

# MACROLIDES ET APPARENTES

**Classification et  
pharmacocinétique**

Dr Karim AOUAM

## ■ Premiers macrolides :

- ✓ Extraits de *Streptomyces erythreus* : 1952

**l'érythromycine encore utilisée aujourd'hui**

## ■ Nouveaux macrolides :

- ✓ Synthétiques
- ✓ Même spectre
- ✓ Mieux tolérés
- ✓ Meilleure observance

## ■ Apparentés :

**Similarité chimique**

**Similarité spectrale**

# CLASSIFICATION

## ■ Macrolides:

- ✓ 14 atomes de carbone
- ✓ 15 atomes de carbone
- ✓ 16 atomes de carbone

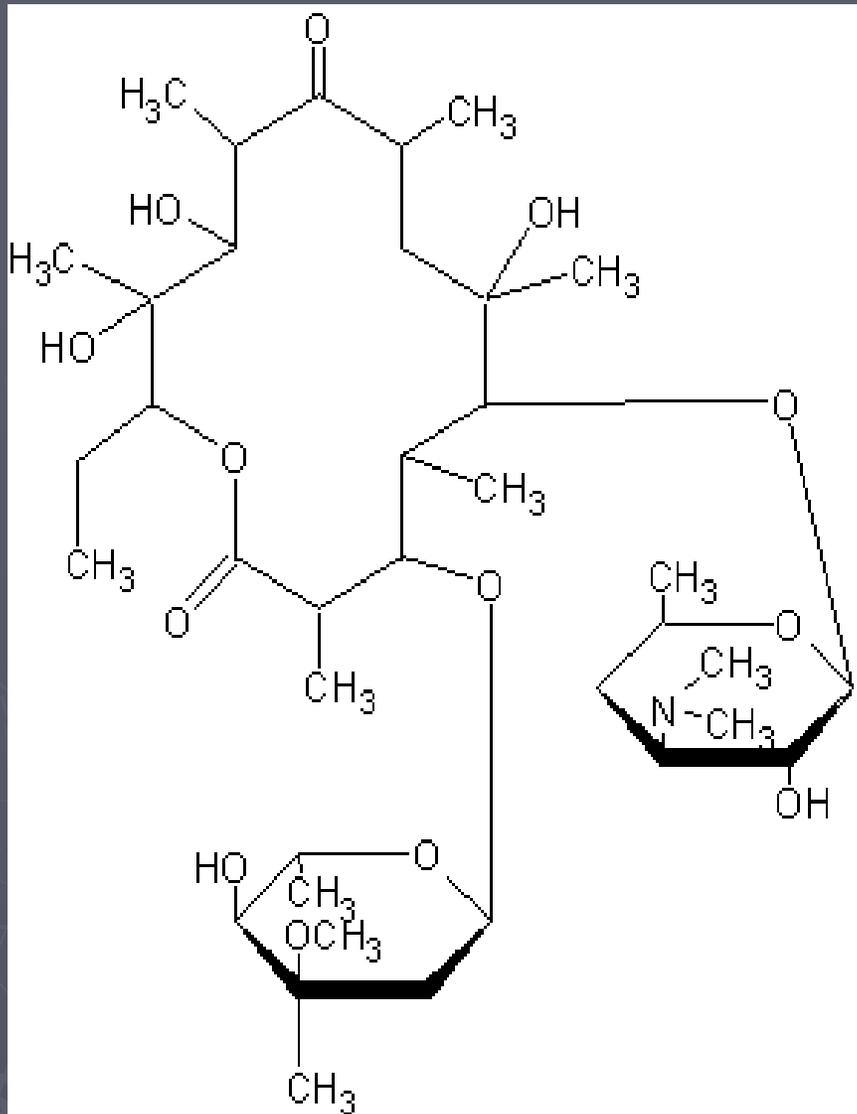
## ■ Apparentés :

- ✓ Les kétolides
- ✓ Les lincosamines ou lincosanides
- ✓ Les synergistines ou streptogramines

