

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE

Union – Discipline - Travail

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2013-2014

N :

# THÈSE

*Présentée en vue de l'obtention du*

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*Par*

**Mademoiselle KOUAKOU Aya Mireille**

*Interne des Hôpitaux*

*De l'Erythromycine aux Kétolides :  
Aspects pharmacochimiques*

Soutenue publiquement le :

## COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur KOUADIO Luc, Professeur Titulaire

**Directeur de thèse** : Monsieur OUATTARA Mahama, Maître de Conférences Agrégé

**Asseseurs** : Madame KACOU N'douba Adèle, Professeur Titulaire

: Madame N'GUESSAN A. Geneviève épouse Irié, Maître-assistante

**ADMINISTRATION ET PERSONNEL  
ENSEIGNANT DE L'UFR DES  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

## **I. HONORARIAT**

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
:	Professeur FOURASTE Isabelle
:	Professeur BAMBA Moriféré
:	Professeur YAPO Abbé †
:	Professeur MALAN Kla Anglade
:	Professeur KONE Moussa †

## **II. ADMINISTRATION**

Directeur	Professeur ATINDEHOU Eugène
Sous-Directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur Ag INWOLEY Kokou André
Sous-Directeur Chargé de la Recherche	Professeur Ag OGA Agbaya Serge
Secrétaire Principal	Monsieur BLAY Koffi
Secrétaire Principal Adjoint	Madame AKE Kouadio Api Eugénie
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

## **III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT**

### **1. PROFESSEURS TITULAIRES**

Mme AKE Michèle	Chimie Analytique
M ATINDEHOU Eugène	Chimie Analytique, Bromatologie
Mme ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
M DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
MM KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
MALAN Kla Anglade	Chimie Ana., contrôle de qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M YOLOU Séri Fernand	Chimie Générale

### **2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

MM ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme AKE EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie moléculaire
MM INWOLEY Kokou André	Immunologie
KABLAN Brou Jérôme	Pharmacologie
KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé publique et Economie de la santé
OUATTARA Mahama	Chimie Thérapeutique, Chimie organique,
MM YAPI Ange Désiré	Chimie Thérapeutique, Chimie organique,
YAVO William	Parasitologie - Mycologie
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

### 3. MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M DIAFOUKA François Biochimie et Biologie de la Reproduction

### 4. MAITRES ASSISTANTS

MM	AMARI Antoine Serge G.	Législation
	AMIN N'Cho Christophe	Chimie analytique
Mme	BARRO KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie
MM	BONY François Nicaise	Chimie Analytique
	CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
	DALLY Laba	Galénique
	DEMBELE Bamory	Immunologie
	DJOHAN Vincent	Parasitologie -Mycologie
	GBASSI K. Gildas	Chimie Minérale
	IRIE N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
	KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM	MANDA Pierre	Toxicologie
	OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
	POLNEAU VALLEE Sandrine	Mathématiques biophysique
Mme	SACKOU KOUAKOU Julie	Santé Publique
	SANGARE Mahawa	Biologie Générale
	SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
Mme	VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M	YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie moléculaire

### 5. ASSISTANTS

MM	ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
Mme	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Immunologie
Mme	AKA-ANY-GRA Armelle Adjoua S.	Pharmacie Galénique
MM	AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
	ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie
Mme	AYE YAYO Mireille	Hématologie
MM	BROU Amani Germain	Chimie Analytique
	CABLAN Mian N'Ddey Asher	Bactériologie-Virologie
Mlle	DIAKITE Aïssata	Toxicologie
M	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
Mlle	DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M	EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mlle	FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
Mmes	HOUNSA Annita Emeline Epse Alla	Santé Publique
MM	KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
	KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
	KACOU Alain	Chimie Thérapeutique
Mlle	KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
M	KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie moléculaire

MM	KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
	KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
	KPAIBE Sawa Andre Philippe	Chimie Analytique
	LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
M	N'GUESSAN Alain	Galénique
Mmes	N'GUESSAN-BLAO Amino Rebecca J.	Hématologie
	OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Pharmacognosie
MM	TRE Eric Serge	Chimie Analytique
	YAO ATTIA Akissi Régine	Santé publique
M.	YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale

## 6. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOË Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant
Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

## IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

### 1. PROFESSEURS

MM	ASSAMOÏ Assamoi Paul	Biophysique
	DAÏNE Charles	Biophysique
	OYETOLA Samuel	Chimie Minérale
	ZOUZOU Michel	Cryptogamie

### 2. MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	TURQUIN née DIAN Louise	Biologie Végétale
M	YAO N'Dri	Pathologie Médicale
	KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie

### 3. NON UNIVERSITAIRES

MM.	AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
	DEMPAH Anoh Joseph	Zoologie.
M	KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
	KOFFI ALEXIS	Anglais
	N'GOZAN Marc	Secourisme
	KONAN Kouacou	Diététique
	KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
Mme	PAYNE Marie	Santé Publique

# COMPOSITION DES DEPARTEMENTS DE L'UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

## **I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE**

Professeur	LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de département
Professeur	ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître Assistante
	OUASSA Timothée	Maître Assistant
	CABLAN Mian N'Dédey Asher	Assistant
	DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
	LATHRO Joseph Serge	Assistant

## **II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE**

Professeur	MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	HAUHOUOT ép. ATTOUNGBRE M.L.	Professeur Titulaire
	AHIBOH Hugues	Maître de Conférences Agrégée
	AKE EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégée
	DIAFOUKA François	Maître de Conférences
Docteurs	YAYO Sagou Eric	Maître Assistant
	KONAN Konan Jean Louis	Assistant
	KONE Fatoumata	Assistante

## **III. BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur	SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef du Département
Professeurs	INWOLEY Kokou André	Maître de Conférences Agrégé
	KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	DEMBELE Bamory	Maitre-assistant
	SANGARE Mahawa	Maitre-assistant
	AFFI-ABOLI Mihessé Roseline	Assistante
	ADJAMBRI Adia Eusebé	Assistant
	AYE YAYO Mireille	Assistante
	KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
	KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
	N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
	YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

#### **IV. CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	MALAN Kla Anglade AKE Michèle YOLOU Séri Fernand	Professeur Titulaire Professeur Titulaire Professeur Titulaire
Docteurs	AMIN N'cho Christophe BONY Nicaise François GBASSI K. Gildas BROU Amani Germain KPAIBE Sawa Andre Philippe TRE Eric Serge	Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Assistant Assistant Assistant

#### **V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé
Docteur	KACOU Alain	Assistant

#### **VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE**

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeur	YAVO William	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie DJOHAN Vincent KASSI Kondo Fulgence VANGA ABO Henriette ANGORA Kpongbo Etienne KONATE Abibatou	Maître Assistante Maître Assistant Maître Assistant Maître Assistant Assistant Assistante

#### **VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE, COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION PHARMACEUTIQUE**

Professeur	KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteurs	AMARI Antoine Serge G. DALLY Laba Ismaël AKA-ANY Grah Armelle A.S. N'GUESSAN Alain	Maître Assistant Maître Assistant Assistante Assistant

### **VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE VEGETALE, CRYPTOGRAMIE,**

Professeur	KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs	ADJOUGOUA Attoli Léopold FOFIE N'Guessan Bra Yvette OUAYOGODE-AKOUBET Aminata	Assistant Assistante Assistante

### **IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE, ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeurs	KABLAN Brou Jérôme	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
	ABROGOUA Danho Pascal	Maître de Conférences Agrégé
	KOUAKOU SIRANSY N'doua G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître Assistante
	AMICHIA Attoumou M	Assistant
	DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
	EFFO Kouakou Etienne	Assistant
	KAMENAN Boua Alexis	Assistant
	KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

### **X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHEMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE**

Professeur	ATINDEHOU Eugène	Professeur Titulaire Chef de Département par intérim
Docteur	POLNEAU VALLEE Sandrine	Maître-Assistante

### **XI. SANTE PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE**

Professeur	KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de département
	DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
	OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	CLAON Jean Stéphane	Maître Assistant
	MANDA Pierre	Maître Assistant
	SANGARE TIGORI B.	Maître Assistante
	SACKOU KOUAKOU J.	Maître Assistante
	DIAKITE Aissata	Assistante
	HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Assistante
	YAO ATTIA Akissi Régine	Assistante



# **DEDICACES**

*Je dédie cette thèse ...*

# ***A L'ÉTERNEL MON DIEU TOUT-POUISSANT***

*L'Éternel est mon berger, je ne manquerai de rien. Psaume 23V1*

*Seigneur tu me connais et ta sainte présence m'entourne.*

*Tu marches devant moi ; tu gardes mes pas ; ta main me soutient.*

*Si je t'oubliais et si tout s'effondrait devant mes yeux ; je sais Seigneur que tu resterais là car je sais que tu m'aimes.*

*Merci pour ton amour à mon égard. Merci d'avoir tout accompli pour moi et d'avoir tracé un chemin pour moi.*

***Merci pour tout et gloire te soit rendue.***

## **A MES PARENTS**

*A mon père KOUADIO Kouakou Martin et à ma mère KONAN Amoin Simone,  
Je voudrais vous rendre un hommage soutenu pour tous les efforts consentis  
pour mon éducation et mon instruction jusqu'à ce jour.*

*Aujourd'hui vos prières ont porté fruit.*

*Je ne saurai jamais vous remercier assez pour ce que vous avez fait et continuez  
de faire pour moi.*

*Que Dieu vous bénisses et vous garde longtemps parmi nous.*

## **A MON ONCLE KOUADIO AMANI DAGRO**

*J'ai toujours bénéficié de ton soutien, de ton affection et de tes conseils.*

*Merci pour tous tes sacrifices qui m'ont permis d'atteindre ce noble objectif.*

*Reçois cette thèse comme ma reconnaissance pour toutes ces années d'attention.*

*Que le Seigneur te bénisse et te garde afin de profiter des fruits de ce travail.*

## **A MES FRERES ET SŒURS**

*Ne vous laissez pas gagner par le découragement.*

*Croyez en Dieu et croyez en vous. Visez toujours plus haut.*

*Que la chaleur familiale qui nous entoure demeure à jamais.*

*Je vous aime !*

## **A TOUS LES AUTRES MEMBRES DE MA FAMILLE**

*Pour vos souhaits de me voir réussir,*

*Je vous dédie ce travail et vous manifeste ma reconnaissance pour le soutien  
sans faille dont j'ai été l'objet.*

*Puisse le Seigneur vous combler sans cesse de ses bénédictions.*

***A TOUS MES AMIS***

*Je vous dédie ce travail.*

***A TOUTE LA 30<sup>ème</sup> PROMOTION DE L'UFR DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'UNIVERSITE  
FELIX HOUPHOUËT BOIGNY.***

*Le combat pour notre accomplissement continu.*

*Que Dieu tout puissant nous guide.*

***A LA PROMOTION INTERNAT 2013***

*Merci pour votre soutien.*

***AU DOCTEUR HOUNSA-ALLA ANNITA EMELINE,***

*Je vous serai toujours reconnaissante du soutien que vous m'avez apporté  
durant l'élaboration de ce travail.*

*Que Dieu vous accorde longue vie et vous comble de toute grâce*

# **REMERCIEMENTS**



## ***AU PROFESSEUR OUATTARA MAHAMA***

*Je vous remercie pour votre disponibilité, vos remarques pertinentes, votre rigueur dans le travail et votre esprit paternel. Vous m'avez accueilli, aidé et guidé dans la réalisation de ce travail, je vous serai toujours redevable cher Maître. La patience et le soutien dont vous avez fait preuve à notre égard depuis le début de cette thèse n'auront de raison d'être que lorsque nous ferons votre fierté. Auprès de vous maître, j'ai appris beaucoup et je continue d'apprendre. Je tiens à vous exprimer, ma profonde gratitude et ma reconnaissance.*

## ***AU PROFESSEUR YAPI DESIRE***

*Nous sommes très honoré de travailler dans votre département.*

*Merci pour la formation rigoureuse reçue de votre part.*

## ***A TOUTE L'EQUIPE DU LABORATOIRE***

*Aux docteurs Kacou Alain, Coulibaly Songuigama et N'guessan Jean Paul.*

*Mlle Adouko Eunice*

*Merci pour votre contribution à la mise en œuvre de ce travail.*

*Que le Seigneur vous bénisse et vous garde.*

**A NOS MAÎTRES  
ET JUGES**

## A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

### **Monsieur le Professeur KOUADIO KOUAKOU LUC**

- Professeur Titulaire d'Hydrologie et de Santé Publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,
- Chef du laboratoire d'hygiène et du service de contrôle des eaux de l'Institut National d'Hygiène Publique (INHP),
- Responsable du DEU d'Homéopathie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,
- Ancien Vice-doyen chargé de la pédagogie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,
- Responsable de la filière santé publique : DEA/DESS d'hygiène alimentaire , Maitrise Professionnalisée de santé publique à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,

### **Cher Maître,**

*Par votre remarquable parcours professionnel, vous forcez l'admiration et le respect de vos confrères et, doté d'une grande humilité, c'est tout naturellement que vous avez accepté de présider ce jury de thèse. Merci de nous avoir fait bénéficier de votre savoir, et de nous avoir inspiré tout au long de notre parcours universitaire. C'est un honneur pour nous de compter sur votre présence parmi les illustres membres de ce jury, dont la contribution rehaussera sûrement la valeur de ce travail. Vous êtes un exemple pour les générations présentes et futures. Belle et longue carrière à vous.*



# A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE

## Monsieur le Professeur OUATTARA MAHAMA

- Professeur Agrégé de Pharmacie Chimique
- Docteur es Sciences Pharmaceutiques de l'Université de Montpellier I.
- Sous Directeur de la Direction de la Pharmacie et du Médicament de Côte d'Ivoire (DPM), Chargé de la Promotion de l'Industrie Pharmaceutique,
- Inspecteur des Bonnes Pratiques de Fabrication et de Distribution des Médicaments de l'UEMOA et l'OMS
- Titulaire de DEA, MSBM, CES en Pharmacochimie et Chimie Organique,
- Lauréat du prix de Recherche Santé 2003 du Ministère de la Recherche Scientifique de la République de Côte d'Ivoire
- Thématique de recherche lauréate du Prix Scientifique KOUAME Egnankou 2013 des UFR Sciences de la Santé
- Président de la Société savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)
- Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)
- Membre du Réseau de Substances Bioactives Ouest Africain (ReSBOA)
- Membre de la Société de Chimie Thérapeutique de France (SCt France)

**Cher Maître,**

*Les qualités que vous manifestez et qui suscitent notre admiration sont, certainement parmi tant d'autres l'Humilité, la Disponibilité, le Courage, la Compétence et surtout la rigueur dans le travail. Nous tâcherons d'être un bon disciple afin de manifester nous aussi, ces nobles qualités. Nous vous prions,*

*cher Maître, de recevoir nos sentiments de gratitude, de profond respect et d'admiration.*

## A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

### **Madame le Professeur KACOU-N'DOUBA Adèle**

- Professeur Titulaire de Bactériologie-Virologie à l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan,
- Chef de service de Bactériologie-Virologie, CHU de Cocody,
- Chef de service de Bactériologie Clinique à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI),
- Responsable du Centre National de Référence des méningites
- Responsable du Centre National de Référence du Choléra et des Shigelloses
- Membre de la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse Tropicale
- Membre de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur de Paris
- Responsable de la formation à l'IPCI

### **Cher Maître,**

*En acceptant spontanément de siéger au sein de ce jury, vous confirmer votre caractère d'humilité, de disponibilité et de simplicité. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos qualités d'enseignant au cours notre cursus universitaire. Nous vous prions de bien vouloir accepter, à travers ces mots, l'expression de notre profonde gratitude.*

## A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

**Madame le Docteur N'GUESSAN Amenan Geneviève épouse Irié**

- Docteur en Sciences Pharmaceutiques, option Pharmacologie
- Maitre-assistante au Département de Pharmacologie et Physiologie UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- Membre de la Société Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)
- Membre de la Société de Pharmacologie et de Toxicologie du Burkina (SOPHATOX)
- Membre de la Société Africaine de Pharmacovigilance (ASoP)
- Pharmacien à la sous-direction de la pharmacovigilance et de la lutte contre les médicaments illicites (DPM)

**Cher Maître,**

*Vous représentez pour nous, par vos qualités et votre compétence un maître admirable et honorable. Vous avez spontanément accepté de juger ce travail, nous vous remercions pour votre disponibilité. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect.*

# **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>SECTION DE RAPPELS : MACROLIDES, DERIVES ET COMPOSES APPARENTES</b> .....	5
I. DEFINITION-STRUCTURE .....	6
II. CLASSIFICATION ET PRODUITS UTILISES EN THARAPEUTIQUE HUMAINE.....	9
III. ASPECTS PHYSICO-CHIMIQUES DES MACROLIDES A 14 ET 15 SOMMETS.....	13
IV. ELEMENTS DE PHARMACOLOGIE.....	17
V. ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	23
VI. LIMITES D'UTILISATION DES MACROLIDES A 14 ET 15 SOMMETS .....	30
<b>SECTION METHODOLOGIQUE</b> .....	32
I. TYPE D'ETUDE .....	33
II. DEROULEMENT DE L'ETUDE .....	34
<b>SECTION RESULTATS ET DISCUSSION</b> .....	41
I. DE L'ERYTHROMYCINE A SES DERIVES D'HEMISYNHESES .....	42
I.1 DECOUVERTE DE L'ERYTHROMYCINE A.....	42
I.2 PHARMACOMODULATIONS AUTOUR DE LA MOLECULE D'ERYTHROMYCINE A .....	44
I.3. SITES D'INACTIVATION DE L'ERYTHROMYCINE A.....	46
I.4. SITES DE PHARMACOMODULATIONS.....	48
I.5. STRATEGIES DE PHARMACOMODULATIONS.....	48
II. LES KETOLIDES ET LEUR DEVELOPPEMENT .....	57
II.1 DEFINITION-STRUCTURES.....	57
II.2 ORIGINE ET DEVELOPPEMENT DE SERIE .....	59
II.3. ASPECTS PHYSICO-CHIMIQUES DES KETOLIDES.....	63
II.4. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE ET DEVELOPPEMENT DES KETOLIDES .....	70
II. 5. NOUVEAUX KETOLIDES EN DEVELOPPEMENT.....	78
II.6. PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES KETOLIDES.....	93
II.7. RESUME DES CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES DE LA TELITHROMYCINE (KETEC), CHEF DE FILE DES KETOLIDES .....	95
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	120
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	123

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Structures chimiques de base des macrolides : génines ou aglycones ou macrocycles lactonique .....	7
<b>Figure 2 :</b> Ose et osamine des macrolides à 14 et 15 sommets.....	8
<b>Figure 3 :</b> Structure chimique de l'Erythromycine A .....	8
<b>Figure 4 :</b> Classification des macrolides utilisés en thérapeutique humaine .....	12
<b>Figure 5:</b> Produit de dégradation de l'Erythromycine en milieu acide.....	14
<b>Figure 6:</b> Eléments fonctionnels indispensables au maintien de l'activité antibactérienne.....	45
<b>Figure 7 :</b> Sites d'inactivation de l'Erythromycine: sites de pharmacomodulations .....	47
<b>Figure 8 :</b> Structure chimique de l'Erythromycine A, de l'Erythromycine B et de l'Oléandomycine .....	48
<b>Figure 9:</b> sels de l'Erythromycine .....	48
<b>Figure 10:</b> 2'-esters de l'Erythromycine .....	48
<b>Figure 11:</b> <i>O</i> -alkylation de l'hydroxyle de la fonction oxime.....	51
<b>Figure 12 :</b> Structure chimique de la Roxithromycine.....	51
<b>Figure 13:</b> Réduction de l'oxime en amine conduisant à l'Erythromycylamine.....	52
<b>Figure 14:</b> Structure chimique de la Dirithromycine .....	52
<b>Figure 15:</b> Réarrangement de Beckman .....	53
<b>Figure 16:</b> Structure chimique de l'Azithromycine .....	53
<b>Figure17:</b> <i>O</i> -alkylation en C6.....	54
<b>Figure18:</b> Structure chimique de la Clarithromycine.....	55
<b>Figure19:</b> $\beta$ Halogénéation en position 8.....	55
<b>Figure 20:</b> Structure chimique de Flurithromycine.....	56
<b>Figure 21 :</b> Pharmacomodulations globales autour de l'Erythromycine A.....	57
<b>Figure 22:</b> structure générale des kétolides .....	59
<b>Figure 23:</b> Structure chimique de la Picromycine et de la Narbomycine .....	60

<b>Figure 24 :</b> Modulation du L-cladinose.....	62
<b>Figure 25:</b> 6-O-méthylation.....	62
<b>Figure 26 :</b> Création d'un carbamate cyclique en C11-C12 .....	63
<b>Figure 27:</b> hydrolyse du L-cladinose en position 3.....	65
<b>Figure 28:</b> Acétylation de l'hydroxyle en position 2' de la désosamine .....	65
<b>Figure 29:</b> Oxydation de l'hydroxyle en position 3 en cétone.....	65
<b>Figure 30:</b> Synthèse du carbamate cyclique en C11-C1265 .....	66
<b>Figure 31:</b> Remplacement du L-cladinose par une fonction cétone en C3 .....	71
<b>Figure 32:</b> Protection de l'hydroxyle en C6 par une <i>O</i> -alkylation.....	72
<b>Figure 33:</b> Création d'un cycle oxazolidinone .....	72
<b>Figure 34:</b> <i>N</i> -alkylation de l'oxazolidinone .....	73
<b>Figure 35:</b> Halogénéation en alpha de la position 2 par un atome de fluor .....	74
<b>Figure 36:</b> Introduction d'un groupement hydroxyle à la position 4' du 5-O-désosamine .....	75
<b>Figure 37:</b> Introduction de la fonction oxime en position 9.....	76
<b>Figure 38:</b> Relations structure-activité en série des Kétolides.....	77
<b>Figure 39:</b> Structure chimique de A-66321 et de RU-57708 .....	79
<b>Figure 40:</b> Structure chimique de la Télithromycine (HMR-3647).....	80
<b>Figure 41:</b> Structure chimique de HMR-3004.....	81
<b>Figure 42 :</b> Structure chimique de HMR-3562 et de HMR-3787 .....	82
<b>Figure 43:</b> Structure chimique de la solithromycine (CEM-101) .....	83
<b>Figure 44:</b> Structure chimique de CP-654743 et de CP-605006.....	86
<b>Figure 45:</b> Structure chimique de la Céthromycine (ABT-773) .....	88
<b>Figure 46:</b> Structure chimique de la Modithromycine (EDP-420) .....	90
<b>Figure 47:</b> Structure chimique de TE-802, TE-935, TE-943 et TE-806 .....	92
<b>Figure 48:</b> Structure chimique des kétolides à 15 sommets.....	93
<b>Figure 48:</b> Structure chimique des kétolides à 15 sommets.....	113



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Grille de lecture critique d'un article de recherche qualitative.....	39
<b>Tableau II :</b> Spectre antibactérien de la Télithromycine .....	97
<b>Tableau III :</b> Effets indésirables de la Télithromycine.....	108

## LISTE DES ABREVIATIONS

**AFECT:** Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique  
**ALAT:** Alanine amino-transférase  
**AMM :** Autorisation de Mise sur le Marché  
**ANSM:** Agence Nationale Française de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé  
**ARN:** Acide Ribonucléique  
**ARNr:** Acide Ribonucléique ribosomal  
**ASAT:** Aspartate amino-transférase  
**BPCO:** Bronchopneumopathies chroniques obstructives  
**CCM :** Chromatographie sur Couche Mince  
**CLHP:** Chromatographie Liquide Haute Performance  
**CPL:** Chromatographie en Phase Liquide  
**CYP3A4:** Iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450  
**CYP450:** Cytochrome P450  
**Erm :** Erythromycine Ribosome Méthylase  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**HAS:** Haute autorité de santé  
**IFN  $\gamma$ :** Interféron gamma  
**IL:** Interleukine  
**LogP:** Logarithme de P  
**MLS<sub>B</sub>:** Macrolides Lincosamines Streptogramines du groupe B  
**ORL:** Oto-rhino-laryngologique  
**PAL:** Phosphatases alcalines  
**RCP :** Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RMN:** Résonance Magnétique Nucléaire  
**SARM:** *Staphylococcus aureus* résistant à la Mécicilline  
**TNF $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor alpha  
**UFR:** Unité de Formation et de Recherche  
**VIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine

# **INTRODUCTION**

L'arsenal anti-infectieux de la fin des années 40, dominé par l'introduction de la pénicilline G, a permis de traiter les infections dues à des bactéries cocci Gram positif en particulier le Staphylocoque [1, 2, 3]. Cependant, dès le début des années 50, les premiers échecs thérapeutiques sont rapportés, à savoir la résistance de *Staphylococcus aureus* à la pénicilline par la production de pénicillinase [1, 2, 4] et le taux élevé de résistance à la pénicilline de *Streptococcus pneumoniae*, parmi les germes responsables d'infections respiratoires [5, 6]. Dès lors, la recherche d'autres médicaments s'est avérée nécessaire. Ainsi, débute l'époque de l'euphorie de l'analyse des produits de fermentation de microorganismes, à la recherche de façon systématique de produits possédant une activité antistaphylococcique [7, 8].

C'est alors que l'Erythromycine a été isolé à partir de la fermentation d'une espèce bactérienne, à savoir, *Streptomyces erythreus* en 1952 [1, 2, 9]. Cette molécule s'est avérée active sur les souches de *Staphylococcus aureus* productrices de pénicillinase, faisant très rapidement d'elle une alternative pour le traitement des infections pénicillino-résistantes. L'Erythromycine fut ainsi introduite en thérapeutique anti-infectieuse comme premier macrolide. Pendant cette période plusieurs autres macrolides ont été découverts à partir de produits de fermentation de microorganismes. Il s'agit entre autre de l'Oléandomycine, la Spiramycine, la Josamycine et la Midecamycine [1, 7].

Dès son avènement, l'Erythromycine le chef de file de ces macrolides, a très vite présenté des inconvénients d'utilisation notamment son instabilité en milieu acide responsable de troubles gastro-intestinaux, sa faible biodisponibilité par voie orale, nécessitant des administrations répétées quotidiennes, son amertume prononcée rendant difficile les formulations pédiatriques [1, 2, 3, 8]. Ces différents inconvénients ont été à l'origine d'un déclin de l'utilisation de l'Erythromycine [1]. Cependant, la survenue de l'épidémie de la légionellose en 1980 a montré une meilleure efficacité de l'Erythromycine sur le germe responsable de l'infection par

rapport aux bêtalactamines. Ce fait a entraîné un regain d'intérêt pour l'Erythromycine et donc conduit à des études de pharmacomodulations autour de la molécule de l'Erythromycine A, en vue de palier à ses inconvénients d'utilisations. Ces études ont abouti en 1990, à la mise au point des macrolides d'hémisynthèse en l'occurrence la Roxithromycine, la Clarithromycine, la Dirithromycine, l'Azithromycine et la Flurithromycine. Ces derniers ont présenté une meilleure stabilité en milieu acide et partant, une meilleure biodisponibilité par voie orale voire un élargissement du spectre [1, 8].

Les macrolides ont longtemps été utilisés pour traiter les infections bactériennes dues à des bactéries à Gram positif y compris les souches résistantes à la pénicilline. Leur intérêt réside dans le fait qu'ils sont utilisables en ambulatoire ainsi que chez certaines populations particulières notamment, les enfants et les femmes enceintes [8]. Cependant, la résistance aux macrolides est également devenue de plus en plus émergente et les études ont montré que les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline sont plus susceptibles d'être résistantes aux macrolides. Par ailleurs, la résistance des principaux agents pathogènes des voies respiratoires aux macrolides, a connue aussi un développement rapide et a rendu difficile la gestion efficace des infections des voies respiratoires [1, 2, 10,11]. Ceci a entraîné un grand besoin médical pour de nouveaux macrolides qui soient actifs sur les souches tant sensibles que résistantes aux antibiotiques existants. Ainsi, une nouvelle génération de macrolides a été récemment introduite en thérapeutique anti-infectieuse, à savoir les kétolides. Il s'agit d'autres dérivés hémisynthétiques de l'Erythromycine ayant pour caractéristique commune, la fonction cétone ou « ketone » en position 3 à l'origine de leur nom [1, 2, 12, 13].

Dès lors l'objectif général assigné à ce travail est de retracer l'évolution pharmacochimique de l'Erythromycine aux kétolides. Quant aux objectifs spécifiques, il s'agit de :

- ✓ Présenter au plan structural, les éléments responsables des activités et des limites d'utilisation de l'Erythromycine,
- ✓ Etablir à partir de l'Erythromycine, les pharmacomodulations ayant conduit à ses dérivés d'hémisynthèse y compris les kétolides et leurs dérivés futurs
- ✓ Résumer les caractéristiques pharmaceutiques de la Télithromycine, chef de file des kétolides.

Le présent travail se décline en trois sections :

- ✓ La première section est un rappel sur les macrolides, leurs dérivés et composés apparentés,
- ✓ La seconde section est en rapport avec la méthodologie de l'étude,
  - La dernière section abordera les aspects pharmacochimiques de l'Erythromycine aux kétolides.

Notre travail s'achèvera par une conclusion ainsi que les perspectives qui en découlent.

**SECTION DE RAPPELS : MACROLIDES,  
DERIVES ET COMPOSES APPARENTES**

## I. DEFINITION - STRUCTURE

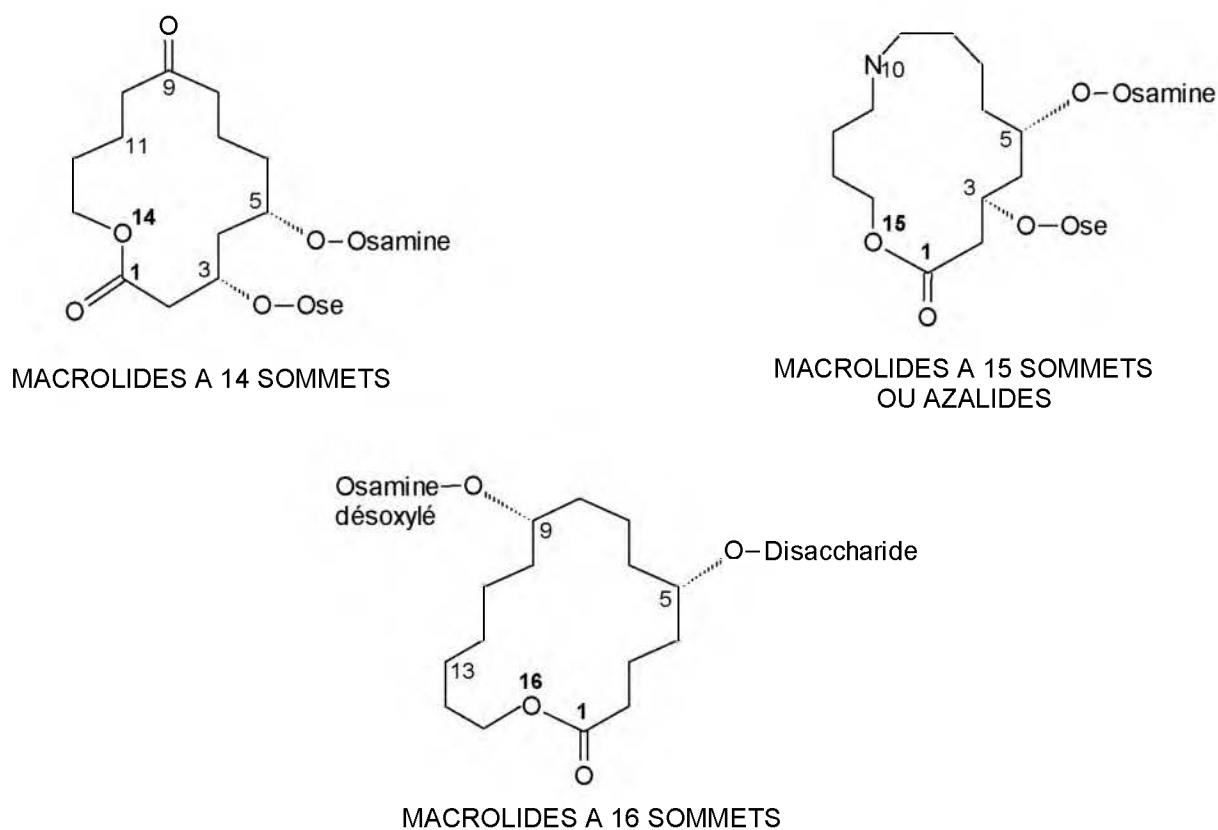
### I-1. Définition

Les macrolides constituent une famille d'antibiotiques relativement homogène d'origine naturelle ou hémisynthétique, obtenus par fermentation des bactéries du genre *Streptomyces*. La molécule de référence est l'Erythromycine extraite de *Streptomyces erythreus*, récemment reclassé sous le nom de *Saccharopolyspora erythraea*. Ce sont des antibiotiques à effet bactériostatique ou bactéricide selon leur concentration et la sensibilité des germes. Ils déploient leur pouvoir antibactérien en se fixant de façon réversible à la sous unité 50S des ribosomes bactériens, ce qui conduit à l'inhibition de la synthèse des protéines ARN-dépendantes [1-3, 7, 8].

