

Pharmatrop

BENZATHINE PENICILLINE

C. RAPP, F. SIMON, (C.R., F.S., Assistants du SSA)

CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Antibiotique de la famille des bêtalactamines du groupe des pénicillines G.

Présentations

Extencilline®, Pénilente LA, Pénadur, Bicilline LA. Poudre pour usage parentéral intramusculaire; flacon dosé à 450 mg de benzathine pénicilline, 900mg et 1800mg correspondant respectivement à 600 000 UI, 1,2 million d'UI et 2,4 millions d'UI (MUI), à reconstituer avec 4 mL d'eau pour préparation injectable; boîte unitaire ou boîte de 50 flacons.

Injectée par voie intramusculaire (IM), la benzathine pénicilline (BP) s'hydrolyse très lentement en libérant de la pénicilline G, avec un pic sérique atteint entre la 12^e et la 24^e heure. La longue demi-vie de cette forme retard assure un taux sérique stable et prolongé pendant plus de deux semaines. Ainsi, après une unique injection IM de 2,4 MUI, la pénicillinémie est proche de 0,12 µg/mL au 14^e jour. Elle est de 0,06 µg/mL au 21^e jour après une unique injection de 1,2 MUI. La liaison aux protéines est de 40 à 60 p. 100. La diffusion humorale est bonne, à l'exception du liquide céphalo-rachidien où elle est médiocre; la pénétration tissulaire est en règle faible. La BP franchit la bar-

rière placentaire et passe faiblement dans le lait maternel, autorisant l'allaitement. Après une biotransformation réduite, elle est essentiellement éliminée par voie urinaire.

Comme la pénicilline G, la BP exerce son action bactéricide en inhibant la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne, après fixation sur les protéines liant les pénicillines (PLP). Son spectre théorique est donc superposable à celui de la pénicilline G, c'est-à-dire les cocci à gram positif et à gram négatif, les bacilles à gram positif, les spirochètes et une grande partie des anaérobies; elle est détruite par les bêtalactamases des staphylocoques et des bacilles à gram négatif.

DANGERS D'UTILISATION

Les effets secondaires indésirables de la BP sont dominés par les incidents liés à l'administration IM obligatoire et par les réactions allergiques communes aux bêtalactamines. La voie IV étant formellement proscrite, la voie IM est la seule voie possible. Elle s'accompagne des risques liés à toute injection IM dans les pays en développement: lésion traumatique du nerf sciatique, hématome ou abcès musculaire, tétanos, transmission nosocomiale virale (VIH, hépatites B et C), auxquels il faut ajouter le risque de lipoatrophie en cas d'injection sous-cutanée et de nécrose musculaire en cas d'injection artérielle. Pour limiter la forte douleur de cette injection, responsable de lipothymies et d'une mauvaise compliance aux traitements au long cours, il est recommandé de diluer de la poudre de BP avec de la lidocaïne à 1 p. 100. Quelques règles sont à respecter: malade allongé pendant et quelques minutes après le soin, asepsie stricte, matériel à usage unique, injection IM profonde dans le quadrant supéro-externe du muscle fessier, administration lente. La tolérance générale de la BP est très bonne, hormis quelques pos-

sibles troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée et les accidents allergiques. Les manifestations allergiques par hypersensibilité immédiate à la BP (urticaires, œdème de Quincke, choc anaphylactique) sont rares, d'une fréquence inférieure à celle de la pénicilline G (0,01 p. 100). Ce risque est plus faible chez les enfants de moins de douze ans et n'augmente pas avec la prolongation des traitements prophylactiques (IRFSG, *Lancet* 1991; **337**: 1308-1310). Les accidents allergiques à médiation cellulaire ou à immuns complexes sont plus fréquents: exanthèmes maculopapuleux, vascularite, cytopénie(s) réversible(s), fièvre isolée, tableau de maladie sérique. L'allergie est croisée avec l'allergie aux céphalosporines dans 5 à 10 p. 100 des cas. En cas d'allergie identifiée à l'interrogatoire d'un traitement impératif sans alternative comme une syphilis de la femme enceinte, une désensibilisation doit être proposée.

La BP peut être administrée pendant la grossesse et l'allaitement. L'existence d'une insuffisance rénale sévère justifie une réduction de la dose.

CONTRE-INDICATIONS

Allergie aux bêtalactamines, traitement anticoagulant, voie intraveineuse.

Pharmatrop

INDICATIONS CLASSIQUES

Ses caractéristiques pharmacocinétiques et antibiotiques lui ont donné une place essentielle pour le traitement hors urgence et/ou pour la prévention de certaines infections monobactériennes caractérisées par une constante sensibilité à la pénicilline G, essentiellement les tréponèmes et les streptocoques A (CMI < 0,005 µg/mL). Le traitement curatif des tréponématoses et la prévention des rechutes de rhumatisme articulaire aigu (RAA) sont les deux indications électives de la BP. Cet antibiotique est classé dans la liste des médicaments essentiels, en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance clinique, de son coût modique et de la fréquence de ces affections dans les pays en développement (PED).

