

La télithromycine, premier kétolide

Telithromycine, first ketolide

Y. Van Laethem¹ et J. Sternon²

¹Service des Maladies Infectieuses, C.H.U. Saint-Pierre, U.L.B.

²Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

RESUME

La télithromycine est le premier kétolide apparaissant sur le marché. Il se caractérise par son mode d'action : fixation bifocale sur les ribosomes bactériens, lui assurant une activité bactéricide sur la majorité des souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline et aux macrolides de 1^{ère} et de 2^{ème} générations.

Grâce à un large spectre d'activité comprenant les pathogènes respiratoires communs et atypiques, elle représente en cures courtes une alternative aux β -lactames et à la moxifloxacine, pour traiter pneumonie communautaire, pharyngo-amygdalite bactérienne, sinusite et bronchite aiguës suppurées, exacerbations suppurées de BPCO.

*Il faut toutefois tenir compte de diverses interactions médicamenteuses et suivre attentivement l'évolution loco-régionale de la sensibilité des *S. pneumoniae* et des *S. pyogenes* (pathogènes majeurs de diverses infections respiratoires) vis-à-vis de cette nouvelle molécule de la famille des "MALK" (macrolides, azalides, lincosamides et kétolides).*

Rev Med Brux 2003 ; 1 : 42-6

ABSTRACT

*Telithromycine is the first ketolide on the market. Its characteristics are the two sites fixation on the bacterial ribosomia and as a consequence a good activity on the majority of penicillin and macrolides resistant bacteria, included *S. pneumonia* and *S. pyogenes*.*

Telithromycine represents an alternative to β -lactames and moxifloxacine to treat community pneumonia, bacterial pharyngo-amygdalitis, suppurative sinusitis and bronchitis.

There are nevertheless problems with drugs interactions and risk of resistance development.

Rev Med Brux 2003 ; 1 : 42-6

Key words : telithromycine, mechanism of action, indications, adverse events, interactions, competitive positioning

En l'espace de quelques mois, deux nouveaux antibiotiques, appartenant à des classes différentes et visant les infections bactériennes des voies respiratoires ont été mis sur le marché : la télithromycine (TLT) et la moxifloxacine. Le but de cet article est de présenter et de positionner les indications de la TLT dans notre arsenal thérapeutique. En effet, la TLT mérite l'attention en raison de son spectre couvrant la plupart des pathogènes respiratoires y compris les germes atypiques, de sa bactéricidie sur les *S. pneumoniae*, de ses effets indésirables ainsi que de ses diverses interactions.

Son **mécanisme d'action** consiste en une fixation bifocale (2 sites) sur les ribosomes avec comme résultat une inhibition de la synthèse protéique des bactéries¹.

Cette bifocalisation différencie la TLT des macrolides de 1^{ère} génération (érythromycine) et de 2^{ème} génération (azithro-, clarithro-, dirithro-, mioca-, roxithro- et spira-mycine) et lui assure actuellement une activité sur la majorité des souches résistantes à l'érythromycine et aux néo-macrolides^{1,2}.

Ce phénomène de résistance aux macrolides de 1^{ère} et de 2^{ème} générations est impressionnant en Belgique et très variable selon les régions : il concerne plus de 38 % des *S. pneumoniae* et près de 20 % des *S. pyogenes* alors qu'aujourd'hui la résistance vis-à-vis de la TLT ne touche au plus que 1 % des *S. pneumoniae* et moins de 5 % des *S. pyogenes*³.

Sur le **plan pharmacologique**⁴, la

biodisponibilité de la TLT est de l'ordre de 60 %, indépendante des repas. Ses concentrations tissulaires dépassent les taux plasmatiques (Cmax 3 mg/L à l'équilibre), ce qui rend aléatoire le traitement des infections sévères septicémiantes⁵.

Les modèles pharmacocinétiques montrent que l'administration d'une dose quotidienne de 800 mg de TLT procure des taux plasmatiques supérieurs aux CMI des pathogènes respiratoires majeurs, et cela quasi en permanence. La TLT donne une aire sous la courbe élevée (AUC : MIC), avec une excellente pénétration dans les tissus pulmonaires et inflammatoires ainsi qu'un long temps de demi-vie d'élimination de ces tissus. Toutes ces données suggèrent que la TLT peut s'administrer une fois par jour et en cures courtes.