### I-2. Structures chimiques générales

Les macrolides sont des antibiotiques de nature hétérosidique qui possèdent dans leurs molécules respectives une structure chimique de base composée de deux parties : une partie non sucrée et une autre sucrée :

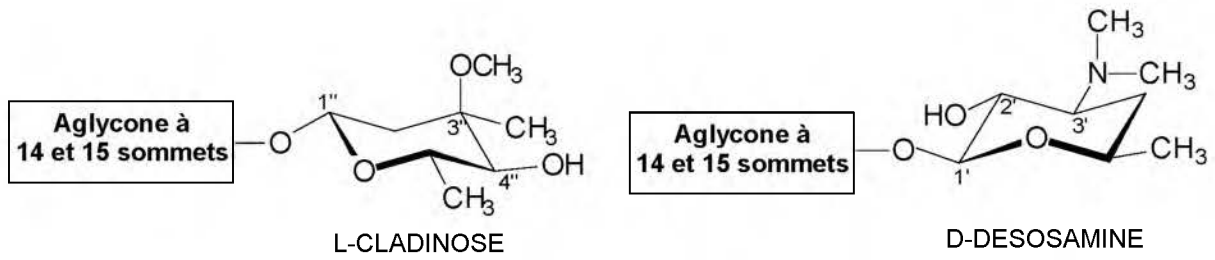
- La partie non sucrée encore appelée génine ou aglycone correspond à un macrocycle à 14, 15 et 16 sommets fermé par une fonction lactone (macrocycle lactonique), sur lequel sont fixés un ou plusieurs sucres via des liaisons osidiques ainsi que des groupements fonctionnels oxygénés, azotés ou carbonylés (**Figure 1**).



**Figure 1** : Structures chimiques de base des macrolides : génines ou aglycones ou macrocycles lactonique

- La partie sucrée est constituée de sucres neutres (L-cladinose) et de sucres aminés (desosamines), fixés respectivement sur les hydroxyles en C3 et C5 des aglycones à 14 et 15 sommets. Dans le cas des macrolides à 16 sommets, le sucre neutre n'est pas directement rattaché à l'aglycone mais il est lié à l'osamine formant un disaccharide fixé sur l'hydroxyle en C5. Les sucres neutre et aminé portent alors respectivement le nom de mycarose et de mycaminose. De plus, chez les macrolides à 16 sommets, la fonction cétone en C9 est remplacée par un groupement hydroxyle qui, dans la structure de la spiramycine porte un osamine déshydroxylé [1-3, 7, 8]. (**Figure 2**).

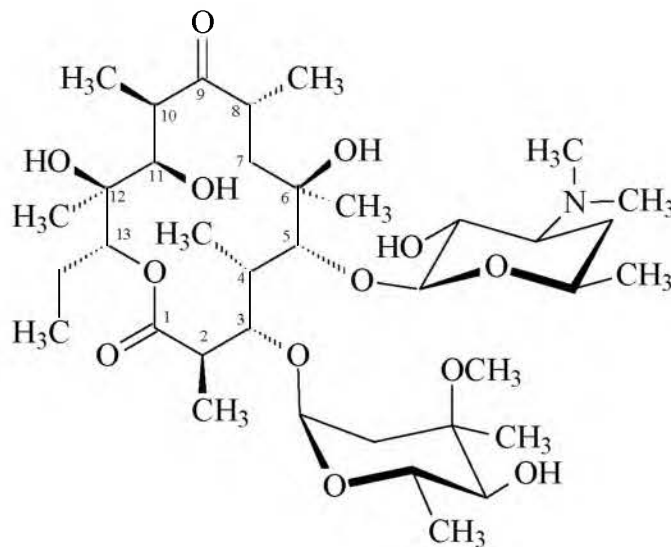




**Figure 2** : Ose et osamine des macrolides à 14 et 15 sommets

L'association des ces deux parties via des liaisons osidiques conduit à un squelette structural global de type hétérosidique (**Figure 1**).

Le chef de file de ces macrolides est l'Erythromycine A (**Figure 3**).



**Figure 3** : Structure chimique de l'Erythromycine A

## II. CLASSIFICATION ET PRODUITS UTILISES EN THARAPEUTIQUE HUMAINE

Plusieurs classifications des macrolides ont été proposées dans la littérature [1-3, 7, 8], cependant la plus complète est celle qui tient compte à la fois de la présence ou non du noyau macrocyclique lactonique, du nombre de chaînons dudit noyau et enfin, de l'origine naturelle ou hémi synthétique des macrolides. Ainsi les macrolides seront classés en 3 grands groupes : les macrolides vrais, les néomacrolides et les composés apparentés aux macrolides vrais (**Figure 4**).

### II.1. Groupe des macrolides dits « macrolides vrais »

Il s'agit de macrolides d'origine naturelle possédant effectivement un macrocycle lactonique, quelque soit le nombre à 14 ou 16 sommets. Ainsi parmi les macrolides vrais à 14 chaînons, l'on distingue l'Erythromycine et l'Oléandomycine tandis que chez les 16 chaînons, trois représentants sont actuellement utilisés en thérapeutique : Josamycine, Spiramycine, et Midécamycine. Pour ce qui est de leur origine : l'Erythromycine obtenue par extraction à partir de la fermentation de *Streptomyces erythreus* et reclassé actuellement sous le nom de *Saccharopolyspora erythraea*, constitue le chef de file des macrolides vrais. Il s'agit d'un mélange de plusieurs substances voisines (A, B, C, D et F) dont le dérivé A, largement majoritaire, constitue le produit le plus utilisé en thérapeutique. Quant à l'Oléandomycine, elle est issue de la fermentation de *Streptomyces antibioticus*. La Josamycine, chef de file de ces macrolides à 16 sommets est extraite de *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus*. La Midécamycine pour sa part, est isolée de la fermentation de *Streptomyces micarofaciens*. L'obtention de la Spiramycine sous forme de mélange de trois substances très voisines (Spiramycine I (63 %), Spiramycine II (24 %) et Spiramycine III (13 %)), a lieu à partir de *Streptomyces ambofaciens*.

Il est à noter que les macrolides vrais ont également conduit à la mise au point de dérivés hémi synthétiques tant à 16 sommets (Miocamycine et Rokitamycine) qu'à 14 ou 15 sommets (Néomacrolides).

## **II.2. Groupe des Néomacrolides**

Ce sont des macrolides d'hémi synthèse dérivant de trois types de modification chimique rationnelle et dirigée à partir de l'Erythromycine A. Les néomacrolides se repartissent ainsi en trois sous-groupes :

- Le sous-groupe des dérivés issus de la modification des substituants de l'aglycone de l'Erythromycine A. Ce sous-groupe comporte le plus grand nombre de dérivés d'hémi synthèse utilisés en infectiologie humaine : Clarithromycine, Roxithromycine, Dirithromycine et Flurithromycine.
- Le sous-groupe des dérivés issus de l'élargissement de l'aglycone de l'Erythromycine A en macrolide à 15 sommets par introduction d'un atome d'azote. Il s'agit des « Azalides » dont un seul représentant, l'Azithromycine, est actuellement utilisé en thérapeutique.
- le sous-groupe des Kétolides ou dérivés C3 cétoniques de l'Erythromycine A. Ils sont obtenus par suite du remplaceant de la L-Cladinose de l'Erythromycine A, par un groupement fonctionnel cétone ou « ketone ». Actuellement quatre représentants dont deux (Télithromycine et Céthromycine), sont utilisés en thérapeutique. Les deux derniers que sont la Solithromycine, la seule Fluorokétolide, et la Modithromycine sont en développement de phases cliniques III et II respectivement.

### II.3. Groupe des composés apparentés aux macrolides vrais

Il s'agit des Lincosamides et des Synergistines ou Streptogramines, d'origine naturelle ou hémi synthétique. Malgré l'absence d'un macrocycle lactonique dans les structures chimiques respectives des composés de ce groupe, ils sont considérés comme des « macrolides apparentés aux macrolides vrais » du fait qu'ils partagent avec ces derniers, les mêmes propriétés pharmacothérapeutiques et le même mécanisme d'action sur les ribosomes bactériens.

Les Lincosamides renferment deux composés utilisés en thérapeutique : la Lincomycine, extraite de *Streptomyces lincolnensis var lincolnensis* et la Clindamycine obtenue par modulation chimique de la Lincomycine.

Les Streptogramines ou Synergistines sont isolés pour leur part, de différentes espèces de *Streptomyces*. Ils sont constitués d'un mélange de deux types de composés d'origine naturelle : les Streptogramines A et les Streptogramines B.

Les Streptogramines sont à leur tour représentés par deux molécules naturelles : le mélange de Pristinamycine I et II et la Virginiamycine. Les Pristinamycines sont extrait de *Streptomyces pristinae spiralis* tandis que les Virginiamycines proviennent de *Streptomyces virginiae*.

Il existe cependant des dérivés hémi synthétiques des Pristinamycines qui sont utilisés en infectiologie en association synergique : Quinupristine (dérivé de la Pristinamycine I) et Dalfopristine (dérivé de la Pristinamycine II).

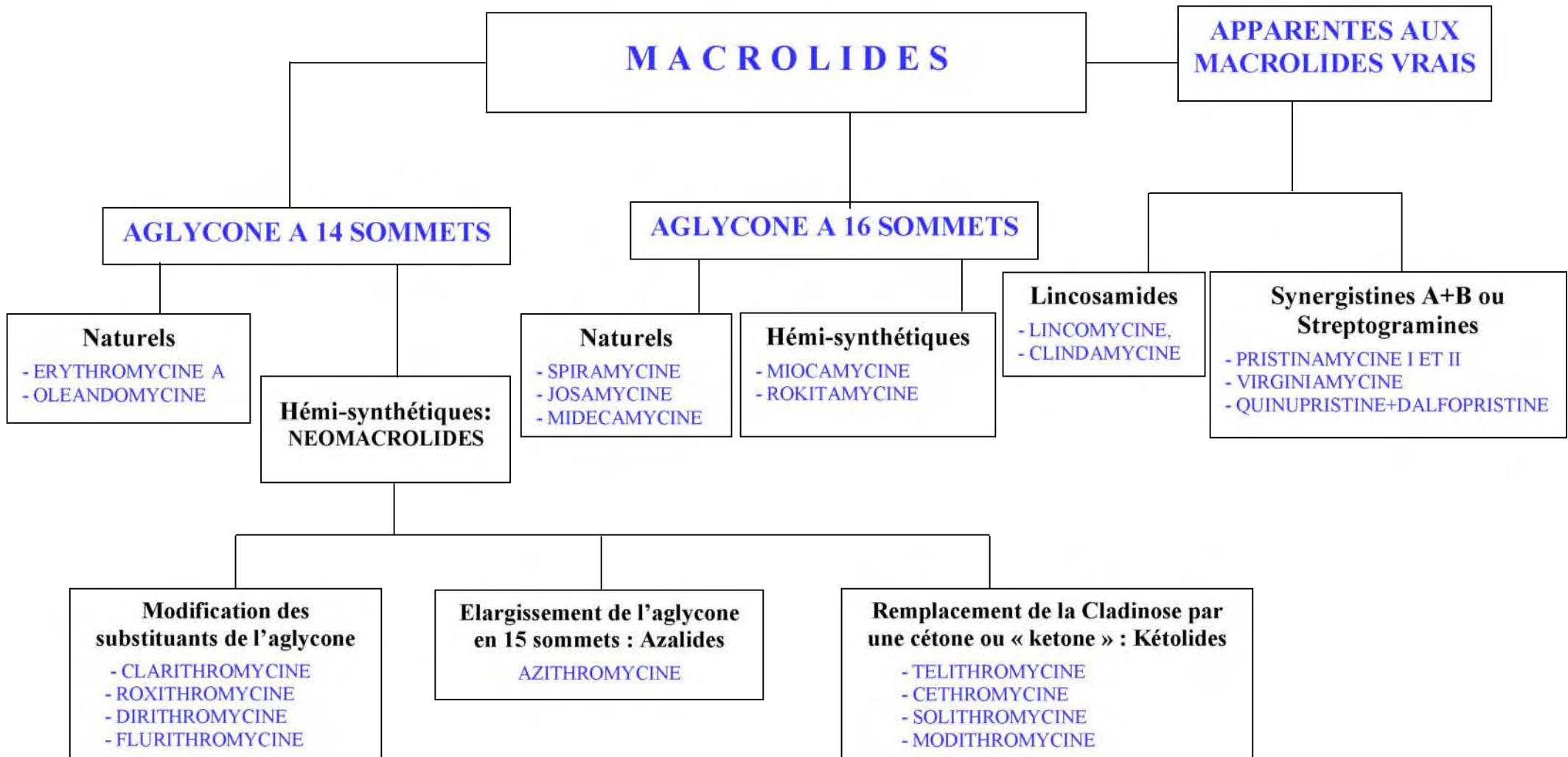
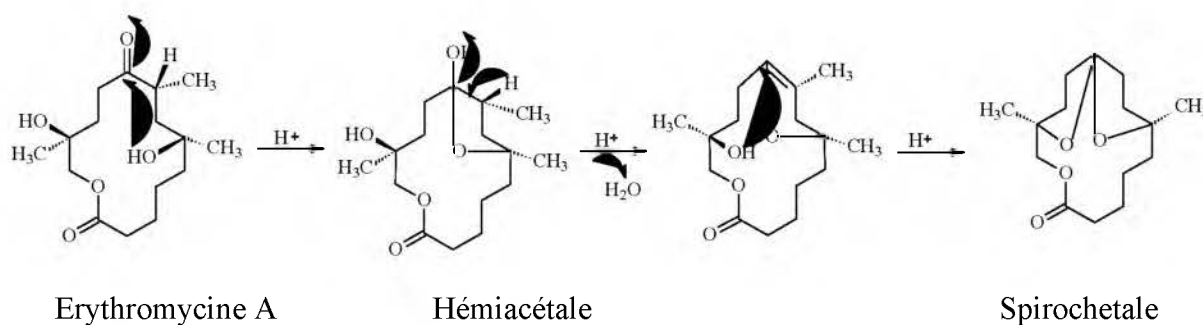


Figure 4 : Classification des macrolides utilisés en thérapeutique humaine

### **III. ASPECTS PHYSICO-CHIMIQUES DES MACROLIDES A 14 ET 15 SOMMETS**

#### **III.1. Caractéristiques physico-chimiques**

Les macrolides se présentent sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, à amertume prononcée [2, 14], ce qui rend difficile les formulations pédiatriques [1, 3, 15]. En raison de la fraction diméthylamine du sucre aminé (desosamine), l'érythromycine et ses dérivés possèdent un caractère basique faible. En effet, leur pKa est compris entre 8,8 (Erythromycine) et 9,5 (Azithromycine) [1, 2, 7, 14]. De plus ce sont des hétérosides lipophiles qui, à l'état de base, sont très peu solubles dans l'eau mais solubles dans la plupart des solvants organiques usuels notamment l'éthanol, le chlorure de méthylène et l'acétone [2, 7, 14]. Par contre, leurs sels sont hydrosolubles et entraînent une intolérance au point d'injection [7]. L'Erythromycine par exemple, est relativement stable dans les bases aqueuses mais se dégrade en milieu acide d'une part, par hydrolyse du sucre neutre (L-cladinose) et d'autre part par formation d'un dérivé hémiacétale interne entre le groupe hydroxyle en C<sub>6</sub> et la fonction carbonyle en C<sub>9</sub> (**Figure 5**) [1, 2, 3]. La formation de ce produit de dégradation dans le suc gastrique lors de l'administration orale de l'Erythromycine serait à l'origine de son intolérance gastro-intestinale et de sa faible biodisponibilité orale [1-3, 9]. Ce dérivé hémiacétale va par la suite subir une déshydratation en milieu acide, donnant lieu à un second produit de dégradation, à savoir le dérivé spirochétale [1, 2, 7, 12].



**Figure 5:** Produit de dégradation de l'Erythromycine en milieu acide

Ce clivage n'est pas observé avec le sucre aminé car le fragment diméthylamine de ce dernier est protonée en premier et la seconde protonation de la liaison glycosidique est difficile [2]. Les dérivés de l'Erythromycine sont quant à eux, très stables en milieu acide et à température ordinaire (37°C) [1, 7]. La liaison lactone robuste est capable de résister à de nombreuses conditions de synthèse, notamment aux réactions nucléophiles en raison de l'encombrement stérique autour du groupe carbonyle en C<sub>1</sub>. Des études de structure aux rayons X ainsi que de résonance magnétique nucléaire (RMN) de l'Erythromycine indiquent que la plupart des groupes polaires sont sur une face de la molécule tandis que l'autre face est constituée de groupes aliphatiques, ce qui jouerait un rôle important lors de la liaison de l'Erythromycine au ribosome bactérien et sa pénétration dans les cellules bactériennes [2].

## III.2. Contrôle

### III.2.1. Identification

L'identification des macrolides peut se faire par des réactions colorées non spécifiques permettant une diagnose rapide. Par exemple, lorsqu'on dissout environ 10 mg d'éthylsuccinate d'Erythromycine dans 5 ml d'acide chlorhydrique, il se développe une coloration jaune au bout de 10 minutes à 20

minuites. Cependant, la meilleure méthode d'identification est celle retenue par la pharmacopée Européenne à savoir, la spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge et le spectre obtenu est comparé au spectre obtenu avec une substance de référence (Erythromycine). Si les spectres obtenus présentent des différences, il faut enregistrer de nouveaux spectres en utilisant des solutions dans le chlorure de méthylène. Les composés sont examinés sous forme de pastilles. A défaut, On utilise également la chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie liquide haute performance (CLHP). Dans la CLHP, les chromatogrammes obtenus au cours du dosage sont examinés, et le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à son temps de rétention et ses dimensions, au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Pour la CCM, les chromatogrammes obtenus au cours de l'essai des substances apparentées sont examinés, et la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position et sa coloration, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin [7, 14].

### **III.2.2. Essais de pureté**

Les principaux essais de pureté réalisés sur les macrolides sont : la vérification de l'aspect de la solution, la détermination du pouvoir rotatoire spécifique, la détermination du pH, la recherche de substances apparentées, la détermination de la teneur en eau, la recherche de cendres sulfuriques.

**Aspect de la solution** : selon sa nature, le composé à examiner est dissout dans de l'éthanol ou du méthanol et la solution obtenue doit être limpide et incolore.



**Pouvoir rotatoire spécifique** : après dissolution du composé dans de l'acétone, le pouvoir rotatoire spécifique est calculé par rapport à la substance anhydre, et sa valeur diffère selon le composé (-70 à -82 pour l'éthylsuccinate d'Erythromycine et -93 à -96 pour la Roxithromycine).

**Détermination du pH** : après une mise en suspension du composé dans de l'eau exempte de dioxyde de carbone, le pH du liquide surnageant limpide est mesuré. Il convient de rappeler que les macrolides sont des substances basiques dont le pH varie entre 8,8 et 9,5.

**Substances apparentées** : selon la nature du composé, la méthode utilisée est soit la chromatographie en phase liquide (CPL) soit la CCM. Pour cette dernière, on utilise une plaque recouverte de gel de silice avec comme solvant de la phase mobile l'acétone. La CPL peut être réalisée en utilisant comme phase mobile A, un mélange d'eau, d'une solution de dihydrogénophosphate d'ammonium et d'acétonitrile, aux volumes respectifs de 510 ml, 200 ml, et 315 ml. Comme phase mobile B, on utilise un mélange de 300 volumes d'eau et de 700 volumes d'acétonitrile. Ainsi, les temps de rétention diffèrent selon qu'on est en présence d'une impureté ou la substance mère. Par exemple, le temps de rétention de la *N*-déméthylroxithromycine (impureté de la Roxithromycine) est de 15 min à 17 min contre 20 min à 22 min pour la Roxithromycine.

**Teneur en eau** : elle est déterminée par semi-microdosage sur une quantité déterminée du composé et est inférieure à 3% pour l'éthylsuccinate d'Erythromycine A, et la Roxithromycine, et inférieure à 1% pour la Dirithromycine.

**Cendres sulfuriques** : le taux de cendres sulfuriques est inférieur à 0,1% pour la Roxithromycine et la Dirithromycine, et est inférieur à 0,3% pour l'éthylsuccinate d'Erythromycine [14].

### **III.2.3. Dosage**

La méthode préconisée par la pharmacopée Européenne pour le dosage des macrolides est la chromatographie en phase liquide (CPL) [14]. Elle peut être réalisée en utilisant :

- Une colonne d'acier inoxydable d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie.
- Comme phase mobile, à un débit de 1,5 ml /min, un mélange d'eau, d'une solution de dihydrogénophosphate d'ammonium et d'acétonitrile.
- Comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 205 nm [14].

### **III.2.4. Conservation**

Les macrolides doivent être conservés dans un récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 30 °C [14].

## **IV. ELEMENTS DE PHARMACOLOGIE**

### **IV.1. Mécanisme d'action**

Les macrolides doivent leur activité antibiotique à leur liaison à la sous-unité 50S du ribosome bactérien et plus précisément au niveau du complexe 23S du rRNA en établissant des contacts limités mais précis entre une zone du domaine

II 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 [16-19].

#### **IV.2. Spectre d'activité antibactérienne**

Le spectre antibactérien des macrolides comprend essentiellement, les bactéries à Gram positif, y compris celles à développement intracellulaire ainsi que les anaérobies. Les différentes espèces peuvent être classées en : espèces habituellement sensibles, espèces modérément sensibles, espèces inconstamment sensibles, espèces résistantes [1, 2, 3, 8, 9, 12].

##### ***Espèces habituellement sensibles***

On distingue les espèces suivantes :

- Les cocci à Gram positif : les streptocoques (*Streptococcus pneumoniae* et les entérocoques qui sont inconstamment sensibles) et les staphylocoques méticillino-sensibles,
- Autres bactéries responsables d'infections particulières : *Bordetella pertussis* (agent de la coqueluche), *Corynebacterium diphtheriae* (agent de la diphtérie), *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydiae* (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*), *Mycoplasma* (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*), *Treponema pallidum* (agent de la syphilis), les bactéries anaérobies strictes (sauf *Clostridium perfringens*).

### ***Espèces modérément sensibles***

Parmi ces espèces on retrouve: *Haemophilus influenzae* et *parainfluenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium avium* (surtout la Clarithromycine).

### ***Espèces inconstamment sensibles***

On distingue: *Streptococcus pneumoniae*, les entérocoques, *Clostridium perfringens*.

### ***Espèces résistantes***

On y retrouve les staphylocoques méticillino-résistants et la plupart des bactéries à Gram négatif du fait de l'imperméabilité de leur paroi bactérienne.

## **IV.3. Mécanismes de résistance aux macrolides**

Il existe deux types de mécanisme de résistance aux macrolides, à savoir la résistance naturelle ou intrinsèque et la résistance acquise. La résistance naturelle est observée en général chez les germes Gram négatif. En effet, ces derniers ont une membrane cellulaire externe qui est imperméable aux composés hydrophobes comme les macrolides [8]. Toutefois, les ribosomes de ces germes demeurent sensibles aux macrolides [7]. Quant à la résistance acquise, elle a lieu selon trois mécanismes : la modification de la cible, l'inactivation de l'antibiotique et la résistance par efflux de l'antibiotique [2, 20, 21].

### **IV.3.1. Modification de la cible.**

Elle est due à une méthylation de l'adénine (A2058 et A2059) au niveau de l'ARN 23S de la sous-unité ribosomale 50S. La production de l'enzyme

responsable de cette méthylation (méthylase) se fait sous le contrôle des gènes *erm* (érythromycine ribosome méthylation). Cette méthylation confère une résistance croisée vis-à-vis non seulement des macrolides vrais mais aussi des apparentés aux macrolides vrais, agissant en se liant en partie à ce même site, à savoir les lincosamides (Clindamycine et Lincomycine) et la streptogramine B, d'où le nom de résistance MLS<sub>B</sub>. La résistance est transmise par des plasmides.

Il existe quatre classes de gènes *erm* majoritairement représentés chez les micro-organismes pathogènes à savoir : *erm(A)*, *erm(B)*, *erm(C)* et *erm(F)*. Les gènes *erm A* et *erm C* sont essentiellement retrouvés chez les staphylococoques, les gènes *erm B* chez les streptocoques et enfin les gènes *erm F* chez les *Bactéroïdes sp.* et autres bactéries anaérobies. Une classe de gènes *erm* (*erm TR*) a été récemment décrite chez *Streptococcus pyogenes* [22]. La résistance par modification de la cible s'exprime selon deux phénotypes différents:

- le phénotype constitutif qui s'exprime de façon permanente, rendant la bactérie d'emblée insensible aux macrolides, lincosamides et streptogramines ;
- le phénotype inductible qui requiert la présence de l'antibiotique pour s'exprimer.

#### **IV-3-2. Inactivation de l'antibiotique.**

Il s'agit d'un mécanisme assez rare (décrit chez les entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa* et exceptionnellement chez *Staphylococcus aureus*), qui implique la production d'enzymes (phosphotransférases) modifiant les macrolides au point de réduire fortement leur affinité pour le ribosome. Ce type de résistance est également transmis par les plasmides. L'hydrolyse de l'aglycone par des enzymes de type estérase a été décrite chez *Escherichia coli*.

### **IV-3-3. Résistance par efflux de l'antibiotique.**

C'est le mécanisme de résistance le plus fréquent chez *Streptococcus pyogenes* en Belgique, mais il est également présent chez *Streptococcus pneumoniae* (fréquemment aux USA et au Canada, rarement en Belgique). Ce mécanisme confère la résistance aux macrolides à 14 et 15 sommets et repose sur l'acquisition de gènes *mef*(A) porté par un transposon et *msr*(A) plasmidiques.

## **IV-4. Pharmacocinétique**

### **IV-4-1. Absorption**

Après administration par voie orale des macrolides, l'absorption et la biodisponibilité sont variables selon les molécules, ce qui explique en partie la différence de posologie unitaire et le rythme d'administration de ces différents médicaments. L'absorption de l'Erythromycine base est incomplète et entravée par la prise simultanée d'aliments. Cependant, la préparation d'esters et le développement de nouvelles molécules ont permis d'améliorer la stabilité et la biodisponibilité par voie orale. Cette biodisponibilité est comprise entre 10% et 55%, à l'exception de la Roxithromycine dont la biodisponibilité orale est de l'ordre de 72% à 80%. En plus, les macrolides possèdent un effet post antibiotique (persistance d'une activité inhibitrice alors que la concentration d'antibiotique est inférieure à la concentration minimale inhibitrice) important [23, 24], responsable de la prolongation de la durée de l'effet pour les macrolides à temps de demie vie plasmatique court. *In vitro*, la durée de cet effet est de 2,5 heures à 4 heures selon la concentration de l'antibiotique et l'espèce bactérienne en cause. Après absorption, les macrolides subissent une dégradation partielle suite à un effet de premier passage hépatique [23, 25].

#### **IV-4-2. Distribution**

Dans la circulation sanguine, les macrolides se lient principalement aux  $\alpha$ 1-glycoprotéines avec un taux de fixation variant de 15% à plus de 90%.

Leur spécificité réside en leur excellente diffusion tissulaire, avec une concentration importante dans certains tissus notamment, le parenchyme pulmonaire, la muqueuse bronchique, les amygdales, les gencives, la peau et le sinus, en rapport avec leurs indications. On retrouve dans le foie, les reins, la rate et les poumons, des concentrations trois fois plus élevées qu'au niveau sérique. Ils possèdent également une bonne pénétration osseuse, prostatique et séreuse (le liquide pleural, ascite). Les molécules d'hémisynthèse ont une concentration cellulaire préférentielle, ce qui permet de les utiliser dans le traitement des infections dues à des bactéries à développement intracellulaire (légionelles, chlamydias mycobactéries), ainsi que dans l'inflammation.

Les macrolides ne traversent pas la barrière hémato-méningée mais passent à travers le placenta (à l'exception de l'Erythromycine qui peut être utilisée chez la femme enceinte) et diffusent dans le lait maternel [23, 25].

#### **IV-4-3. Métabolisation et excrétion**

Les macrolides sont métabolisés au niveau du foie donnant des métabolites bactériologiquement inactifs à l'exception de la Clarithromycine dont le métabolite principal, la 14-hydroxycarithromycine est active. L'excrétion se fait essentiellement par voie hépatobiliaire (nécessité d'une surveillance chez les patients insuffisants hépatiques), sauf pour la Clarithromycine dont environ 30% de la dose administrée est éliminée par voie urinaire. Le temps de demi-vie d'élimination varie de 2 heures à 50 heures [23, 25].

## **V. ASPECTS THERAPEUTIQUES**

### **V-1. Indications thérapeutiques**

Les macrolides font l'objet d'indications classiques et spécifiques.

#### **V-1-1. Indications classiques**

En général, les macrolides sont indiqués dans le traitement des infections de gravité légère à modérée à germes sensibles, en particulier si ceux-ci ont un développement intracellulaire, notamment dans leurs manifestations oto-rhino-laryngologique (ORL), respiratoires, cutanées et génitales.

Ces infections peuvent être classées en : infections des voies aériennes supérieures, infections des voies aériennes inférieures, infections sexuellement transmissibles, infections dermatologiques bénignes [26, 27].

##### **✓ Infections des voies aériennes supérieures**

Les macrolides constituent un traitement de deuxième intention, en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines (traitement de référence) des :

- Angines bactériennes (streptococciques),
- Pharyngites et sinusites bactériennes aiguës,
- Amygdalites et otites moyennes aiguës.

##### **✓ Infections des voies aériennes inférieures**

Les macrolides constituent un traitement de choix des :

- Surinfections des bronchites aiguës,
- Exacerbations des bronchites chroniques,
- Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée,



- Pneumopathies atypiques (dus à *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci* et *Chlamydia pneumoniae*).

✓ **Infections sexuellement transmissibles**

Les macrolides constituent une alternative :

- Aux tétracyclines pour le traitement des infections uro-génitales (urétrites, prostatites) ou rectales en cas d'allergie ou chez la femme enceinte. Il est possible d'instaurer un traitement minute des urétrites par l'Azithromycine, ce qui pourrait favoriser l'observance du traitement,
- A la Pénicilline pour le traitement de la syphilis en cas d'allergie à cette dernière.

La donovanose est une pathologie bactérienne, potentiellement sexuellement transmissible, à focalisation génitale prédominante qui est responsable d'ulcérations végétantes caractéristiques d'évolution chronique et extensive dont le germe responsable est *Calymmatobacterium granulomatis*. Des études ont montré que l'Azithromycine administrée à 1 g le premier jour puis 500 mg/j pendant 6 jours a été efficace dans le traitement de cette infection et constitue ainsi le traitement de première intention [3, 28].

✓ **Infections dermatologiques bénignes**

Les macrolides sont utilisés dans le traitement:

- Des infections de la peau et des tissus mous, notamment les furonculoses et l'impétigo,
- De l'acné tant par voie locale que générale (surtout l'Erythromycine).

### V-1-2. Indications particulières (spécifiques)

Les macrolides sont utilisés dans [1,8] :

- Le traitement curatif des infections à *Mycobacterium avium* chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : la Clarithromycine,

- La prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium* chez les personnes vivant avec le VIH : l'Azithromycine,

- Le traitement de certains ulcères gastroduodénaux dus à *Helicobacter pylori* en association avec un autre antibiotique (Amoxicilline, Métronidazole) et un antiulcéreux inhibiteur de la pompe à proton (Oméprazole, Lanzoprazole, Pantoprazole). Cette trithérapie permet d'éradiquer *Helicobacter pylori* dans 90% des cas.

