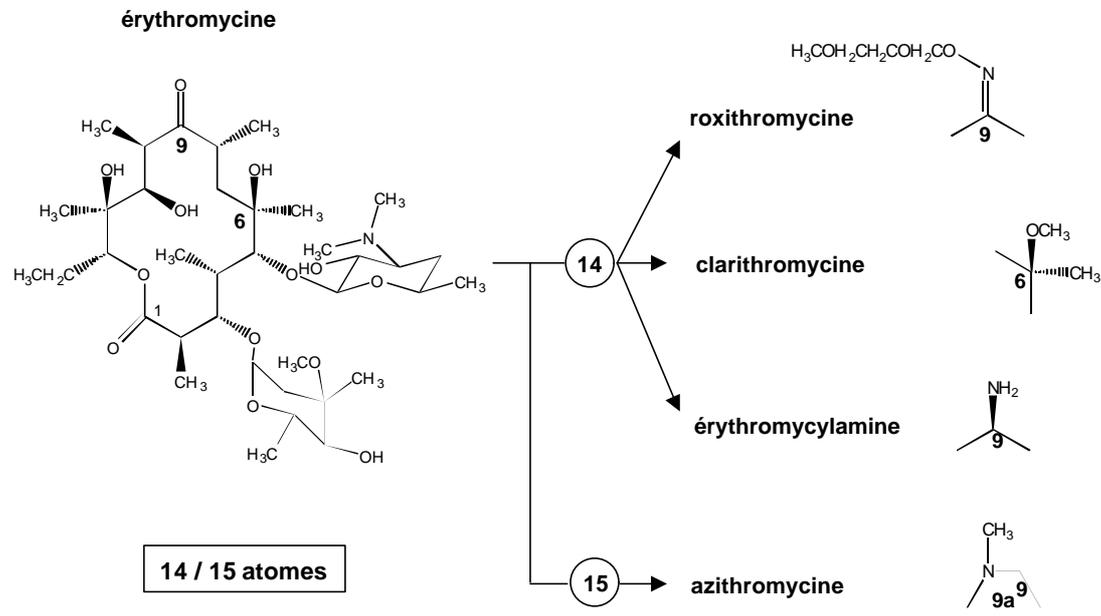


FIGURE 3

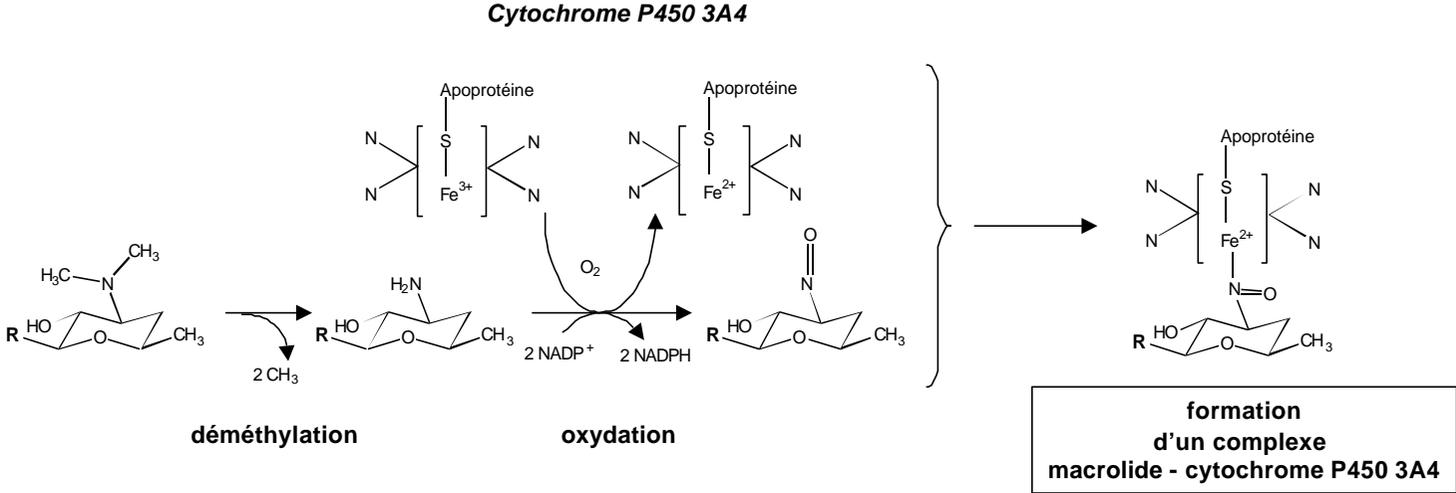
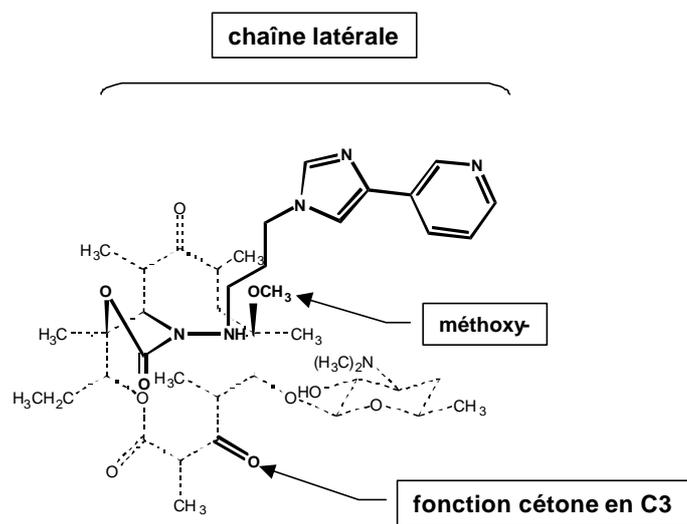


