

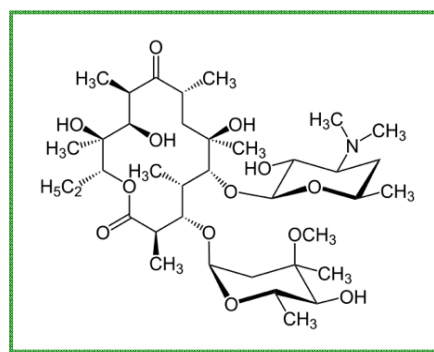
**Auteurs :** Caroline Rouard, Florence Doucet-Populaire, Ghislaine Descours

## Introduction

- Antibiotiques répartis en 4 groupes : les Macrolides (M), les Lincosamides (L), les Streptogramines (S) et les Kétolides. Ils sont distincts chimiquement mais possèdent le même mécanisme d'action et des mécanismes de résistance communs.
- Erythromycine = molécule la plus ancienne, antibiotique d'origine naturelle
- MLS = Macrolides Lincosamides Streptogramines
- Kétolides = apparentés aux macrolides

## Structure

- Macrolides : composés d'au moins deux sucres aminés ou neutres attachés à un macrocycle lactonique de taille différente (14, 15 ou 16 chaînons)
  - 14 chaînons: érythromycine (cf. schéma), roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine
  - 15 chaînons: azithromycine
  - 16 chaînons: josamycine, spiramycine
- Lincosamides : lincomycine, clindamycine
- Streptogramines : facteurs A et B
  - naturelle : pristinamycine : facteur A (II) et facteur B (I)
- Kétolides : télithromycine



## Mécanisme d'action

- Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien (au niveau du domaine V de l'ARNr 23S)
- Macrolides et Lincosamides
  - bactériostatiques (staphylocoques)
  - bactéricides (streptocoques y compris pneumocoque)
- Streptogramines : bactéricides

## Mécanisme de résistance

- Résistance acquise : 3 mécanismes principaux
  1. Modification de la cible :
    - Méthylation ribosomique : production d'enzymes responsables de la méthylation de la base A2058 de l'ARNr 23S (gènes *erm*) +++ → résistance M14/15 et L (*erm* inductible) ou croisée MLS<sub>B</sub> avec persistance d'une synergie entre S<sub>A</sub> et S<sub>B</sub> (*erm* constitutif)
    - Mutations ribosomiques : différentes bases sur ARNr 23S et protéines ribosomiques L4 et L22
  2. Inactivation enzymatique : résistance non croisée
    - Phosphorylases : gènes *mph* (résistance aux macrolides)
    - Estérases : gène *ere* (résistance aux macrolides)
    - Nucléotidylation : gène *Inu* (résistance à la lincomycine)
  3. Pompes d'efflux : surtout chez les bactéries à Gram positif, touche les macrolides et les streptogramines A (gènes *mef*, *msr*)

Bactérie	% de résistance en France	Mécanismes
<i>S. aureus</i>	10% - 40% (MSSA – MRSA)	<i>erm</i> >> <i>msr</i>
<i>S. pneumoniae</i>	30%	<i>erm</i> >> <i>mef</i>
<i>S. pyogenes</i>	7%	<i>erm</i> > <i>mef</i>
<i>S. agalactiae</i>	25%	<i>erm</i> > <i>mef</i>
<i>C. jejuni</i>	5 – 10%	Mutations ARN 23S, L4/L22
<i>H. pylori</i>	20%	Mutations ARN 23S

## Spectre d'activité

### • Macrolides

- Bactéries à Gram positif principalement (Streptocoques, Staphylocoques, *Listeria*) (indications en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines), cocci à Gram négatif, certaines bactéries à Gram négatif (*Legionella*) ou intracellulaires (*Chlamydia*)
- CMI élevées chez les entérobactéries et *Pseudomonas* car présence d'un mécanisme d'efflux actif physiologique associé à une certaine imperméabilité de la membrane externe à ces molécules lipophiles

### • Lincosamides

- Activité anti-anaérobies
- Activité anti-toxinique :  
clindamycine indiquée dans les chocs toxiques à *S. aureus* et *S. pyogenes*)
- Résistance des entérobactéries et *Pseudomonas*

### • Indications particulières

- Diarrhées infectieuses à Salmonelle, *Campylobacter* : azithromycine
- *Helicobacter pylori* : clarithromycine (plus en 1<sup>ère</sup> intention car résistance acquise ++)
- Bactéries anaérobies : clindamycine (résistance acquise ++)
- Bactéries atypiques : *Legionella*, *C. trachomatis*
- Parasite : *Toxoplasma gondii* → spiramycine