- Les macrolides possèdent également une activité immunomodulatrice qui pourrait avoir un intérêt thérapeutique dans les maladies inflammatoires. En effet, *in vitro*, les études ont montré des effets anti-inflammatoires par diminution de la production des interleukines IL-6, IL-8, TNF alpha, du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (par diminution de la production de l'élastase). Ces effets immunomodulateurs entraînent une modification de la sécrétion de mucus bronchique et leur intérêt clinique pourrait être démontré dans la panbronchiolite et la mucoviscidose.

Leur intérêt doit être également contrôlé et précisé dans les bronchectasies, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme, les rhinosinusites chroniques [29-31], ainsi que dans la prophylaxie du rhumatisme inflammatoire [1, 3].

## **V-2. Contre-indications**

Les macrolides sont contre-indiqués en cas de [26, 27] :

- Hypersensibilité connue aux antibiotiques macrolides,
- Antécédents congénitaux ou acquis de syndrome du QT long,
- Hypokaliémie,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Cholestase sévère,
- Insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine <5 ml/min),
- Myasthénie.

## **V-3. Présentations- posologies**

L'Erythromycine se présente sous forme de :

- Comprimés dosés à 500 mg, granulés pour suspension buvable dosés à 250 mg et 125 mg d'Erythromycine éthylsuccinate dans ERY<sup>®</sup>, aux posologies de 1g/j en 2 prises chez l'adulte et de 30 à 50 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant et le nourrisson,
- Lyophilisat pour perfusion intraveineuse (IV) dosé à 500 mg et 1g d'Erythromycine lactobionate dans ERYTHROCINE<sup>®</sup>, aux posologies de 2 à 4g/j en perfusion IV continue ou en 1 heure 4 fois/j chez l'adulte et de 30 à 40 mg/kg/j en perfusion IV continue ou en 1 heure 4 fois/j,
- Lotion à 4% dans ERYFLUID<sup>®</sup> en 1 à 2 applications par jour pendant 1 à 3 mois.

La Roxithromycine se présente sous forme de comprimés pelliculés dosés à 50 mg, 100 mg et 150 mg dans RULID<sup>®</sup>. Les posologies sont de 300 mg/j en 2

prises chez l'adulte et de 5 à 8 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant. Le médicament doit être pris 15 min avant les repas.

La Clarithromycine se présente sous forme de comprimés enrobés dosés à 250 mg et 500 mg et de granulés pour suspension buvable dosés à 125 mg/5ml dans ZECLAR<sup>®</sup>. Les posologies sont de 200 mg à 2g/j en 2 prises chez l'adulte et de 15 mg/kg/j en 2 prises chez l'enfant.

La Dirithromycine se présente sous forme de comprimés enrobés dosés à 250 mg dans DYNABAC<sup>®</sup>. La posologie est de 500 mg/j en prise unique et est réservée à l'adulte.

L'Azithromycine est présentée sous forme de gélules dosées à 250 mg dans ZITHROMAX<sup>®</sup>. La posologie est de 500 mg/j en prise unique et est réservée à l'adulte [26, 27].

#### **VI-4. Tolérance et effets indésirables**

Les macrolides sont en général bien tolérés. Les effets indésirables le plus souvent décrits sont mineurs. Il s'agit de [26, 27]:

- Intolérance digestives à types de douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, dyspepsie et altération du goût,
- Eruption cutanée,
- Céphalées, insomnies ;
- Atteintes hépatiques allant d'une simple augmentation des transaminases à une hépatite cholestatique immunoallergique.

Des effets indésirables peu fréquents ont aussi été associés à l'utilisation des macrolides, notamment :

- Un allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme,
- Une ototoxicité majorée par une insuffisance rénale ou hépatique,
- Des myalgies,
- Des chocs anaphylactiques (rares)
- Des infections et infestations (diarrhée à *Clostridium* difficiles, colite pseudomembraneuse candidose, infections vaginales)

## **V-5. Interactions médicamenteuses**

### **V-5-1. Effet d'autres médicaments sur les macrolides**

Les puissants inducteurs du système métabolique du cytochrome P450 tels que l'Efavirenz, la Névirapine, la Rifampicine, la Rifabutine et la Rifapentine, le Phenobarbital, la Phénytoïne, la Carbamazépine et la Cimétidine peuvent accélérer le métabolisme des macrolides et ainsi, réduire les concentrations plasmatiques de ces derniers. Cela peut conduire à des concentrations infrathérapeutiques, qui réduisent leur efficacité [26, 27].

### **V-5-2. Effet des macrolides sur d'autres médicaments**

Les macrolides sont des inhibiteurs d'enzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP3A. Leur administration simultanée avec des médicaments principalement métabolisés par cette famille d'isoenzyme peut être associée à des élévations des concentrations médicamenteuses pouvant augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques et indésirables du médicament associé.

Cette interaction concerne les médicaments ou classes de médicaments suivants [26, 27]:

- Les antiarythmiques (Quinidine, Procainamide, Disopyramide, Amiodarone) avec pour risque l'allongement de l'espace QT de l'électrocardiogramme,
- Les anticoagulants oraux (Warfarine) avec un risque hémorragique,

- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (Ergotamine, Méthylergométrine Dihydroergotamine), d'où un risque d'ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités,
- Les médicaments à marge thérapeutique étroite (Théophylline, Carbamazépine, Valproate de sodium, Digoxine, contraceptifs oraux), avec un risque de surdosage en ces produits,
- Les statines (Lovastatine, Simvastatine) avec un risque majoré de rhabdomyolyse.
- La Ciclosporine avec un risque accru de surdosage nécessitant une surveillance de la fonction rénale et le dosage de la Ciclosporine,
- Le Cisapride, le Pimozide, la Terfenadine, d'où un risque majoré de troubles du rythme ventriculaire avec des torsades de pointe,
- La Bromocriptine avec augmentation de l'activité antiparkinsonienne,
- Le Glibenclamide avec une augmentation du risque d'hypoglycémie.

Ainsi, des ajustements posologiques doivent être envisagés et les concentrations sériques des médicaments principalement métabolisés par le cytochrome P450 doivent, être étroitement surveillées chez les patients traités par les macrolides.

#### **V-6. Mises en garde et précautions d'emploi**

Le traitement par les macrolides doit être immédiatement arrêté, en cas de survenue de colite pseudomembraneuse (diarrhée importante survenant pendant ou après l'emploi de l'antibiotique).

Etant donné la possibilité d'allongement de l'intervalle QT, les macrolides seront utilisés avec prudence chez les patients présentant une cardiopathie coronaire, des antécédents d'arythmies ventriculaires, une hypokaliémie non corrigée ou une bradycardie (fréquence cardiaque < 50 pulsations/minute).

La prescription des macrolides chez la femme enceinte, en particulier durant les trois premiers mois de la grossesse nécessite une évaluation soigneuse des bénéfices face aux risques. Les macrolides utilisables chez la femme enceinte sont les macrolides vrais naturels (Erythromycine)

Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, en raison d'une accumulation importante des macrolides, surtout avec l'Erythromycine et la Dirithromycine, la posologie doit être réduite de moitié [26, 27].

## **VI. LIMITES D'UTILISATION DES MACROLIDES A 14 ET 15 SOMMETS**

Les macrolides d'hémisynthèse ont été développés dans le but de palier aux effets indésirables de l'Erythromycine (instabilité en milieu acide, intolérance digestive, mauvaise biodisponibilité orale).

Ces composés ont montré une meilleure stabilité en milieu acide avec un accroissement de la biodisponibilité par voie orale et une concentration cellulaire plus importante.

Cela a permis leur introduction dans l'arsenal thérapeutique des infections respiratoires, ainsi que leur utilisation en tant qu'antibiotiques de premier choix dans le traitement de la diphtérie, de la coqueluche et dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Cependant, l'activité antibactérienne de ces différentes molécules est proche de celle de l'Erythromycine A avec laquelle elles partagent les mêmes mécanismes de résistance à savoir: MLS<sub>B</sub> inductible et constitutive, efflux, inactivation enzymatique. Par ailleurs, on observe une émergence de souches résistantes non seulement à l'Erythromycine A (*Streptococcus pyogenes*) mais également à la Pénicilline G (*Streptococcus pneumoniae*), parmi les bactéries responsables d'infections respiratoires [2, 8, 12]. En effet une étude

rétrospective récente réalisée au Canada montre une augmentation des isolats respiratoires de *Streptococcus pneumoniae* mutirésistant entre 1998 et 2008 [32]. Ces limites d'utilisation ont conduit l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles molécules actives sur les souches résistantes aux macrolides existants à l'instar des kétolides.



**SECTION METHODOLOGIQUE**

## ***Avant propos***

Notre étude, de type bibliographique, a eu pour cadre le laboratoire de chimie organique et chimie thérapeutique de l'UFR des sciences pharmaceutiques de l'université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan. Elle s'est déroulée de Janvier 2014 à Juillet 2014. Pour atteindre nos objectifs de recherche, nous avons élaboré une méthode basée sur les guides et travaux suivants :

- Le Guide d'Analyse de la Littérature et Gradation des Recommandations. Janvier 2000 [33].
- La Pédagogie Médicale : Comment lire de façon critique les articles de recherche qualitative en médecine. 2002 [34].
- Le guide de la revue systématique de la littérature : Systematic review. CRD's Guidance for undertaking reviews in health care. Janvier 2009 [35].
- Le Guide méthodologique des Normes de Production des Revues Systématiques. Avril 2013 [36].

## **I. TYPE D'ÉTUDE**

### ***Rappel***

Il existe trois types de revue de la littérature : la méta-analyse, la revue systématique et la revue d'intégration [37]. La méta-analyse est un type de revue de la littérature permettant de rassembler les données issues de plusieurs études comparables pour en faire une synthèse quantitative par une démarche statistique adéquate afin d'apporter une réponse globale vérifiable et reproductible [37]. La revue systématique est une démarche permettant de réaliser une synthèse qualitative des données issues d'une sélection argumentée d'études, suivant une méthode matérialisée par un protocole strict [37]. La revue

d'intégration est une méthodologie utilisée en pratique clinique se servant de l'outil « Evidence Based Practice » afin de synthétiser les connaissances sur le phénomène analysé et surtout de définir l'applicabilité des données des différentes publications sur les patients. Ainsi, pour répondre à notre problématique, nous avons entrepris de mener une revue systématique de la littérature en lumière de sa définition et de ses caractéristiques principales. que sont les suivantes :

- objectif spécifique ou question précise;
- critères de sélection des études clairement définis;
- méthodologie explicite, transparente et reproductible;
- recherche d'information systématique et exhaustive qui tente de repérer l'ensemble des études répondant aux critères de sélection;
- évaluation de la qualité des études incluses;
- méta-analyse, lorsque celle-ci est indiquée et possible» [36].

## **II. DEROULEMENT DE L'ÉTUDE**

Notre méthodologie s'est construite en trois principales étapes que sont :

- La recherche documentaire
- La sélection des articles et ouvrages
- Le traitement des résultats.

## **II-1. Recherche documentaire**

Notre recherche s'est faite d'une part au moyen de livres de thérapeutiques disponibles au département de chimie thérapeutique, et d'autre part, par le biais de l'accès internet en interrogeant des moteurs de recherches, des bases de données, des plateformes de ressources, au moyen des mots clés qui composent l'intitulé de notre sujet. La recherche documentaire a été bâtie sur la base des items suivants :

### **II.1.1. Thèmes des documents retenus :**

Généralités sur les macrolides, découverte de l'Erythromycine, pharmacomodulation de l'Erythromycine, structure chimique des macrolides, caractéristiques physico-chimiques des macrolides, mécanisme d'action des macrolides, spectre d'activité des macrolides, utilisations thérapeutiques des macrolides, mécanismes de résistance aux macrolides, inconvénients d'utilisation des macrolides, pharmacocinétique des macrolides, effets indésirables des macrolides, découverte des kétolides, structure chimique des kétolides, caractéristiques physico-chimiques des kétolides, relations- structure-activité des kétolides, mécanisme d'action des kétolides, spectre d'activité des kétolides, mécanismes de résistance aux kétolides, utilisations thérapeutiques des kétolides, inconvénients d'utilisation des kétolides, pharmacocinétique des kétolides, effets indésirables des kétolides, synthèse des kétolides, nouveaux kétolides en développement.

### II.1.2. Période d'étude

Elle s'étendait de façon générale, de la découverte de l'Erythromycine (1952) à 2014. Mais, pour les kétolides de façon spécifique, nous avons délimité la période de 2004 à 2014.

### II.1.3. Outils de recherche

#### *Outils de références immédiates :*

- Type dictionnaire :
  - Vidal 2013,
  - Dictionnaire Larousse Français-Anglais,
  - Anglais-Français : Deux volumes en un. Pocket, 1975,
  - Harrap's Shorter
  - Dictionnaire: Anglais-Français/Français-Anglais,
  - Dictionnaire illustré des termes de médecine. Paris: Maloine, 2002.
- Type manuel :
  - Bryskier. Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques. *Edition ellipses*, Paris. 1999 ;
  - AFECT. Traité de chimie thérapeutique : médicaments antibiotiques, Vol. 2. *Edition Tec & Doc, Lavoisier*. 1992 ;
  - Doroz 2012 ;
  - Comprehensive medicinal chemistry II. *Edition Elsevier-Science*. 2007 ;
  - Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. *Edition Elsevier-Masson*. 2005 ;

- Antibacterial agents: chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications. *Edition John Wiley & Sons*. 2012.

***Moteurs de recherches :***

- Google, Google scholar.
- Bases de données :
  - Pubmed/ Medline,
  - Pubchem,
  - Clinicaltrials.gov,
  - Centre Belge d'information pharmacothérapeutique,
  - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM),
  - U.S Food and Drug Administration (FDA).

***Revues scientifiques :***

- Type review,
- Type journal de spécialité (Cf partie bibliographique).

***Plateformes de ressources :***

- Hinari,
- Sciencedirect (Elsevier),
- Bibliovie.inist.fr, CNRS
- Oxford.

#### **II.1.4. Mots clés et termes utilisés**

##### ***Mots clés***

Nous avons utilisé des mots clés en Français et en Anglais, à savoir : macrolides, Erythromycine, Erythromycin kétolides, Télithromycine, Télithromycin classification, physico-chimique, physicochemical, pharmacocinétique, pharmacokinetic, contrôle, control, indications, synthèse, synthesis, pharmacomodulation, résistance, découverte, discovery, généralités, generalities.

##### ***Termes utilisés :***

En pratique, la recherche s'est effectuée par des combinaisons des mots clés avec des opérateurs booléens (+, *ET*, *AND*), comme par exemple : Erythromycine *ET* découverte, macrolides *AND* discovery, macrolides + indications, Telithromycine *ET* synthèse etc.

#### **II.2. Sélection des articles et ouvrages**

La sélection des ouvrages et articles s'est faite sur la base des critères suivants :

##### ***Critères d'inclusion***

- Langues : français, anglais
- Supports : écrits (papier et électronique)
- Contenu en rapport avec le sujet mentionné soit dans :
  - le titre
  - la table des matières
  - l'introduction
  - la conclusion
  - le résumé

Une sélection initiale, à partir des titres, résumés, objectifs et conclusions des documents référants, a donc été réalisée pour identifier potentiellement les plus pertinents en terme de qualité scientifique :

- type de documents sélectionnés : articles de revue avec comité scientifique de lecture, rapports institutionnels, guides de recommandations, manuels,
- propos référencés,
- documents collectant un maximum (plus de la moitié des items) de réponses positives à la grille de lecture critique ci-après proposée dans le tableau I [34].

**Tableau I :** Grille de lecture critique d'un article de recherche qualitative

	Oui	Non
L'introduction 1 - La problématique est bien décrite et est en lien avec l'état actuel des connaissances. 2 - L'objectif de l'étude est clairement énoncé.		
Les méthodes 3- Le contexte de l'étude et les protocoles d'expérimentation sont clairement décrits 4- La méthode est appropriée à l'objectif de l'étude 5 - L'analyse des données est crédible		
Les résultats 6- Les principaux résultats sont présentés de façon claire 7- Les citations favorisent la compréhension des résultats.		
La discussion 8- Les interprétations des résultats sont vraisemblables et novatrices 9 - Les limites de l'étude sont présentées		
La conclusion 10 - La conclusion présente une synthèse de l'étude et des pistes de recherche sont proposées		



### ***Critères de non inclusion***

Ils ont reposés sur une re-sélection des documents complets identifiés comme importants par les critères d'inclusion. À la suite de cette lecture, tous les documents pré-sélectionnés ne traitant pas des axes de recherches ont été retirés.

### **II.3. Traitement des résultats**

Ce volet traite de l'extraction des données en vue de la synthèse et de la confection du document final.

- Extraction des données : elle s'est effectuée par lecture et analyse comparative des articles traitant du même thème afin de ne retenir que des données pertinentes et analogues.
- Traduction des textes anglais – français : elle a été réalisée à l'aide du dictionnaire Larousse Français-Anglais, Anglais-Français : Deux volumes en un. Pocket, 1975, du dictionnaire Harrap's Shorter Dictionnaire: Anglais-Français/Français-Anglais.
- Reproduction des structures chimiques à l'aide du logiciel CHEMWINDOW 6.0.

## **SECTION RESULTATS ET DISCUSSION**

## **I. DE L'ERYTHROMYCINE A SES DERIVES D'HEMI SYNHESES**

### **I.1 Découverte de l'Erythromycine A**

Dans l'euphorie des analyses des produits de fermentation, une recherche de produits possédant une activité antistaphylococcique a été faite de façon systématique [1, 8]. Parmi ces produits, l'Erythromycine A a été découverte par les chercheurs du laboratoire Eli Lilly en 1952. Cette molécule était active sur les souches de *Staphylococcus aureus* productrices de pénicillinases [1, 3]. Pendant cette même période, d'autres macrolides ont été découverts, à partir des produits de fermentation de microorganismes, notamment l'Oléandomycine, la Spiramycine, la Josamycine, la Midecamycine etc. [1, 3, 9].

Ainsi, l'Erythromycine A est devenu le chef de file des macrolides à 14 sommets [1, 7].

### **I.2. Inconvénients d'utilisations de l'Erythromycine A**

L'Erythromycine est un produit de fermentation bactérienne qui se présente sous forme d'un complexe comportant six molécules différentes (A à F), dont seule la variété A (Erythromycine A), difficile à isoler, est suffisamment active pour être utilisée en thérapeutique [1, 7, 2]. De plus, la synthèse totale de l'Erythromycine (par Robert Woodward) était difficile car nécessitait plusieurs étapes intermédiaires avec un rendement assez faible pour une production à grande échelle [3]. Par ailleurs, d'un point de vue galénique, l'Erythromycine A est un antibiotique insoluble dans l'eau, à absorption digestive difficile et à goût très amer rendant difficile la préparation des formes pédiatriques [1, 7, 8, 14].

Enfin, sur le plan pharmacologique, il présente un spectre antibactérien relativement étroit et surtout une intolérance digestive due à sa dégradation en milieu acide gastrique. De fait, cette inactivation donne lieu à deux produits de dégradation (hémicétale d'Erythromycine A et spirochétale d'Erythromycine A),

bactériologiquement inactifs dont le premier interfère avec les récepteurs de la motiline à l'origine des troubles digestifs de l'Erythromycine A [1, 3, 15]. En outre, cette instabilité est responsable de sa demi-vie plasmatique courte (2 heures) et de sa mauvaise biodisponibilité orale nécessitant des administrations quotidiennes répétées [1, 8].

Ces différents inconvénients d'utilisation ont entraîné un déclin de l'utilisation de l'Erythromycine A. Mais, la survenue d'épidémie d'infections respiratoires appelées maladie du légionnaire a permis de démontrer une meilleure activité de l'Erythromycine A par rapport aux  $\beta$ -lactamines, et a de ce fait conduit à une recrudescence de l'utilisation de l'Erythromycine A. Cela est dû au fait que *Legionella pneumophila*, agent responsable de ces infections, est une bactérie à développement intracellulaire et que les  $\beta$ -lactamines n'ont pas une bonne concentration cellulaire contrairement à l'Erythromycine A. Ainsi, afin de palier à ses inconvénients d'utilisation, des études de pharmacomodulations ont été menées autour de la molécule d'Erythromycine A, qui d'ailleurs, est bien adaptée pour les manipulations chimiques ; et ce, dans le but d'obtenir de nouvelles molécules à performances pharmacocinétiques plus élevées, avec une meilleure tolérance digestive [1, 2, 3] tels que les macrolides à 14 et 15 sommets d'hémisynthèse.

## **I.2 Pharmacomodulations autour de la molécule d'ErythromycineA**

### **I.2.1. Objectifs visés**

Au vu des inconvénients suscités, les objectifs de pharmacomodulations visaient [1, 3, 9, 14]:

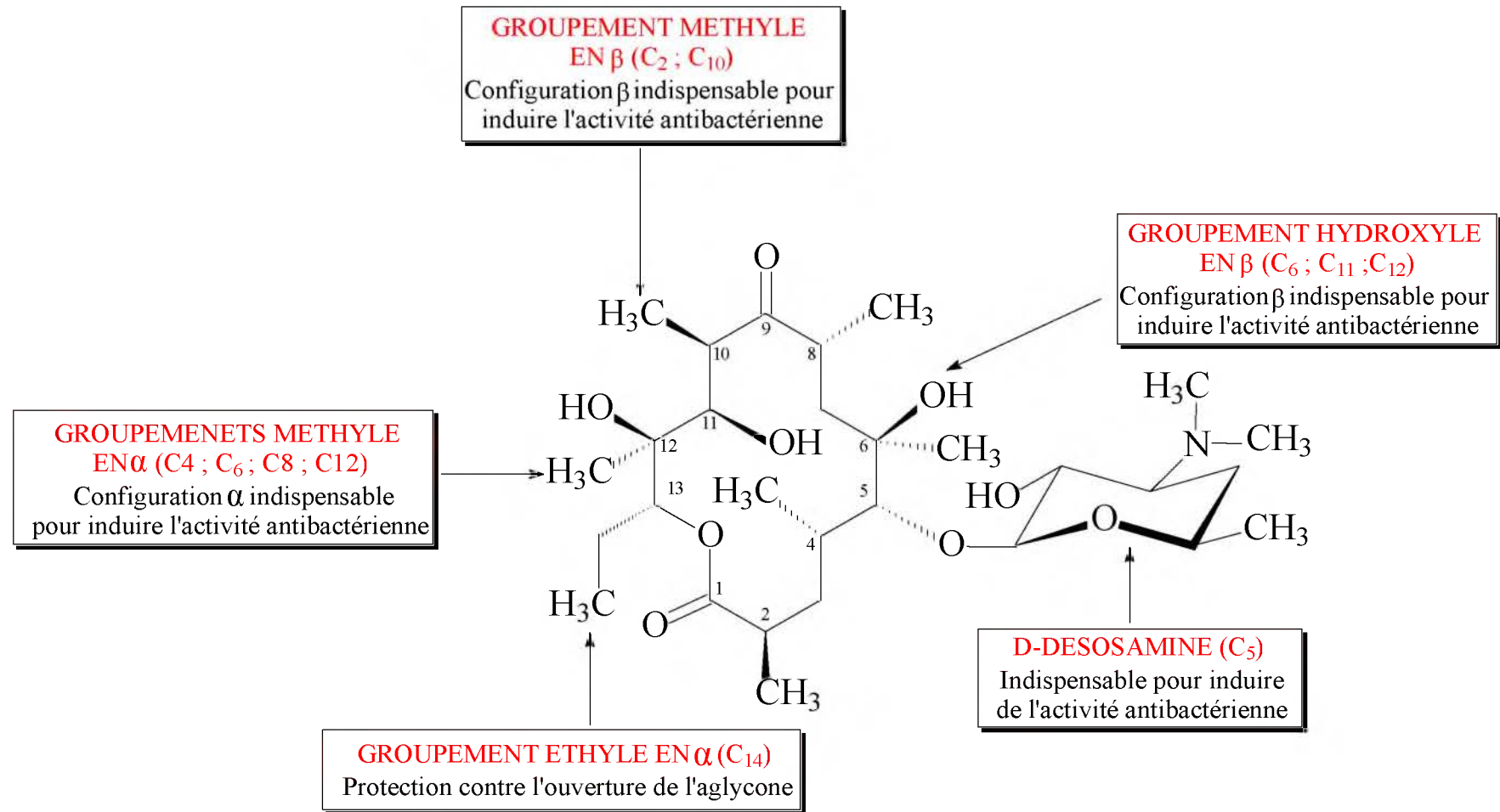
- l'amélioration du goût pour les formes pédiatriques,
- l'accroissement de l'hydrosolubilité de la molécule pour accéder à des formes pharmaceutiques à usage parentéral (intramusculaire et intraveineuse),
- l'amélioration de la stabilité en milieu acide gastrique et partant de la biodisponibilité orale,
- l'allongement du temps de demi-vie afin d'une part, d'éviter les administrations répétées et d'autre part, de raccourcir la durée du traitement,
- la minimisation de la résistance bactérienne de type inductible,
- l'augmentation de l'affinité de l'antibiotique pour son récepteur ribosomal,
- l'élargissement du spectre antibactérien vers les souches à développement intracellulaire, les bactéries Gram négatif et certains germes atypiques.

### **I.2.2 Eléments structuraux indispensables au maintien de l'activité antibactérienne**

Plusieurs groupements fonctionnels dans la structure de l'Erythromycine A (**Figure 6**) sont indispensables au maintien de l'activité antibactérienne à savoir [1, 9]:

- L'aglycone car son ouverture entraîne la perte de l'activité antibactérienne;
- Des groupements hydrophiles (hydroxyles en position 6 ; 11 et 12) dans leur conformation  $\beta$ ;
- Des groupements hydrophobes (méthyles en position 4 ; 6 ; 8 et 12) dans leur conformation  $\alpha$ , ainsi qu'en position 2 et 10 dans leur conformation  $\beta$ .
- Le groupement éthyle en position 13, dans sa conformation  $\alpha$
- Le sucre aminé (D-desosamine).

En effet, leur suppression entraîne l'inactivation de la molécule.

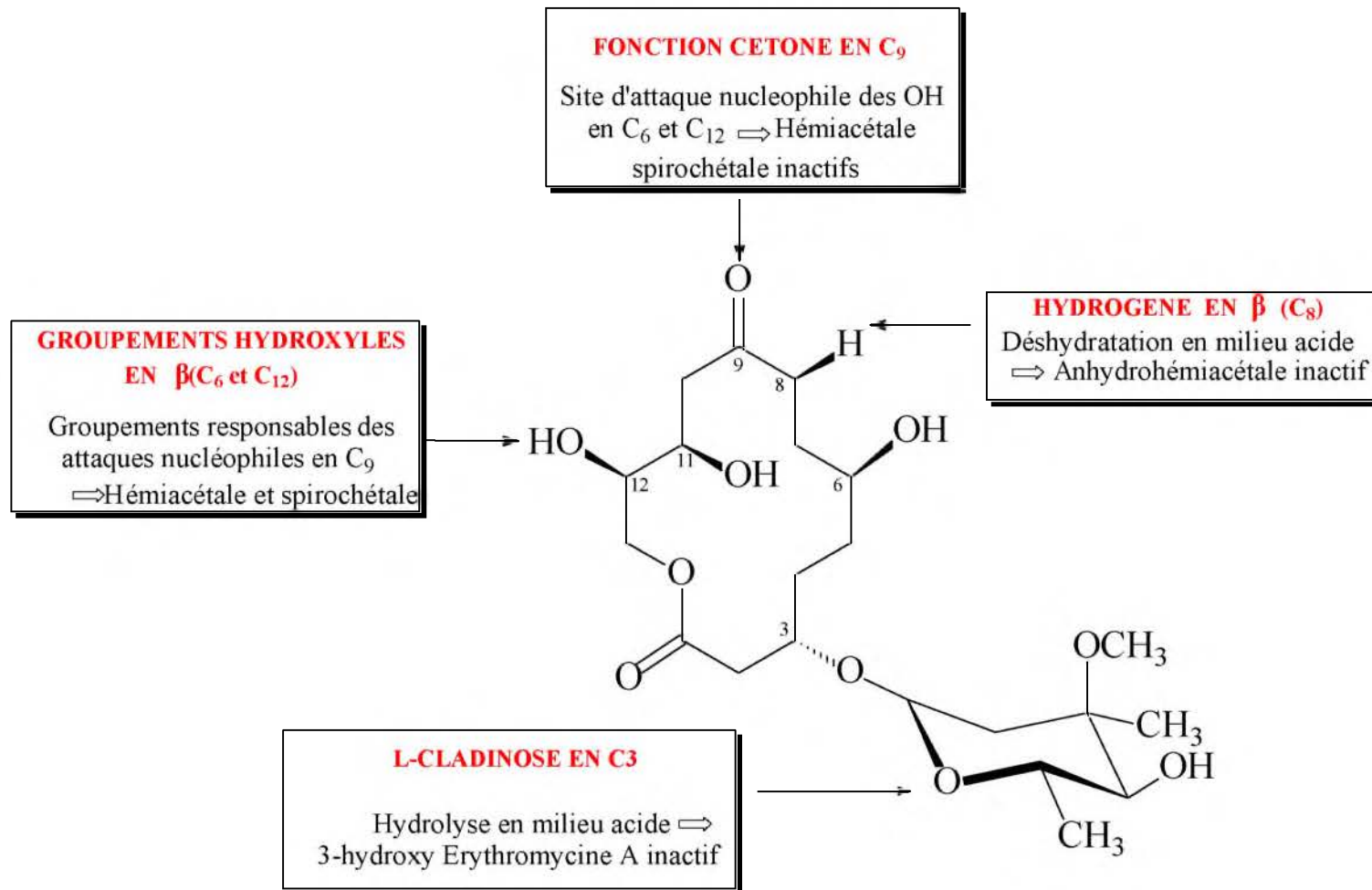


**Figure 6:** Eléments fonctionnels indispensables au maintien de l'activité antibactérienne

### **I.3. Sites d'inactivation de l'Erythromycine A**

Les potentiels sites d'inactivation de la molécule d'Erythromycine A (**Figure 7**) sont [1, 3, 12, 15]:

- La fonction cétonique en position 9 du macrocycle lactonique : elle est à l'origine de la dégradation de la molécule en milieu acide conduisant à la formation du dérivé hémiacétale,
- Les groupements hydroxyles en C6, et C12 : ils forment avec la fonction cétone en C9 les dérivés hémiacétale et spirochetale inactifs à l'origine de l'intolérance digestive de la molécule et ils sont responsables en milieu acide des attaques nucléophiles en C9,
- L'hydrogène en C8 : il est à l'origine de la déshydratation de la molécule en anhydrohémiacétale inactif,
- L'hydroxyle en position 2' et le groupement diméthylamine du sucre aminé ;
- Le cladinose en C3 : son hydrolyse en milieu acide conduit à un dérivé inactif en l'occurrence la 3-hydroxy Erythromycine A.

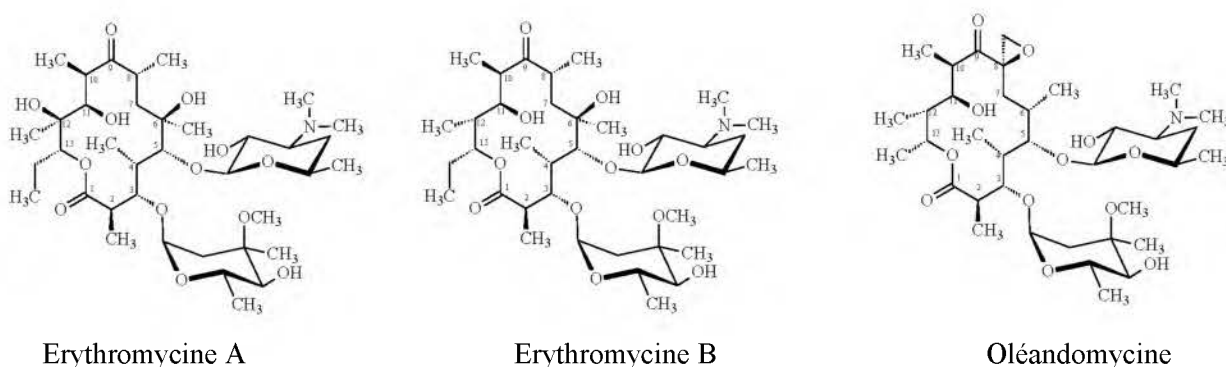


**Figure 7** : Sites d'inactivation de l'Erythromycine: sites de pharmacomodulations



## I.4. Sites de pharmacomodulations

Pour palier aux limites de l'érythromycine A, diverses pharmacomodulations ont été réalisées au niveau des sites d'inactivation à savoir les carbones C3, C6, C8, C9, et C12. Par ailleurs, ces modulations se justifieraient par plusieurs constats faits dans certains macrolides naturels. En effet, l'Oléandomycine qui diffère de l'Erythromycine par l'absence de groupements hydroxyles en C6 et C12 possède une plus grande stabilité en milieu acide par rapport à cette dernière, de même que l'Erythromycine B qui diffère de la variété A par l'absence de groupement hydroxyle en C12 [1, 3, 12].



