

## Télithromycine (Ketek<sup>MD</sup>)

La télithromycine (Ketek<sup>MD</sup>) est le premier représentant d'une nouvelle sous-classe de macrolides : les kétolides. Ce produit est en vente sur le marché canadien depuis novembre 2003 et il est commercialisé par la compagnie Aventis Pharma Inc.

### Indications

Le Ketek<sup>MD</sup> est présentement approuvé par Santé Canada pour le traitement de la pneumonie extra-hospitalière, le traitement des surinfections bactériennes de la bronchite chronique, le traitement de l'amygdalite ainsi que celui de la pharyngite<sup>(1)</sup>. De plus, en avril 2005, Santé Canada a approuvé son utilisation dans le traitement de la sinusite.

### Pharmacologie/Pharmacocinétique

La télithromycine s'apparente aux macrolides par son mécanisme d'action. En effet, ces agents se lient à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, empêchant ainsi la synthèse protéinique par inhibition de la traduction de l'ARN messager bactérien<sup>(2)</sup>. Ceci leur confère une activité bactériostatique ou bactéricide selon le micro-organisme visé. Par exemple, la télithromycine montre une activité bactéricide contre les souches de *S. pneumoniae* résistantes ou non à l'érythromycine<sup>(3)</sup>. La différence la plus importante entre la télithromycine et les macrolides se situe au niveau de la structure chimique. En premier lieu, il y a remplacement de la chaîne L-cladinose par un groupe cétone qui améliore l'affinité de la molécule au site de liaison. Cette première modification est nécessaire pour l'appellation kétolide. En deuxième lieu, il y a cyclisation et allongement de la chaîne C<sub>11-12</sub>. Ces modifications confèrent à la télithromycine une meilleure affinité et une protection contre certains mécanismes de résistance<sup>(4)</sup>.

### Résistance aux antibiotiques

Les bactéries possèdent plusieurs mécanismes de résistance aux antibiotiques. Parmi les mécanismes les plus courants, on peut mentionner une production d'enzymes qui inactivent l'antibiotique (ex :  $\beta$ -lactamases), une production de pompes à efflux, une modification de la perméabilité membranaire empêchant l'antibiotique de pénétrer à l'intérieur de la cellule et une modification des protéines bactériennes

compromettant la liaison adéquate de l'antibiotique. Cette dernière est d'ailleurs un des principaux mécanismes impliqués dans la résistance aux macrolides. En effet, les macrolides se lient au domaine V de l'ARN ribosomal. En modifiant l'expression des protéines de ce domaine, les bactéries sont capables de résister à l'attaque des antibiotiques. Ce type de résistance se nomme ERM «erythromycin ribosomal methylase» et se caractérise par des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées<sup>(5)</sup>. Le remplacement de la chaîne L-cladinose par un groupe cétone et l'ajout d'un deuxième pôle actif permettent une liaison à deux endroits du ribosome, soit au domaine II et au domaine V. Ainsi, on réussit à contrer la modification du domaine V, un des phénomènes de la résistance bactérienne. Un autre mécanisme de la résistance aux macrolides implique la mutation du gène *mefE* qui code pour une pompe à efflux<sup>(1)</sup>. Ce type de résistance, associé à des CMI basses, a peu de chances de se traduire par des échecs thérapeutiques<sup>(5)</sup>. Il a été mis en évidence que les kétolides conservent une activité antibactérienne contre les souches de bactéries résistantes étant donné leur forte liaison aux ribosomes. Une autre hypothèse serait que les kétolides représentent un pauvre substrat pour les pompes à efflux<sup>(2)</sup>.