Sa métabolisation comme celle des macrolides est hépatique pour 80 % via le cytochrome P450, ce qui implique diverses interactions médicamenteuses, les unes provoquées par la TLT, les autres subies par la TLT.

Son élimination fécale se situe au-delà de 75 % ; l'insuffisance rénale ne représente pas une contre-indication.

Le spectre d'action de la TLT⁶

Il comprend de nombreux pathogènes dont les uns sont franchement sensibles et d'autres qui le sont moins.

Parmi les germes sensibles, il convient de retenir en ordre principal

- parmi les Gram-positifs : *S. pneumoniae* (sensible ou résistant à la pénicilline et à l'érythromycine), *S. pyogenes*, *S. aureus* sensible à la méthicilline
- les atypiques : *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*
- parmi les anaérobies : *Peptostreptococcus* et *Actinomyces*

Parmi les germes moins sensibles,

- *H. influenzae*.

Parmi les germes résistants, *S. aureus* résistant à la méthicilline, *Pseudomonas* et entérobactéries (*E. coli*, *Proteus*, *Serratia*).

La sensibilité vis-à-vis de la TLT des 2 pathogènes respiratoires majeurs, *S. pneumoniae* et *H. influenzae*, s'estime *in vitro* selon ses concentrations minimales pour inhiber 90 % d'entre eux (CMI 90).

Les valeurs de la CMI 90 de la TLT pour *S. pneumoniae* et *H. influenzae* sont sensiblement différentes (Tableau 1).

Elles révèlent *in vitro* l'excellent positionne-

Tableau 1 : CMI 90 de TLT vis-à-vis des pathogènes respiratoires majeurs².

CMI 90	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Penicilline	2 mg/L	> 16 mg/L
Amoxicilline	2 mg/L	> 16 mg/L
Amoxi-clavulanate	2 mg/L	1 mg/L
Céfuroxime	8 mg/L	2 mg/L
Clarithromycine	> 32 mg/L	16 mg/L
Moxifloxacine	0,25 mg/L	0,03 mg/L
TLT	0,06 - 0,12 mg/L	2 mg/L

ment de la TLT vis-à-vis du pneumocoque et son efficacité modeste vis-à-vis de *H. influenzae*.

Les indications de la TLT sont exclusivement d'ordre respiratoire et comprennent

- la pharyngo-amygdalite à *S. pyogenes*, en cure de 5 jours⁷
- la pneumonie communautaire non sévère, non septicémiante à germes sensibles, dont le diagnostic doit être confirmé par une radiographie du thorax, en cure de 7 à 10 jours⁸
- les exacerbations suppurées de bronchite chronique et de BPCO, en cure de 5 jours⁹
- la sinusite aiguë suppurée, en cure de 5 jours¹⁰.

Les présentations

La TLT se présente en boîte de 10 et de 20 comprimés à 400 mg. La posologie quotidienne est de 800 mg soit 2 comprimés une fois par jour, indépendamment des repas^{11,12}.

Son efficacité clinique¹³ est comparable

- en cas de pneumonie aiguë communautaire à une cure de 7 à 10 jours d'amoxicilline à raison de 1 g toutes les 8 heures ou de clarithromycine (Biclar®) à raison de 500 mg toutes les 12 heures (en raison du peu de pneumocoques résistants dans cette étude).
- en cas de pharyngo-amygdalite, à une cure de 10 jours de clarithromycine, à la dose de 250 mg toutes les 12 heures** ou de pénicilline V (Peni-oral®) à raison de 500 mg toutes les 8 heures***.
- en cas d'exacerbation de bronchite chronique, à une cure de 10 jours de céfuroxime axetil (Zinnat®) à la dose de 500 mg toutes les 12 heures ou d'amoxicilline-clavulanate (Augmentin®) à raison de 500 mg toutes les 8 heures¹³.

* Tellier G et al : San Diego, ICAAC, 2000 ; abst 227

** Quinn J, Ziter P, Leroy B et al : Oral telithromycin (HMR 3647) 800 mg once daily for 5 days is well tolerated and as effective as oral clarithromycin 250 mg twice daily for 10 days in group A-hemolytic streptococcal (GABHS) pharyngitis/tonsillitis. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 2000 ; abst 2229

*** Norrby SR, Rabie W, Bacart P et al : Efficacy of 5 days' telithromycin (HMR 3647) vs 10 days' penicillin V in the treatment of pharyngitis in adults. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, 2000 ; abst 2242

Les **contre-indications** de la TLT sont de nature diverse selon la notice scientifique.