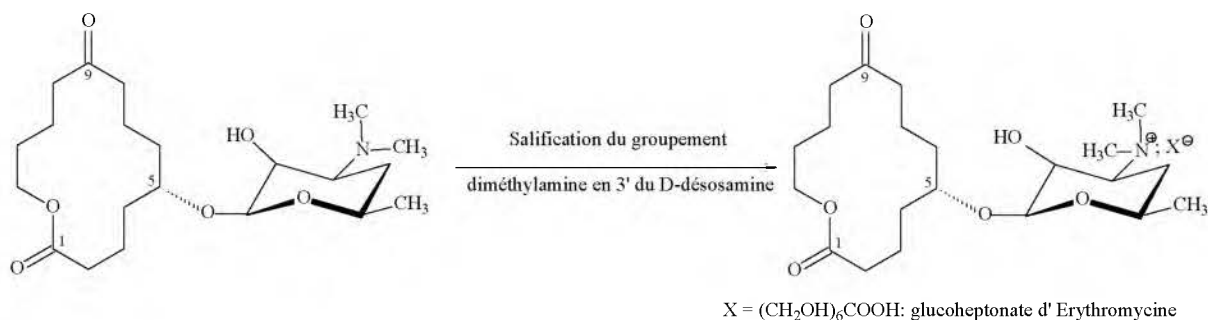
**Figure 8** : Structure chimique de l'Erythromycine A, de l'Erythromycine B et de l'Oléandomycine

## I.5. Stratégies de pharmacomodulations

### I.5-1. Estérification et salification

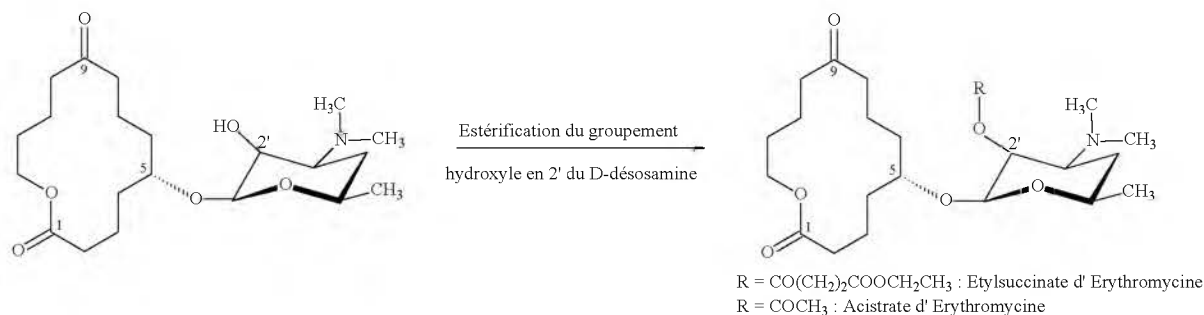
L'Erythromycine est absorbée de façon inconstante par le tractus digestif et n'est pas administrable par la voie intraveineuse sous la forme d'Erythromycine base. En vue d'obtenir des formulations à usage intraveineux, différents sels d'Erythromycine A (**Figure 9**) ont été préparés. La salification a porté sur le

groupe diméthylamine et les sels d'érythromycine obtenus sont le glucoheptonate et le lactobionate [1, 3, 12].



**Figure 9:** sels de l'Erythromycine

Un mélange stœchiométrique de l'Erythromycine base avec un de ces sels a permis d'obtenir une formulation intraveineuse. Cependant, ces sels présentent l'inconvénient d'avoir une pharmacocinétique inconstante et d'entraîner des irritations veineuses à type de phlébite [1, 12]. La recherche de formes intramusculaires a conduit quant à elle à la préparation d'esters d'Erythromycine A (**Figure 10**), à savoir, le stéarate, l'éthylsuccinate, l'estolate, le propionate et l'acistrate.



**Figure 10:** 2'-esters de l'Erythromycine

Cette estérification a porté sur l'hydroxyle en position 2' du D-désosamine et elle est à l'origine de l'accroissement de la stabilité en milieu acide. Malheureusement, ces esters ont entraîné non seulement des douleurs au point d'injection [12], mais étaient des prodrogues inactives qui devraient dans l'organisme, libérer très rapidement l'Erythromycine A, la seule forme active. L'inconvénient est que la vitesse de relargage de l'Erythromycine A à partir de son ester est lente d'où une conversion de la prodrogue en drogue incomplète [1, 2]. Néanmoins, l'idée a été reprise pour une meilleure absorption orale. Ainsi ces formes orales d'esters d'Erythromycine ont permis de masquer l'amertume de la molécule [1, 12]. De plus, malgré leur bonne stabilité en milieu acide, ces sels et esters nécessitaient toujours des administrations répétées [3, 12] et, des évaluations pharmacocinétiques du stéarate d'Erythromycine et de l'éthyle succinate d'Erythromycine administrée par voie orale ont montré que leur absorption est influencée par le repas [3].

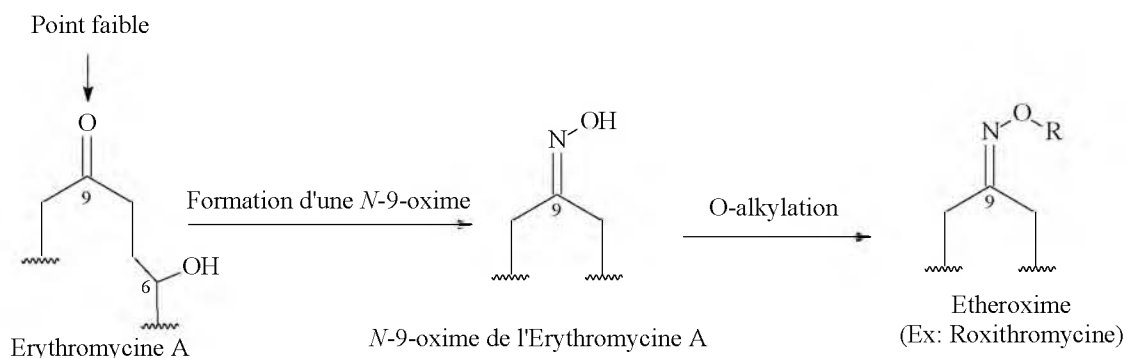
### **I-5-2. Modulations chimiques entreprise autour de l'Erythromycine A**

Ces modulations ont consisté au blocage des points faibles de l'Erythromycine A, d'une part, par la modification des substituants de l'aglycone et d'autre part par l'élargissement de ce cycle.

#### **✓ Modulation chimique de la fonction cétone en position 9**

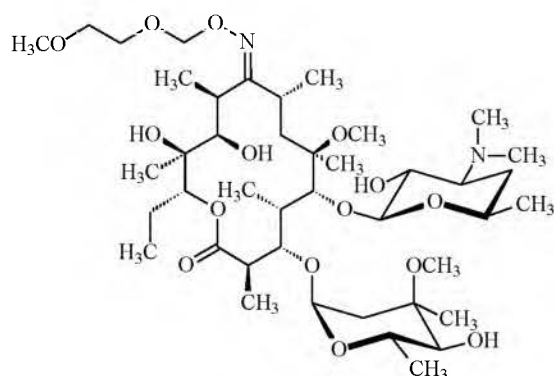
La modification de la fonction cétone en position 9 de l'aglycone a conduit à un dérivé *N*-9-oxime Erythromycine A intermédiaire, qui a subi par la suite plusieurs modulations à savoir :

- Une *O*-alkylation de l'hydroxyle de la fonction oxime (**Figure 11**) donnant la Roxithromycine (**Figure 12**), premier macrolide d'hémisynthèse [12].



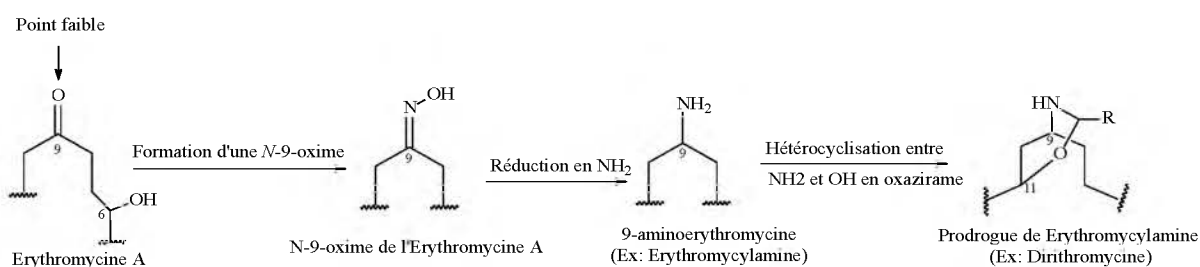
**Figure 11:** O-alkylation de l'hydroxyle de la fonction oxime

Celui-ci présente une meilleure stabilité en milieu acide, une absorption digestive augmentée, partant une augmentation de la biodisponibilité par voie orale qui est de 72 à 85% [1, 2, 12]. De plus, il fait montre d'une plus faible liaison au cytochrome P450 associée à une exaltation du temps de demi-vie d'élimination de l'ordre de 12 heures, d'où une amélioration de la posologie. En effet, la Roxithromycine, administrée à 300 mg par jour, produit 83 à 87% de guérisons comparativement à 88% de guérisons obtenus avec 400 mg d'Erythromycine éthyle succinate donnée quatre fois par jour [2]. Par contre, le spectre d'activité antibactérienne reste équivalent à celui de l'Erythromycine A [1, 2, 12].



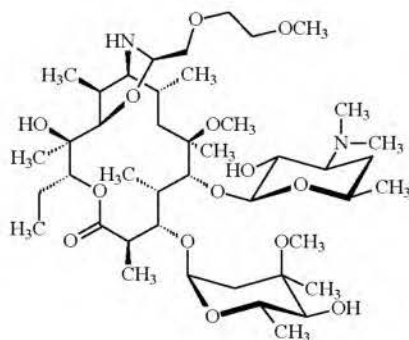
**Figure 12 :** Structure chimique de la Roxithromycine

- Une réduction de la fonction oxime en amine conduisant à l'Erythromyclamine active (**Figure 13**), mais qui présente l'inconvénient d'être mal absorbée par voie digestive [1, 2, 12], et ce, du fait de la présence de la fonction amine protonable [4]. L'Erythromyclamine, par hétérocyclisation au moyen d'un acétaldéhyde a donné lieu à un promédicament, la Dirithromycine (**Figure 14**), [1, 2, 12] qui, en milieu acide est rapidement transformé en Erythromyclamine [2, 12].



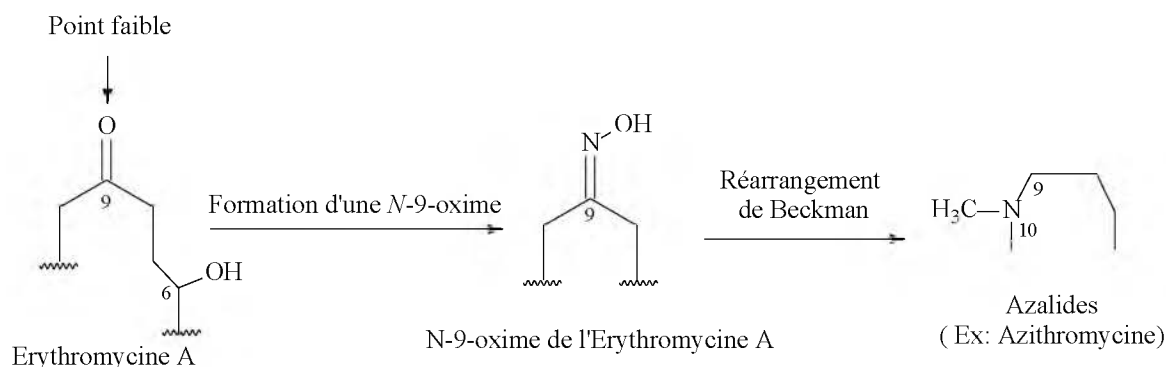
**Figure 13:** Réduction de l'oxime en amine conduisant à l'Erythromyclamine

La Dirithromycine (**Figure 14**) présentait une bonne concentration tissulaire après administration par voie orale, un faible potentiel d'interaction avec le cytochrome P450 [2], un grand volume de distribution (11-100 L/kg) et un temps de demi-vie d'élimination élevé (20-50 heures), d'où des administrations uniques quotidiennes. Cependant, son spectre d'activité antibactérien *in vitro* est similaire à celui de l'Erythromycine A avec une faible biodisponibilité par voie orale (10%) [1, 2, 12].



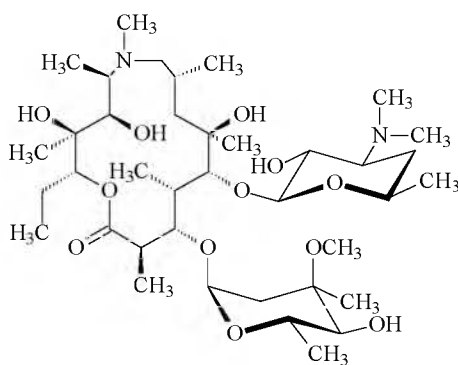
**Figure 14:** Structure chimique de la Dirithromycine

L'addition d'un atome d'azote substitué par un groupe méthyle, par un réarrangement de Beckman (**Figure 15**), au niveau de la fonction cétone en C<sub>9</sub>, a donné lieu à un macrolide comportant 15 sommets, l'Azithromycine (**Figure 16**), [1, 2, 12].



**Figure 15:** Réarrangement de Beckman

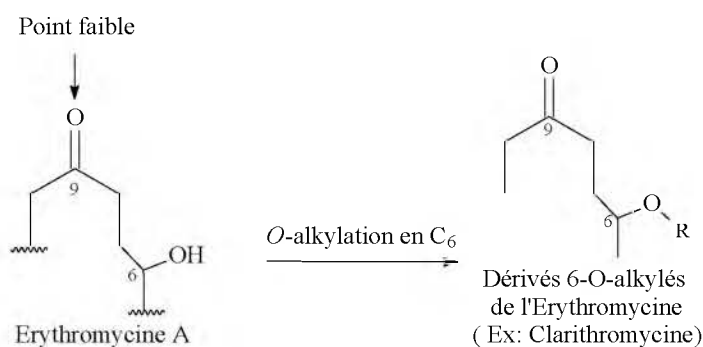
L'ajout de cet atome d'azote basique supplémentaire, formant une structure de type azalide, empêchait non seulement la dégradation de la molécule en milieu acide, mais a aussi permis d'élargir le spectre d'activité antibactérienne vers les bactéries à Gram négatif, en l'occurrence *Haemophilus influenzae*, ainsi que les germes atypiques [1, 2, 9, 12]. De plus, cette alternative structurale a permis un accroissement de la pénétration tissulaire et du temps de demi-vie plasmatique d'élimination (40-68 heures), d'où des administrations uniques quotidiennes [2, 12].



**Figure 16:** Structure chimique de l'Azithromycine

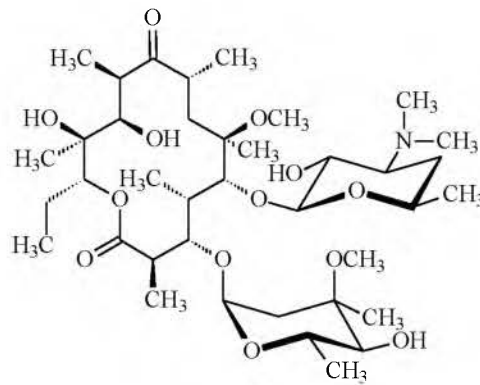
### ✓ Modulation chimique de la fonction l'hydroxyle en position 6

L'hydroxyle en position 6 est responsable, en milieu acide, d'attaque nucléophile en C9, aboutissant à la formation du dérivé hémiacétale interne incriminé dans les troubles gastro-intestinaux, d'où sa protection par une 6-O-méthylation (**Figure 17**) conduisant à la 6-O-méthylérythromycine A ou Clarithromycine (**Figure 18**) [1, 3, 9, 12, 38].



**Figure17:** O-alkylation en C6

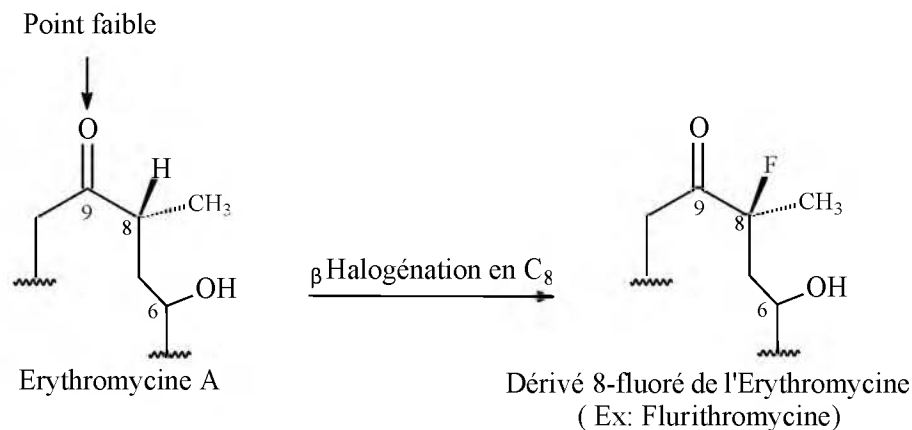
Cette nouvelle molécule a présenté *in vitro* une activité supérieure ou égale à celle de l'Erythromycine A contre les pathogènes respiratoires avec une activité antibactérienne augmentée contre *Haemophilus influenzae*, du fait de son métabolite actif 14-hydroxycarithromycine qui agit en synergie avec la molécule mère [1, 2, 12]. De plus, la Clarithromycine est plus stable en milieu acide et possède donc, moins d'effets indésirables gastro-intestinaux [12]. Cependant, la présence de l'hydroxyle en position 12 et de la fonction cétone en position 9 entraînent une dégradation de la Clarithromycine en milieu acide, en pseudoclarithromycine qui est inactive [1].



**Figure18:** Structure chimique de la Clarithromycine

### ✓ La $\beta$ Halogénéation en position 8

Cette modulation a consisté en un remplacement de l'hydrogène en  $\beta$  de la position C8 par un atome de fluor (**Figure 19**). Cet atome permet de minimiser la métabolisation de la molécule [1, 2, 12].

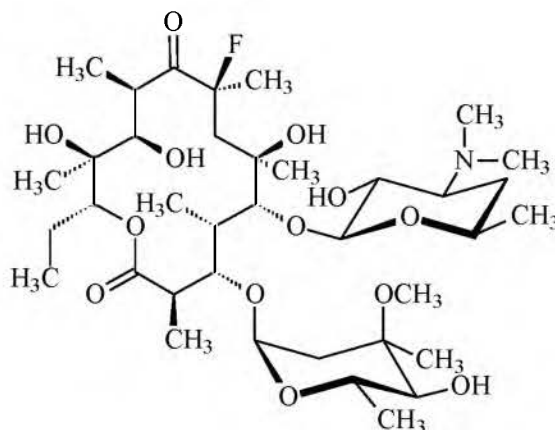


**Figure19:**  $\beta$  Halogénéation en position 8

Elle a permis d'obtenir la Flurithromycine (**Figure 20**) qui présente l'avantage d'être plus stable en milieu acide. En effet, la déshydratation en C8 de l'Erythromycine A en anhydrohémicétale est empêchée par l'ajout de l'atome de fluor [12]. Cette meilleure stabilité est indiquée par sa demi-vie dans le suc



gastrique artificiel de 38 minutes par rapport à celle de l'Erythromycine de moins de 5 minutes [2]. La Flurithromycine a présenté une activité antibactérienne de deux à quatre fois supérieure à celle de l'ErythromycineA en raison de ces effets inhibiteurs de la formation de la sous unité 30S du ribosome bactérien [2].

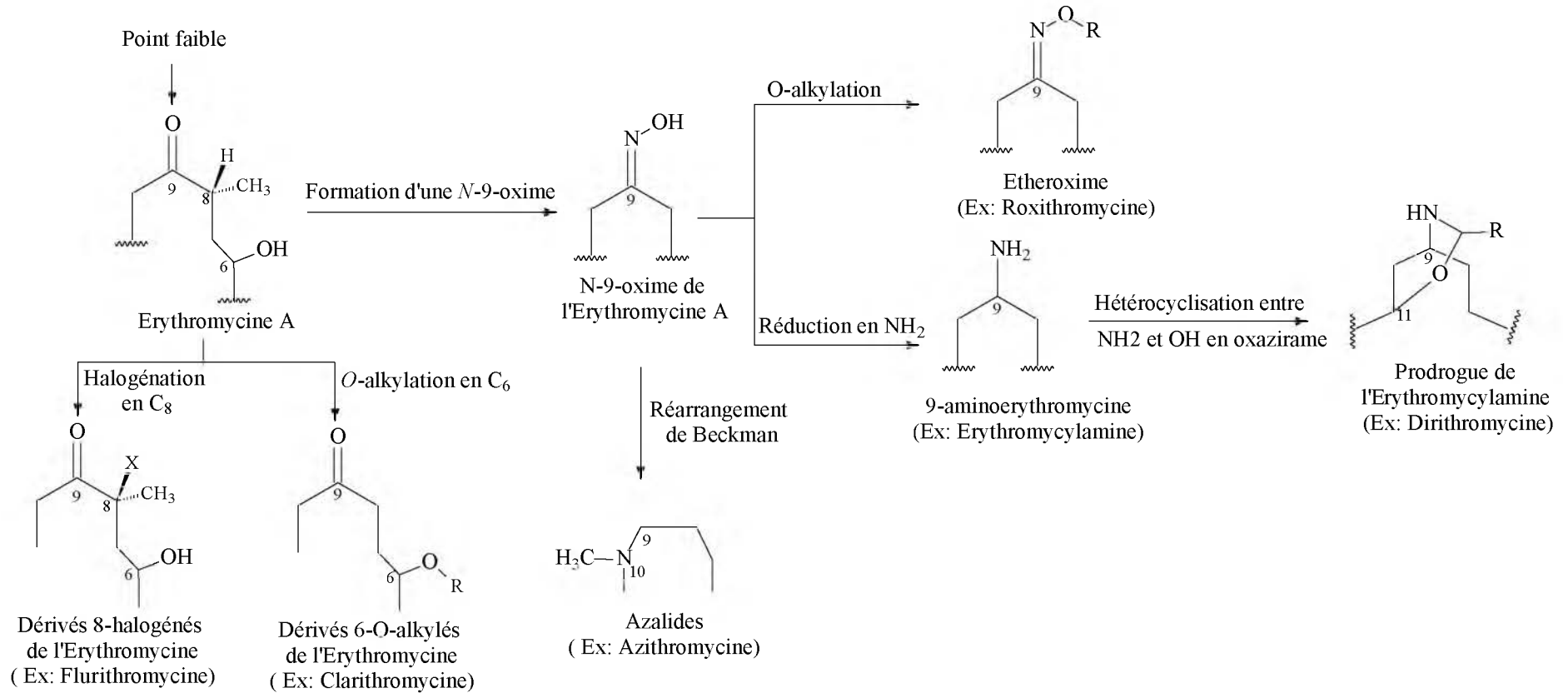


**Figure 20:** Structure chimique de Flurithromycine

Ces composés que sont la Clarithromycine, l'Azithromycine, la Roxithromycine, la Dirithromycine, et la Flurithromycine sont des macrolides de deuxième génération à l'opposé de l'Erythromycine qui est un macrolide de première génération.

Par ailleurs, ils sont caractérisés par leur spectre d'activité antibactérienne plus élargi et /ou l'amélioration de leurs propriétés pharmacocinétiques par rapport à l'Erythromycine. En outre, leur relative sécurité d'emploi fait de ces macrolides, les médicaments de choix pour le traitement de nombreuses infections respiratoires chez les enfants. Malheureusement, leur utilisation à grande échelle a accéléré l'émergence de souches résistantes [2, 12].

Toutes les pharmacomodulations entreprises autour de l'Erythromycine A sont résumés par la **figure 21**.



**Figure 21** : Pharmacomodulations globales autour de l'Erythromycine A

## II. LES KETOLIDES ET LEUR DEVELOPPEMENT

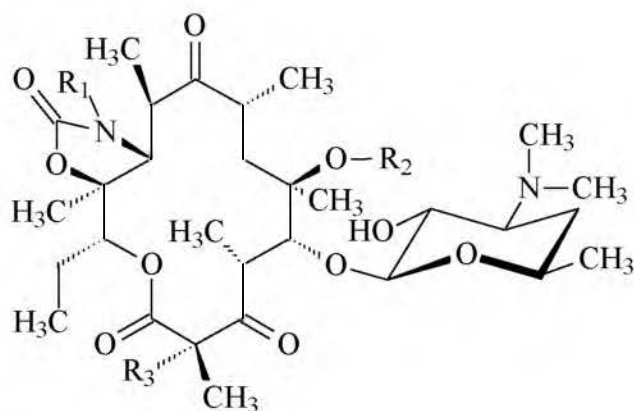
### II.1 DEFINITION-STRUCTURES

#### II.1.1. Définition

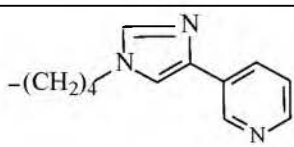
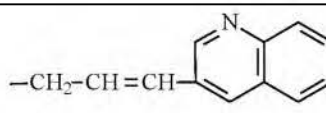
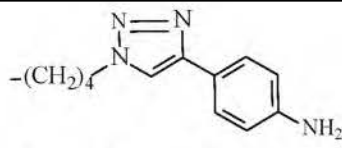
Les kétolides constituent une nouvelle famille de médicaments antibiotiques dérivés des macrolides à 14 sommets [1, 2, 39-41]. En effet, il s'agit de composés obtenus par introduction d'un groupement cétone ou « ketone » en anglais, en position 3 de l'Erythromycine A en lieu et place du sucre neutre L-cladinose [1, 3, 9, 38, 42]. Contrairement aux autres macrolides, les kétolides sont des molécules mieux tolérées avec un spectre d'action antibactérienne plus élargi et une induction de la résistance bactérienne minimisée. Par ailleurs, ils sont classés en tant que macrolides de troisième génération [4] ayant un effet bactériostatique ou bactéricide selon leur concentration [1, 38, 42].

#### II.1.2. Structures

Les kétolides (**Figure 22**) sont des macrolides d'hémisynthèse à 14 sommets. Ils sont obtenus à partir de l'Erythromycine A par suite de la suppression du sucre neutre (L-cladinose), suivie de l'oxydation du groupement hydroxyle en C3 en cétone. En outre, ils sont caractérisés par une hétérocyclisation des carbones C11 et C12 en carbamate de type oxazolidinone-*N*-alkylé ou non, une C6-*O*-alkylation ainsi qu'une modulation du groupement cétone en C9 [1, 2, 12, 17, 39, 41, 42].



**Figure 22:** structure générale des kétolides

DCI	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Télithromycine	 Butyl-imidazolyl pyridinyle	CH <sub>3</sub>	H
Céthromycine	H	 Allylquinoléine	H
Solithromycine	 Butyl-triazolyl aniline	CH <sub>3</sub>	F

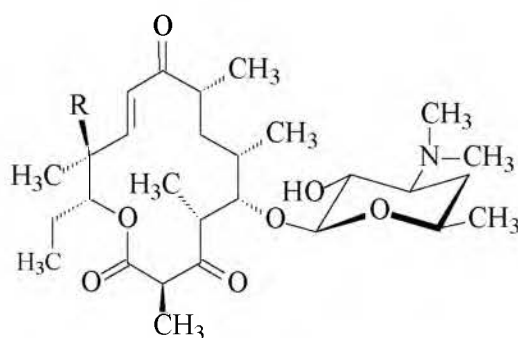
## II.2 ORIGINE ET DEVELOPPEMENT DE SERIE

Les kétolides dérivent de l'Erythromycine par suppression du sucre neutre, L-cladinose suivie d'une oxydation en position 3 [17]. Cette modulation a été inspirée par un réexamen de deux composés d'origine naturelle à savoir la

Picromycine (extraite à partir de *Streptomyces fellus* et de *Streptomyces flavochromogenes*) et son analogue 12- désoxypicromycine ou Narbomycine (obtenue par fermentation de *Streptomyces narbonensis*) [1, 40, 43, 44].

Il faut noter que ces deux composés ont été découverts deux ans avant l'Erythromycine A. Cependant, ils possédaient une faible activité antibactérienne et une mauvaise absorption par voie orale et donc n'ont pas généré suffisamment d'intérêt pour promouvoir la recherche à l'époque [43].

Devant les faiblesses de l'Erythromycine A et l'émergence des résistances aux macrolides de deuxième génération existants, de nouvelles investigations ont été entreprises et ont conduit pour certaines à la réévaluation de quelques composés naturels tels que la Picromycine et la Narbomycine (**Figure 23**). Il a ainsi été montré que contrairement à l'Erythromycine A, ces molécules, dépourvues de L-cladinose en position 3, possèdent diverses autres variations structurales par rapport à celle-ci. De plus, ces composés ne sont pas inducteurs de résistance à *Staphylococcus aureus* et sont restés actifs sur les souches ayant développé une résistance à l'Erythromycine A et aux autres macrolides [40].



Picromycine (R=OH) ; Narbomycine (R=H)

**Figure 23:** Structure chimique de la Picromycine et de la Narbomycine

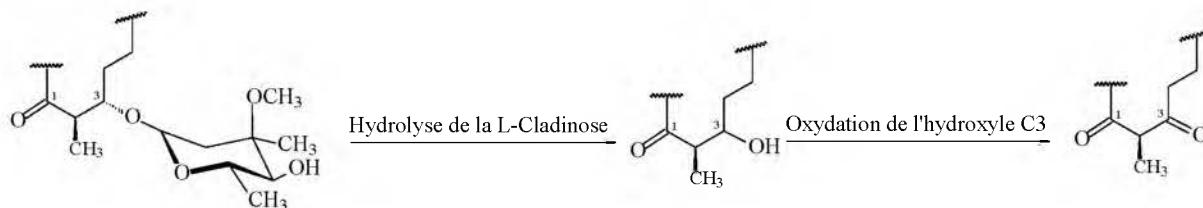
Au vue de ces découvertes, les auteurs ont suggéré que le L-cladinose n'était pas indispensable au maintien de l'activité antibactérienne, contrairement à ce qu'on pensait autrefois [1, 40, 43] et les études entreprises en série des macrolides se seraient alors orientées vers la préparation de dérivés ne possédant pas de L-cladinose en position 3 de l'aglycone à l'instar des kétolides.

De ce fait, la Picromycine et la Narbomycine ont été proposées en tant que précurseurs naturels des kétolides [40]. Le dérivé 3-cétone de l'Erythromycine A a subi par la suite des modulations chimiques ponctuelles en vue de bloquer ses points faibles et d'avoir des composés à performances pharmacothérapeutiques exaltées [3, 12, 15]. Ainsi, trois (3) principales modifications ont été effectuées à savoir:

- la modulation du L-cladinose en C<sub>3</sub> de l'Erythromycine ;
- la protection de l'hydroxyle en C<sub>6</sub> par une O-alkylation ;
- la création d'un groupement carbamate en C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>.