### Paramètres pharmacocinétiques

La biodisponibilité orale se situe autour de 60 %. Suite à l'administration d'une dose de 800 mg, on obtient une concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) d'environ 2  $\mu$ g/mL à t<sub>max</sub> = 1 heure. On réussit donc à obtenir une concentration supérieure à la CMI dans le cas de la majorité des pathogènes impliqués dans les infections des voies respiratoires inférieures et supérieures. On remarque une grande distribution de l'antibiotique dans les compartiments extra-vasculaires tels que les bronches et les poumons. De plus, la télithromycine se concentre dans les granulocytes neutrophiles<sup>(2)</sup>. Ainsi, on obtient un ratio tissu:plasma de 2,1 à 12,1 dans les muqueuses des bronches et de 37 à 2159,6 dans les macrophages alvéolaires. La distribution tissulaire entraîne des concentrations tissulaires significativement plus élevées que celles obtenues dans le plasma. Il est important de rappeler que les CMI sont basées sur les concentrations sériques des antibiotiques. La télithromycine, tout comme les macrolides et les quinolones, atteint des concentrations tissulaires dans les voies respiratoires fortement plus élevées que les concentrations plasmatiques. Ainsi, la télithromycine a une activité soutenue même à des concentrations sériques au-dessous de la CMI de l'organisme impliqué. L'état d'équilibre est atteint après

trois jours étant donné sa demi-vie d'environ 9,5 heures, ce qui permet une administration unique quotidienne. Du côté de la pharmacodynamie, tel qu'observé avec les fluoroquinolones dépendant<sup>(2)</sup>. L'effet est donc obtenu grâce à son pic de concentration et non grâce à une durée déterminée au-dessus de la CMI comme dans le cas des pénicillines.

## Métabolisme

La télithromycine est métabolisée essentiellement par le foie et ce, grâce au cytochrome (CYP) P450 3A4. De plus, elle est un inhibiteur du CYP 3A4 et faiblement du 2D6<sup>(4)</sup>.