Il convient de retenir

- l'hypersensibilité aux macrolides
- un allongement congénital ou acquis de la systole électrique (espace QT ajusté au rythme cardiaque) ; son impact clinique est controversé et n'a pas été mis en évidence par les résultats d'une étude monitorée par la FDA et portant sur près de 24.000 patients****
- les patients de moins de 18 ans, par absence d'études
- la grossesse (en raison d'une embryotoxicité expérimentale à haut dosage) et l'allaitement : à noter ici que la TLT ne compromet pas l'efficacité d'une contraception triphasique minidosée*****
- diverses coprescriptions médicamenteuses responsables d'une accumulation plasmatique de molécules comme Orap®, Cafergot®, Zocor® et Lipitor®, ou d'un hypermétabolisme de la TLT avec risque d'échec thérapeutique (Tableau 2).

Tableau 2 : Interactions médicamenteuses de la TLT.

A. Ketek® responsable par inhibition du CYP3A4 de l'accumulation plasmatique de divers médicaments

- Prepulsid® et Orap® (C.I.)
allongement du QT - risque de torsades de pointe mortelles
- Ergotés (C.I.)
risque de vasoconstriction sévère avec nécrose des extrémités (ergotisme)
- Statines : Zocor® et Lipitor® (C.I.)
risque de rhabdomyolyse à risque vital
- Benzodiazépines : Xanax®, Halcion®, Dormicum®
risque de sédation excessive
- Immunosuppresseurs : Sandimmun®, Prograft® (tacrolimus), sirolimus
risque de cytopénies
- Digoxine (Lanoxin®) : risque d'intoxication
- Anti-Vit. K : Sintrom®, Marcoumar®
risques hémorragiques

B. Ketek® victime d'un hypermétabolisme avec risque d'un échec thérapeutique suite à la stimulation du CYP3A4 par

- Rifampicine (Rifadine®)
- Phénytoïne (Vethoine®) et carbamazépine (Tegretol®)
- Millepertuis (Zibrine®)
en vente libre !

C.I. : contre-indication

Parmi les **effets indésirables** de la TLT, il convient de retenir^{14,15}

- dans au moins 10 % des cas, une diarrhée, rarement sévère voire hémorragique (colite pseudo-membraneuse)
- dans 1 à 10 % des cas, d'autres troubles gastro-intestinaux, une candidose vaginale, une élévation des enzymes hépatiques
- rarement, un allongement du QTc, en moyenne

de 1 msec mais de plus de 30 msec dans 8 % des cas ; cet allongement est de 8 à 15 msec avec l'érythromycine, 6 msec avec la clarithromycine et la moxifloxacine et de 25 msec en cas d'association de cisapride et de clarithromycine¹⁶.

Le **coût** de la TLT est de 33 € pour une cure de 5 jours et de 57 € pour une cure de 10 jours.

Diverses **recommandations** sont formulées en raison des risques d'effets indésirables, d'interactions et d'une expérience clinique encore limitée (Tableau 3).

Tableau 3 : Mesures de prudence vis-à-vis de la TLT.

- Chez les patients de plus de 65 ans, en raison de leurs polymédications
- En cas d'infection documentée
 - à *H. influenzae* (pathogène modérément sensible *in vitro*)
 - à *Legionella* (données cliniques insuffisantes)
- En cas d'**insuffisance hépatique**
en raison de l'allongement du temps de demi-vie (jusqu'à 40 %) et de l'augmentation de la concentration résiduelle (x 2), réduction de la posologie de moitié
- En cas de risque d'**allongement du QTc** en présence d'ischémie myocardique, d'arythmies ventriculaires, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de bradycardie (rythme cardiaque inférieur à 50 par minute)
- En cas d'**insuffisance rénale sévère** (clairance de créatinine < 30 mL/min)
réduction de la posologie de moitié

Le **positionnement compétitif** de la TLT peut s'envisager sur base de son dossier clinique, bactériologique, pharmacologique, de ses effets secondaires, de ses interactions, de ses compétiteurs¹⁷.