### ***Modulation du L-cladinose***

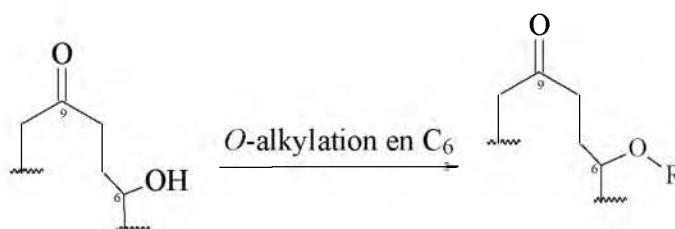
Elle a consisté en la suppression du sucre neutre non indispensable conduisant à l'obtention de la 3-hydroxyérythromycine inactive et très stable en milieu acide gastrique. Cette dernière a été par la suite oxydée (**Figure 24**) en Kétolides, nouveau groupe de macrolides plus stable en milieu acide gastrique, avec une spécificité d'action antibactérienne sur les germes Gram positif y compris les souches résistantes aux autres macrolides et pour laquelle il n'ya plus de résistance bactérienne de type MLS<sub>B</sub> inductible à l'ErythromycineA [1, 2, 12, 38].



**Figure 24** : Modulation du L-cladinose

### *La 6-O-méthylation*

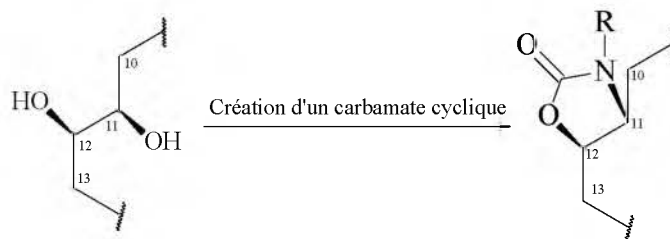
Un groupement méthyle a été fixé sur la fonction hydroxyle en position 6 (**Figure 25**) afin d'éviter une cétylisation entre ce dernier et la fonction cétone en position 3 du macrocycle lactonique. Cette 6-O protection a permis d'éviter l'inactivation de la molécule comme le cas avec la Clarithromycine [1, 2, 12, 38].



**Figure 25**: 6-O-méthylation

### *La création d'un carbamate cyclique en C11-C12*

La création d'un carbamate cyclique en C11-C12 (**Figure 26**) a permis d'augmenter l'affinité des kétolides pour la sous unité 50S du ribosome bactérien par la création d'un second point d'ancrage de l'antibiotique au niveau de cette cible, partant une exaltation de l'activité antibactérienne et un élargissement du spectre d'action vers les souches résistantes au macrolides vrais [1, 2, 12, 38]. Ces différentes modulations ont conduit à l'obtention des kétolides dont le chef de file est la Télithromycine [45, 46].



**Figure 26** : Création d'un carbamate cyclique en C11-C12

Ces composés tendent à s'individualiser en une classe à part entière du fait de leurs performances pharmacothérapeutiques à savoir, une meilleure stabilité en milieu acide gastrique d'où une bonne tolérance digestive, un spectre antibactérien plus élargi, une activité antibactérienne exaltée et pour qui l'induction de la résistance bactérienne est amoindrie [9, 38].

### II.3. ASPECTS PHYSICO-CHIMIQUES DES KÉTOLIDES

#### II-3.1. Synthèse des kétolides

La synthèse des kétolides nécessite 3 réactions de base à savoir [47-50]:

- la 6-O alkylation ;
- la synthèse de la fonction cétone en position 3;
- la synthèse du carbamate cyclique en C11-C12.

La première réaction a consisté en une 6-O alkylation. En effet, le groupement hydroxyle en C6 réagit spontanément avec la fonction cétone en C3 après sa formation, conduisant à des dérivés hémicétale inactifs à l'origine de troubles digestifs. Afin de contourner cette réaction de dégradation il a été jugé nécessaire de bloquer l'hydroxyle en C6 avant la synthèse de la fonction cétone en C3. Afin d'améliorer la stabilité de l'Erythromycine en milieu acide, le blocage du groupement hydroxyle en C12 a été réalisé d'abord par un reste 11,12 carbonate cyclique. Ce dérivé a présenté une activité qui est quatre fois



supérieure à celle de l'Erythromycine A avec un temps de demi-vie plus élevé. Cependant, le dérivé carbonate d'Erythromycine A a présenté l'inconvénient d'être hépatotoxique.

Au vu de ces données une série de dérivés 11,12 carbamate (ayant des propriétés anti infectieuses) d'Erythromycine ont été synthétisés et ont permis d'améliorer les performances pharmacothérapeutiques de l'Erythromycine. En outre cette chaîne carbamate a été mise à profit dans la synthèse des kétolides.

### ***La 6-O alkylation***

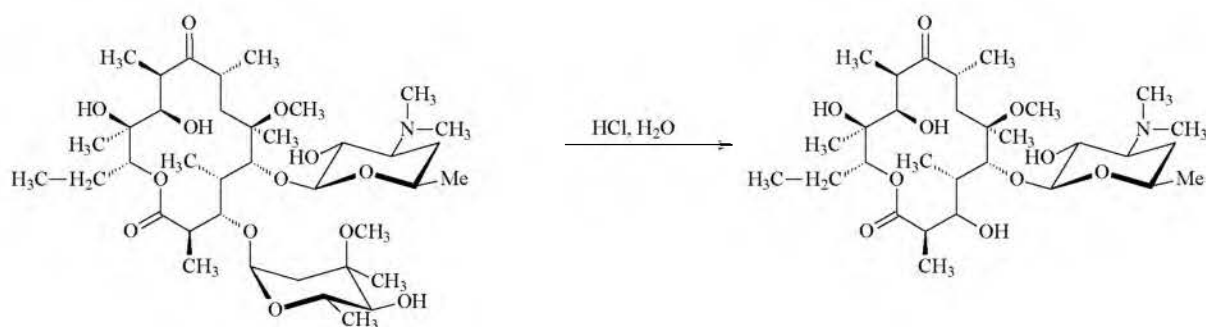
La protection de l'hydroxyle en position 6 se fait en plusieurs étapes:

- protection de l'hydroxyle ainsi que de l'amine de la désosamine par des groupes benzyloxycarbonyles ;
- alkylation sélective de l'hydroxyle en position 6 ;
- déprotection de l'hydroxyle et de l'amine de la désosamine par hydrogénation catalytique ;
- méthylation de l'amine de la désosamine.

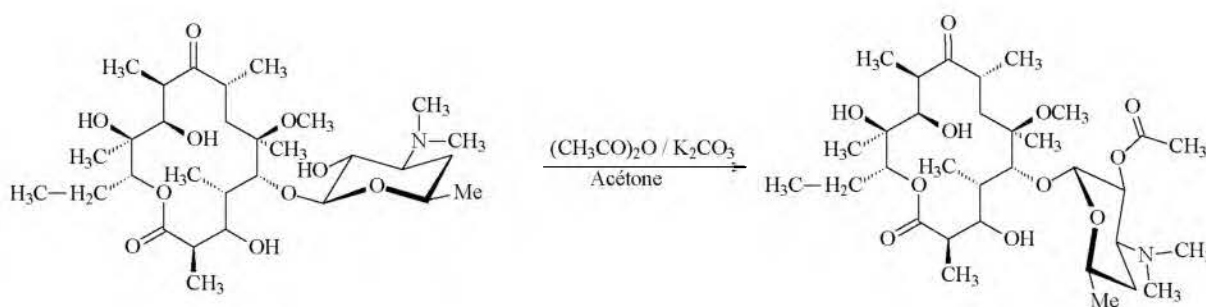
### ***La synthèse de la fonction cétone en position 3***

Elle se fait en trois grandes étapes que sont:

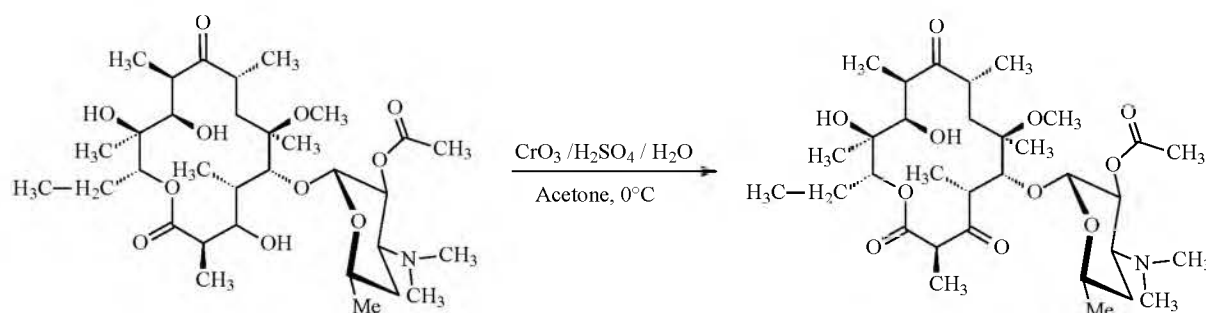
- une hydrolyse du L-cladinose en position 3; (**Figure 27**)
- une protection de l'hydroxyle en position 2' de la désosamine par acétylation; (**Figure 28**)
- une oxydation de l'hydroxyle en position 3 en cétone par le réactif de Jones suivi de la déprotection de l'hydroxyle de la désosamine (**Figure 29**).



**Figure 27:** hydrolyse du L-cladinose en position 3



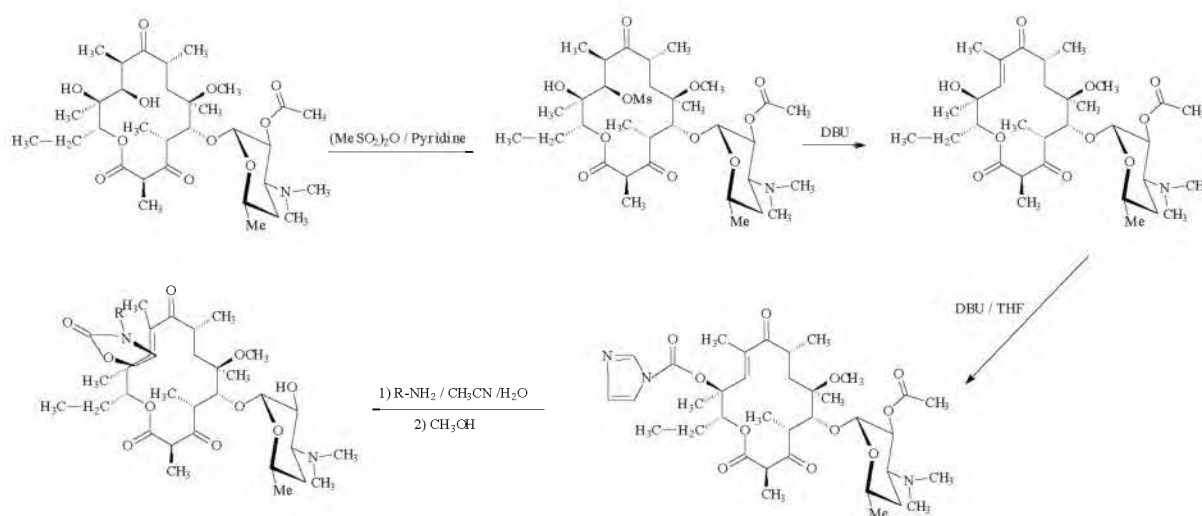
**Figure 28:** Acétylation de l'hydroxyle en position 2' de la désosamine



**Figure 29:** Oxydation de l'hydroxyle en position 3 en cétone

### La synthèse du carbamate cyclique en C11-C12

La synthèse du carbamate a consisté dans un premier temps en la synthèse d'un composé intermédiaire, 12 acyl imidazolyl kétolide puis dans un second temps en la cyclisation du carbamate en C11-C12. Ce carbamate cyclique est substitué ou non par une chaîne alkyl-aryl au niveau de l'atome d'azote (**Figure 30**).



**Figure 30:** Synthèse du carbamate cyclique en C11-C12

### II.3.-2. Caractéristiques physico-chimiques

Les kétolides se présentent sous forme de poudre cristalline blanche ou blanc cassé à amertume prononcée.

Par rapport aux autres macrolides, ils sont très stables en milieu acide et à température ordinaire [1, 2]. En effet, plus de 90% de l'activité de la Télithromycine est retrouvée après un contact de six (6) heures en milieu acide à pH 1,2 [2] et quatre (4) heures à pH 1 à 37°C, contrairement à l'Erythromycine,

la Clarithromycine et l'Azithromycine qui sont inactivés après un contact d'une (1) heure dans les mêmes conditions [12, 51].

Il s'agit de composés lipophiles à caractère basique faible avec un pKa compris entre 5,1 et 8,7 [12, 23].

Hormis ces caractéristiques communes, les kétolides possèdent des propriétés physico-chimiques propres à savoir la masse moléculaire, la formule moléculaire, le logarithme de P, le point de fusion etc. [52-55].

### La Télithromycine

Masse moléculaire : 812,0037 g/mol

Formule moléculaire :  $C_{43}H_{65}N_5O_{10}$  ; LogP : 4,2

Point de fusion : 177°C

Nom chimique : (1R,2R,4R,6R,7R,8R,10R,13R,14S)-7-[(2S,3R,4S,6R)-4-(diméthylamino)-3-hydroxy-6-méthylloxan-2-yl]oxy-13-éthyl-6-méthoxy-2,4,6,8,10,14-hexaméthyl-17-[4-(4-pyridin-3-ylimidazol-1-yl)butyl]-12,15-dioxa-17azabicyclo[12.3.0]heptadecane-3,9,11,16-tétrone [52].

### La Céthromycine

Masse moléculaire : 765,931 g/mol

Formule moléculaire :  $C_{42}H_{59}N_3O_{10}$  ; LogP : 5,4

Nom chimique : (1R,2R,4R,6R,7R,8R,10R,13R,14S)-7-[(2S,3R,4S,6R)-4-(diméthylamino)-3-hydroxy-6-méthylloxan-2-yl]oxy-13-éthyl-2,4,6,8,10,14-hexaméthyl-6-[(E)-3-quinolin-3-ylprop-2-énoxy]-12,15-dioxa-17-azabicyclo[12.3.0]heptadecane-3,9,11,16-tétrone [53].

### La Solithromycine

Masse moléculaire : 845,008 g/mol

Formule moléculaire :  $C_{43}H_{65}FN_6O_{10}$  ; logP : 4,3

Nom chimique : (1R,2R,4R,6R,7R,8R,10S,13R,14S)-17-[4-[4-(4-aminophenyl)triazol-1-yl]butyl]-7-[(2S,3R,4S,6R)-4-(diméthylamino)-3-

hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-13-ethyl-10-fluoro-6-methoxy-2,4,6,8,10,14-hexamethyl-12,15-dioxa-17-azabicyclo[12.3.0]heptadecane-3,9,11,16-tetrone [54].

### **La Modithromycine**

Masse moléculaire : 841,001 g/mol

Formule moléculaire : C<sub>43</sub>H<sub>64</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>; logP : 3,6

Nom chimique : N-[(1R,2R,3R,6R,8R,9R,10R,13E,16S,18R)-9-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-3-ethyl-2-hydroxy-2,6,8,10,16,18-hexamethyl-5,7-dioxo-13-[(6-pyrazol-1-ylpyridin-3-yl)methoxyimino]-4,11,15-trioxabicyclo[8.5.4]nonadecan-17-ylidene]acetamide [55].

## **II.-3.3. Contrôle**

### **Identification**

La meilleure méthode d'identification des kétolides est la spectroscopie infra rouge par comparaison du spectre obtenue par rapport à une substance de référence. A défaut, On peut utiliser la chromatographie sur couche mince (CCM) et la chromatographie liquide haute performance (CLHP) [1, 7].

### **Essais de pureté**

Ils consistent en la recherche de substances apparentées par la chromatographie sur couche mince, la chromatographie liquide haute performance, le dosage de l'eau, le dosage des solvants résiduels, la détermination du pouvoir rotatoire [1,7].

## **Dosage**

La méthode préconisée par la Pharmacopée Européenne pour le dosage des kétolides est la chromatographie en phase liquide (CPL) [7].

Les kétolides ont été développés dans de but de palier à la résistance à l'Erythromycine A et aux autres macrolides [1, 2, 39].

Leurs propriétés physicochimiques notamment, leur plus grande stabilité en milieu acide, ainsi que leurs caractéristiques structurales à savoir, l'absence du cladinose, qui serait responsable de la baisse d'encombrement stérique autour de la molécule, et la présence de la chaîne carbamate cyclique constituent autant de facteurs prédictifs de l'augmentation des performances pharmacothérapeutiques de ces nouvelles molécules.

## II.4. RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITE ET DEVELOPPEMENT DES KETOLIDES

### II.4.1. Objectifs

Le développement de nouveaux kétolides a été jugé nécessaire suite aux différents inconvénients observés avec la Télithromycine. Il s'agit des effets indésirables graves qui ont restreint ses indications, son inactivité sur les souches résistantes à l'Erythromycine par un mécanisme de type MLS<sub>B</sub> constitutif ou encore l'absence de formes pédiatriques et parentérales.

Au regard de ce qui suit, les objectifs assignés aux différentes recherches sont :

- de pallier aux effets indésirables en particulier l'hépatite fulminante ;
- élargir le spectre d'activité antibactérien vers les souches résistantes possédant le gène *erm* constitutif y compris les germes Gram négatif et atypiques ;
- améliorer les performances pharmacocinétiques;
- améliorer le goût et l'hydrosolubilité pour accéder aux formes pédiatriques et parentérales.

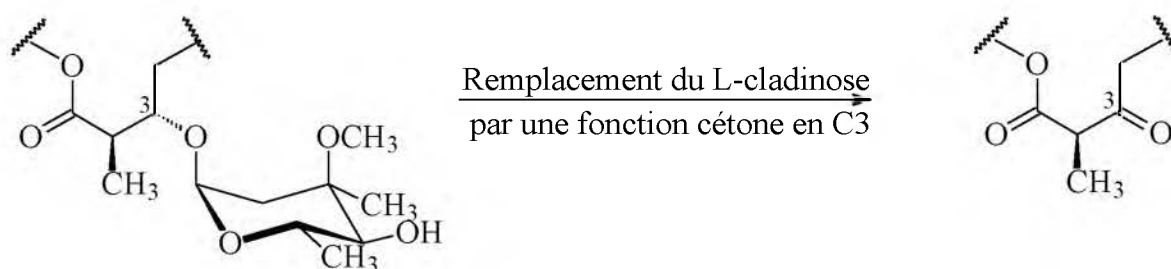
### II.4.2. Relations-structure-activité-effets indésirables

Les kétolides possèdent dans leurs structures les éléments indispensables au maintien de l'activité antibactérienne des macrolides que sont :

- l'aglycone;
- des groupements hydroxyles (OH en position 6 ; 11 ; 12) dans leur conformation  $\beta$ ;
- des groupements hydrophobes (méthyle en 4 ; 8; 12) dans leur conformation  $\alpha$ ;
- le sucre aminé (D-desosamine).

En effet, leur suppression entraîne la perte de l'activité. Les études de relations structure-activité entreprises en série des kétolides montrent que [1, 2, 38, 40] :

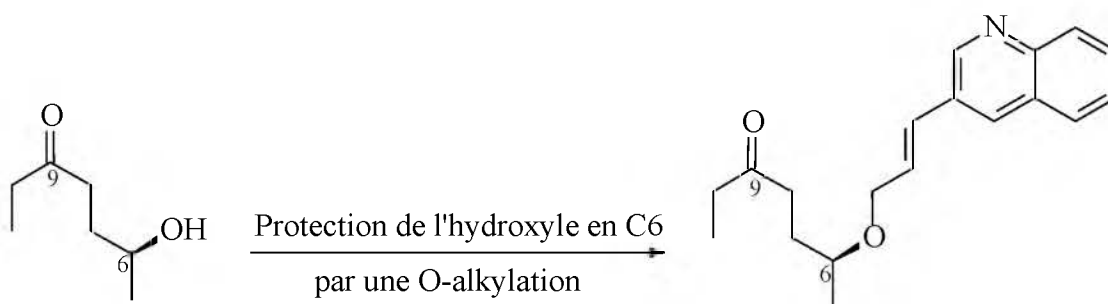
Le remplacement du L-cladinose (**Figure 31**) par une fonction cétone en C3, a permis d'améliorer la stabilité en milieu acide, d'élargir le spectre d'action antibactérienne vers les germes Gram positif y compris les souches résistantes aux autres macrolides et d'éviter l'induction de la résistance  $MLS_B$  ainsi que l'efflux de l'antibiotique.



**Figure 31:** Remplacement du L-cladinose par une fonction cétone en C3

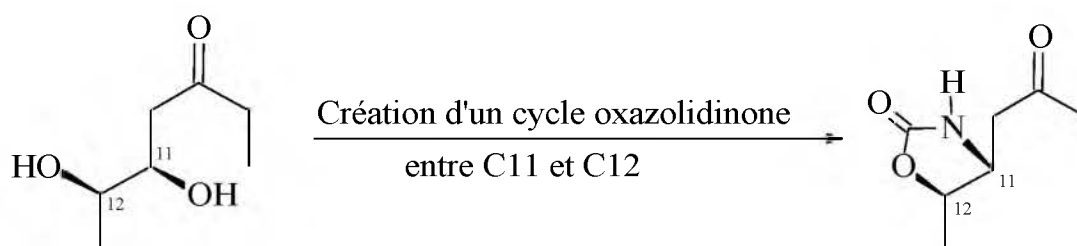
La protection de l'hydroxyle en C6 par une *O*-alkylation (**Figure 32**), a empêché l'acétalysation spontanée en milieu acide avec le carbonyle en C3, ce qui a permis d'éviter la formation de dérivés inactifs responsables des troubles digestifs. De plus, la nature du substituant en C6 joue un rôle important dans la liaison au ribosome bactérien. De fait, la substitution de cette position par une chaîne latérale de type alkylaryle à l'instar de la Céthromycine a permis d'obtenir une conformation favorisant la liaison de la molécule au domaine II du ribosome, en plus du domaine V. Ceci est à l'origine d'une meilleure affinité de la molécule pour la cible ribosomale et donc d'une augmentation de l'activité antibactérienne [56, 57]





**Figure 32:** Protection de l'hydroxyle en C6 par une *O*-alkylation

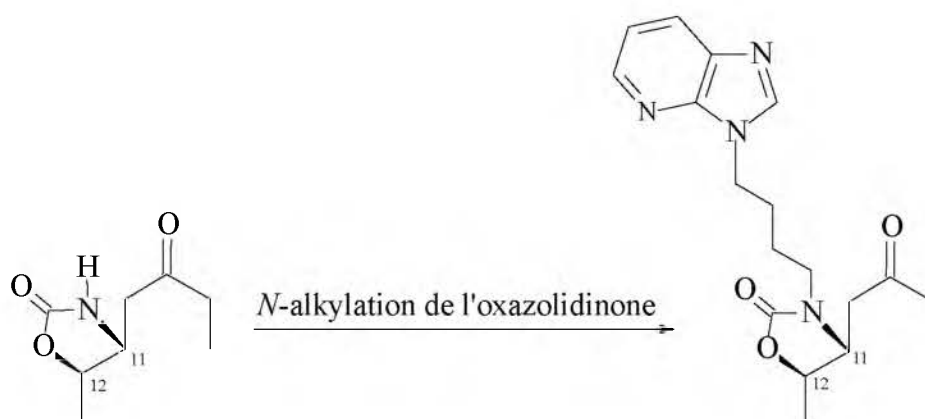
La création d'un carbamate cyclique (oxazolidinone) en C11 et C12 (**Figure 33**), a conduit à une rigidité moléculaire, une amélioration de la stabilité en milieu acide, grâce à la protection de l'hydroxyle en C12 et une augmentation de l'activité antibactérienne, y compris sur les souches résistantes aux autres macrolides, par la création d'un second point d'ancrage de l'antibiotique avec le ribosome bactérien. Lequel second point d'ancrage est à l'origine d'une affinité des kétolides pour la sous unité ribosomal 50S de 10 fois supérieure à celle de l'Erythromycine A. En plus, la présence de l'atome d'azote du carbamate crée une basicité supplémentaire participant à l'amélioration des paramètres pharmacocinétiques de la molécule [58-60].



**Figure 33:** Création d'un cycle oxazolidinone

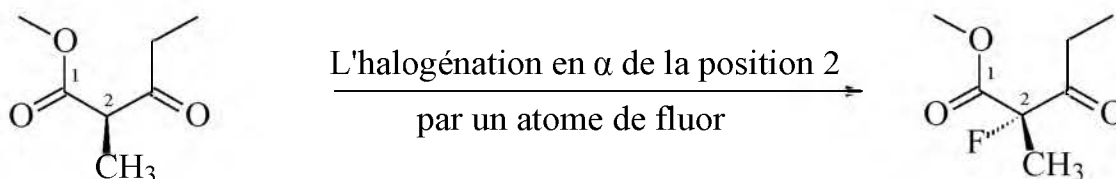
La *N*-alkylation de l'oxazolidinone par une chaîne latérale de type butyle à caractère lipophile et à support hétérocyclique (**Figure 34**), à l'instar de la Télithromycine, a aboutit à une exaltation de l'affinité pour les cibles ribosomales, une augmentation de l'activité antibactérienne vis-à-vis des germes Gram positif, une amélioration des performances pharmacocinétiques et une diminution de l'impact de la résistance par efflux.

Malheureusement, dans la structure de la Télithromycine, le noyau pyridine de la chaîne latérale de type butyl-imidazolyl-pyridinyle, est à l'origine des effets indésirables à type d'hépatite fulminante grave, d'exacerbation de myasthénie grave et de troubles visuels causés par cette molécule. Le mécanisme de toxicité serait dû à l'inhibition préférentielle des récepteurs nicotiques  $\alpha_3$ ,  $\beta_4$  et  $\alpha_7$  de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire, au niveau du ganglion ciliaire de l'œil ainsi qu'au niveau du nerf vague innervant le foie par le noyau pyridine de la Télithromycine [3, 61], d'où le remplacement de la pyridine par d'autres hétérocycles dans les autres molécules excepté dans la Modithromycine ;



**Figure 34:** *N*-alkylation de l'oxazolidinone

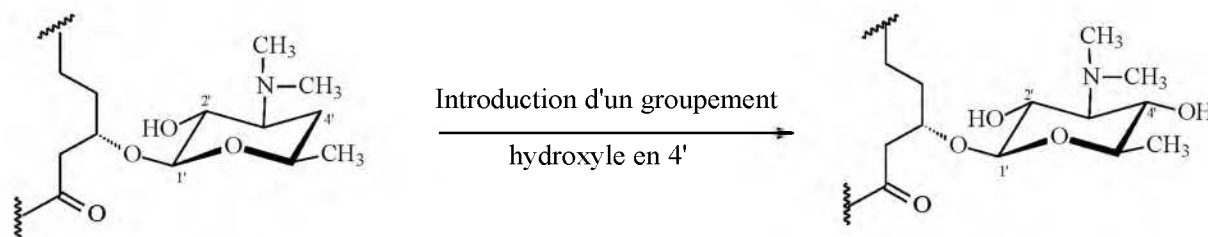
L'halogénéation en alpha de la position 2 par un atome de fluor (**Figure 35**) a entraîné une meilleure affinité pour la sous unité 50S du ribosome bactérien par la création d'un troisième site d'interaction comme dans la Solithromycine [56, 59].



**Figure 35:** Halogénéation en alpha de la position 2 par un atome de fluor

L'introduction d'un groupement hydroxyle à la position 4' du 5-O-désosamine (**Figure 36**), a permis d'augmenter l'activité antibactérienne par accroissement des interactions entre la molécule et la sous-unité ribosomale. Cela est dû au fait que le sucre désosamine se lie au domaine V de l'ARNr 23S par une liaison hydrogène d'où l'existence d'un groupe hydrophile (OH) sur ce sucre aminé pourrait fournir un autre possible donneur d'atome d'hydrogène pour la liaison contrairement aux groupements hydrophobes de type alkyle ou aryle avec lesquels l'activité antibactérienne n'a pas été améliorée [62].

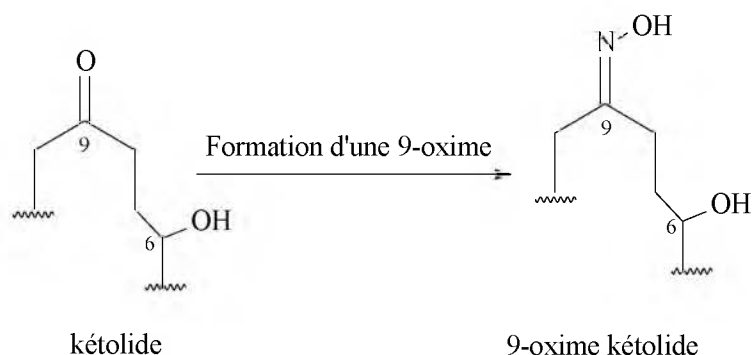
De plus, la substitution de cette position C4' par une longue chaîne latérale de type aryle pourrait atteindre la peptidyl transférase dans le centre du tunnel de sortie et interférer directement avec la formation de la liaison peptidique comme le dissaccharide mycaminose-mycarose en C<sub>5</sub> des macrolides à 16 sommets [63].



**Figure 36:** Introduction d'un groupement hydroxyle à la position 4' du 5-O-désosamine

L'introduction d'une fonction oxime en position 9 a donné lieu aux 9-oxime kétolides (**Figure 37**) qui ont meilleure activité tant sur les souches sensibles et résistantes aux autres macrolides [2, 40] y compris *Staphylococcus aureus* résistant aux macrolides par un mécanisme MLS<sub>B</sub> constitutif. La substitution de ces 9-oxime-kétolide par un arylpropenyle conduisant au groupe des 9-O-arylpropenyloxime kétolides a permis d'améliorer l'activité antibactérienne de ces molécules sur les germes Gram positif. Cette activité est liée à la nature de l'aryle et est plus élevée pour les composés dont l'aryle est de type quinolye ou thiényle [64].

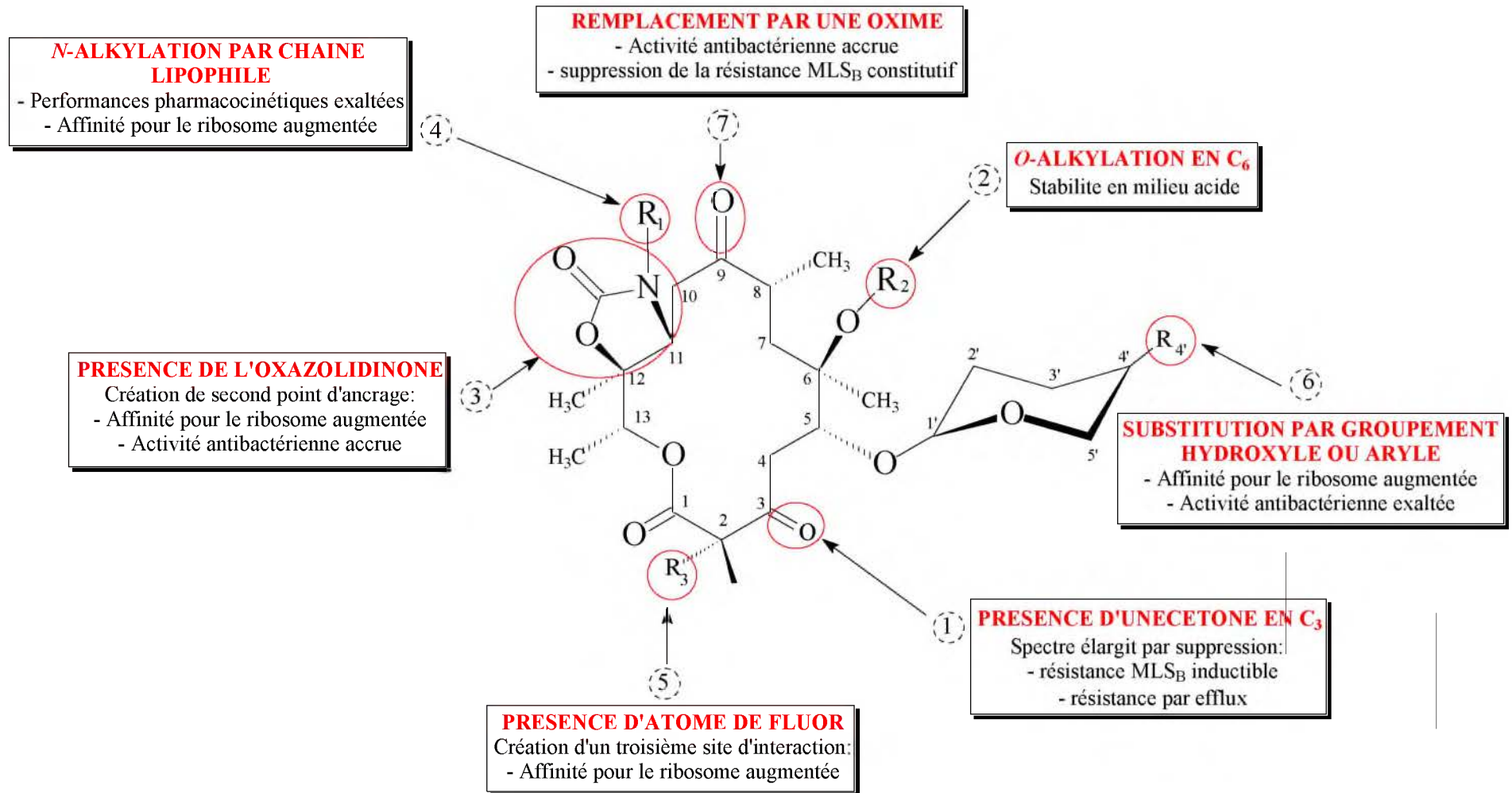
En outre, l'ajout d'un groupement propargylique à ces 9-oxime kétolides a contribué à la formation d'un lien rigide indispensable à la conformation nécessaire à la liaison avec l'ARNr 23S. De plus, le propargyle doit être porté par un hétérocycle azolique en l'occurrence bicyclique pour une activité optimale. La position de l'atome d'azote dans le cycle est indispensable pour la liaison optimale de la molécule et sa cible ribosomale, d'où sa position en 4 dans un cycle de type 4-isoquinoléine [51, 65].