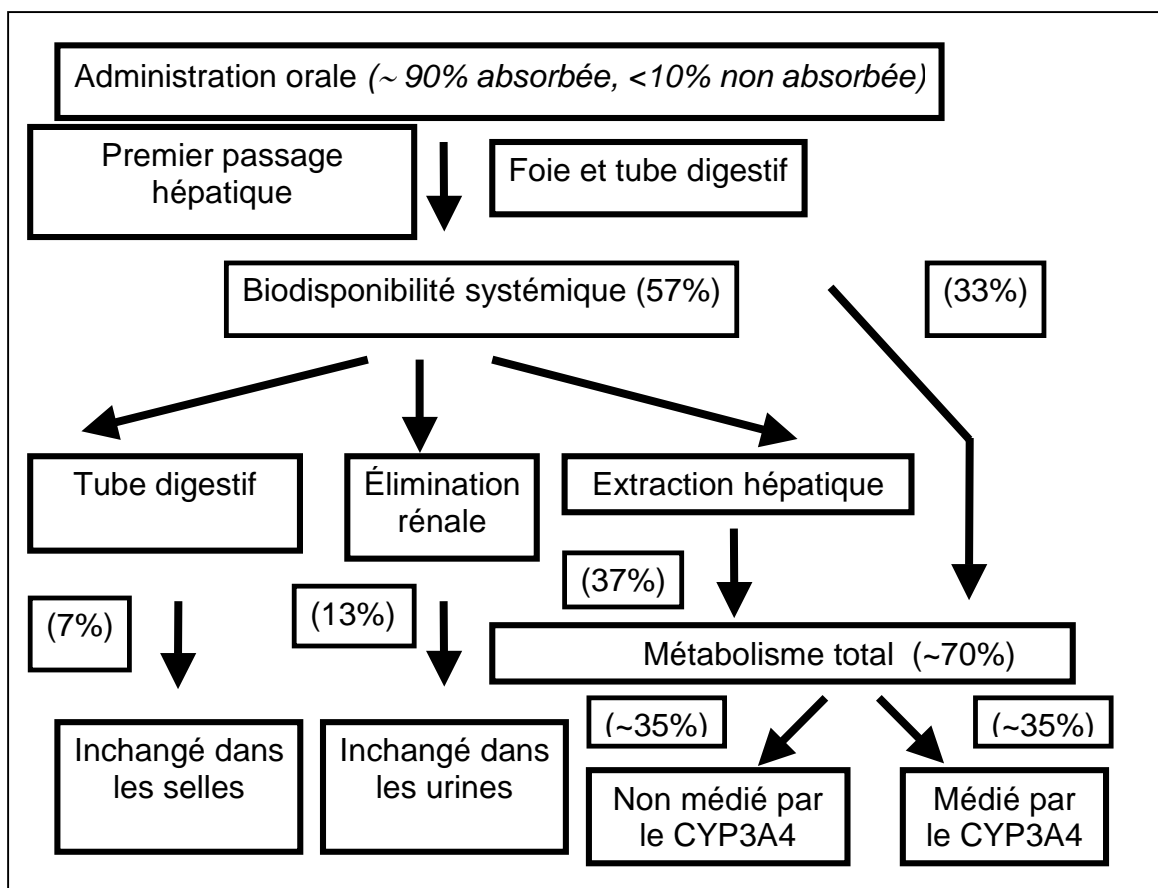
## Élimination

L'élimination de la télithromycine est complexe. La figure 1 illustre les voies d'élimination mises en évidence par les chercheurs.

## Spectre d'action

La télithromycine est efficace contre les germes fréquemment impliqués dans les infections respiratoires. Elle possède une activité *in vitro* contre le *S. pneumoniae*, peu importe la sensibilité de celui-ci à la pénicilline ou à l'érythromycine, et a une CMI<sub>90</sub> de 0,02 mg/L. Contre le *H. influenzae* on obtient des CMI<sub>90</sub> de 0,5 à 4 mg/L. La télithromycine est fortement active contre le *M. catarrhalis*, la CMI<sub>90</sub> étant alors de 0,03 à 0,5 mg/L. Pour ce qui est des bactéries atypiques, les études ont révélé que la télithromycine possède une activité comparable à la clarithromycine et à l'azithromycine contre le *M. pneumoniae* et le *C. pneumoniae*. De plus, son activité semble comparable à celle des quinolones respiratoires contre le *L. pneumophila*<sup>(1,2,3,4,7)</sup>.

Figure 1 : Les multiples voies d'élimination de la télithromycine<sup>(6)</sup>



## Essais cliniques

**Tableau I : Résumé d'études cliniques sur la télithromycine<sup>(2)</sup>**

Référence	Type d'étude	Nombre de Patients	Traitements	Résultat clinique
<b>Pneumonie extra-hospitalière</b>				
Hagberg et coll.	Double insu Randomisée Multicentrique	404	T 800 mg die x 10 jours A 1000 mg tid x 10 jours	85,9 % 78,5 %
Tellier et coll.	Double insu Randomisée Multicentrique	416	T 800 mg die x 10 jours C 500 mg bid x 10 jours	88,3 % 88,5 %
<b>Exacerbation aigüe de la bronchite chronique</b>				
Aubier et coll.	Double insu Randomisée Multicentrique	320	T 800 mg die x 5 jours AC 500/125mg tid x 10 jours	81,3 % 78,1 %
DeAbate et coll.	Double insu Randomisée Multicentrique	373	T 800 mg die x 5 jours Céfu 500 mg bid x 10 jours	86,4 % 83,1 %
<b>Pharyngite à <i>S. pneumoniae</i></b>				
Norrby et coll.	Double insu Randomisée Multicentrique	395	T 800 mg die x 5 jours Pén. V 500 mg tid x 10 jours	85,9 % 85,8 %
Quinn et coll.	Double insu Randomisée Multicentrique	463	T 800 mg die x 5 jours C 250 mg bid x 10 jours	92,7 % 91,1 %
<b>Sinusite aigüe</b>				
Tellier et coll.	Double insu Randomisée Multicentrique	607	T 800 mg die x 5 jours T 800 mg die x 10 jours AC 500/125 mg tid x 10 jours	75,3 % 72,9 % 74,5 %

T : télithromycine; Pén. V : pénicilline V; A : amoxicilline; C : clarithromycine; Céfu : céfuroxime axétil; AC : amoxicilline clavulanate. Tableau adapté de référence 2.