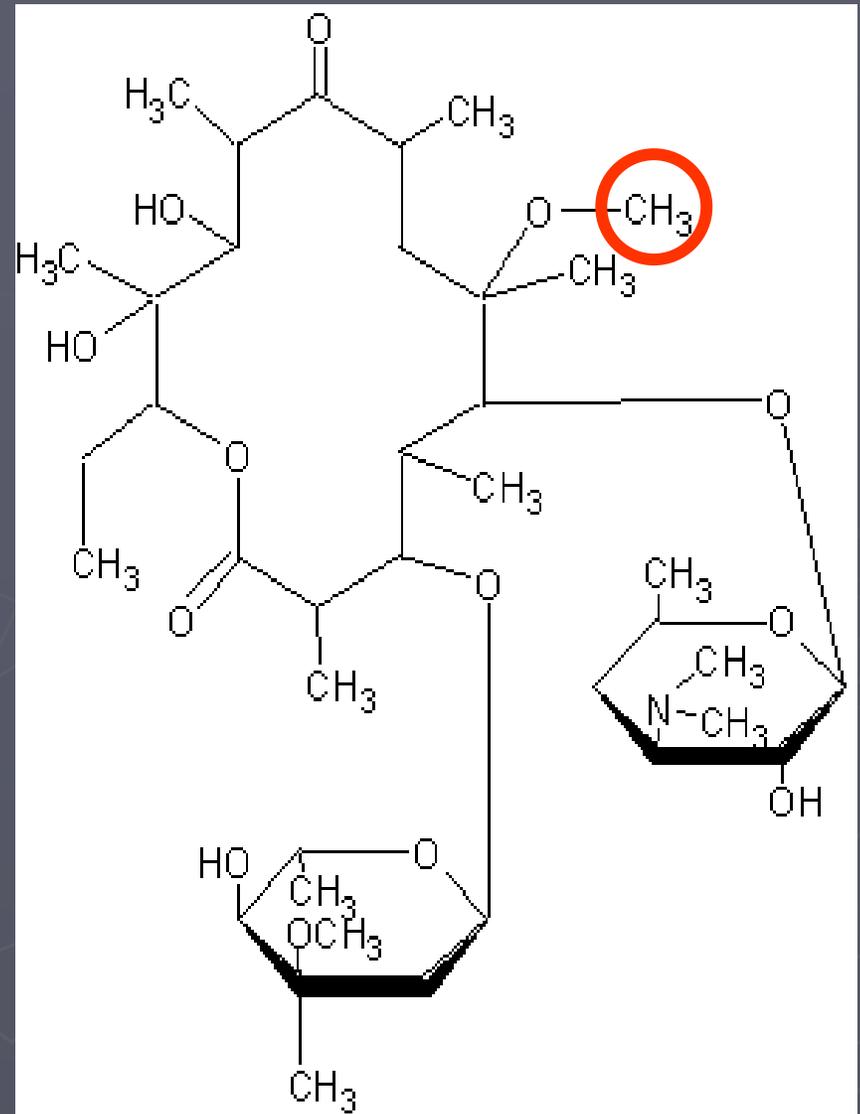
# Classification des macrolides

## Macrolides 14 atomes de carbone