**Figure 37:** Introduction de la fonction oxime en position 9

L'introduction d'un atome de soufre de densité électronique plus élevée que celle des atomes de carbone, dans la chaîne carbonée latérale fixée sur l'atome d'azote des carbamate kétolides, a contribué à ajuster la nucléophilie et la longueur de la chaîne latérale. Ceci a permis de réduire l'hépatotoxicité de la molécule tout en améliorant les paramètres pharmacocinétiques, et l'activité antibactérienne. Ainsi, ces composés ont une meilleure activité sur les souches résistantes aux autres macrolides par un mécanisme  $MLS_B$  inductible et efflux [66].

En résumé, bien que la fonction 3-cétone, le 6-O alkyle et le groupement carbamate cyclique C11-C12 ne soient pas indispensables au maintien de l'activité antibactérienne, ils restent tout de même des éléments caractéristiques de la structure des kétolides concourant à leurs performances pharmacothérapeutiques. C'est pourquoi, dans le développement des nouveaux kétolides, ils ont été pris en compte (Figure 38) [40, 58].



**Figure 38:** Relations structure-activité en série des Kétolides

## II. 5. NOUVEAUX KETOLIDES EN DEVELOPPEMENT

La compréhension des relations structure-activité des macrolides et le développement de la Télithromycine ont conduit à la mise au point de nouveaux dérivés de kétolides [67].

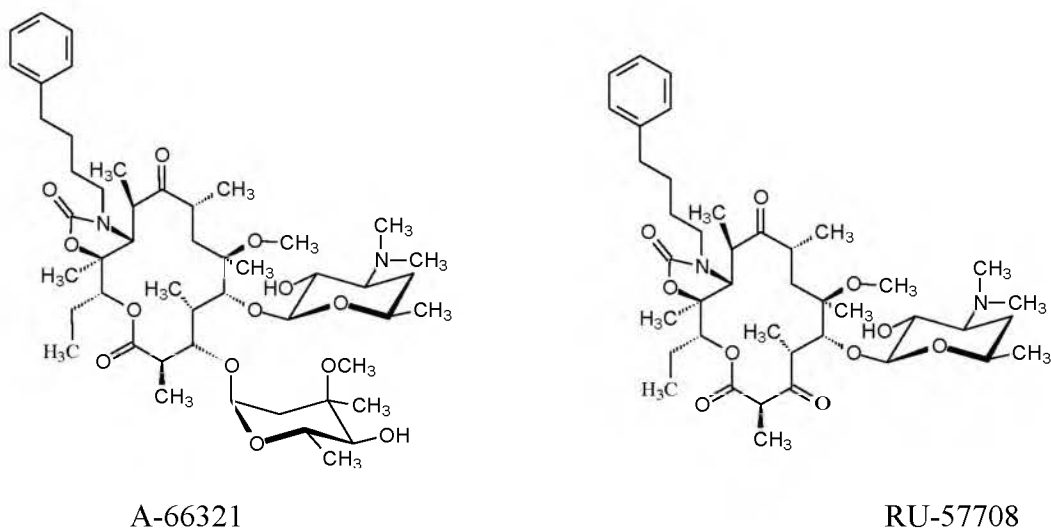
### II.5-1. Les 11,12-carbamate kétolides

En 1995, Agouridas et *al* [68] ont mis au point une série de 11,12-carbamate kétolides qui ont montré une activité significative à la fois sur les bactéries possédant les gènes *erm* et sur *Streptococcus pneumoniae* résistant à l'Erythromycine par l'intermédiaire de gènes *mef* [1, 67].

En plus de la fonction cétone en C3, la présence d'une chaîne latérale de type alkylaryle portée par l'atome d'azote du carbamate cyclique est une autre caractéristique structurale importante de ce groupe. Par ailleurs, cette chaîne latérale est responsable d'une puissante activité contre les germes résistants à l'Erythromycine [40].

La synthèse du 11,12-carbamate a été rapportée pour la première fois en 1988 par Baker et *al* [69]. De fait, ces derniers ont démontré qu'une série de dérivés 11,12-cyclocarbamates de la Clarithromycine, dont l'un, le A-66321 (**Figure 39**), possédait une bonne activité sur les souches résistantes à l'Erythromycine A de type MLS<sub>B</sub> inducible.

Ils ont également rapporté que RU-57708 (**Figure 39**), dérivé kétolide de A-66321 est plus actif que son homologue possédant un L-cladinose sur les souches résistantes à l'Erythromycine A par le mécanisme MLS<sub>B</sub> inducible.

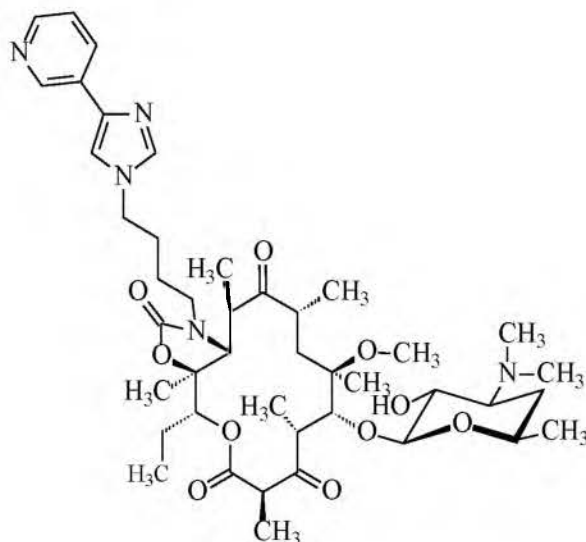


**Figure 39:** Structure chimique de A-66321 et de RU-57708

Cependant, l'activité de ces deux dérivés était comparable sur les souches de *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* résistantes à l'Erythromycine par un mécanisme d'efflux. Par ailleurs, cette activité était influencée par la nature de la chaîne latérale fixée sur l'atome d'azote du carbamate, à savoir la longueur de la chaîne, la présence ou non d'un hétéroatome (azote, oxygène, soufre). Il faut noter que la présence d'un hétéroatome dans la chaîne latérale joue un rôle important dans l'activité sur *Haemophilus influenzae*.

Ainsi, l'incorporation du 11,12-carbamate dans la structure des kétolides et l'optimisation de celui-ci par une chaîne alkylaryle a donné lieu à un kétolide important, la Télithromycine ou HMR-3647 (**Figure 40**). Ce dernier représente le chef de file des 11,12-carbamate kétolides et a subi par la suite plusieurs variations structurales [4, 40].





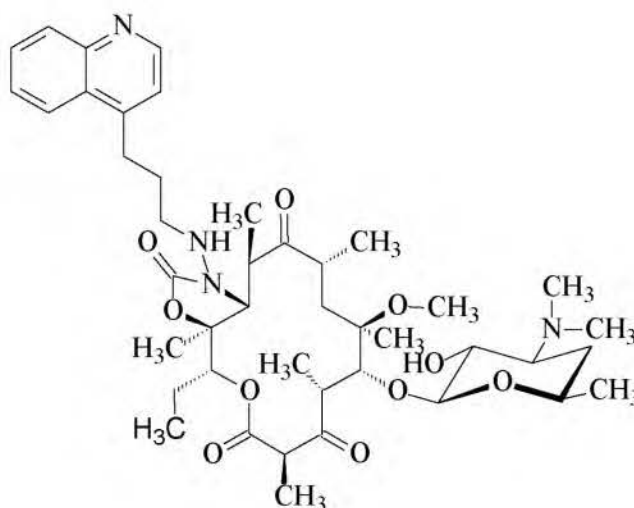
**Figure 40:** Structure chimique de la Télithromycine (HMR-3647)

Afin d'augmenter l'activité antibactérienne et de contourner l'obstacle de l'inactivité de la Télithromycine sur les souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à l'Erythromycine A par un mécanisme  $MLS_B$  de type constitutif, une chaîne carbazate a été proposée [1].

La réaction de synthèse de ce dérivé 11,12-carbazate est une variante de celle du 11,12-carbamate, utilisant l'action de l'hydrazine suivie d'une alkylation réductrice. De ce fait, plusieurs séries de dérivés possédant un carbazate cyclique entre le C11 et le C12 ont été proposés par Griesgraber et *al.* en 1996 [1, 70]. Il a été par la suite mis en évidence que le dérivé carbazate kétolide non substitué possède une bonne activité antibactérienne sur les souches résistantes à l'Erythromycine A par un mécanisme  $MLS_B$  inductible mais non constitutif.

Par ailleurs, la stéréochimie du dérivé est importante car le 10-(R)-méthyle-carbazate est 10 à 30 fois plus actif que le 10-(S)-méthyle-carbazate, et les dérivés N-substitués par un phényle ou phénylpropyle sont les plus actifs.

Parmi ces dérivés, HMR-3004 (RU-004) est la molécule la plus active (**Figure 41**)

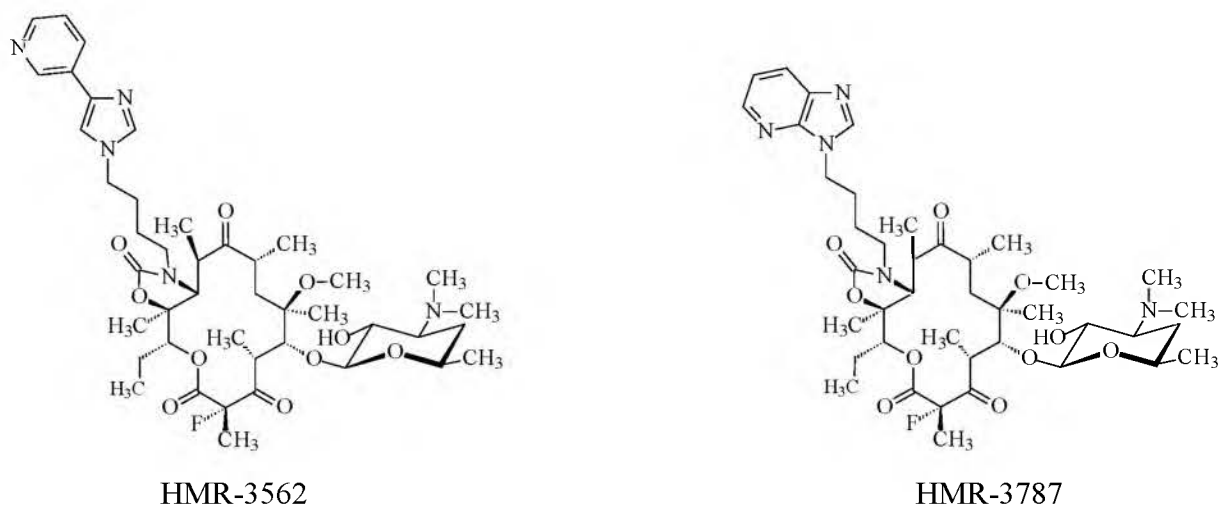


**Figure 41:** Structure chimique de HMR-3004

Elle possède un noyau quinoléine fixé sur le carbamate par une chaîne propyle et son activité antibactérienne a été mise en évidence par Agouridas et *al* [71] en 1997 sur les souches de cocci Gram positif résistantes à l'Erythromycine par un mécanisme MLSB de type inductible.

En plus, cette molécule possède une excellente activité *in vitro* sur les cocci Gram positif, les bactéries à développement intracellulaire, les mycoplasmes y compris, *Mycoplasma hominis*, ce qui est atypique pour un macrolide à 14 sommets [1, 40].

Par ailleurs, Denis et *al* [72] ont rapporté deux kétolides dans lesquels la position C2 a été fluorée de façon stéréosélective: HMR-3562 et HMR-3787 (**Figure 42**)

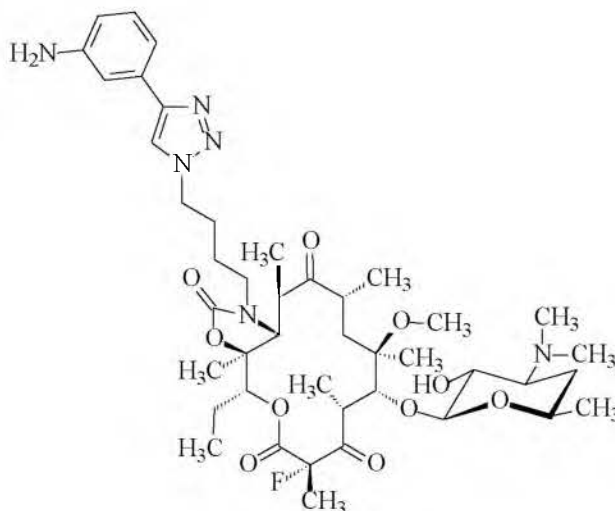


**Figure 42** : Structure chimique de HMR-3562 et de HMR-3787

HMR-3562 est un analogue 2-(S)-fluoro de la Télithromycine. La fluoruration en C2 a permis d'améliorer l'activité sur le streptocoque, et sur *Haemophilus influenzae* [2, 40]. Ces kétolides fluorés ont présenté un spectre antibactérien semblable à leurs analogues des-fluoro. En effet, ils étaient actifs sur divers germes résistants à l'Erythromycine à l'exception de *Staphylococcus aureus* résistant à l'Erythromycine A par un mécanisme MLS<sub>B</sub> de type constitutif [40].

La comparaison directe de HMR-3562 avec la Télithromycine a révélé que le dérivé 2-fluoro était plus constitutivement actif sur les souches de *Streptococcus pneumoniae*. Ces analogues 2- fluoro ont montré une activité similaire à celle de l'Azithromycine sur *Haemophilus influenzae*. HMR-3562 et HMR-3787 ont également démontré une bonne efficacité contre les infections causées par diverses souches de bactéries sensibles et résistantes dans les modèles murins de septicémie et de pneumonie [40].

Putman et collaborateurs, en 2011, ont développé la Solithromycine ou CEM-101 (**Figure 43**), qui est un 11,12-carbamate kétolide très en vue [3].



**Figure 43:** Structure chimique de la solithromycine (CEM-101)

En effet, les études de phase I et II ont montré une bonne activité *in vivo* et *in vitro* sur la plupart des pathogènes respiratoires y compris les souches résistantes aux autres macrolides ainsi que les germes atypiques [60, 73]. Ainsi, la Solithromycine est 8 à 16 fois plus puissante que l'Azithromycine et est actif contre les souches résistantes à l'Azithromycine [73]. Cette activité sur les souches résistantes aux autres macrolides est due à son aptitude à se lier à trois sites sur le ribosome bactérien, par rapport à un ou deux pour les macrolides actuels. La liaison aux trois sites ribosomiques permet de limiter le développement de la résistance bactérienne [61].

La Solithromycine possède également un large spectre d'activité contre les souches de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants (MRSA), les entérocoques [74], et dans des modèles animaux de la malaria [75]. Elle possède

aussi une puissante activité sur les bactéries responsables d'infections urinaires telles que *Neisseria gonorrhoeae* y compris les souches multirésistantes [76-78] *Chlamydia*, *Mycoplasma* et *Ureaplasma* [78, 79].

De fait, dans les essais cliniques de phase II, la Solithromycine administrée en dose unique par voie orale chez des patients atteints d'infections gonococciques a permis d'éliminer l'infection chez les 22 participants de l'essai et cette activité anti-gonorrhée est environ quatre fois supérieure à celle de l'Azithromycine [79].

Outre son activité antibactérienne, la Solithromycine possède une plus puissante activité anti-inflammatoire par rapport aux autres macrolides et kétolides actuellement utilisés en clinique et ce, par inhibition de la protéine NF-kB (Nuclear Factor-kappa B), avec une bonne concentration dans les macrophages et les polynucléaires [80]. Cette puissante activité antibactérienne et anti-inflammatoire pourrait faire de la Solithromycine un traitement de choix des maladies inflammatoires chroniques des voies respiratoires telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) [80].

De plus, des études en modèle de brebis gravide ont montré que l'administration maternelle de Solithromycine par voie intraveineuse ou intra amniotique, pourrait offrir une approche thérapeutique efficace dans la prévention et le traitement des infections intra-utérines ainsi que dans la prévention de la prématurité [81].

La Solithromycine présente aussi l'avantage de ne pas posséder les effets indésirables de la Télithromycine à savoir l'hépatotoxicité, des aggravations de

myasthénie et des troubles visuels, du fait de l'absence dans sa chaîne latérale de noyau pyridine qui apparaît à interagir avec les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine et qui est associé à ces effets indésirables graves [3, 60, 61].

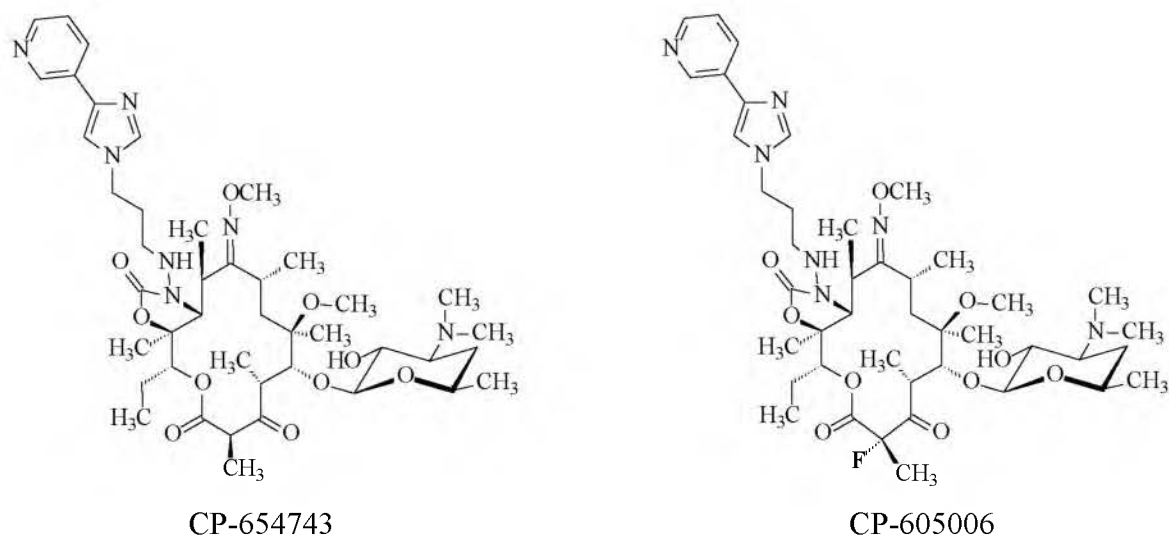
De plus, des études comparatives de concentrations à l'état d'équilibre de la Solithromycine administrée à la dose de 400 mg une fois par jour pendant cinq jours ont été réalisées. Les résultats ont montré que les concentrations étaient plus élevées dans le fluide épithélial (2,4 à 28,6 fois) et les macrophages alvéolaires (44 à 515 fois) que dans le plasma 24 heures après les cinq jours de traitement [82].

En outre, des données de phase II ont montré que la Solithromycine administrée par voie orale était sûre et bien tolérée avec une efficacité comparable à celle de la Lévofoxacine chez les patients atteints de pneumonie bactérienne acquise en communauté. [83]

Ainsi, les formes orale et intraveineuse de ce fluorokétolide sont actuellement en phase III de développement clinique pour le traitement des formes légères à modérées de la pneumonie bactérienne acquise en communauté [83].

De leur côté, Kaneko et *al* [84] ont rapporté une série de 9-oxime kétolides substitués en position 2 (**Figure 44**), par divers groupements (hydroxyle, méthyle fluor, hydrogène etc.). Parmi ceux-ci, les dérivés 2-fluoro-9-oxime (CP-654743) ont démontré la meilleure activité à la fois sur les souches sensibles et résistantes à l'Erythromycine. Le CP-654743 est un peu plus actif que l'analogue non-fluoro (CP-605006), mais son activité sur les principaux agents pathogènes des voies respiratoires est similaire à celle de la Télithromycine. Dans les modèles animaux, CP-654743 a montré une efficacité similaire à celle de la

Télithromycine et supérieure à celle de l'analogue non-fluoro CP-605006 vis-à-vis de *Streptococcus pneumoniae*. Le profil pharmacocinétique de CP-654743 était semblable à celui de CP-605006 et de la Télithromycine dans les infections de l'oreille moyenne [40].



**Figure 44:** Structure chimique de CP-654743 et de CP-605006

## II.5.2. Kétolides 6-O substitués

Une série de nouveaux kétolides avec un groupe aryle rattaché à la position C-6 du noyau lactone a été conçu et synthétisé. La série a été conçue sur la base des relations structure-activité de plusieurs séries antérieures de macrolides et kétolides, en combinaison avec le progrès des informations sur la structure du ribosome bactérien. En effet, trois caractéristiques structurales ont été identifiées comme éléments clés pour surmonter les mécanismes de résistance MLSB et efflux, à savoir la fonction cétone en C3, le groupe carbamate cyclique en C11, C12 et la chaîne alkylaryle attachée au carbamate.

Par ailleurs, l'analyse conformationnelle a indiqué que le groupement hydroxyl en C6 de l'Erythromycine est situé près du centre de la face hydrophile du macrocycle lactonique.

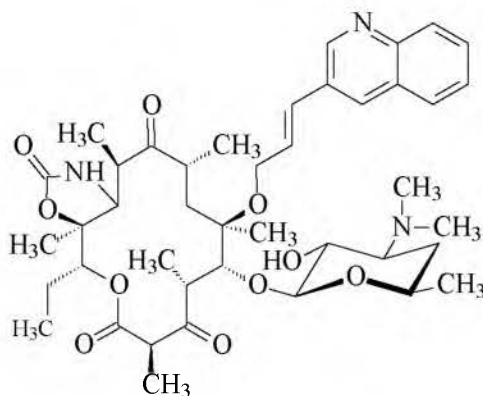
Ainsi, la liaison d'un groupe aryle à ce point fournirait une conformation dans laquelle le groupe aryle occupe une zone spatiale similaire à celui du groupe aryle rattaché à la Télithromycine. L'un des principaux défis de synthèse pour la préparation de kétolides 6-O substitués est l'alkylation sélective de l'hydroxyle en C6. Cette alkylation a nécessité une protection laborieuse suivie d'une déprotection. En effet au départ, seuls les petits groupements alkyles, tels que le méthyle, ont été introduits pour cette position. L'introduction de groupes alkyle plus volumineux était lente et compliquée du fait des pertes considérables de la sélectivité pour le groupe hydroxyle en C-6. En 1998, Clark et *al* [85] ont mis au point une stratégie générale pour l'introduction de substituants à la position C6. Cette approche a permis l'alkylation sélective du groupe hydroxyle en C6 en utilisant un agent alkylant activé, tel qu'un allyle, propargylique ou un halogénure benzylique.

Ces dérivés kétolides ont montré une bonne activité vis-à-vis des souches résistantes par un mécanisme  $MLS_B$  inductible et efflux. Cependant, ils ont montré une faible activité sur *Haemophilus influenzae* et sur les souches résistantes par un mécanisme  $MLS_B$  constitutive.

L'introduction d'un pharmacophore 11,12-carbamate dans le noyau des kétolides 6-O-substitués a sensiblement amélioré l'activité antibactérienne de la série, en particulier sur *Haemophilus influenzae* et sur les souches résistantes selon un



mécanisme MLSB constitutive [1, 2, 40]. La molécule de référence de ce groupe est la Céthromycine ou ABT-773 (Figure 45).



**Figure 45:** Structure chimique de la Céthromycine (ABT-773)

Il s'agit d'un carbamate kétolide en C11-C12 possédant une chaîne latérale insaturée avec un cycle quinoléine à la position 6 [2, 40]. Du fait de l'absence de noyau pyridine dans sa chaîne latérale, la Céthromycine ne possède pas le risque d'hépatotoxicité de la Télithromycine. Cependant, il présente le même spectre antibactérien que la Télithromycine avec une activité comparable sur les agents pathogènes des voies respiratoires y compris les souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à l'Erythromycine, indépendamment de la sensibilité à la Mécicilline.

Par ailleurs, l'introduction du carbamate dans la structure de la Céthromycine, a permis d'améliorer considérablement son activité sur les organismes Gram-positif sensibles à l'Erythromycine. En effet, ABT-773 a montré une activité remarquablement renforcée contre les souches MLSB résistantes de

*Streptococcus pyogenes* et *Streptococcus pneumoniae*, avec des CMI de 1,0 et 0,25 mg / ml par rapport à 100 et 128 mg / ml pour l'analogue des-carbamate.

Il a été montré qu'en plus de son activité sur les pathogènes respiratoires, la Céthromycine a montré une bonne performance sur *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* et sur d'autres agents pathogènes de biodéfense tels que *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* et *Francisella tularensis* [86].

En outre, la Céthromycine possède une activité anti-inflammatoire, en réduisant de manière significative les concentrations de cytokines (y compris le facteur de nécrose tumorale (TNF) -  $\alpha$ , l'interféron (IFN) -  $\gamma$ , interleukine (IL) 1, 2, 4, 8 et 12) chez la souris infectée [87].

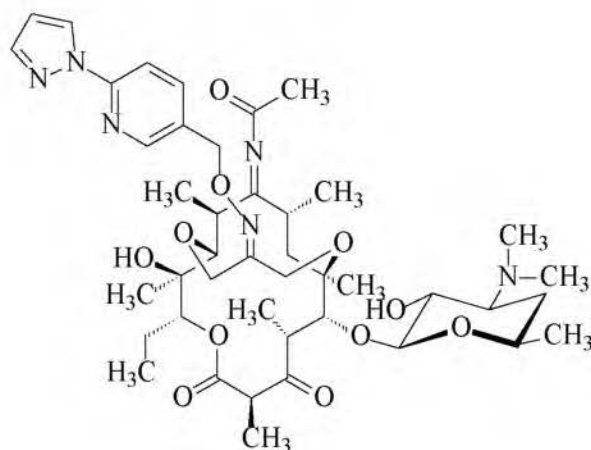
Dans des études pharmacologiques de dose orale en modèle animal, le pic de concentration plasmatique a été atteint après 1,6 à 6 heures avec un temps de demi-vie d'élimination de 3,6 à 6,7 heures et une clairance totale de 183 à 254 L/h, après administration d'une dose de 100 à 1200 mg. Le volume de distribution a été de 1,5 à 9,2 L/Kg selon l'espèce animale. Ainsi, chez la souris, après l'administration orale d'une dose de 10 mg/kg, le volume de distribution a été établi à 1,8 L/Kg avec une biodisponibilité de 49,5 %. Les concentrations pulmonaires de Céthromycine étaient au moins 25 fois supérieures à celles du plasma chez le rat après administration par voie orale de 10 ou de 30 mg/Kg [2].

Des études impliquant la Céthromycine marquée au carbone 14, chez les rats, le chien et le singe ont indiqué que les principaux métabolites étaient le dérivé N-déméthylé et un produit d'hydroxylation du groupement méthyle en C10. Les principaux effets indésirables observés étaient des troubles gastro-intestinaux [2, 86].

La Céthromycine, sous forme de comprimés dosés à 150 mg dans Restanza<sup>TM</sup> est actuellement en phase III de développement clinique pour le traitement des formes légères à modérées de la pneumonie communautaire à la posologie de 300 mg par jour en prise unique [2, 40, 86]. La molécule a, par ailleurs, été proposée par la FDA (Food and Drug Administration) comme un médicament orphelin pour le traitement prophylactique de l'anthrax pulmonaire post-exposition, ainsi que pour une utilisation dans le traitement de la peste et de la tularémie, mais le médicament n'est pas encore approuvé pour ces indications.

### II.5.3. Les kétolides bicycliques

Ce groupe est représenté par la Modithromycine ou EDP-420 (**Figure 46**) qui est un kétolide bicyclique caractérisé par la présence d'un pont entre la position 6 et la position 11 du cycle lactone. On note également le remplacement de la fonction 9-céto de l'Erythromycine par une fonction acetylimino [2, 40, 86].



**Figure 46:** Structure chimique de la Modithromycine (EDP-420)

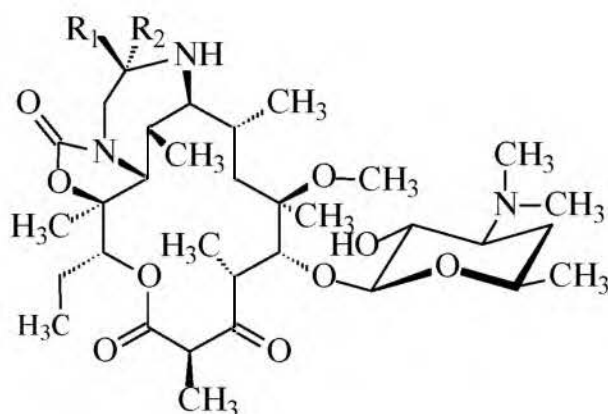
Ces modifications ont permis d'éviter la réaction de cétalisation se produisant dans l'Erythromycine A entre le groupe céto en position 9 et le groupement

hydroxyles en position 6 ou 3 [43]. Il présente une bonne activité sur la plupart des pathogènes respiratoires y compris les souches résistantes à l'Erythromycine par un mécanisme  $MLS_B$  inductible, sur les germes atypiques ainsi que sur *Staphylococcus* méticillino-résistant [2, 88] avec un effet postantibiotique comparable à celui de la Télithromycine [88]. Par ailleurs, son activité sur *Mycobacterium avium* est remarquable [89].

Après administration d'une dose unique par voie orale à des volontaires sains, les concentrations plasmatiques ont été de 0,2 mg/L et de 1 mg/L respectivement aux doses de 100 mg et 1200 mg après en moyenne 3 heures. La demi-vie d'élimination apparente a été d'environ 15 heures [82]. La Modithromycine est actuellement en étude de phase II aux Etats-Unis et au Japon pour le traitement des infections des voies respiratoires [43].

#### II.5.4. Les kétolides tricycliques

En 1995, Asaka et al [90] font état d'une nouvelle série de kétolides caractérisée par un squelette tricyclique. Ces tricycliques kétolides ont été préparés par la réaction d'un 12-O-acylimidazolyl avec un intermédiaire substitué ou non, l'éthylènediamine. La synthèse de carbamate suivie d'une formation d'imine intramoléculaire a conduit au squelette tricyclique. L'hydrolyse acide du sucre cladinose suivie d'une oxydation de Pfitzner-Moffatt modifiée a donné lieu aux tricycliques kétolides. Plusieurs dérivés ont été synthétisés dans cette série et se différencient par le substituant du groupement imine cyclique. Parmi ces dérivés certains ont été étudiés à savoir, TE-802, TE-935, TE-943 et TE-806 (Figure 47) [1, 2, 40].