Dans les études cliniques comparant la télithromycine aux agents couramment employés dans le traitement des infections respiratoires, il a été montré que le traitement à la télithromycine a atteint des taux de résultats cliniques comparables à ceux des autres agents. Le traitement de cinq jours à la télithromycine dans les cas d'exacerbation aiguë

de la bronchite chronique, de pharyngite ou de sinusite s'est avéré cliniquement et bactériologiquement équivalent à un traitement de dix jours avec les autres agents. De la même façon, dans les cas de pneumonies extra-hospitalières, le traitement de dix jours a été considéré comme équivalent aux traitements de dix jours avec les autres antibiotiques<sup>(2-8)</sup>.

## Réactions indésirables/Interactions

La majorité des effets indésirables de la télithromycine s'apparentent à ceux des macrolides. Les effets les plus fréquemment cités sont d'ordre digestif tels que la diarrhée (13,3 %), les nausées (8,1 %) et les vomissements (2,8 %). Des maux de tête (4 %) et de la fatigue (3,6 %) peuvent aussi être observés<sup>(2)</sup>.

Parmi les effets indésirables survenant chez moins de 1 % des malades, mentionnons un risque de colite pseudomembraneuse, d'érythème polymorphe, de vomissements sévères et parfois de réaction allergique. Une vision brouillée a été rapportée chez 0,6 % des patients. Cet effet a été transitoire et réversible à l'arrêt. On recommande aux patients incommodés par cet effet de prendre leur médicament au coucher. Une élévation des enzymes hépatiques a aussi été observée, mais celle-ci semble survenir chez des sujets ayant un bilan hépatique de base anormal<sup>(2)</sup>.

L'arrêt du traitement suite aux effets indésirables a été nécessaire chez environ 4 % des sujets lors des études cliniques.

Du côté des interactions médicamenteuses, on doit mentionner que la télithromycine est un inhibiteur compétitif du CYP3A4. Ainsi, comme dans le cas des macrolides, une administration concomitante avec les statines (en excluant la pravastatine et la rosuvastatine, qui ne sont pas métabolisées par le CYP3A4) devrait être évitée, étant donné le risque plus élevé de rhabdomyolyse. Lors des études cliniques, on a aussi remarqué une légère augmentation de la concentration sérique de la digoxine. Il est donc recommandé d'effectuer un suivi plus attentif de la digoxinémie en cas de traitement concomitant. Les sujets prenant des médicaments immunosuppresseurs, tels que la cyclosporine ou le tacrolimus, devraient aussi être étroitement suivis, étant donné le risque d'augmentation de la concentration sérique de ces agents. Il n'y aurait pas d'interactions significatives avec les contraceptifs oraux et les antiacides<sup>(2)</sup>. La prudence est de mise lorsque la télithromycine est utilisée avec la warfarine puisqu'une seule étude, non publiée, a évalué la prise concomitante. Selon cette dernière, aucune modification du temps de Quick n'a été rapportée, bien qu'elle n'ait évalué l'effet que d'une seule dose de warfarine chez des sujets sains. Du 29 mai 2003 au 15 septembre 2004, Santé Canada a été informée de 6 cas d'interactions présumées avec la warfarine ayant nécessité la modification de la posologie de l'anticoagulant. Il est donc recommandé de surveiller attentivement le temps de Quick lors d'un traitement concomitant<sup>(9)</sup>. Finalement, il y aurait une légère

augmentation de l'aire sous la courbe de la télithromycine lors de la prise simultanée de kétoconazole, mais la signification clinique de cette interaction demeure inconnue.

