

Pharmatrop

LES PHENICOLES

F. SIMON, C. RAPP

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

CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Agents antibiotiques bactériostatiques

Présentations du chloramphénicol

- Tifomycine® comprimés dosés à 250 mg de palmitate de chloramphénicol. Boite de 60 comprimés.
- Suspension huileuse pour injection IM. Flacon de 5 mL dosé à 750 mg d'hémisuccinate de chloramphénicol. Boite de 20 flacons.
- Cébénicol® collyre à 4 mg/mL. Flacon de 5 mL.
- Cébédaxol® collyre à 4 mg/mL de chloramphénicol et 1 mg/mL de dexaméthasone. Flacon de 5 mL.

Présentations du thiamphénicol

- Thiophénicol® comprimés dosés à 250 mg. Boite de 16 comprimés.
- Thiobactin® comprimés dosés à 250 mg. Boite de 60 comprimés.
- Thiophénicol® suspension huileuse pour injection IM. Flacon de 5 mL dosé à 750 mg de glycinate chlorhydrate de thiamphénicol. Boite de 20 flacons.
- Thiophénicol® préparation pour perfusion IV, injection IVD, IM, SC. Flacon dosé à 750 mg de glycinate chlorhydrate de thiamphénicol, à reconstituer avec 5 mL d'eau p.p.i.. Boite de 20 flacons.
- Fluimucil® Antibiotic 750 préparation pour injection IM. Flacon dosé à 1 215 mg d'acétylcystéinate de thiamphénicol, soit 750 mg de thiamphénicol, à reconstituer avec 4 mL d'eau p.p.i..

L'absorption digestive du chloramphénicol est meilleure et plus rapide que celle du thiamphénicol : après la prise orale d'un gramme, un pic sérique de 12 µg/mL est obtenu dès la 1^{re} heure pour le chloramphénicol avec une liaison protéique à 60 p. 100 contre un pic de 6 µg/mL à la 2^e heure avec une liaison protéique à 10 p. 100 pour le thiamphénicol. Leur demi-vie est courte, de 2 à 4 heures. Leur diffusion est très bonne dans la majorité des tissus, en particulier au niveau lymphatique (taux comparable au taux sérique) et dans le cerveau. La pénétration dans le LCR est excellente, avec un taux pouvant dépasser la moitié du taux sérique. La pénétration intracellulaire est bonne. Les phénicolés franchissent la barrière placentaire et passent dans le lait, exposant l'enfant au risque toxique. Les deux molécules diffèrent éga-

lement par leur métabolisme : glucurono-conjugaison hépatique du chloramphénicol et élimination urinaire sous forme inactive, absence de transformation hépatique du thiamphénicol avec forte concentration biliaire et élimination urinaire sous forme active. L'action bactériostatique des phénicolés découle de l'inhibition de la synthèse protéique bactérienne par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome. Le spectre antibactérien est large, incluant les *Neisseria* spp., les streptocoques, les *Haemophilus* spp., les salmonelles majeures et mineures, d'autres entérobactéries, des anaérobies non sporulés, de nombreux germes intracellulaires dont *Mycoplasma pneumoniae*, les chlamydiae, les rickettsies. Leur action bactéricide est reconnue sur *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*.

DANGERS D'UTILISATION

Le chloramphénicol et le thiamphénicol partagent les mêmes effets secondaires, auxquels s'ajoutent ceux liés à la voie métabolique de chacun. Leur tolérance clinique est relativement bonne, avec des troubles digestifs mineurs dans 10 p. 100 des cas : nausées, diarrhée, glossite et amertume buccale après IVD de chloramphénicol. Quelques symptômes neuropsychiques ont été observés : céphalées, paresthésies, confusion, délire, neuropathie optique dose-dépendante. De rares phénomènes allergiques sont possibles : éruption, fièvre, angio-œdème, mais un choc anaphylactique est exceptionnel. Le principal risque des phénicolés est hémato-logique avec altération de l'hématopoïèse médullaire. Deux types d'accidents sont possibles, de gravité différente. Le phénomène le moins rare est une hypoplasie médullaire par altération de la synthèse protéique intramitochondriale dans les cellules souches. Directement liée à la dose, elle se traduit par une ou plusieurs cytopénies périphériques réversibles à l'arrêt du traitement. Bien plus rare (entre 1/50 000 et 1/20 000), la survenue retardée d'une aplasie médullaire irréversible au cours d'un traitement par chloramphénicol (et non du thiamphénicol) est imprévisible. Non liée à la dose car idiosyncrasique, elle s'accompagne d'une forme mortelle. Le rôle favorisant de l'association avec la cimétidine a été évoqué. Une

anémie hémolytique est possible chez les patients déficients en G6PD. Une surveillance de l'hémogramme est recommandée, au début du traitement et de façon hebdomadaire en cas de traitement prolongé, pour détecter précocement les cytopénies réversibles mais est mise en défaut lors de la surveillance brutale d'une aplasie médullaire irréversible.