TE-802 (R1=R2=H) ; TE-935 (R1=CH3, R2=H) ; TE-943 (R1=H, R2=CH3)

**Figure 47:** Structure chimique de TE-802, TE-935, TE-943 et TE-806

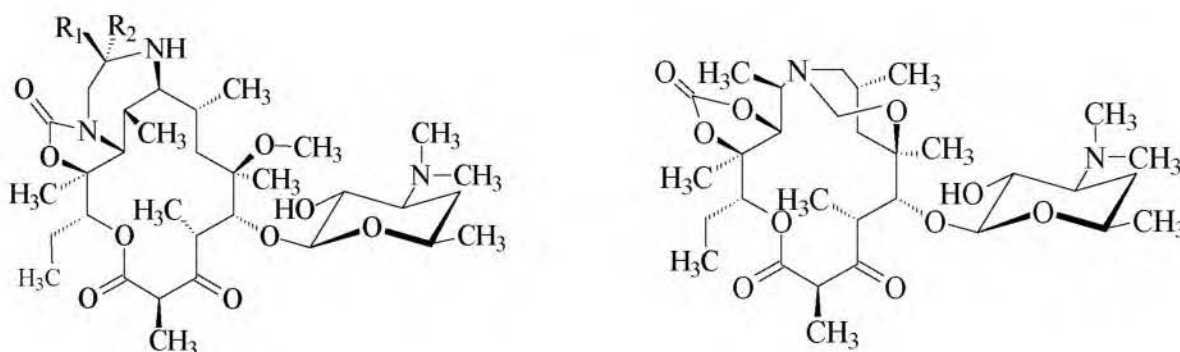
Ces dérivés sont plus actifs que la Clarithromycine et l'Azithromycine sur *Enterococcus faecalis*, mais ils sont peu actifs sur *Haemophilus influenzae* et ils ont une activité voisine de celle de la Clarithromycine sur les autres cocci Gram positif. Les kétolides tricycliques représentent une nouvelle classe des macrolides avec une activité antibactérienne puissante, une bonne efficacité par voie orale et d'excellents profils pharmacocinétiques.

Cependant, leur faible activité sur *Streptococcus pneumoniae* résistant à l'Erythromycine par un mécanisme MLS<sub>B</sub> et sur *Haemophilus influenzae* a limité le développement ultérieur de ces composés. Afin de surmonter ce problème, des substituants aryles ont été introduits sur le pont éthylène de TE-802 par Phan et al. Cela a conduit à une très grande stabilité en milieu acide à pH 1,2 de TE-802. En outre, cet analogue aryle substitué présente une activité améliorée par rapport à TE-802, en particulier sur les streptocoques résistants par un mécanisme MLS<sub>B</sub> et sur *Haemophilus influenzae*.

## II.6. PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DES KETOLIDES

Beaucoup d'autres composés expérimentaux appartenant à d'autres sous-groupes des kétolides ont également été décrits, notamment, la série des kétolides à 15 sommets (**Figure 48**), des C-9 imino-éther kétolides dans lesquelles le carbamate a été remplacé par un carbonate, des C-12 ou C-13 kétolides modifiés, et des tétracycliques kétolides.

Cependant, ces composés ne sont pas encore en développement clinique [43]. Parmi ces dérivés, les kétolides à 15 sommets ont montré une bonne activité sur les souches résistantes à l'Erythromycine par un mécanisme  $MLS_B$  inductible et d'efflux de l'antibiotique.



**Figure 48:** Structure chimique des kétolides à 15 sommets

En outre, la position de l'atome d'azote dans le cycle lactone joue un rôle important dans l'activité antibactérienne puisque les dérivés 8-azahomoerythromycine ont montré une activité supérieure à celle des dérivés 9-azahomoerythromycine.

Par ailleurs, dans la série 8a-azahomoerythromycine, certains composés kétolides combinés avec un pharmacophore de type quinoléine ou quinolone dénommés “ciprofloxacine like” ont montré une aptitude à surmonter *in vitro* tous types de résistance aux macrolides y compris la résistance  $MLS_B$  constitutive de *Staphylococcus aureus*. De plus, ils présentent une activité améliorée par rapport à la Télithromycine et à la Céthromycine sur *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* [92].

## **II.7. RESUME DES CARACTERISTIQUES PHARMACEUTIQUES DE LA TELITHROMYCINE (KETEC), CHEF DE FILE DES KETOLIDES**

### **II.7.1. Pharmacodynamie**

#### **Cible et mode d'action**

Le mode d'action des kétolides est similaire à celui des macrolides dont ils sont dérivés ; ils ont pour cible la sous unité 50S du ribosome bactérien à laquelle ils se lient, de façon réversible aboutissant à l'inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique [3, 9, 12, 17-19, 38, 93]. Leur site de fixation est complexe, formé de plusieurs protéines ribosomales, en particulier L22 et L4 ainsi que d'une partie de l'ARN ribosomal 23S [9, 67, 93]. Par ailleurs, contrairement aux macrolides de première et deuxième générations, les kétolides se lient en plus du domaine V, à l'adénine 752 du domaine II de l'ARN 23S du ribosome par l'intermédiaire de la chaîne carbamate [17-19, 38] ; ceci augmente l'affinité de ces antibiotiques pour la sous unité ribosomale 50S, laquelle affinité est 10 à 100 fois supérieure à celle de l'Erythromycine A [12]. Cette fixation bifocale des kétolides au ribosome bactérien est à l'origine de leur activité sur des souches résistantes aux autres macrolides en l'occurrence *Streptococcus pneumoniae* [9, 12, 67, 94, 95].

Outre ce mécanisme, les kétolides agissent également par blocage de la formation de la sous unité 50S du ribosome bactérien en empêchant l'assemblage des précurseurs de ce dernier d'où leur dégradation nucléolytique [12, 39].



### **Spectre d'activité antibactérienne**

Le profil microbiologique des kétolides est caractérisé par une excellente activité *in vitro* sur la plupart des germes pathogènes respiratoires, y compris les souches qui induisent une résistance de type  $MLS_B$  [1,2, 9, 12, 17, 39, 43].

On distingue les souches bactériennes en souches sensibles, souches de sensibilité intermédiaire et en souches résistantes [39, 60]. Le seul représentant des kétolides actuellement disponible en clinique est la Télithromycine [3, 9, 46, 95]. Le spectre de la Télithromycine est représenté dans le tableau 2 ci-après [45, 96].

**Tableau II : Spectre antibactérien de la Télithromycine**

Espèces sensibles			Espèces modérément sensibles	Espèces résistances	
Bactéries aerobies à Gram positif	Bactéries aerobies à Gram négatif	Germes atypiques	Bactéries aerobies à Gram négatif	Bactéries aerobies à Gram négatif	Bactéries aerobies à Gram positif
- <i>Staphylococcus aureus</i> (SASM) - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Streptocoques</i> du groupe <i>viridans</i>	- <i>Moraxella catarrhalis</i>	- <i>Legionella pneumophila</i> - <i>Chlamydophila pneumoniae</i> - <i>Chlamydia psittaci</i> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	- <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Haemophilus parainfluenzae</i>	- <i>Acinetobacter</i> - Entérobactéries - <i>Pseudomonas</i>	- <i>Staphylococcus aureus</i> (SARM)

## **Mécanisme de résistance**

Il existe deux principaux mécanismes de résistance aux kétolides, à savoir, la résistance par modification de la cible et la résistance par efflux de l'antibiotique [39, 40, 45, 46].

### ***Résistance par modification de la cible***

Les kétolides restent actifs en cas de résistance de type  $MLS_B$  inducible, d'une part, par la présence de l'oxazolidinone qui se lie au domaine II de l'ARNr 23S favorisant la liaison à la sous unité ribosomal 50S, et d'autre part, par la présence de la fonction cétone en position 3 en lieu et place du L-cladinose [38, 41, 97-99]. Il en résulte une activité de la Télithromycine sur certaines souches de pneumocoques résistantes aux autres macrolides [100]. Cependant, elle reste inactive sur les bactéries qui synthétisent de manière constitutive la méthylase tels que *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant (SARM) [45].

### ***Résistance par efflux de l'antibiotique***

Les phénotypes de résistance couramment rencontrés dans la résistance aux macrolides sont de type *mef(A)* pour les streptocoques et *msr* pour les staphylocoques [98, 99].

A coté de ces deux mécanismes de résistance, des modifications par des mutations diverses des protéines ribosomales L22 (chez les staphylocoques et les pneumocoques) ou L4 chez les pneumocoques ont récemment été décrites. Ce phénomène est encore rare et confère un haut niveau de résistance aux macrolides et kétolides [39, 101].

## II.7.2. Pharmacocinetique

### *Absorption-biodisponibilité*

Après administration orale, l'absorption de la Télithromycine est assez rapide. La moyenne des concentrations plasmatiques maximales d'environ 2 mg/L est atteinte en 1 à 3 heures après l'ingestion d'une dose unique journalière de 800 mg de Télithromycine. La biodisponibilité absolue est d'environ 57 % après une dose unique de 800 mg. L'absorption reste inchangée lors de la prise simultanée d'aliments [41, 96, 102]. Cette biodisponibilité reste inchangée chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et les insuffisants hépatiques [96].

### *Distribution*

Après absorption, la Télithromycine est fortement liée aux protéines plasmatiques et le taux de liaison observé *in vitro* est d'environ 60 % à 70 %. La Télithromycine présente également une bonne diffusion tissulaire [1,12, 39, 96, 102].

### *Métabolisation et excrétion*

La Télithromycine est essentiellement métabolisée au niveau du foie par les enzymes du CYP450. La principale enzyme du CYP450 impliquée dans cette métabolisation est le CYP3A4. L'excrétion se fait à 80% dans les fèces et à 20% dans les urines, pour deux tiers de la dose sous forme de métabolites, et le tiers restant sous forme inchangée [1,12, 39, 96, 103].

### II.7.3.Aspects Thérapeutiques et Cliniques

La Télithromycine est pour l'heure l'antibiotique approuvé parmi les kétolides et elle a reçu l'enregistrement en 2001 en Europe et en 2004 aux Etats Unis. En effet, les essais cliniques ont montré chez l'homme l'efficacité et la sécurité de la Télithromycine par voie orale, dans le traitement des pneumonies communautaires, des exacerbations aiguës des bronchites chroniques, des sinusites aiguës et des angines et pharyngites causées par le streptocoque bêta hémolytique du groupe A [43, 54, 104].

#### *Essais cliniques*

- **Pneumonies communautaires**

La pneumonie communautaire est l'une des infections respiratoires les plus fréquentes [67]. Son incidence est d'environ 2,3% aux Etats Unis, elle conduit à l'hospitalisation des patients dans environ 25 % des cas et reste la cause majeure de mortalité [43]. Quatre essais randomisés en double aveugle de la Télithromycine ont été réalisés chez des patients atteints de pneumonies communautaires. La Télithromycine a été administrée par voie orale à la dose de 800 mg par jour pendant 5 ou 7 à 10 jours, par rapport à la Clarithromycine (500 mg x2/j) pendant 10 jours, l'Amoxicilline (1 g x3/j) pendant 10 jours, la Trovafloxacin (200 mg/j) pendant 7 à 10 jours, la Céfuroxime axétil (250 mg x 2/j) pendant 10 jours. Chez les patients traités avec la Télithromycine les taux de guérison variaient de 88,3 à 94,6% et les taux d'éradication bactérienne étaient compris entre 80,0 à 92,9%. Ces taux étaient similaires à ceux des groupes de comparaison y compris chez les patients âgés de plus de 65 ans. Des taux élevés de guérison clinique et d'éradication bactérienne étaient également observés

pour les infections causées par des isolats démontrant de hauts niveaux de résistance à l'Erythromycine A ou à la Pénicilline [43, 96].

- **Exacerbations aiguës des bronchites chroniques**

Dans l'exacerbation aiguë de bronchite chronique, la Télithromycine (800 mg/j) pendant 5 jours était comparée au traitement pendant 10 jours de l'Amoxicilline-acide clavulanique (1 g deux fois/j), du Céfuroxime axétil (200 mg deux fois/j), et de la Clarithromycine (500 mg deux fois/j). Les taux de guérison cliniques étaient de 85,8 à 86,4% pour la Télithromycine dans toutes les études et de 82,1 à 89,2 % pour les comparateurs [39, 43, 96]. Ces taux similaires montrent que la Télithromycine est aussi efficace que les comparateurs dans cette indication. Les taux d'éradication bactérienne étaient plus élevés avec la Télithromycine lorsque l'agent pathogène isolé était *Streptococcus pneumoniae* ou *M. catarrhalis*, mais inférieur quand il s'agissait de *Haemophilus influenzae*. Une autre étude ayant pour comparateur un placebo, montre aussi clairement l'effet bénéfique de la Télithromycine sur la fonction respiratoire dans les exacerbations aiguës de l'asthme. Mais le mécanisme de cet effet reste incertain, car il n'est pas lié à l'état bactériologique des patients. Eventuellement, un effet anti-inflammatoire pourrait avoir lieu et contribuer à l'amélioration de l'état du patient, comme décrit pour les macrolides, chez les patients souffrant de mucoviscidose, de fibrose et d'asthme [43].

- **Angines et sinusites**

Dans la sinusite maxillaire aiguë, un traitement de 5 jours était efficace comparé à l'Amoxicilline-acide clavulanique et au Céfuroxime-axétil utilisés pendant 10 jours; ainsi que dans l'angine par rapport à la Pénicilline et à la Clarithromycine [96].

- **Pharyngites**

Deux essais cliniques randomisés en double aveugle de la Télithromycine (800 mg/j) pendant 5 jours dans le traitement de patients avec une pharyngite ont été réalisés. Dans ces études, la Pénicilline V (500 mg x3/j) et la Clarithromycine (250 mg x2/j) pendant 10 jours étaient les comparateurs. Les deux schémas thérapeutiques ont été efficaces et ont montré un taux d'éradication bactériologique allant de 84,3 à 91,3% pour la Télithromycine et de 88,1 à 89,1% pour les comparateurs. La Télithromycine a montré également un taux de réussite satisfaisant chez les patients atteints de pharyngite à *Streptococcus pyogenes* Erythromycine A résistant [96].

### ***Indications thérapeutiques principales***

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché de la Télithromycine approuve les indications suivantes [39, 43, 45, 96] :

*Chez les patients de 18 ans et plus :*

- Pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée (en raison de l'absence de formulation intraveineuse) ;

- Lors du traitement d'infections dues à des souches connues ou suspectées résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides, à type de :

- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
- Sinusites aiguës,
- Angines ou pharyngites streptococciques.

*Chez les patients de 12 à 18 ans*

Angines ou pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes*, en alternative aux bêta-lactamines.

En France, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la Télithromycine peut être utilisée en traitement ambulatoire des pneumonies sans facteur de gravité chez l'adulte, en alternative à l'Amoxicilline qui demeure le traitement de référence des pneumonies à pneumocoques, ou des macrolides qui demeurent le traitement de référence des pneumonies à germes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [105].

### ***Indications thérapeutiques potentielles***

Les études pharmacodynamiques *in vitro* de la Télithromycine sur les souches extracellulaires et intracellulaires de *Helicobacter pylori*, ont montré des résultats prometteurs dans le traitement des ulcères gastroduodénaux dus à *Helicobacter pylori*. En effet, ce ketolide a présenté un effet bactéricide concentration-dépendante sur les souches extracellulaires, un important effet post-antibiotique et une bonne activité sur les souches intracellulaires [45].

Les macrolides sont, de plus, réputés pour avoir un effet immunomodulateur. Cet effet sur l'immunité a été mis en évidence pour la Télithromycine au cours d'une étude, par la diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes. De fait, la Télithromycine, dans cette étude, inhibait la production d'interleukine 1 $\alpha$  et de tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) [106].

Par ailleurs, l'activité de la Télithromycine a été évaluée sur divers types d'infections en modèle animal. Sur la légionellose la molécule a été aussi efficace que l'Erythromycine [107].



En pathologie gynécologique et obstétricale, les résultats ont suggéré que la Télithromycine pourrait être prescrite dans ce type d'infection, notamment en cas d'infection à Mycoplasmes (sauf *Mycoplasma hominis* et *Mycoplasma fermentans*) et de co-infection à *Chlamydiae*. Une bonne activité a été également rapportée pour le traitement d'abcès intra-péritonéaux à *Bacteroides fragilis* ainsi que de péritonites à entérocoques [108, 109].

La Télithromycine pourrait également être utilisée en cas d'infection musculaire à *Staphylococcus aureus* méticillino-sensible [39]. L'utilisation de la Télithromycine seule ou en association avec d'autres molécules (par exemple l'Atovaquone et la Sulfadiazine) pourrait être justifiée dans le traitement de la toxoplasmose [110].

La Télithromycine a montré une très bonne activité contre l'infection à *Mycobacterium avium* chez la souris avec une basse fréquence de la résistance au cours du traitement. Malgré le fait que cette activité contre *Mycobacterium avium* est restée inférieure à celle obtenue avec la Clarithromycine et l'Azithromycine, la faible fréquence de résistance au cours du traitement par la Télithromycine pourrait constituer un avantage de celle-ci sur ces derniers [111].

Les kétolides (ainsi que leurs sels) ont reçu également une nouvelle application thérapeutique à savoir, leur utilisation pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir les complications thrombotiques artérielles liées à l'athérosclérose [112].

### ***Contre-indications***

La Télithromycine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la télithromycine ou aux macrolides,
- Myasthénie,
- Antécédents d'hépatite et/ou d'ictère en raison de son hépatotoxicité.

La plupart de ces contre-indications sont retrouvées avec les autres macrolides mais l'hépatite fulminante et l'aggravation de myasthénie constituent une particularité de la Télithromycine. De plus, toutes ces contre-indications semblent être des limites à l'utilisation de la Télithromycine en cas des situations sus-citées [96].

### ***Précaution d'emploi***

La Télithromycine fait l'objet de précaution d'emploi dans diverses situations [12, 26, 27, 39, 96] :

- **Allongement de l'intervalle QT**

Du fait du risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT, la Télithromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une maladie coronarienne, un antécédent d'arythmie ventriculaire, une hypokaliémie, une bradycardie (< 50 pulsations/min). Des précautions sont également à prendre lors de son administration simultanée avec des médicaments allongeant l'intervalle QT.

- **Infections à *Clostridium difficile***

La colite pseudo-membraneuse, due à *Clostridium difficile*, est caractérisée par une diarrhée sévère, persistante et/ou hémorragique. Elle apparaît pendant ou après le traitement par des antibiotiques. En cas de suspicion d'une colite

pseudo-membraneuse, le traitement par la Télithromycine doit être immédiatement interrompu.

- **Myasthénie**

En cas de survenue ou d'aggravation de myasthénie, le traitement doit être immédiatement interrompu.

- **Troubles hépatobiliaires**

Du fait du risque accru d'hépatotoxicité associé au traitement par la Télithromycine, les patients doivent être informés d'arrêter leur traitement et de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou douleur abdominale. Ainsi le médicament doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique.

- **Troubles visuels et Perte de connaissance**

La Télithromycine peut entraîner des troubles visuels d'intensité légère à modérée, notamment en ralentissant la capacité d'accommodation de l'œil. Ces troubles visuels incluent une vision trouble, des troubles de l'accommodation et une diplopie (perception de deux images pour un même objet). Des cas de perte de connaissance transitoire ont été également rapportés. Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre la Télithromycine au moment du coucher, de réduire les activités telles que la conduite de véhicules, l'utilisation de machines.

- **Grossesse, allaitement et fécondité**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la Télithromycine chez la femme enceinte. Néanmoins, une étude rétrospective réalisée au Danemark montrait que l'utilisation de macrolides (Erythromycine) en fin de grossesse ainsi que pendant les deux premières semaines après la

naissance était associée à un risque accru de sténose hypertrophique du pylore chez l'enfant [113].

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. La Télithromycine est donc déconseillée au cours de la grossesse. Chez l'animal, la Télithromycine est excrétée dans le lait à des concentrations 5 fois supérieures à celles du plasma maternel. En l'absence de donnée correspondante chez l'Homme, la Télithromycine est de préférence déconseillée chez la femme en période d'allaitement.

### ***Tolérance et effets indésirables***

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques de phase III chez 2045 patients et depuis la mise sur le marché de la Télithromycine, sont d'ordre digestif : 13,3 % des patients ont présenté de la diarrhée, 8,1 % des nausées, 2,8 % des vomissements, mais aussi des vertiges (3,6%). En outre, L'impact sur la flore oropharyngée et digestive a été étudié et il a été noté une augmentation des levures, la sélection de souches de *Bacteroides fragilis* résistantes, une augmentation des staphylocoques, l'absence de colonisation par *Clostridium difficile* chez des volontaires sains. Ce qui laisse supposer que la Télithromycine déséquilibrerait la flore digestive.

Aussi, des troubles du goût, ou une élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL) ont été observés. Les autres effets secondaires rapportés sont des troubles du système nerveux à type de céphalées dans 6,7 % des cas, nervosité, insomnie, ou somnolence dans 3,5 % des cas. Les effets indésirables liés à la prise de Télithromycine sont résumés dans le tableau 3 ci-après [26, 27, 96].

**Tableau 3 : effets indésirables de la Télithromycine**

Classe de système d'organe	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ] 1/100 ; 1/10[	Peu fréquent ] 1/1000 ; 1/100[	Rare ] 1/10000 ; 1/1000[	Très rare (<1/1000)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Eosinophilie			
Affections du système immunitaire						Œdème de Quincke, réactions anaphylactiques
Affections psychiatriques						Confusion, hallucination
Affections du système nerveux		Etourdissement, céphalées	Vertiges, somnolence, insomnie, nervosité	Perte de connaissance transitoire, paresthésie	Parosmie	Aggravation de myasthénie, agueusie
Affections oculaires			Vision trouble	Diplopie		
Affections cardiaque			Palpitation	Arythmie, hypotension, bradycardie		Allongement de l'espace QT
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Nausées, vomissements, douleurs abdominales	Candidose buccale, stomatite, anorexie, constipation		Colite pseudomembraneuse	Pancréatite
Affections hépato-biliaires		Élévation des enzymes hépatiques	Hépatite	Ictère cholestatique		Hépatite sévère et insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, urticaire, prurit	Eczéma	Erythème polymorphe	
Affections musculo-squelettique et du tissu conjonctif					Crampes musculaires	Arthralgie, myalgie

## ***Surdosage***

En cas de surdosage aigu de la Télithromycine, un lavage gastrique doit être effectué. Les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique et de soutien doit leur être administré. Une hydratation adéquate doit être maintenue. Les électrolytes sanguins (notamment le potassium) doivent être contrôlés. En raison du potentiel d'allongement de l'intervalle QT, une surveillance par électrocardiogramme doit être effectuée [96].

## ***Interactions médicamenteuses***

- **Effet de la Télithromycine sur d'autres médicaments**

Comme tous les macrolides, la Télithromycine est un inhibiteur du cytochrome P3A4. *In vivo*, les études ont montré des interactions avec le Midazolam, le Cisapride et la Simvastatine, par inhibition du CYP3A4. Par conséquent, la Télithromycine ne doit pas être utilisée en association avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, à moins que leurs concentrations plasmatiques, leur efficacité ou l'apparition d'effets indésirables puissent être étroitement surveillée et l'alternative à cette surveillance est l'arrêt du traitement par le substrat du CYP3A4 pendant le traitement par la Télithromycine. Les médicaments inducteurs tels que la rifampicine entraînent une chute significative des concentrations de télithromycine. En conséquence, son association avec des molécules substrats du CYP3A4 est contre-indiquée, et le traitement doit être suspendu durant l'administration de la Télithromycine, ou un ajustement de la posologie doit être envisagé [12, 96, 102].

En raison de son potentiel inhibiteur du CYP3A4, la Télithromycine peut augmenter la concentration sérique des substrats du CYP3A4.

Les médicaments ou classes de médicaments suivants sont des substrats du CYP3A4 ou du CYP2D6 :

- *Les immunosuppresseurs (Ciclosporine, Tacrolimus, Sirolimus)*

Lorsqu'un traitement par la Télithromycine est initié chez des patients recevant déjà un de ces agents immunosuppresseurs, Ciclosporine, Tacrolimus ou Sirolimus, leurs taux sériques doivent être étroitement surveillés et leur posologie doit être diminuée en conséquence. A l'arrêt de la Télithromycine, le même type de surveillance est nécessaire et la posologie de la Ciclosporine, du Tacrolimus ou du Sirolimus devra être augmentée en conséquence [12, 96,102].

- *Métoprolol*

Lors de l'administration simultanée de la Télithromycine et du Métoprolol (substrat du CYP2D6), la concentration maximale et l'ASC (aire sous la courbe) du Métoprolol ont été augmentées approximativement de 38%, sans effet sur la demi-vie d'élimination du Métoprolol. Cette augmentation de l'exposition au Métoprolol peut avoir un retentissement clinique important chez les patients insuffisants cardiaques traités par le Métoprolol. Ainsi, chez ces patients, l'administration simultanée de ces deux médicaments doit être envisagée avec prudence [12, 96, 102].

La Télithromycine est également un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Donc son administration concomitante avec des substrats de la P-glycoprotéine peut entraîner une augmentation de l'exposition aux substrats de la P-glycoprotéine tels que la Digoxine ou l'étextilate de Dabigatran.

Si la Télithromycine est co-administrée avec l'étxilate de Dabigatran, une surveillance clinique attentive (recherche de signes de saignements ou d'anémie) doit être effectuée [12, 96, 102].

- *La Digoxine*

La Télithromycine augmente les concentrations plasmatiques de Digoxine, un substrat de la P-glycoprotéine. Les taux plasmatiques résiduels, la C<sub>max</sub>, l'ASC et la clairance rénale sont respectivement augmentés de 20 %, 73 %, 37 % et 27 % chez les volontaires sains. Aucune modification significative de l'ECG et aucun signe d'intoxication digitalique n'ont été observés. Néanmoins, une surveillance du taux sérique de Digoxine doit être envisagée lors de l'administration concomitante de la Digoxine et de la Télithromycine [8,12, 96, 102].

- *Médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT*

La Télithromycine est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques du Cisapride, du Pimozide, de l'Astémizole, de la Terfénadine, de la Dronédarone et du Saquinavir. Ceci peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes. D'où l'administration concomitante de la Télithromycine avec ces substances est contre-indiquée [12, 96,102].

Une attention particulière est justifiée lorsque la Télithromycine est administrée à des patients traités avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT à savoir, les antiarythmiques de classe IA (Quinidine,



Procaïnamide, Disopyramide) et de classe III (le Dofétilide, l'Amiodarone), le Citalopram, les antidépresseurs tricycliques, la Méthadone, certains antipsychotiques (phénothiaziniques), les fluoroquinolones (la Moxifloxacin), certains antifongiques ( le Fluconazole, la Pentamidine), et certains antiviraux (le Télaprévir) [96].

- *Les dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle :Ergotamine et Dihydroergotamine*

Par extrapolation à partir de l'Erythromycine A et de la Josamycine, l'administration concomitante de la Télithromycine avec ces dérivés alcaloïdes peut provoquer une vasoconstriction sévère ("ergotisme") avec possibilité de nécrose des extrémités. Cette association est donc contre-indiquée [96].

- *Les statines*

La Télithromycine ne doit pas être administrée en association avec la Simvastatine, la Lovastatine et l'Atorvastatine qui sont principalement métabolisées par le CYP3A4. Par conséquent, le traitement par ces médicaments doit être interrompu au cours du traitement par la Télithromycine. L'exposition à la Pravastatine, à la Rosuvastatine et à un moindre degré à la Fluvastatine peut être augmentée du fait de l'inhibition du CYP3A4. Pour cela, les patients traités concomitamment avec la Pravastatine, la Rosuvastatine et la Fluvastatine doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myopathie et de rhabdomyolyse [12, 96, 102].

- *Les benzodiazépines*

Lors de l'administration simultanée du Midazolam et de la Télithromycine l'ASC du Midazolam est augmentée de 2,2 fois après administration intraveineuse de Midazolam et 6,1 fois après administration orale. La demi-vie du Midazolam est augmentée d'environ 2,5 fois. L'administration orale concomitante du Midazolam et de la Télitromycine doit être évitée. En cas d'administration intraveineuse de Midazolam, sa posologie doit être ajustée si nécessaire et le patient doit être surveillé. Les mêmes précautions doivent être prises avec les autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (en particulier avec le Triazolam et dans une moindre mesure avec l'Alprazolam). Une interaction avec les benzodiazépines non métabolisées par le CYP3A4 (Témazépam, Nitrazépam, Lorazépam) est peu probable [8,12, 96, 102].

- *La Théophylline*

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre la Télithromycine et la Théophylline à libération prolongée n'a été observée. Cependant, l'administration de ces 2 médicaments doit se faire à une heure d'intervalle afin d'éviter d'éventuels effets indésirables de type digestif, tels que nausées et vomissements [8,12, 96, 102].

- *Les anticoagulants oraux*

Une augmentation de l'activité des anticoagulants a été rapportée chez des patients traités simultanément par des anticoagulants et la Télithromycine. Les mécanismes ne sont pas complètement connus. Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique, cliniquement significative n'ait été observée après administration d'une dose unique de Warfarine, un contrôle plus fréquent du taux de prothrombine doit être envisagé chez les patients sous anticoagulants oraux traités par la Télithromycine [8,12, 96, 102].

- *Les contraceptifs oraux*

Bien qu'il ait été rapporté une augmentation des concentrations plasmatiques du Lévonorgestrel, il n'y a pas d'interaction pharmacodynamique, ni pharmacocinétique cliniquement significative avec les contraceptifs oraux de deuxième génération chez les sujets sains [8,12, 96, 102].

- *La Colchicine*

Une intoxication à la Colchicine, incluant des décès, a été rapportée chez des patients traités par Colchicine et inhibiteurs puissants du CYP3A4.

La Télithromycine est connue pour être un inhibiteur puissant du CYP3A4 et est également un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Par conséquent, l'exposition à la Colchicine, un substrat du CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, peut être susceptible d'augmenter lors de l'administration concomitante de Télithromycine et Colchicine. Cette association est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale et/ou hépatique [8,12, 96, 102].

- *Les antagonistes des canaux calciques métabolisés par le CYP3A4*

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que la Télithromycine) et des antagonistes des canaux calciques qui sont métabolisés par le CYP3A4 (tels que Vérapamil, Nifédipine, Félodipine) peut entraîner une hypotension, une bradycardie ou une perte de connaissance, et donc devrait être évitée. Dans le cas où cette association est considérée comme indispensable, la dose de l'antagoniste des canaux calciques doit être réduite et une surveillance clinique étroite de l'efficacité et de la sécurité d'emploi doit être effectuée [8, 12, 96, 102].

• **Effet des autres médicaments sur la Télithromycine**

L'administration concomitante de Télithromycine et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (comme la Rifampicine, la Phénytoïne, la Carbamazépine, le Phénobarbital et le Millepertuis) est susceptible d'entraîner des taux infra-thérapeutiques de Télithromycine et une perte d'efficacité. Cette induction diminue progressivement pendant les 2 semaines suivant l'arrêt des médicaments inducteurs du CYP3A4. En conséquence, la Télithromycine ne doit pas être utilisée pendant et dans les 2 semaines suivant l'arrêt des médicaments inducteurs du CYP3A4.

Les études des interactions avec l'Itraconazole et le Kétoconazole, deux inhibiteurs puissants du CYP3A4, ont montré que les concentrations plasmatiques maximales de la Télithromycine étaient augmentées respectivement de 1,22 et 1,51 fois et les ASC augmentées respectivement de 1,54 et 2 fois. Ces modifications de la pharmacocinétique de la Télithromycine ne nécessitent pas d'adaptation posologique, les taux de Télithromycine restant dans un intervalle de concentrations bien tolérées.

L'effet du Ritonavir, un inhibiteur enzymatique, sur la Télithromycine n'a pas été étudié, mais il pourrait conduire à une augmentation plus importante de la concentration de Télithromycine. L'association doit être utilisée avec précaution. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne doivent pas être administrés en association avec télithromycine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère.

La Ranitidine (prise 1 heure avant la télithromycine) et les anti-acides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium n'ont pas d'influence cliniquement significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la Télithromycine [8,12, 96, 102].

## **Présentations – Posologies - Mode d'administration**

### **• Présentations**

La Télithromycine est présentée dans KETEK®, sous forme de comprimés pelliculés (comprimé orange clair, oblong, biconvexe sur lequel sont gravés « H3647 » d'un côté et « 400 » de l'autre), dosés à 400 mg. Une formulation pédiatrique du Ketek® est en phase III de développement clinique et est destinée au traitement de l'otite moyenne aiguë ainsi que des infections respiratoires de l'enfant, à savoir, la pneumonie, l'angine ou la pharyngite due au streptocoque bêta hémolytique du groupe A. Si les résultats sont favorables, la simplicité d'emploi de cette nouvelle forme galénique de l'antibiotique (1 prise par jour en traitement de courte durée), combinée à sa forte efficacité sur les germes respiratoires, devrait en faire un médicament de choix chez les enfants, particulièrement exposés au risque de portage de germes résistants [96].