Enfin, l'administration d'inducteurs du CYP 3A4 (comme la carbamazépine ou la rifampicine) peut compromettre l'efficacité du traitement par la télithromycine.

La prudence est donc de mise étant donné que la molécule est encore récente.

## Précautions/Contre-indications

L'administration de télithromycine est contre-indiquée chez les sujets allergiques aux macrolides étant donné la similitude des molécules chimiques et du risque d'allergie croisée.

En avril 2003, la compagnie Aventis Pharma a émis une mise en garde sur l'emploi de la télithromycine chez les personnes atteintes de myasthénie grave, car certains cas d'exacerbation des symptômes ont été rapportés suite à l'utilisation de cet antibiotique. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser cette molécule chez les malades myasthéniques si des solutions de rechange sont disponibles<sup>(10)</sup>.

Certains craignent que la télithromycine augmente l'intervalle QT. En effet, dans les études cliniques, on a mis en évidence une légère augmentation en moyenne d'environ 1 msec. Durant les études cliniques de phase III, aucun cas d'arythmie ventriculaire grave n'a été rapporté, ni de torsades de pointes. Par contre, on doit tout de même demeurer vigilant chez les sujets utilisant d'autres médicaments pouvant causer un allongement de l'intervalle QT ou chez les malades susceptibles d'arythmie, en cas de désordre électrolytique notamment<sup>(1)</sup>.

## Posologie

La posologie varie selon l'indication pour laquelle la télithromycine est utilisée. La dose est de 800 mg (2 comprimés de 400 mg) une fois par jour avec ou sans nourriture pendant sept à dix jours en cas de pneumonie extra-hospitalière et de cinq jours en cas d'amygdalite, de pharyngite, de sinusite ou de surinfection bactérienne de la bronchite chronique. Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale (clairance à la créatinine < 30 mL/min.), Aventis recommande de réduire la dose de moitié, soit 400 mg une fois par jour<sup>(1)</sup>.

## Coûts

**Tableau II : Comparaison des coûts de différents traitements**

Antibiotique	Coût unitaire	Coût pour un traitement	Générique disponible	Couvert RAMQ
Télithromycine 400 mg/comprimé	3,10 \$	5 jours = 31,05 \$ (10 comprimés) 10 jours = 62,10 \$ (20 comprimés)	Non	Oui
Clarithromycine 500 mg/comprimé	2,96 \$ 2,51\$(XL)	10 jours = 59,16 \$ (20 comprimés) 10 jours = 50,20\$ (20 comprimés XL)	Non	Oui
Azithromycine 250 mg/comprimé	4,53 \$	5 jours = 27,18 \$ (6 comprimés)	Non	Oui
Moxifloxacine 400 mg/comprimé	5,01\$	10 jours = 50,10\$ (10 comprimés)	Non	Oui
Gatifloxacine 400 mg/comprimé	5,01\$	10 jours = 50,10\$ (10 comprimés)	Non	Oui
Amoxicilline/Clavulanate 500/125 mg/comprimé	0,93 \$	10 jours = 27,90 \$ (20 comprimés)	Oui	Oui

Coûts calculés selon la liste de médicaments publiée par la Régie de l'assurance maladie du Québec, Février 2005.

## Utilité

Les macrolides ont une place de choix dans le traitement des infections respiratoires. Par contre, le projet Equere (Étude québécoise des pathogènes respiratoires), réalisé dans 13 centres au Québec en 2000-2001, a montré un taux de résistance du *S. pneumoniae* de 20 % aux macrolides<sup>(11)</sup>. Environ 55% des résistances sont de type ERM et 45%, de type MEF (résistance de bas niveau). Il faut donc comprendre que parmi les 20% de souches résistantes, l'impact est relativement faible dans la moitié des cas<sup>(5)</sup>. La télithromycine a fait preuve d'une activité soutenue sur les souches résistantes aux macrolides, étant donné sa plus grande affinité aux ribosomes bactériens. L'action sur les principaux pathogènes impliqués dans les infections respiratoires permet ainsi d'offrir un antibiotique de plus dans l'arsenal thérapeutique. Il pourrait donc être intéressant chez les patients les plus susceptibles d'être porteurs d'un *S.*