En assurant un taux tréponémicide pendant plus de 10 jours, la BP est le traitement de référence de la syphilis, du pian, du bégel et de la pinta. Les protocoles thérapeutiques comportent une injection unique ou plusieurs injections espacées d'une semaine, selon le degré d'atteinte clinique. Ils sont parfaitement adaptés aux PED grâce à leur faisabilité (caractère minute), leur faible coût et leur efficacité quasi-constante. Selon les recommandations des *Centers for Disease Control*, une unique injection de 2,4 MUI est indiquée pour traiter les adultes malades au stade de syphilis précoce, c'est-à-dire en phase clinique primaire ou en phase secondaire clinique ou sérologique évoluant depuis moins d'un an. L'administration d'une seconde injection à J7 est préconisée par certains auteurs pour la femme enceinte pour réduire le risque de syphilis congénitale, à effectuer si possible au moins quatre semaines avant la délivrance, d'autant qu'il existe un risque de prématurité et un taux de réagines supérieur à 16 (G.G. Donders et Coll., *Sex. Transm. Dis.* 1997; **24** : 94-101). L'efficacité est excellente et rapide, parfois au prix d'une réaction de Herxheimer qui associe fièvre, frissons, polyadénopathies et majoration des signes locaux. Cette réaction transitoire et bénigne, probablement due à la lyse bactérienne, est d'autant plus fréquente que la maladie est récente et les lésions nombreuses ; une cure conjointe de prednisone (0,5 mg/Kg/j pendant 3 jours) en atténue l'intensité (M. Janier, *Ann. Dermatol. Venereol.* 1999; **126** : 625-628). La syphilis tardive, c'est-à-dire en phase secondaire clinique ou sérologique évoluant depuis plus d'un an ou en phase tertiaire non neurologique, se traite par une injection hebdomadaire de 2,4 MUI de BP pendant trois semaines. Il convient de s'assurer formellement de l'absence de localisation cérébro-méningée, car ce schéma thérapeutique, inefficace sur la neurosyphilis, doit être remplacé par l'administration IV de pénicilline G à doses efficaces. Ces protocoles sont applicables en cas de coinfection par le VIH. Par ailleurs, il faut rappeler également que les partenaires sexuels

doivent également être traités et que la BP n'est pas curative pour les maladies sexuellement transmissibles associées, en particulier la gonococcie régulièrement résistante à la pénicilline G. La syphilis congénitale sans neurosyphilis peut être traitée par une seule injection de 50 000 UI/Kg de BP sans lidocaïne. L'efficacité de la BP est largement démontrée au cours des tréponématoses endémiques (pian, bégel, pinta). Le schéma thérapeutique est d'une unique injection de 0,6 MUI de BP aux enfants âgés de moins de 10 ans et de 1,2 MUI aux adultes, qu'ils soient malades, seulement séropositifs ou au contact rapproché d'un malade.

Dans les PED, la prévalence du RAA est évaluée de 11 à 22 pour 1 000 habitants. Le taux de rechutes est évalué entre 3 et 8 p. 100 à cinq ans. La prophylaxie par la BP réduit l'incidence annuelle des rechutes de RAA à environ 0,5 p. 100. Cette prophylaxie est supérieure à la pénicilline V orale tant au plan de la compliance que du rapport coût/efficacité. L'OMS recommande un schéma prophylactique comportant une injection IM de BP toutes les trois semaines à raison de 0,6 MUI chez l'enfant de moins de 6 ans et de 1,2 MUI de BP chez le grand enfant et l'adulte. Dans les zones de très forte prévalence de RAA, certains auteurs proposent un schéma bimensuel (S. Karaaslan et Coll., *Pediatr. Int.* 2000; **42** : 71-75). Ces mesures réduisent les rechutes rhumatismales mais leur efficacité préventive n'est pas démontrée pour l'endocardite infectieuse chez les patients porteurs d'une valvulopathie, justifiant toujours d'assurer une bonne hygiène bucco-dentaire, les mesures d'antibioprophylaxie et le traitement des infections latentes.