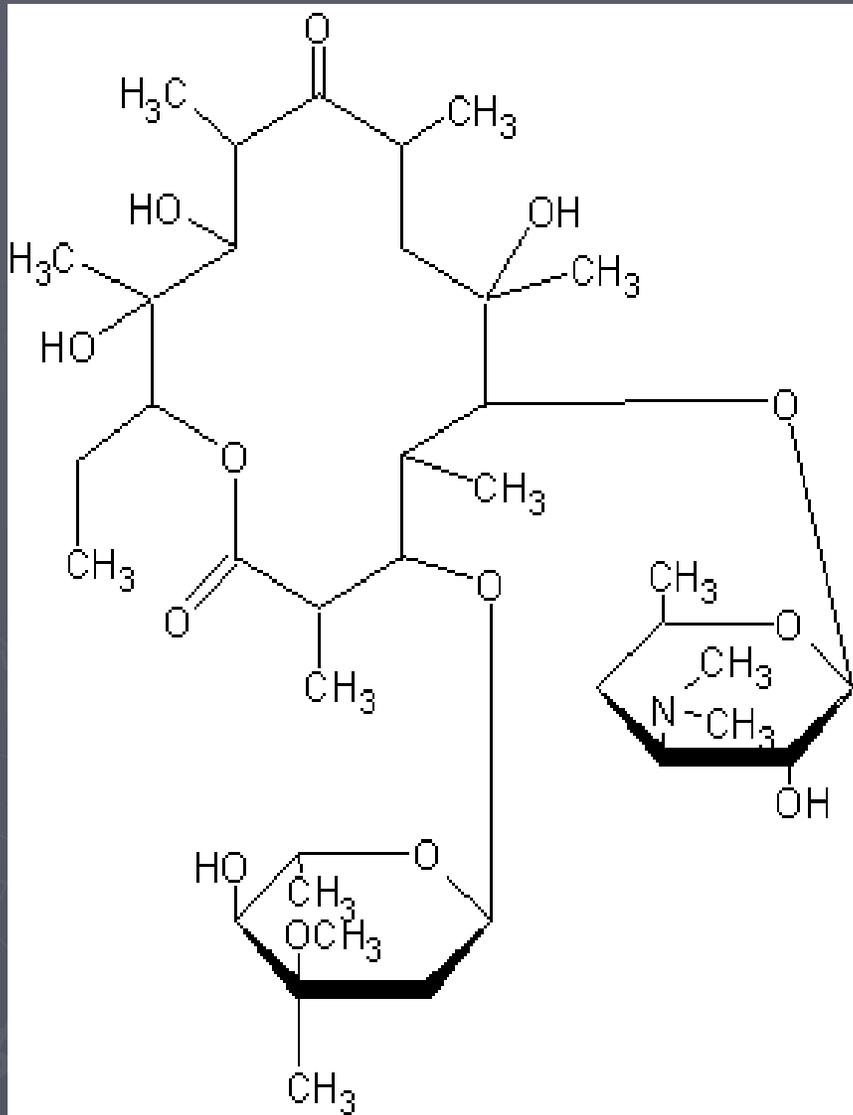
- Erythromycine
- Roxithromycine
- Clarithromycine
- Dirithromycine