Plaident en sa faveur sa simplicité d'administration *per os* (une fois 2 comprimés par jour), en cure de 5, 7 ou 10 jours et son activité actuelle sur les souches de *S. pyogenes* et de *S. pneumoniae* résistantes à la pénicilline et aux macrolides de 1^{ère} et 2^{ème} générations ainsi que sur les *M. pneumoniae* et *C. pneumoniae*.

Les indications de la TLT reconnues aujourd'hui sont exclusivement les infections respiratoires bactériennes, domaine dans lequel la TLT rencontre de puissants compétiteurs comme

**** Inannini P, Stager W, Sharma K et al : Results from a 24.000 Patients Mega-Trial Comparing Telithromycin (TEL) and Amoxicillin/Clavulanate (AM) in the Treatment of Community Acquired Respiratory Tract Infections. San Diego, ICAAC, 2002
***** Scholtz HE, Sultan E, Wellels D et al : HMR 3647, a new ketolide antimicrobial, does not affect the reliability of low-dose, triphasic oral contraceptives. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, 1999 ; abstr 10

l'amoxicilline, l'amoxicilline-clavulanate, la cefuroxime-axetil et la moxifloxacine¹⁴.

Le choix de l'antibiothérapie de première intention se fera selon un pari bactériologique raisonné (PBR), basé essentiellement sur la localisation de la pathologie infectieuse en cause, ses pathogènes majeurs et leurs sensibilités locales ainsi que sur d'éventuelles allergies aux β -lactames (Tableau 4).

Tableau 4 : Positionnement compétitif de la TLT.

- Patients entre 18 et 65 ans
- Face à une **pharyngo-amygdalite aiguë**
Pari bactériologique raisonné (PBR) : *S. pyogenes*
1^{er} choix : clomécocilline (Rixapen®), amoxicilline ou céfadroxil
TLT si allergie aux β -lactames
- Face à une **suppuration bronchique ou sinusale**
PBR : *S. pneumoniae* et *H. influenzae*
1^{er} choix : amoxicilline - clavulanate ou cefuroxime axetil
TLT si allergie aux β -lactames ou moxifloxacine
- Face à une **pneumonie communautaire aiguë suppurée**, non septicémiant, de gravité modérée
PBR : *S. pneumoniae* sensible ou moins sensible à la pénicilline
1^{er} choix : amoxicilline à haut dosage
TLT ou moxifloxacine si allergie aux β -lactames
- Face à une **broncho-pneumonie communautaire subaiguë non suppurée**
PBR : *Mycoplasma pneumoniae*
1^{er} choix : TLT, lévofloxacine ou moxifloxacine

La TLT ne représente pas un premier choix face à une infection par *Legionella pneumophila* (manque d'étude) ni en cas d'infection par *H. influenzae* (activité *in vitro* modeste comme celle de l'azithromycine et de la clarithromycine).

La TLT n'a aucune indication à ce jour dans le domaine digestif (éradication de *H. pylori*, diarrhée à *Campylobacter jejuni*) ni dans la sphère uro-génitale (infections à *C. trachomatis* ou à *Mycoplasma*), où les macrolides de 2^{ème} génération conservent toutes leurs indications. Il faut rappeler ici que comme les autres macrolides, la télithromycine n'a aucune activité sur les entérobactéries ni sur les *Pseudomonas* et germes apparentés.

Les questions en suspens

On peut logiquement, à la lecture du dossier TLT, se poser 3 questions essentielles.

La première : quelle va être l'évolution loco-régionale de la résistance à la TLT des 15 % de souches de pneumocoques moins sensibles ou résistantes à la pénicilline et surtout des 35 % de souches résistantes aux macrolides de 1^{ère} et

2^{ème} générations ?

Les centres vigies ne manqueront pas d'alerter le corps médical de toute évolution fâcheuse¹⁸. La seconde question concerne les prescripteurs et leur volonté à respecter les contre-indications et de suivre les recommandations concernant des coprescriptions susceptibles d'être très dommageables. A ce propos, le profil de la TLT est équivalent à celui de la clarithromycine¹⁹.

La troisième interrogation concerne l'impact de la TLT sur la prescription de lévofloxacine (Tavanic®) et de moxifloxacine (Avélox®), fluoroquinolones dites respiratoires, dont on redoute une surconsommation et l'apparition de multirésistance²⁰.