A côté de ces deux indications maîtresses, la BP a des indications admises dans les PED sur des arguments de faisabilité, de tolérance et sur un bon rapport coût/efficacité : prévention des infections pneumococciques chez les sujets aspléniques (drépanocytose, splénectomie), traitement des infections par streptocoques A. Le schéma prophylactique chez les malades aspléniques est identique à celui établi pour la prévention des rechutes du RAA. Il a pu également être proposé pour prévenir les récurrences d'érysipèle chez les malades avec troubles veino-lymphatiques sévères des membres inférieurs et pour prévenir les récurrences de glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique. Les angines aiguës présumées streptococciques et la scarlatine peuvent être traitées par 2,4 MUI de BP quand l'observance thérapeutique n'est pas certaine. Elle n'a pratiquement aucune autre place en monothérapie dans les infections aiguës, viscérales ou systémiques. Enfin, la BP est efficace pour la prophylaxie des sujets ayant été en contact avec un malade atteint de diphtérie.

NOUVEAUTES

Très largement administrée depuis plus de 40 années, la BP conserve aujourd'hui tout son intérêt dans les PED pour le traitement des tréponématoses et la prévention des rechutes du RAA. Son avenir paraît assuré pour quelques décennies encore par la persistance, sinon l'extension de ces affections. En effet, si dans les années 1950, les traitements de masse par BP avaient contribué à une nette réduction puis une stabilisation de la prévalence des tréponématoses endémiques en Afrique, des résurgences apparaissent, notamment en Afrique de l'ouest et en

Afrique centrale. La dégradation des conditions sanitaires dans certains PED expose également à une recrudescence des infections streptococciques, du RAA et des glomérulonéphrites aiguës.

Par ailleurs, la menace de l'émergence des résistances bactériennes plane sur l'avenir de la BP. Les conséquences écologiques de la prophylaxie par BP au long cours sont très mal connues. Il est possible qu'elle contribue à l'émergence et au portage de bactéries de sensibilité diminuée ou résistantes à la

Pharmatrop

pénicilline G. A ce jour, il ne semble pas exister de souches de tréponèmes ou de streptocoques A ayant acquis une résistance ou une sensibilité moindre à la pénicilline. L'existence de tréponèmes de sensibilité diminuée a été évoquée en Papouasie et en Equateur, mais non confirmée par les données épidémiologiques récentes (J-L. Backhouse et Coll., *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; **59** : 388-392). De même, des souches tolérantes (CMB/CMI >32) de streptocoques A ont été décrites *in vitro* mais leur signification clinique reste discutée. La sélection de pneumocoques résistants à la pénicilline, essentiellement par modification des PLP, paraît possible sous cette prophylaxie. Elle serait particulièrement préoccupante chez les aspléniques sous BP du fait des risques cumulés d'échec de la prévention et du traitement probabiliste des infections à pneumocoques.

Pour limiter ce risque, il paraît indispensable de réserver la BP à ses indications classiques. De plus, si la BP en monothérapie s'est avérée efficace chez des enfants brésiliens atteints de pneumonie modérée (P.A. Camargos et Coll., *J. Trop. Pediatr.* 1997; **43** : 353-60), on ne peut cependant la recommander comme traitement probabiliste des pneumopathies du fait du caractère trop tardif du pic sérique et de la fréquence élevée des pneumocoques et des *Haemophilus influenzae* résistants dans certaines régions. Enfin, signalons que les malades atteints de la maladie de Behçet, si commune en Afrique du Nord, peuvent désormais bénéficier de la triple association BP, interféron alpha-2b et colchicine dont l'efficacité a été récemment prouvée dans la prévention des rechutes oculaires et extra-oculaires (H. Demiroglu et Coll., *Lancet* 2000; **355** : 605-609).

Consultations de Prévention des Maladies du Voyageur Centres de Vaccination anti-amarile des Hôpitaux d'Instruction des Armées

Ville	Consultation pour le public	Renseignements Téléphoniques (réservés aux médecins et pharmaciens)
BORDEAUX Hôpital Robert-Picqué Route de Toulouse	05 56 84 70 99 Du lundi au jeudi sur rendez-vous	05 56 84 70 38
BREST Hôpital Clermont-Tonnerre Rue du Colonel Fonferrier	02 98 43 76 16 Lundi et mercredi après-midi sur rendez-vous	02 98 43 76 16 02 98 43 73 24
LYON Hôpital Desgenettes 108 Boulevard Pinel	04 72 36 61 24 Du lundi au vendredi sur rendez-vous vendredi matin sans rendez-vous	04 72 36 61 24
MARSEILLE Hôpital Laveran Boulevard Laveran (13 ^e)	04 91 61 71 13 Vendredi sur rendez-vous	04 91 61 71 13
METZ Hôpital Legouest 27 avenue de Plantières	03 87 56 48 62 Lundi, mercredi et jeudi après-midi sur rendez-vous	03 87 56 48 62
SAINT MANDE Hôpital Bégin 59 avenue de Paris	01 43 98 50 21 Lundi, mercredi et vendredi après-midi	01 43 98 50 21