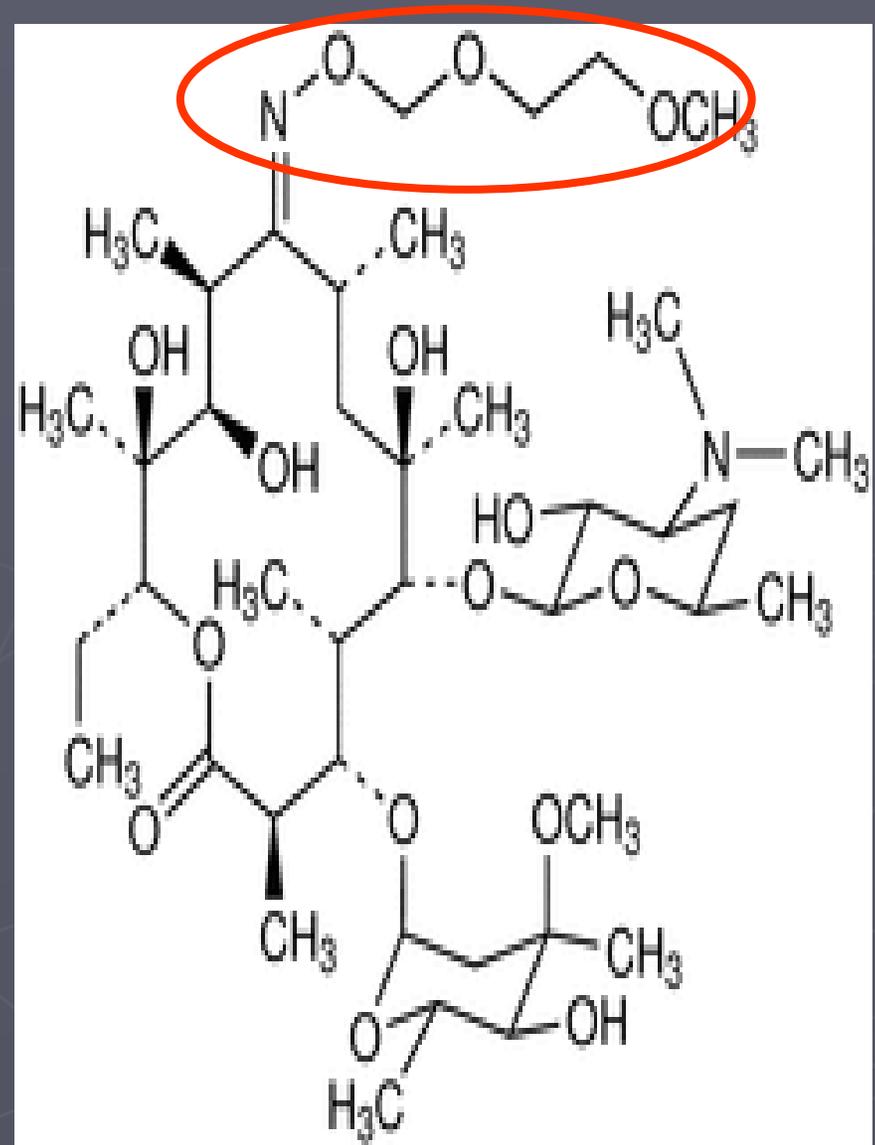
Erythromycine



Clarithromycine



Erythromycine



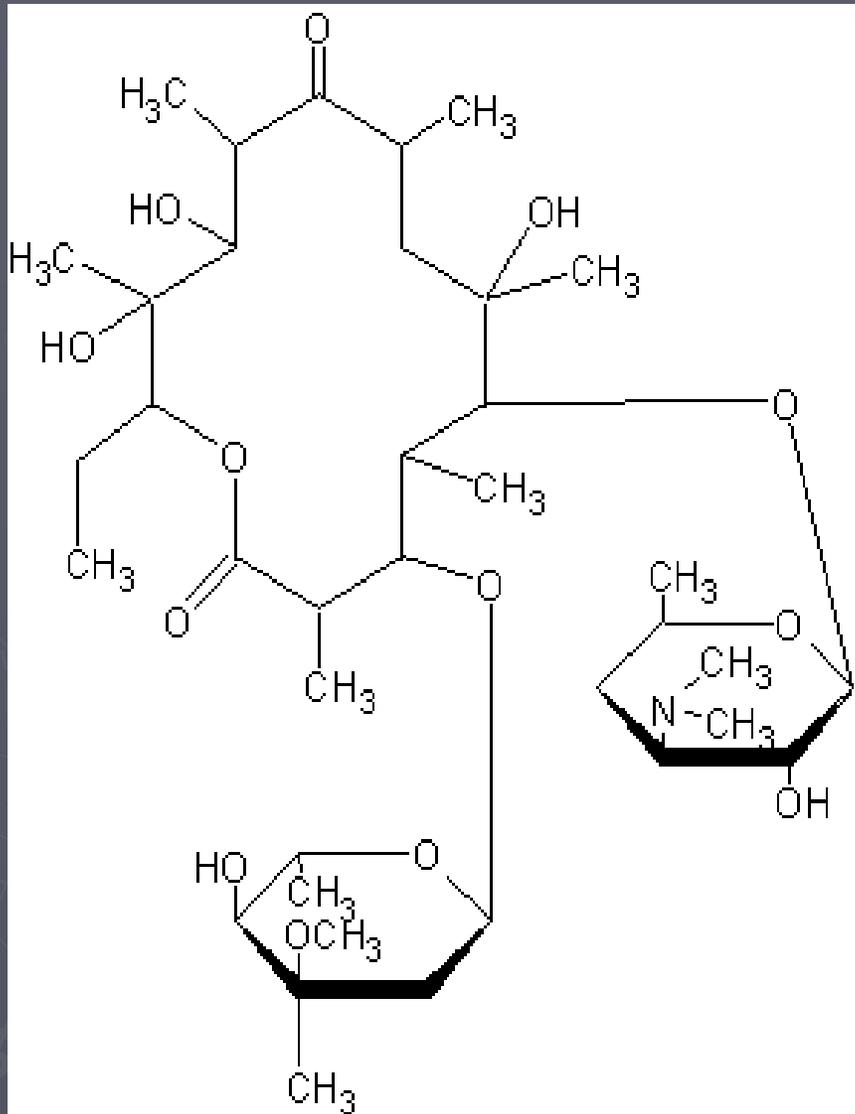
Roxithromycine

# Classification des macrolides

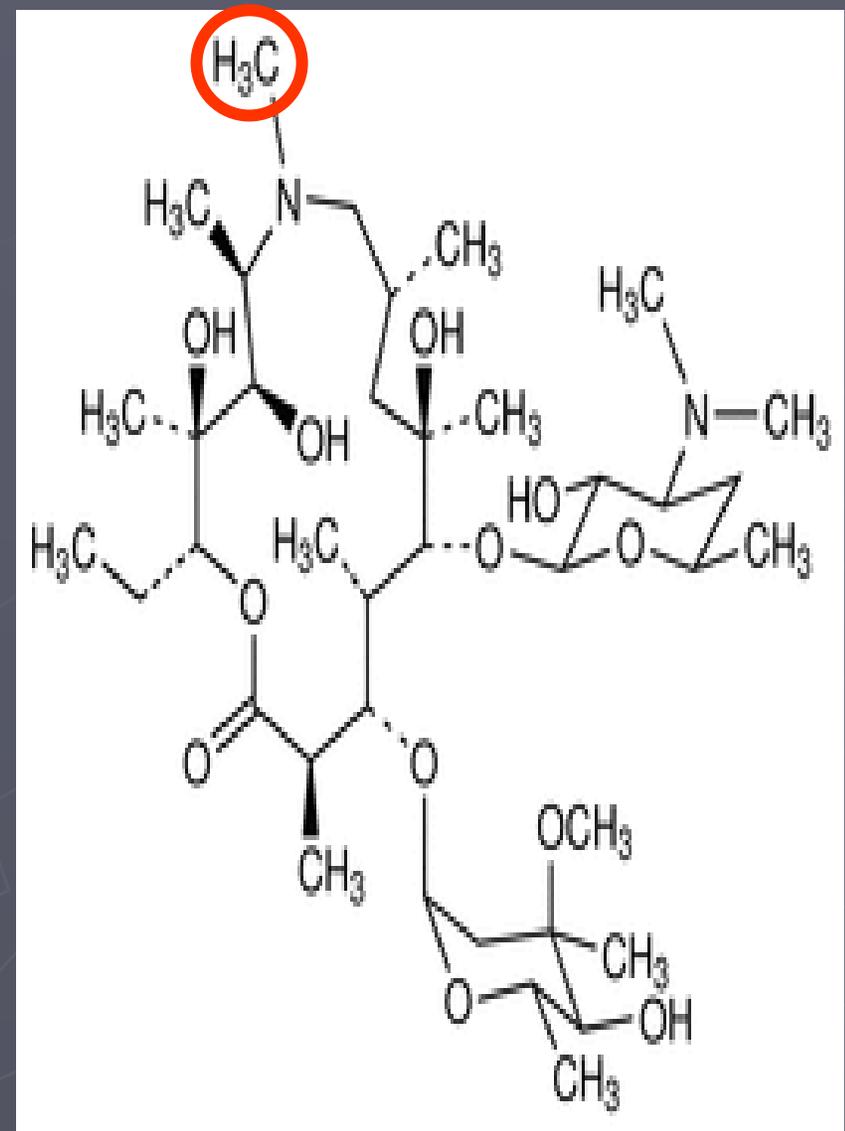
Macrolides 15 atomes de carbone