BIBLIOGRAPHIE

1. Douthwaite S : Structure-activity relationships of ketolides versus macrolides. Clin Microbiol Infect 2001 ; 7 (Suppl 3) : 11-7
2. Felmingham D : Microbiological profile of telithromycin, the first ketolide antimicrobial. Clin Microbiol Infect 2001 ; 7 (Suppl 3) : 2-10
3. Verhaegen J, Verbist L : *In vitro* activity of the new ketolide telithromycin and other antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* in Belgium. Acta Clin Belg 2001 ; 56 : 349-53
4. Shain CS, Amsden GW : Clinical Pharmacology : Telithromycin : the first of the ketolides. Ann Pharmacother 2002 ; 36 : 452-64
5. Nicaulau DP : Pharmacodynamic rationale for short-duration antibacterial therapy. J Infect 2002 ; 44 (Suppl A) : 17-23
6. Sanford JP, Gilbert D, Moellering RC et al : The Sanford guide to antimicrobial therapy, 16th edition 2002-2003. PO Box 70, Hyde Park, Vermont, 05655 US
7. Norrby SR et al : Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days of penicillin V for the treatment of pharyngitis/tonsillitis. Scand J Infect Dis 2001 ; 33 : 883-90
8. Hagberg L, Torres A, Van Rensburg D et al : Efficacy and tolerability of once-daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin for treatment of community-acquired pneumonia. Infection 2002 ; 6 : 378-86
9. Aubier M, Aldons PM, Leak A et al : Telithromycin is as effective as amoxicillin / clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. Respir Med 2002 ; 96 : 862-71
10. Roos K et al : Efficacy and tolerability of oncedaily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. Chemotherapy 2002 ; 48 : 100-8
11. Moreillon P, Potin M : Traitements antibiotiques simplifiés : l'exemple des infections des voies respiratoires supérieures. Médecine & Hygiène 2002 ; 2388 : 804
12. Leclercq R : Safeguarding future antimicrobial options : strategies to minimize resistance. Clin Microbiol Infect 2001 ; 7 (Suppl 3) : 18-23
13. Barman Balfour JA, Figgitt DP : Telithromycin. Drugs 2001 ; 61 : 815-29
14. Finch R : Community-acquired pneumonia : the evolving challenge. Clin Microbiol Infect 2001 ; 7 (Suppl 3) : 30-8
15. Télithromycine. Rev Prescrire 2002 ; 233 : 731-4
16. Owens RC : Mean QTc prolongation of certain drugs. Pharmacotherapy 2001 ; 21 : 301-19
17. Drusano G : Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in antimicrobial selection : focus on telithromycin. Clin Microbiol Infect 2001 ; 7 (Suppl 3) : 24-9
18. Sternon J : La multirésistance bactérienne et ses implications au quotidien. Rev Med Brux 2000 ; 21 : A375-80

19. Van Bambeke F, Verhaegen J, Tulkens PM : Erythromycine, autres macrolides et kétolides : usages cliniques actuels et perspectives.
La Lettre de l'Infectiologue 2001 ; Tome XVI - 10 : 318-31
20. Rossi C, Sternon J : Les fluoroquinolones de troisième et quatrième générations. Rev Med Brux 2001 ; 22 : 443-56

Correspondance et tirés à part :

J. STERNON
Route de Lennik 808 bte 612
1070 Bruxelles

Travail reçu le 6 janvier 2003 ; accepté dans sa version définitive le 5 février 2003.

Election à l'U.L.B.

Le Conseil d'Administration de l'U.L.B. vient d'élire le Pr J.L. Vanherweghem en qualité de Président pour un mandat de deux ans qui prendra cours dès l'élection du Vice-Président consommée.

Nos vives et sincères félicitations.

Membres du Bureau de l'U.A.E.

Président
Vice-Présidentes
Secrétaire générale
Trésorier
Déléguée au Conseil d'Administration de l'U.L.B.
Autres membres du Bureau

Eric Gouder de Beauregard
Stéphanie Bocca et Cécile Sztalberg
Michette Mardulyn
Jean-Maurice Pirlot
Marie-France Dupont
Anne-Marie Blandin de Chalain,
Jean-Antoine De Muylder,
Georgy Manalis,
Alain Van den Eynde

U.A.E.

Tél : 02 650 51 52
Fax : 02 650 56 66
E-mail : uae@ulb.ac.be