*pneumoniae* résistant, soit les personnes âgées de plus de 65 ans, les éthyliques, ceux qui ont employé une bêta-lactamine dans les trois mois précédents, les immuno-déprimés, les sujets présentant plusieurs affections concomitantes de même que les personnes ayant été en contact avec des enfants en garderie.

## Conclusion

La télithromycine est le premier représentant d'une nouvelle sous-classe d'antibiotique : les kétolidés. Sa structure chimique lui confère une activité semblable aux macrolides tout en élargissant son spectre aux pathogènes ayant présenté une résistance à ces derniers. Pour l'instant, son utilité ne semble pas plus grande que celle des macrolides, à l'exception des patients susceptibles de présenter une résistance au pneumocoque.

## Préparé par

Eric Beaudoin B. Pharm, M. Sc.,  
Hôpital St-François d'Assise, CHUQ.

## Révisé par :

Hugo Laplante B. Pharm, M. Sc.,  
Hôpital St-François d'Assise, CHUQ  
Dominique Chrétien B. Pharm. M. Sc.,  
Hôpital St-François d'Assise, CHUQ

## Révision linguistique

Dr. Jacques Boulay, MD, FRCPC, Hématologue Hôpital St-François d'Assise, CHUQ

## Références

1. Aventis. Monographie de telithromycine (Ketek<sup>MD</sup>). Bridgewater, New-Jersey; 2002.
2. Zhanel GC, Walters M, Noreddin A, Vercaigne LM, Wierzbowski A, Embil JM, Gin AS, Douthwaite S, Hoban D. The ketolides: A critical review. *Drugs* 2002; 62 (12) : 1771-1804.
3. Barman Balfour JA, Figgitt DP. Telithromycin, *Drugs* 2001; 61 (6) : 815-29.
4. Shain CS, Amsden GW. Telithromycin : The first of the ketolides. *Ann Pharmacother* 2002;36 :452-64.
5. Weiss K, Dion H, Laforge J, Lampron N, Libman M, Peloquin L. La place des macrolides et des fluoroquinolones dans le traitement des infections respiratoires à l'ère de la résistance bactérienne : myths et réalités, Publication à visée éducative de Laboratoires Abbott Ltée 2002.
6. Aventis Pharma, Ketek<sup>TM</sup> (telithromycin), Briefing Document for the FDA Anti-infective Drug Products Advisory Committee Meeting January 2003. Adresse URL:[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3919B1\\_01\\_Aventis-KETEK.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3919B1_01_Aventis-KETEK.pdf)  
Site internet consulté le 18 juin 2004.
7. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrel KL, Fernandez H. In Vitro activities of telithromycin and 10 oral agents against Aerobic and anaerobic pathogens isolated from antral puncture from patients with sinusitis. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2003; 47(6): 1963-67.
8. Carbon C. A pooled analysis of telithromycin in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Infection* 2003; 31: 308-17.
9. Santé Canada. Télithromycine (Ketek) et warfarine : interaction soupçonnée. *Bulletin canadien des effets indésirables* 2005; 15 (1).
10. Nieman RB, Sharma K, Edelberg H., Caffè SE. Telithromycin and myasthenia gravis. *Clin Infect Dis* 2003;37 :1579.
11. Weiss K, Etude Québécoise sur les Pathogènes Respiratoires : EQUERE 2000-2001. Adresse URL : <http://www.ccar-ccra.com/french/ppt/equere-f.ppt#1>  
Site internet consulté le 18 juin 2004.