- Azithromycine

# A revoir



Erythromycine



Azithromycine

# Classification des macrolides

## Macrolides 16 atomes de carbone

- Spiramycine
- Josamycine
- Midécamycine

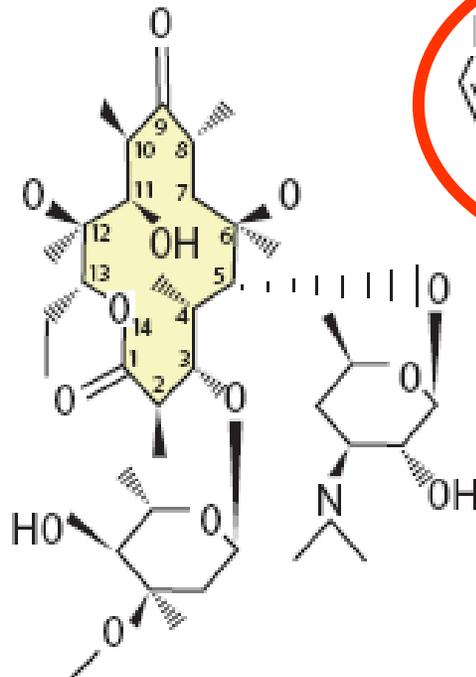


# Classification des apparentés

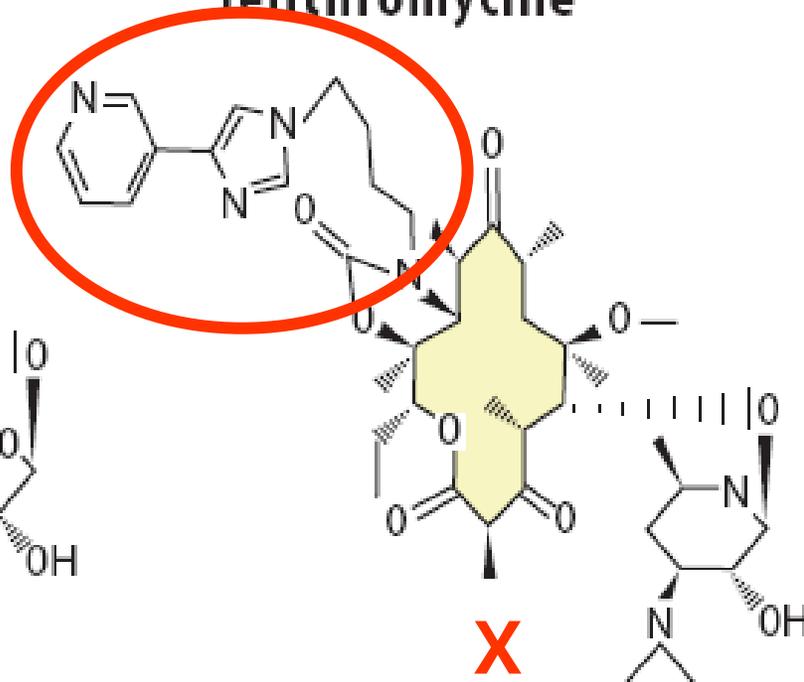
## Les kétolides : télithromycine

### Synthétiques

Érythromycine



Télithromycine



# Classification des apparentés

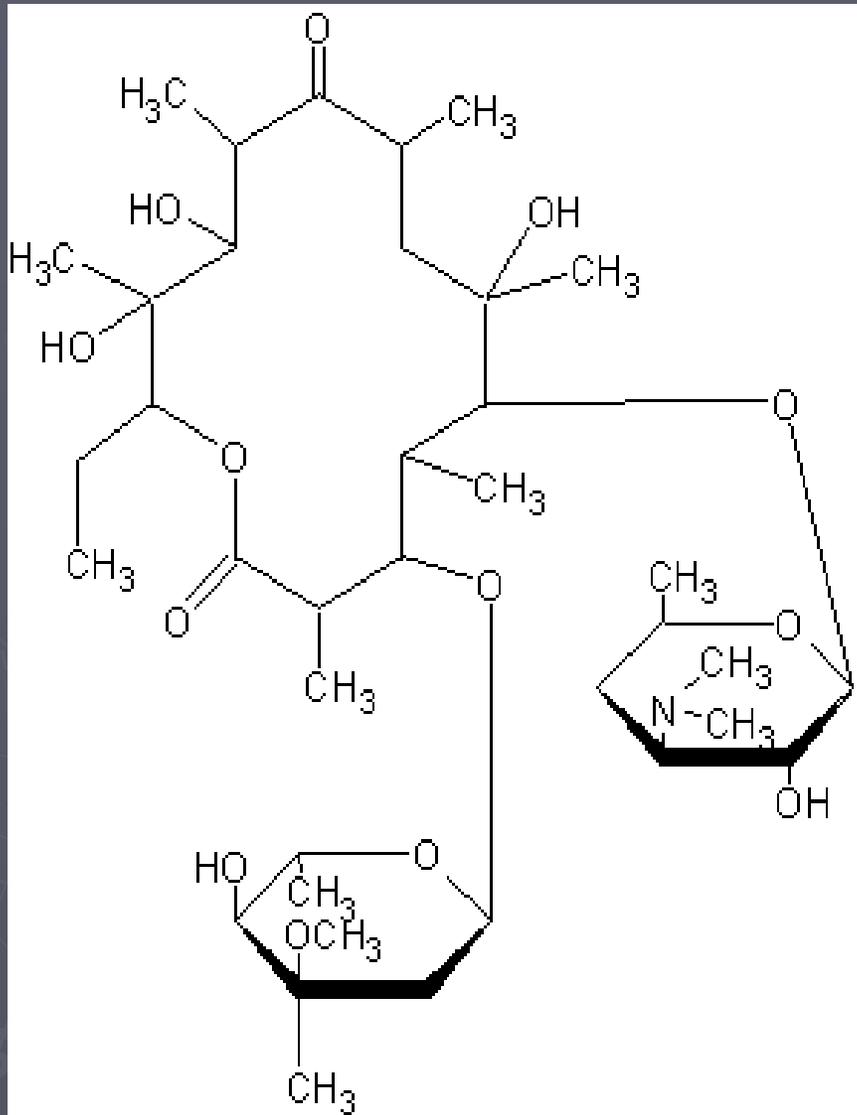
Les synergistines :