### **• Posologies**

La Télithromycine est administrée par voie orale à la posologie de 800 mg une fois par jour, soit deux comprimés en une seule prise. La posologie est réservée à l'adulte et à l'enfant à partir de 12 ans car, La sécurité d'emploi et l'efficacité du produit chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. KETEK® est donc déconseillée dans cette population.

Chez les patients de 18 ans et plus, en fonction de l'indication, le schéma thérapeutique recommandé est :

- Pneumonies communautaires : 800 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours,
- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours,

- Sinusites aiguës : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours,
- Angines ou pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Chez les patients de 12 à 18 ans, le schéma thérapeutique recommandé dans les angines ou pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* est 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire, néanmoins la Télithromycine doit être utilisée avec précaution. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Mais KETEK® n'est pas recommandé en première intention chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) associée ou non à une insuffisance hépatique, dans la mesure où le dosage optimal (600 mg) n'est pas disponible. Si un traitement par la Télithromycine s'avère nécessaire chez ces patients, il est recommandé d'alterner des doses quotidiennes de 800 mg et 400 mg, en commençant par une dose de 800 mg.

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée afin que les 800 mg de Télithromycine soient administrés après la séance de dialyse [96].

- **Mode d'administration**

Les comprimés doivent être avalés avec une quantité d'eau suffisante. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre KETEK® au moment du coucher [96].

### ***Aspects réglementaires***

La Télithromycine (KETEK<sup>®</sup>) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'Union Européenne depuis le 09 Juillet 2001 et est commercialisée notamment, en France (avec un taux de remboursement de 65%), Allemagne, Italie, Belgique, Portugal, Espagne, Grèce etc. Par contre, en Côte d'Ivoire, elle n'est pas encore enregistrée. Il s'agit d'un médicament soumis à prescription médicale. En effet, il appartient à la liste I des substances vénéneuses. Son principe actif, la Télithromycine a pour code ATC (classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique) J01FA15. Lors de la prescription de la Télithromycine, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale aux antibiotiques.

Il faut noter qu'à la suite de notifications d'atteintes hépatiques chez des patients traités par la Télithromycine, plusieurs évaluations de la sécurité d'emploi et de l'efficacité de la Télithromycine ont été effectuées au niveau Européen, au cours de l'année 2006 [114]. Des mises à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice « patient » concernant les données de sécurité d'emploi de la Télithromycine ont ainsi été réalisées. Celles-ci ont permis un renforcement des mises en garde concernant les atteintes hépatiques graves et l'ajout d'une contre-indication chez les patients présentant des antécédents de troubles hépatiques lors d'un traitement antérieur par Télithromycine [115]. De plus, en 2007, une réévaluation du rapport bénéfices/risques de la Télithromycine dans toutes les indications autorisées a été réalisée [116]. Les données réévaluées concernaient d'une part la sécurité d'emploi ainsi que l'efficacité de la Télithromycine dans chacune des indications actuelles et



d'autre part, la comparaison du rapport bénéfices/risques de la Télithromycine à celui d'autres antibiotiques utilisés dans le traitement des infections respiratoires. Cette réévaluation a également tenu compte du niveau de résistance bactérienne aux autres antibiotiques dans les pays européens, et de l'activité de la Télithromycine dans de telles situations.

Ainsi, l'efficacité de la Télithromycine a été confirmée dans les indications respiratoires actuelles. Cependant, en comparaison avec les autres antibiotiques, l'usage de la télithromycine est associé à un risque plus élevé de survenue de certains effets indésirables, parfois graves. Ces effets incluent des aggravations de myasthénie, des pertes de connaissance transitoires et des troubles temporaires de la vision telles qu'une vision floue, des difficultés d'accommodation et une vision double, et de rares cas d'atteintes hépatiques sévères.

Au vu des données de sécurité d'emploi, les indications de la Télithromycine ont été réajustées [115, 117]. Les pneumonies étant des infections pouvant mettre en jeu le pronostic vital, l'indication «pneumonies» de la Télithromycine n'a pas été modifiée.

Les autres indications de la Télithromycine étant moins sévères (sinusites aiguës, exacerbations aiguës de bronchites chroniques, angines et pharyngites), il a été jugé nécessaire de les restreindre au regard du profil de risques et du niveau de résistance des bactéries mises en cause. Par conséquent, il a été jugé nécessaire de mettre au point de nouveaux kétolides à effets secondaires amoindris par modulations chimiques de la structure de la Télithromycine.

**CONCLUSION ET  
PERSPECTIVES**

L'intérêt de notre étude réside dans la compréhension de la démarche pharmacochimique de l'Erythromycine aux kétolides en vue d'entreprendre de futurs pharmacomodulations pouvant conduire à des composés plus efficaces et mieux tolérés.

A l'issue de notre étude, nous pouvons déduire certaines conclusions importantes concernant les études de relations-structure-activité dans la classe des macrolides antibiotiques. En effet, la disposition conformationnelle de l'Erythromycine A jouerait un rôle important dans l'apparition de l'activité antibactérienne ainsi que des effets indésirables. Le groupement diméthyle amine porté par le sucre D-desosamine serait responsable de la liaison des macrolides avec le CYP450 à l'origine des interactions médicamenteuses. Il a été également démontré que le sucre L-cladinose fixé en position C3 dans les macrolides n'est pas indispensable au maintien de l'activité contrairement à ce que l'on croyait. Il serait au contraire responsable de l'induction de la résistance aux macrolides.

Par ailleurs, la présence d'une fonction cétone en cette même position C3 conduit à une meilleure stabilité en milieu acide gastrique doublée d'un élargissement du spectre antibactérien. De même, la création d'une oxazolidinone en C11 et C12 porteur ou non d'une chaîne latérale lipophile, a permis d'améliorer l'affinité de l'antibiotique pour sa cible ribosomale, à l'origine de l'élargissement du spectre d'activité vers les germes Gram positif y compris les souches résistantes aux autres macrolides. Ainsi, après un demi-siècle d'utilisations cliniques, les antibiotiques macrolides suscitent à nouveau un regain d'intérêt en thérapeutique anti-infectieuse avec l'avènement des kétolides.

Ainsi les kétolides de demain devraient palier au mécanisme de résistance de type  $MLS_B$  constitutif à l'instar des kétolides à 15 sommets en cours de développement.

L'étude de l'évolution pharmacochimique de l'Erythromycine aux kétolides fournis de plus amples éclaircissements sur les éléments structuraux indispensables à l'apparition et maintien l'activité antibactérienne. Aussi, cette étude constitue un guide pour le pharmacochimiste lors de la réalisation d'autres pharmacomodulations en vu d'obtenir de nouveaux macrolides:

- Actifs sur les souches résistantes par le mécanisme de type  $MLS_B$  constitutif,
- Actifs sur les souches Gram négatifs par amélioration leur hydrophilie,

Enfin, l'on pourrait envisager la protection du groupement diméthylamine responsable des interactions avec le CYP450, voire son remplacement par un groupement bioisostère

**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

**1-Bryskier A.** Antibiotiques agents antibactériens et antifongiques. *Edition ellipses*, Paris. 1999; 1216 p.

**2-Taylor J, Triggler D.** Comprehensive medicinal chemistry II. *Edition Elsevier-Science*. 2007; 7200 p.

**3-Anderson R, Groundwater P, Todd A.** Antibacterial agents: chemistry, mode of action, mechanisms of resistance and clinical applications. *Edition John Wiley & Sons*. 2012; 363p.

**4-Sabath L, Laverdiere M, Wheeler et al.** A new type of penicillin resistance of *Staphylococcus aureus*. *The Lancet*, 1977 ; 309(8009): 443-7.

**5-Baquero, F, Baquero G, Cantón R et al.** Antibiotic consumption and resistance selection in *Streptococcus pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002; 50(3): 27-38.

**6-Aguilar L, Gimenez M, Garcia C et al.** New strategies to overcome antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* with  $\beta$ -lactam antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002 ; 50(3): 93-100.

**7-Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique (AFECT).** Traité de chimie thérapeutique : médicaments antibiotiques, Vol. 2. *Edition Tec & Doc, Lavoisier*. 1992; 499 p.

**8-Gaudy C, Buxeraud J.** Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. *Edition Elsevier-Masson*. 2005; 269p.

**9-Zuckerman M, Jerry M.** Macrolides and kétolides: azithromycine, clarithromycine, Telithromycine. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2004; 18 (3): 621-49.

**10-Reinert R, Al-lahham A, Lemperle M et al.** Emergence of macrolide and penicillin resistance among invasive pneumococcal isolates in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002; 49(1): 61-8.

**11-Jacobs M, Felmingham D, Appelbaum P et al.** The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003; 52(2): 229-46.

**12-George G, Zhanel D, Hoban D, Vercaigne L, Embil J.** Review of macrolides and kétolides. *Drugs*, 2001; 61(4): 443-98.

**13-Zhenkun M, Nemoto P.** Discovery and development of ketolides as a new generation of macrolide antimicrobial agents. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents*, 2002; 1: 15-34.

**14-Direction européenne de la Qualité du Médicament (DEQM).** Pharmacopée Européenne, 4ème Edition du Conseil Européen 2002; 2623p.

**15-Mouton Y.** Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux. *Edition John Libbey Eurotext*. 2000; 288p.

**16-Kannan K, Mankin A.** Macrolide antibiotics in the ribosome exit tunnel: species-specific binding and action. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011; 1241(1): 33-47.

**17-Douthwaite S, Champney W.** Structure of ketolides and macrolides determine their mode of interaction with the ribosomal target site. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2001; 48: 1-8.

**18-Tenson T, Mankin A.** Antibiotics and the ribosome. *Molecular Microbiology*, 2006; 59(6):1664-77.

**19-Mankin A.** Ribosomal antibiotics. *Molecular Biology*, 2001; 35(4): 509-20.

**20-Canu A, Leclercq R.** Les macrolides : une diversité de mécanismes de résistance. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 32(1); 2002: 32-44.

**21-Leclercq R.** Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 34(4):482-92.

**22-Brenciani A, Tiberi E, Bacciaglia A et al.** Two distinct genetic elements are responsible for *erm* (TR)-mediated erythromycin resistance in Tetracycline-susceptible and Tetracycline-resistant strains of *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011; 55(5): 2106-12.

**23-Van B, Tulkens P.** Macrolides: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *International journal of antimicrobial agents*, 2001; 18: 17-23.



**24-Athamna A., Athamna M, Medlej B et al.** *In vitro* post-antibiotic effect of fluoroquinolones, macrolides,  $\beta$ -lactams, tetracyclines, vancomycin, clindamycin, linezolid, chloramphenicol, quinupristin/dalfopristin and rifampicin on *Bacillus anthracis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004; 53(4): 609-615.

**25-Jain R, Danziger L.** The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamic overview. *Current pharmaceutical design*, 2004; 10(25): 3045-53.

**26-Duraud V, Le Jeune C.** Guide pratique des médicaments. Dorosz. 33<sup>e</sup> édition, Paris: Maloine. 2013;1908p.

**27-Vidal.** Vidal 2014: Le Dictionnaire. 90<sup>e</sup> édition, Issy-les-Moulineaux. 2013; 3287p.

**28-Clyti E, Pradinaud R.** Donovanose. *EMC-Maladies Infectieuses*, 2004; 1: 2-9.

**29-Langelot M, Cellerin L, Germaud P.** Effets anti-inflammatoires des macrolides. *Revue de pneumologie clinique*, 2006; 62: 215-22.

**30-Deslée G.** Macrolides à faible dose dans les pathologies pulmonaires. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 2013; 5: 54-9

**31-Labro M.** Immunomodulation médiée par les agents antibactériens. *Réanimation*, 2006; 15: 259-64.

**32-Wierzbowski A, Karlowsky J, Adam H et al.** Evolution and molecular characterization of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada between 1998 and 2008. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2014; 69: 59-66.

**33-Durocher A, Pazart L, Dosquet P et al.** Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). 2000 ; 60p.

**34-Côté L, Turgeon J.** Comment lire de façon critique les articles de recherche qualitative en médecine. *Pédagogie Médicale*, 2002; 3: 81-90.

**35-Akers J, Aguiar I, Sari A et al.** Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. *University of York: Centre for Reviews and Dissemination*, 2009. Chapitre 1: Core principles and methods for conducting a systematic review of health interventions, 108p.

**36-Dagenais P, Martin V, Renaud J.** Les normes de production des revues systématiques Guide méthodologique. Montréal, Québec: INESSS. 2013; 44p.

**37-Tavares S, Dias D, Rachel D.** Integrative review: what is it ? How to do it ? *Einstein*, 2010; 8(1Pt1):102-6.

**38-Douthwaite S.** Structure-activity relationships of kétolides vs macrolides. *Clinical Microbiology and Infection*, 2001; 7 (3): 11-7.

**39-Viget N, Legout L, Alfandari S.** Kétolides. *EMC-Maladies infectieuses*, 2005; 2(1): 33-41.

**40- Zhenkun M , Nemoto P.** Discovery and development of ketolides as a new generation of macrolide antimicrobial agents. *Current Medicinal Chemistry - Anti-Infective Agents*, 2002; 1: 15-34.

**41-Zhanel G, Walters M, Noreddin A et al.** The kétolides: a critical review. *Drugs*, 2002; 62(12): 1771-804.

**42-Schlünzen F, Harms J, Franceschi F et al.** Structural basis for the antibiotic activity of ketolides and azalides. *Structure*, 2003; 11(3): 329-38.

**43-Van B, Harms J, Van L, Tulkens P.** Ketolides: pharmacological profile and rational positioning in the treatment of respiratory tract infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2008; 9(2): 267-83.

**44-Ogura H, Furuhata K, Kuwano H et al.** Stereochemistry of macrolides. I. Conformation of aglycones of pikromycin and narbomycin and their derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 1975; 97(7): 1930-4.

**45-Nguyen M, Chung E.** Telithromycin: the first ketolide antimicrobial. *Clinical therapeutics*, 2005; 27(8) : 1144-63.

**46-Grit A, Arne C.** Drugs of the 21<sup>st</sup> century: Telithromycin (HMR 3647) - the first ketolide. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003; 51: 497-511.

**47-Daniel J, Robert L, Michael R et al.** The synthesis of ketolide antibiotic ABT-773 (cethromycin). *Tetrahedron*, 2004; 60(45)1:10171-80

**48-Resek J, Wang X, Bhatia A.** Highlights of recent research on the synthesis of ketolide antibiotics. *Current opinion in drug discovery & development*, 2000; 3(6):807-17.

**49-Ashok V.** Chapter 5 Strategies leading to the synthesis of a novel ketolide antibiotic. *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, 2004; 5:133-52.

**50-Wei X, Youg Q.** A facile and scaleable synthesis of 3-O-decladinose-6-methyl-10, 11-dehydrate-erythromycin-3-one-2'-acetate, an important intermediate for ketolide synthesis. *Organic process research & development*, 2006; 10(3): 446-9.

**51-Zhanel G, Walters M, NOreddin A et al.** The ketolides. *Drugs*, 2002; 62(12): 1771-804.

**52-Pubchem.** Télithromycin. [Consulté le 04/04/2014]. Accessible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3002190&loc=ec\\_res](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3002190&loc=ec_res)

**53-Pubchem.** Célithromycin. [Consulté le 04/04/2014]. Accessible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=447451&loc=ec\\_res](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=447451&loc=ec_res)

**54-Pubchem.** Solithromycin. [Consulté le 04/04/2014]. Accessible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=56842140&loc=ec\\_res](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=56842140&loc=ec_res)

**55-Pubchem.** Modithromycin. [Consulté le 04/04/2014]. Accessible sur: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9875927&loc=ec\\_rcs](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=9875927&loc=ec_rcs)

**56-Sugimoto T, Shimazaki Y, Manaka A, Tanikawa T, Suzuki K et al.** Synthesis and antibacterial activity of 6-O-(heteroaryl-isoxazolyl)propynyl 2-fluoro ketolides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2012; 22: 5739-43.

**57-Beatriz L, Dunkle J, Klepacki D et al.** Binding and action of CEM-101, a new fluoroketolide antibiotic that inhibits protein synthesis. . *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010; 54(12): 4961-70.

**58-Liang J, An K, Lv W et al.** Synthesis, antibacterial activity and docking of 14-membered 9-O-(3-arylalkyl) oxime 11,12-cyclic carbonate kétolides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013; 59: 54-63.

**59-Xu X, Henninger T, Abbanat D et al.** Synthesis and antibacterial activity of C2-fluoro, C6-carbamate ketolides, and their C9-oximes. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2005; 15(4):883-887

**60-Zeitlinger M, Wagner C, Heinisch B.** Ketolides-The Modern Relatives of Macrolides. *Clinical pharmacokinetics*, 2009; 48(1):23-38.

**61-Bertrand D, Bertrand S, Neveu E, Fernandes P.** Molecular characterization of off-target activities of Telithromycin: a potential role for nicotinic acetylcholine receptors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2010; 54 (12):5399-402.

**62-Chen X, Xu P, Xu Y et al.** Synthesis and antibacterial activity of novel modified 5-O-desosamine ketolides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2012; 22: 7402-5.

**63-Xu Y, Chen X, Zhu D et al.** Synthesis and antibacterial activity of novel modified 5-O-mycaminose 14-membered kétolides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013; 69: 174-81.

**64-Nama G, Kim Y, Choi K.** Synthesis and antibacterial activity of new 9-O-arylpropenyloxime kétolides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2010; 20: 2671-4.

**65-Robert C, Moellering J.** Discovering new antimicrobial agents. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011; 37: 2-9.

**66-Chen X, Xu P, Liu L, Zheng D, Lei P.** Synthesis and antibacterial activity of novel ketolides with 11,12-sulfur contained aryl alkyl side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011; 46: 208-17.

**67-Zhanel G, Hisanaga T, Nichol K, Wierzbowski A, Hoban DJ.** Ketolides: an emerging treatment for macrolide-resistant respiratory infections, focusing on *Streptococcus pneumoniae*. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2003; 8(2): 297-321.

**68-Agouridas C, Alexis A, Jean M et al.** Synthesis and antibacterial activity of ketolides (6-O-methyl-3-oxo erythromycin derivatives): a new class of

antibacterials highly potent against macrolide-resistant and-susceptible respiratory pathogens. *Journal of medicinal chemistry*, 1998; 41(21): 4080-100

**69-Baker W, Clark J, Stephens R et al.** Modification of macrolide antibiotics. Synthesis of 11-deoxy-11-(carboxyamino)-6-O-methylerythromycin A 11, 12-(cyclic esters) via an intramolecular Michael reaction of O-carbamates with an alpha., beta.-unsaturated ketone. *The Journal of Organic Chemistry*, 1988; 53(10): 2340-45.

**70-Griesgraber G, Or Y, Chu D et al.** 3-keto-11,12-carbazate derivatives of 6-O-methylerythromycin A. Synthesis and in vitro activity. *Journal of Antibiotics*, 1996; 49: 465-77.

**71-Agouridas C, Benedetti Y, Chantot J et al.** Erythromycin compounds. U.S. Patent No: 5 444 051; 22 Août 1995.

**72-Denis A, Bretin F, Fromentin C et al.** Beta-keto-ester chemistry and ketolides. Synthesis and antibacterial activity of 2-halogeno, 2-methyl and 2,3 enol-ether ketolides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2000; 10(17):2019-22.

**73-McGhee P, Clark C, Kosowska S et al.** In vitro activity of CEM-101 against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* with defined macrolide resistance mechanisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011; 54(1): 230-8.

**74-Putnam S, Sader H, Farrell D, Biedenbach D, Castanheira M.** Antimicrobial characterisation of solithromycin (CEM-101), a novel fluoroketolide: activity against staphylococci and enterococci. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2011; 37: 39-45.

**75-Wittlin S, Ekland E, Craft J et al.** In Vitro and In Vivo activity of solithromycin (CEM-101) against *Plasmodium* Species. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012; 56(2): 703-7.

**76-Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen J, Unemo M.** In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains, including those with high-level antimicrobial resistance: potential treatment option for gonorrhoea ?. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012; 56(5): 2739-42.

**77-Mallegol J, Fernandes P, Seah C, Guyard C, Melanoa RG.** Determination of in vitro activities of solithromycin at different pHs and its intracellular activity against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* from a laboratory collection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013; 57(9) : 4322-8.

**78-Still J, Schranz J, Degenhardt T et al.** Pharmacokinetics of solithromycin (CEM-101) after single or multiple oral doses and effects of food on single-dose bioavailability in healthy adult subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011; 55(5):1997-2003.



**79-Jensen J, Fernandes P, Unemo M.** In Vitro Activity of the New Fluoroketolide Solithromycin (CEM-101) against Macrolide-Resistant and-Susceptible Mycoplasma genitalium Strains. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014; 58(6):3151-56.

**80-Kobayashi Y, Wada H, Rossios C et al.** A novel macrolide solithromycin exerts superior anti-inflammatory effect via NF-kB inhibition. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2013; 345: 76-84.

**81-Keelan J, Kemp M, Payne M et al.** Maternal administration of solithromycin, a new, potent, broad-spectrum fluoroketolide antibiotic, achieves fetal and intra-amniotic antimicrobial protection in a pregnant sheep model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014; 58 (1): 447-54.

**82-Rodvold K, Mark H, Gotfried M et al.** Comparison of plasma, epithelial lining fluid, and alveolar macrophage concentrations of solithromycin (CEM-101) in healthy adult subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012; 56(10): 5076-81.

**83-Oldach D, Clark K, Schranz J et al.** Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013; 57(6): 2526-34.

**84-Beebe X, Yang F, Bui M *et al.*** Synthesis and antibacterial activity of 6-O-arylpropargyl-9-oxime-11, 12-carbamate kétolides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2004; 14(10): 2417-21.

**85-Clark R, Ma Z, Or Y.** Design synthesis and characterization of ABT-773: a novel ketolide highly active against multidrug resistant pathogens. In: *Proceedings of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1999. 26-9.

**86-Hammerschlag M, Sharma R.** Use of cethromycin, a new ketolide, for treatment of community-acquired respiratory infections. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2008; 17(3): 387-400.

**87-Ríos A, Mejías A, Chavez B *et al.*** Impact of cethromycin (ABT-773) therapy on microbiological, histologic, immunologic, and respiratory indices in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae* lower respiratory infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004; 58(8): 2897-904.

**88-Jiang L, Wang M, Or Y.** Pharmacokinetics of EDP-420 after ascending single oral doses in healthy adult volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009; 53(5): 1786-92.

**89-Bermudez L, Motamedi N, Chee C, Baimukanova G, Kolonoski P.** EDP-420, a bicyclolide (bridged bicyclic macrolide), is active against *Mycobacterium avium*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007; 51(5): 1666-70.

**90-Asaka T, Kashimura M, Misawa Y et al.** Synthesis and antibacterial activity of the tricyclic ketolides TE-802 and its analogs. *The Journal of antibiotics*, 2001; 54(8): 664-78.

**91-Phan L, Or Y, Spina K et al.** Tetracyclic ketolides: new antibacterial macrolides. Synthesis and in vitro antibacterial activity. In : *37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1997.

**92-Pavlovic D, Fajdetic A, Mutak S.** Novel hybrids of 15-membered 8a- and 9a-azahomoerythromycin A ketolides and quinolones as potent antibacterials. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2010; 18: 8566-82.

**93-Ramos G, Xiong L, Zhong P, Mankin A.** Binding Site of macrolide antibiotics on the ribosome: new resistance mutation identifies a specific interaction of ketolides with rRNA. *Journal of Bacteriology*, 2001; 183(23): 6898-907.

**94-Reinert R.** Clinical efficacy of ketolides in the treatment of respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004; 53: 918-27.

**95-Douthwaite S, Jalava J, Jakobsen L.** Ketolide resistance in *Streptococcus pyogenes* correlates with the degree of rRNA dimethylation by Erm. *Molecular microbiology*, 2005; 58(2): 613-622.

**96-European Medicines Agency (EMA).** Résumé des Caractéristiques du Produit Ketek<sup>®</sup> 400 mg comprimés pelliculés. Décembre 2001. [Consulté le

04/04/2014]. Accessible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/frFR/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/000354/WC500041895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/frFR/document_library/EPAR-Product_Information/human/000354/WC500041895.pdf)

**97-Ungureanu V.** Macrolides, lincosamides, streptogramins (MLS): mechanisms of action and resistance. *Bacteriologia, virusologia, parazitologia, epidemiologia (Bucharest, Romania: 1990)*, 2009; 55(2): 131-8.

**98-Roberts M.** Update on macrolide-lincosamide-streptogramin, ketolide, and oxazolidinone resistance genes. *FEMS microbiology letters*, 2008; 282(2): 147-59.

**99-Roberts M.** Distribution of macrolide, lincosamide, streptogramin, ketolide and oxazolidinone (MLSKO) resistance genes in Gram-negative bacteria. *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 2004; 4(3): 207-15.

**100-Fogarty C, Kohno S, Buchanan P et al .**Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003; 51(4): 947-55.

**101-Edelstein P.** Pneumococcal resistance to macrolides, lincosamides, ketolides, and streptogramin B agents: molecular mechanisms and resistance phenotypes. *Clinical infectious diseases*, 2004; 38(4): 322-7.

**102-Balfour J, Figgitt D.** Telithromycin. *Drugs*, 2001; 61(6): 815-29.

**103-Shi J, Montay G, Bhargava V.** Clinical pharmacokinetics of telithromycin, the first ketolide antibacterial. *Clinical pharmacokinetics*, 2005; 44(9):915-34.

**104-Zuckerman J, Qamar F, Bono B.** Review of Macrolides (Azithromycin, Clarithromycin), Ketolides (Telithromycin) and Glycylcyclines (Tigecycline). *Medical Clinics of North America*, 2011; 95: 761-91.

**105-Haute Autorité de Santé (HAS).** Avis de la commission de transparence du 11 avril 2012 sur Ketek® 400 mg comprimés pelliculés. Saint-Denis La plaine (France): Haute Autorité de Santé. [Consulté le 07/01/2014]. Accessible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201205/ketek\\_11042012\\_avis\\_ct11922.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201205/ketek_11042012_avis_ct11922.pdf)

**106-Araujo F, Slifer T, Remington J.** Inhibition of secretion of interleukin-1 $\alpha$  and tumor necrosis factor alpha by the ketolide antibiotic telithromycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2002; 46(10): 3327-30.

**107-Edelstein P, Edelstein M.** *In vitro* activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in Guinea pigs, and use of the drug to treat Guinea pigs with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999; 43: 90-5.

**108-Thadepalli H, Chuah S, Qazi S et al.** Bacteroides fragilis-induced intra-abdominal abscess in an experimental model treated with telithromycin (HMR 3647). *Chemotherapy*, 2000; 47(1): 43-49.

**109-Singh K, Zscheck K, Murray B.** Efficacy of telithromycin (HMR 3647) against enterococci in a mouse peritonitis model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2000; 44(12): 3434-7.

**110-Araujo F, Khan A, Bryskier A et al.** Use of kétolides in combination with other drugs to treat experimental toxoplasmosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1998; 42(5): 665-67.

**111-Rastogi N, Goh K, Berchel M et al.** In vitro activities of the ketolides telithromycin (HMR 3647) and HMR 3004 compared to those of clarithromycin against slowly growing mycobacteria at pHs 6.8 and 7.4. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2000; 44(10): 2848-52.

**112-Hoechst M, Roussel I.** Utilisation des ketolides pour prevenir les complications thrombotiques arterielles liees a l'atherosclerose. Brevet/WO1999025365A1 du 27 mai 1999.

**113-Lund M, Pasternak B, Davidsen R et al.** Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *British Medical Journal*, 2014; 1 :348.

**114-Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** Ketek<sup>®</sup> : sécurité d'emploi - Point d'information. [Consulté le 10/02/2014]. Accessible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Ketek-R-securite-d-emploi-Point-d-information>.

**115-Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** Information importante relative à la restriction des indications, la nouvelle contre-indication et la sécurité d'emploi de Ketek. [Consulté le 10/02/2014]. Accessible sur: <http://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-importante-relative-a-la-restriction-des-indications-la-nouvelle-contre-indication-et-la-securite-d-emploi-de-Ketek>.

**116-Brown S.** Benefit-risk assessment of Telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Drug safety*, 2008; 31(7): 561-75.

**117-Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).** Ketek® (télithromycine) - Modification des conditions d'utilisation. [Consulté le 10/02/2014]. Accessible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Ketek-R-telithromycine-Modification-des-conditions-d-utilisation>.

# RESUME

## Introduction

L'histoire des macrolides débute en 1952, avec la découverte de l'Erythromycine actif sur *Staphylococcus aureus* résistantes à la Pénicilline. Cependant, l'Erythromycine a très vite présenté des inconvénients d'utilisation à savoir l'émergence de germes pharmacorésistants, sa dégradation en milieu acide et son amertume prononcée rendant difficile les formulations pédiatriques. En vue de palier à ces limites d'utilisations, plusieurs pharmacomodulations ont été entreprises pour obtenir des dérivés d'hémisynthèse de l'Erythromycine y compris les kétolides. Dès lors l'objectif assigné à ce travail est de retracer l'évolution pharmacochimique de l'Erythromycine aux kétolides.

## Méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature en rapport avec les macrolides et leurs composés apparentés, en se servant d'ouvrages consacrés aux macrolides, à savoir des manuels, des journaux spécialisés, des articles de « review ». Notre recherche s'est faite d'une part, au moyen de livres de thérapeutiques disponibles au département de chimie thérapeutique et d'autre part, par le biais de l'accès internet en interrogeant des moteurs de recherches, des bases de données, des plateformes de ressources, au moyen des mots clés qui composent l'intitulé de notre sujet.

## Résultats

Les pharmacomodulations entreprises autour de la molécule de l'Erythromycine A conduisant à ses dérivés d'hémisynthèse. C'est ainsi que, la fonction hydroxyle en C6, responsable de l'hémiacétalisation a été bloquée, par une *O*-alkylation conduisant à la Clarithromycine. Par ailleurs, la fonction cétone en C9 a été modulée en un intermédiaire oxime, a subit par la suite une *O*-alkylation (Roxithromycine), une réduction en l'Erythromycylamine suivit de son hétérocyclisation (Dirithromycine) et un réarrangement de Beckman (Azithromycine). De plus l'hydrogène en C8 qui contribue à l'hémiacétalisation a été remplacé par un atome de fluor, conduisant à la Flurithromycine. Contrairement à l'Erythromycine ces dérivés d'hémisynthèse présentent une bonne stabilité en milieu acide gastrique, partant une meilleure tolérance digestive doublé de l'augmentation de la biodisponibilité par voie orale voire un élargissement du spectre d'activité antibactérienne (Azithromycine). Face à l'émergence des souches résistantes à ces macrolides de nouvelles investigations ont conduit à l'introduction en thérapeutique de nouveaux dérivés hémisynthétiques de l'Erythromycine A, à savoir les kétolides. Ceux-ci ont été obtenus par différentes pharmacomodulations à savoir, le remplacement du sucre neutre L-cladinose, par une fonction cétone et la création d'une oxazolidinone en C11 et C12 en lieu et place des hydroxyles en ces position. Ces modulations ont permis d'améliorer leur stabilité en milieu acide et d'augmenter leur affinité pour la cible ribosomale à l'origine de l'élargissement du spectre d'activité vers les germes Gram positif y compris les souches résistantes aux autres macrolides. Malheureusement, le chef de file des kétolides, la Télithromycine, est à l'origine d'une hépatotoxicité grave, liée à la présence de la pyridine dans sa chaîne latérale, d'où le remplacement de celle-ci par d'autres types d'hétérocycle dans la structure des nouveaux kétolides. De plus, les kétolides sont inactifs sur les souches qui résistent aux autres macrolides, par le mécanisme de type  $MLS_B$  constitutif.

## Conclusion

Après un demi-siècle d'utilisations cliniques, les antibiotiques macrolides suscitent à nouveau un regain d'intérêt en thérapeutique anti-infectieuse avec l'avènement des kétolides. Ainsi les kétolides de demain devraient palier au mécanisme de résistance de type  $MLS_B$  constitutif à l'instar des kétolides à 15 sommets en cours de développement.

**Mots Clés :** Erythromycine, Kétolides, Macrolides, Pharmacochimie, Relations structure-activité