FIGURE 4



télithromycine (HMR 3647)

Tableau 1 : CMI (concentrations minimales inhibitrices) des macrolides vis-à-vis de bactéries d'intérêt clinique (à l'exception de l'érythromycine, les publications desquelles ces chiffres sont tirés correspondent la plupart du temps à des relevés établis au moment du début de la commercialisation des molécules correspondantes; voir tableau 2 pour l'évolution des résistances)

Germe	Erythromycine [7,51,167-170]	Roxithromycine [51,107,167, 171-173]	Clarithromycine [7,51,167,169-171]	Dirithromycine [71,79,167]	Azithromycine [7,51,167,169]	Miocamycine [79]	Télithromycine [163, 174-177]
• <i>Staphylococcus aureus</i> (methicilline-sensible)	0.1-0.5	0.2-0.5	0.06-0.5	0.02-2	0.02-1	0.5-4	0.03-0.06
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.015-1	0.05-0.2	0.015-0.5	0.06-1	0.06-2	0.12-0.5	0.03 –0.25
• <i>Haemophilus influenza</i>	1-8	1-8	1-8	0.2-32	0.2-4	0.1-16	2-4
• <i>Chlamydia pneumoniae</i>	0.06	0.25	0.007	0.5	< 2		0.015-2
• <i>Moraxella catarrhalis</i>	0.1-0.5	0.5-2	0.06-2	0.1-1	0.01-0.1		0.12
• <i>Legionella pneumophila</i>	0.1-1	0.06-0.5	0.1-0.5	0.5-4	0.125-0.5	0.1-0.5	0.06
• <i>Helicobacter pylori</i>	0.1	0.07	0.03	0.06-0.5	0.2		
• <i>Chlamydia trachomatis</i>	0.06-1	0.015-2	0.004-0.2	1	0.03-0.06	0.06	
• <i>Borrelia burgdorferi</i>	0.03-0.12	0.015-0.12	0.015-0.12	< 0.5	0.015-0.12		
• <i>Mycobacterium avium and complex</i>	32-64	8-32	0.5-8		8-32		

Les CMI indiquées en caractères gras italiques correspondent à celles où l'antibiotique considéré possède un avantage sur les autres macrolides

Tableau 2 : Evolution du taux de résistance aux macrolides chez *S. pneumoniae* en Belgique

année	% de souches résistantes à l'érythromycine
1988	11.5
1990	17.0
1992	19.2
1994	22.9
1996	25.9
1998	31.0

Tableau 3: paramètres pharmacocinétiques des macrolides

Paramètre pharmacocinétique	Erythromycine (500 mg bid) [167]	Roxithromycine (150 mg qd) [178-179]	Clarithromycine (250 mg qd) [50,180]	Dirithromycine (500 mg qd) [71,167]	Azithromycine (500 mg qd) [87,113]	Miocamycine (600 mg qd) [181]
Cmax (mg/l)	3	6.8	6.8	0.2-0.6	0.4	2-3
Tmax (h)	1.9-4.4	2	2.7	3-5	2.5	2
T 1/4(h)	2	8-13	4.4	42	35-40	1
Vd (l/kg)	0.64		3-4	11	23-31	
Biodisponibilité			55 %	6-14%	37%	
Liaison aux protéines	65-90	73-96	40-70	15-30	12-40	
Conc. Tissulaire / Conc. sérique	0.5	1-2	3-8	20-30	50-1150	
SSC (mg.h/l)	4.4-14	70	4.1	3.8	2-3.4	3
Elimination	Foie	Rein (65%)	Foie (70%)	Foie (80-97%)	Foie	Foie (95%)

Tableau 4 : Médicaments dont le taux sérique est augmenté par l'administration de macrolides [30,182]