**Pristinamycine**

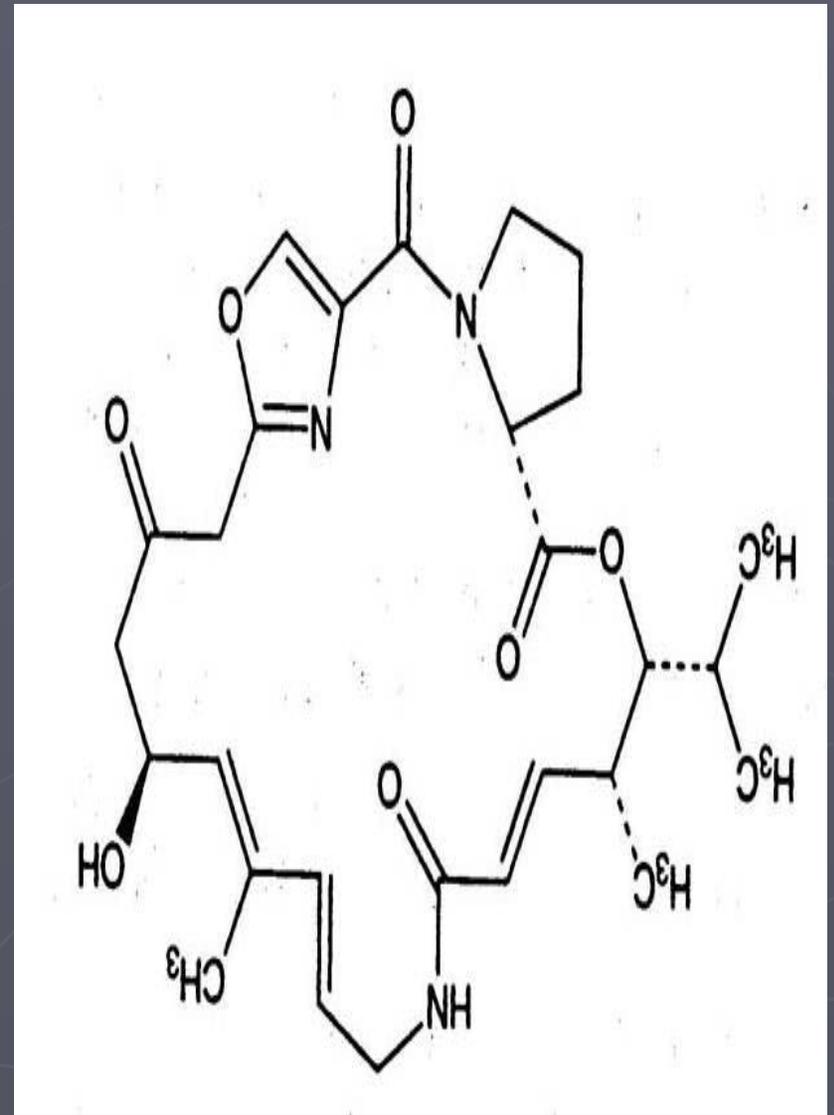
Extraite de *streptomyces pristiniæ*

**Dalfopristine + Quinupristine**

**Dérivés de synthèse de la pristinamycine**



Erythromycine



Pristinamycine

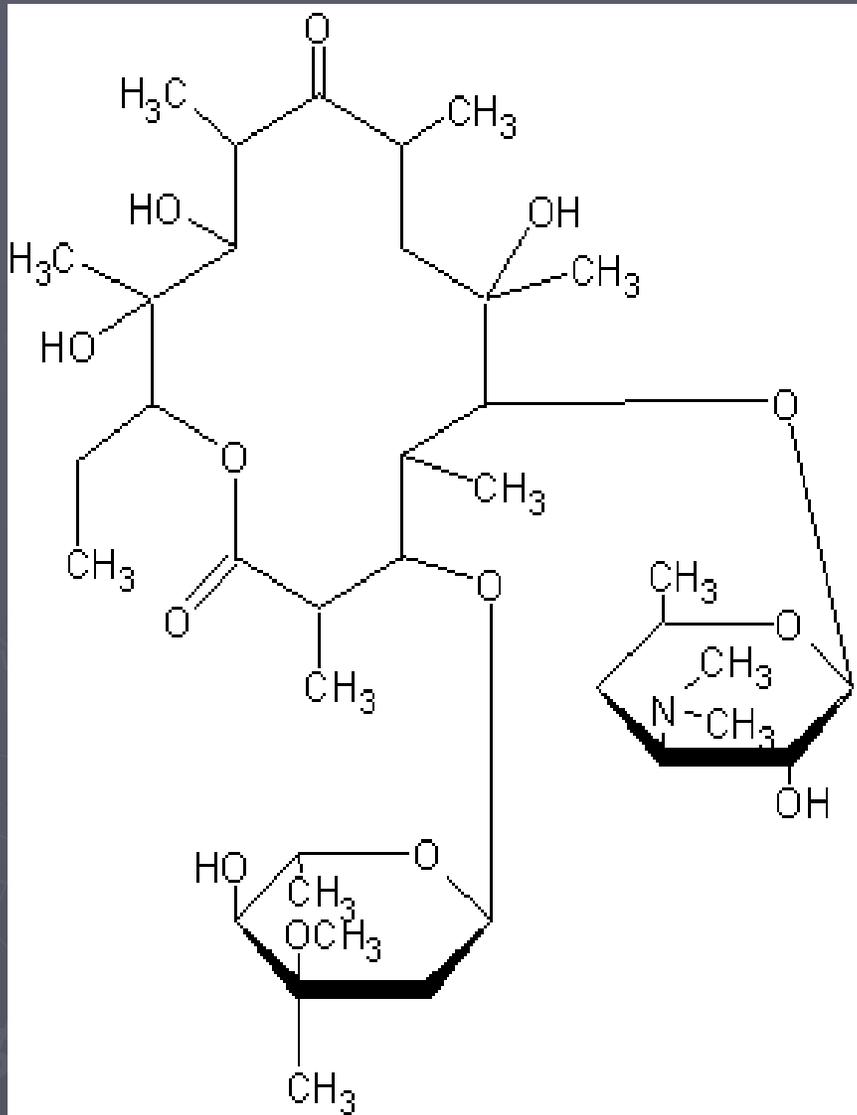
# Classification des apparentés

Les lincosanides :

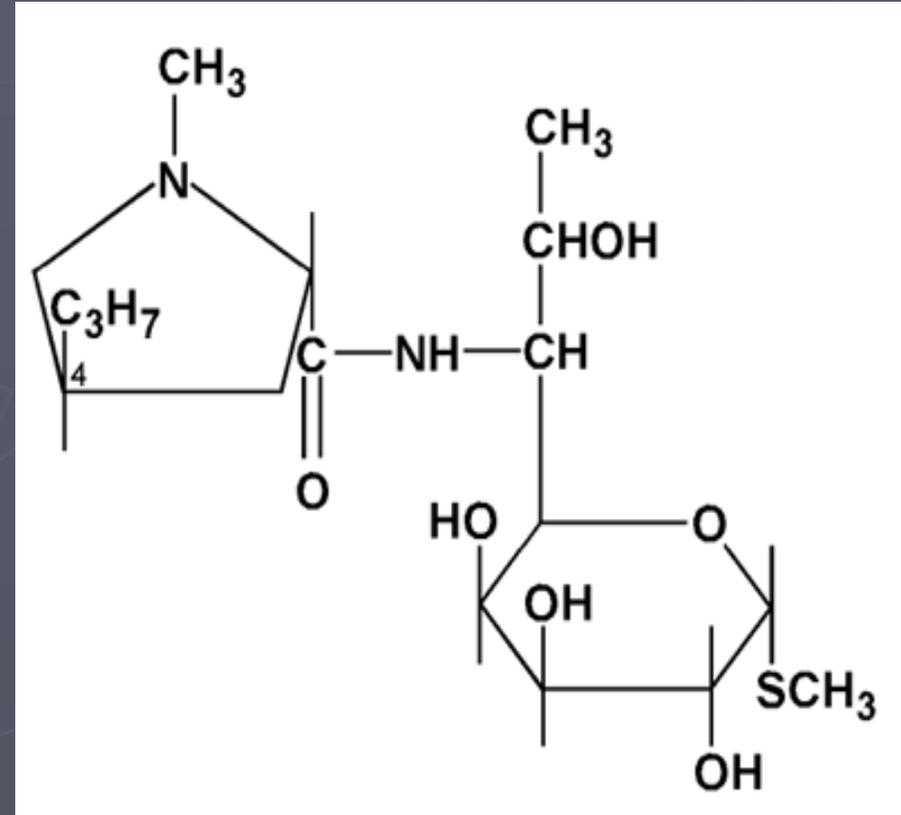
Lincomycine

Clindamycine

Extraits de *streptomyces lincolincis*



Erythromycine



Lincomycine

# Pharmacocinétique

# Voies d'administration

Orale

IM

IV

Erythromycine

X

X

Roxithromycine

X

Clarithromycine

X

Dirythromycine

X

Azithromycine

X

Spiramycine

X

X

Josamycine

X

Midecamycine

X

# Voies d'administration

Orale

IM

IV

Télithromycine

X

Pristinamycine

X

Dalfopristine-quinupristine

X

Lincomycine

X

X

Clindamycine

X

X

# Pharmacocinétique des macrolides

## Résorption

- Erythromycine base : instable en milieu acide  
    → Sel laurique de l'ester propionique

Taux de résorption : 60% influencé par la nourriture

- Nouveaux macrolides : meilleure stabilité en milieu acide. Résorption non influencée par la nourriture

# Pharmacocinétique des macrolides

## Répartition

- Liaison aux protéines plasmatiques : 50 à 70%
- Excellente diffusion tissulaire
- Bonne pénétration osseuse, prostatique, séreuse
- Mauvaise diffusion dans le LCR
- Forte concentration intracellulaire (10 à 100 fois Cp)
- Fiable passage placentaire
- Passage dans le lait : variable

# Pharmacocinétique des macrolides

## Métabolisme

- Hépatique par le cytochrome P450 CYP3A4

Interactions médicamenteuses + + +

- Roxithromycine et azithromycine : peu métabolisées
- Production de métabolites actifs (dirithromycine) :

# Pharmacocinétique des macrolides

## Élimination

- Biliaire + + + : forme inchangée ou métabolites
- Rénale moins importante : forme inchangée ou métabolites
- Pharmacocinétique perturbée par l'insuffisance hépatique.

# Pharmacocinétique des macrolides

## Demi-vie

Erythromycine

2h

Roxithromycine

11h

Clarithromycine

4h

Dirythromycine

44h

Azithromycine

48-96h

Spiramycine

4h

Josamycine

2h

# Pharmacocinétique des macrolides

## Interactions médicamenteuses

Les macrolides : inhibiteurs enzymatiques

C14 > C15 > C16

Associations contre-indiquées :

- Cisapride et érythromycine ou clarithromycine
- Antiaryhmiques : disopyramide, quinidine et érythromycine ou clarithromycine ;

# Pharmacocinétique des macrolides

- Statines et érythromycine ou clarithromycine
- Théophylline
- Carbamazépine
- Ciclosporine
- Antirétroviraux: indinavir, zidovudine
- Antivitamine K

# Pharmacocinétique des apparentés

## Kétolides

- Voie orale
- Cinétique semblable à celle des macrolides
- Métabolisme hépatique
- Élimination biliaire
- Demi vie longue : 1 prise quotidienne

# Pharmacocinétique des apparentés

## Synergistines

- Bonne diffusion tissulaire : osseuse+++ ne traverse pas les méninges
- Métabolisme inconnu
- Elimination Biliaire
- Demi vie courte : 6h

# Pharmacocinétique des apparentés

## Linconsanides

- Très bonne résorption. BD : 90%
- Bonne diffusion tissulaire : Traverse la BHE
- Métabolisme hépatique accru
- Élimination biliaire et urinaire
- Demi vie courte : 2h

# Conclusion

## Macrolides

- Antibiotiques très anciens
- Classification basée sur le nombre de C dans le cycle lactonique
- Administrés peros sauf erythromycine et spiramycine
- Bonne distribution tissulaire sauf SN
- Puissants inhibiteurs enzymatiques surtout Erythro et Clarithro

# Conclusion

## Apparentés

- Parenté chimique et/ou spectrale
- Kétolides, synergistines et lincosanides
- Administrés peros, IM et IV
- Bonne distribution tissulaire : lincosanides passent la BHE
- Peu d'interaction médicamenteuses







