Macrolide	Médicaments coadministrés	Attitude clinique
Erythromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25%
	Ciclosporine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose de 50%
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l traitement à l'érythromycine ≥ 7 jours
	Digoxine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de dose
	Benzodiazépines	Eviter l'usage ; Réduction de la dose de 50%
	Bromocriptine Anticoagulants oraux	Eviter l'usage Prudence chez la personne âgée
Roxithromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Ciclosporine	A surveiller
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Eviter l'usage
Clarithromycine	Terfénadine (anti-H1 non sédatifs)	Contre-indiqué
	Ergotamine	Contre-indiqué
	Carbamazépine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose de 25-50%
	Ciclosporine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose
	Théophylline	Suivi thérapeutique si concentration sérique en théophylline > 12 mg/l
	Bromocriptine	Eviter l'usage
	Anticoagulants	A surveiller (données insuffisantes)
	Digoxine	A surveiller (données insuffisantes)
Dirithromycine	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité

Azithromycine	-	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité
Miocamycine	Carbamazépine	Ergotamine et anti-H1 non sédatifs contre-indiqués par mesure de sécurité Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose de 15%
	Ciclosporine	Eviter l'usage ; Suivi thérapeutique et réduction de la dose

Tableau 5 : posologie orale des macrolides en usage clinique ^a

Macrolide (DCI et noms commerciaux)	Dose journalière (adulte)	Dose journalière (enfant)	Durée du traitement standard
Érythromycine (Erythro [®] , Erythrocin [®] , Erythroforte [®] , Macromycine [®])	500 mg 4X/jour ^b	12.5 mg/kg 4X/jour	8 jours
Roxithromycine (Rulid [®] , Claramid [®])	150 mg 2X/jour	3 mg/kg 2X/jour	8 jours
Clarithromycine (Biclar [®]) ¹	250 mg 2 X/jour ^c <i>250 mg 3X/jour</i>	7.5 mg/kg 2 X/jour <i>7.5 mg/kg 3 X/jour</i>	8 jours
Dirithromycine (Unibac [®])	500 mg 1X/jour		8 jours
Azithromycine (Zithromax [®]) ²	500 mg 1X/jour		3 jours
	ou 500 mg (jour 1) puis 250 mg 1X/jour	10 mg/kg (jour 1) puis 5 mg/kg	5 jours
Miocamycine (Merced [®])	600 mg 2 X/jour <i>600 mg 3X/jour</i>	25 mg/kg 2 X/jour <i>25 mg/kg 3 X/jour</i>	8 jours

^a doses standard pour infections respiratoires suivant les notices scientifiques (les valeurs en italique sont celles recommandées par les auteurs tenant compte de la valeur moyenne des CMI actuelles des germes dits "sensibles"). Les posologies pour les autres infections peuvent différer considérablement (voir texte et notices et monographies scientifiques).

^b la notice de l'Erythroforte[®] mentionne 1000 mg 2X/jour, mais suggère aussi le schéma de 500 mg 4X/jour, qui nous semble plus approprié sur base de la pharmacodynamie.

^c la notice scientifique suggère une dose de 500 mg 2X/jour en cas d'infection sévère.

¹ existe depuis peu sous forme de produit à libération prolongée (Biclar Uno[®]) dosé à 500 mg (administration 1X/jour). Cette dose nous semble insuffisante.

² présenté depuis peu sous forme de comprimés pouvant être pris pendant les repas.

Tableau 6: usage clinique raisonné des macrolides

Place des macrolides	Indication	Germe(s) en cause	Molécule(s) de choix	
Premier choix	<u>infections genitales</u>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	azithromycine azithromycine	
	<u>pneumopathies atypiques</u>	<i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i>	clarithromycine clarithromycine	
	<u>infections àMAC chez l'immunodéprimé</u>	<i>Mycobacterium avium and omplex</i>	azithromycine, clarithromycine	
	<u>ulcère gastrique</u>	<i>Helicobacter pylori</i>	clarithromycine + nitroimidazole + anti-acide majeur	
	<u>infections respiratoires pédiatriques</u>			
	diphtérie	<i>C. diphtheriae</i>	érythromycine	
	coqueluche	<i>B. pertussis</i>	érythromycine (roxithromycine, azithromycine)	
	Alternative	<u>infections de la peau et des tissus mous</u>	<i>Propionibacterium acnes</i> <i>S. aureus</i>	clarithromycine attention aux résistances !
		<u>infections respiratoires et ORL</u>		
		pharyngite	Virus, <i>S. pyogenes</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	--- ¹ (β-lactame)
otite		Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ¹ (β-lactame ou macrolide) ²	
sinusite		Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ¹ (β-lactame ou macrolide) ²	
bronchite		Virus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>H. influenzae</i>	--- ¹ (β-lactame ou macrolide) ²	
pneumonie communautaire		<i>S. pneumoniae</i> , (<i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>), <i>C. pneumoniae</i> (enfants)	β-lactame + macrolide si germes atypiques	

¹ l'utilité d'un antibiotique dès l'apparition des symptômes est souvent injustifiée en raison du taux important d'infections virales dans ces territoires

² le choix de l'antibiothérapie, lorsqu'elle est mise en oeuvre , doit reposer sur l'épidémiologie locale (résistance de *S. pneumoniae* et *H. influenzae* aux macrolides et aux beta-lactames)