Le métabolisme hépatique prédominant du chloramphénicol expose au risque d'accumulation sérique toxique en cas d'insuffisance ou d'immatunité hépatique. Les données pharmacocinétiques montrent un index thérapeutique étroit chez l'enfant âgé de moins de trois mois, même à posologie réduite (Weber et Coll., *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999 ; **18** : 896-901). Son administration est donc proscrite chez tout nouveau-né ou nourrisson âgé de moins de trois mois, et chez toute femme en fin de grossesse ou allaitant un nourrisson car elle provoque rapidement un *syndrome gris* chez l'enfant, qui associe un teint cendré, une cyanose, des troubles digestifs, une hypotonie, puis un collapsus cardiovasculaire souvent mortel. La posologie du chloramphénicol doit être adaptée chez l'adulte avec une hépatopathie, tout comme celle du thiamphénicol chez l'insuffisant rénal. Le chloramphénicol potentialise l'action des anticoagulants coumariniques, des sulfamides hypoglycémisants et de la phénytoïne.

Pharmatrop

CONTRE-INDICATIONS

- Allergie à un phénicolé. Toute altération de l'hématopoïèse.
- Femme en période de péripartum (dernier mois de grossesse, accouchement, allaitement).
- Nouveau-né, nourrisson âgé de moins de trois mois.
- Insuffisance hépatique sévère (chloramphénicol), insuffisance rénale sévère (thiamphénicol).

INDICATIONS CLASSIQUES

Leur large spectre d'action et leur bonne diffusion tissulaire confèrent aux phénicolés une efficacité voisine de celle des céphalosporines sur la majorité des infections bactériennes communautaires des pays en développement (PED), mais à coût bien inférieur. Toutefois, la gravité potentielle des effets secondaires hématologiques en limite nettement les indications à quelques situations bien définies. Ces restrictions portent surtout sur le chloramphénicol, le thiamphénicol étant moins toxique. Les phénicolés ne doivent donc pas être prescrits à titre prophylactique, ni pour des infections mineures pour lesquelles existe une alternative thérapeutique, ni en cas d'anomalie hématologique présumée d'origine centrale. Leur administration itérative ou prolongée plus de trois semaines doit être évitée, en particulier chez les sujets drépanocytaires chez qui l'apport systématique d'acide folique et de vitamine B12 paraît alors de bonne pratique. Les principales indications admises dans les PED sont les fièvres typhoïdes, les infections bactériennes méningées ou cérébrales, certaines maladies sexuellement transmissibles (MST) et, à titre probabiliste, les pneumopathies communautaires; d'autres indications sont néanmoins acceptables. Chez l'enfant âgé de plus de 3 mois comme chez l'adulte, par voie orale ou intraveineuse, la posologie usuelle est de 50 mg/Kg/j répartie en 3 à 4 prises. Elle peut être élevée à 100 mg/Kg/j pendant quelques jours en cas de méningite ou d'infection sévère, sans dépasser 4g/j.

Les phénicolés, en particulier le chloramphénicol huileux, ont une place essentielle dans le traitement des méningites bactériennes des PED. En effet, l'administration intramusculaire de 50 à 100 mg/Kg de chloramphénicol huileux assure pendant 48 heures une concentration dans le sérum et dans le LCR supérieure à la concentration minimale inhibitrice pour *Neisseria meningitidis*. Son efficacité est démontrée dans le traitement de la méningite cérébrospinale, à raison d'une injection intramusculaire de 50 à 100 mg/Kg. Le taux de guérison sans séquelles dépasse 90 p. 100, avec un taux de mortalité compris entre 1 et 5 p. 100, soit des taux comparables à ceux obtenus avec 5 jours de pénicilline IM chez l'adulte, 8 jours d'ampicilline IV ou 2 jours de ceftriaxone IM chez l'enfant; aucun accident hématologique n'a été rapporté avec ce traitement (Lewis et Coll., *Lancet* 1998; **352**: 823). Lors d'une épidémie de méningite cérébrospinale en Afrique subsaharienne, où le risque lié à l'infection dépasse nettement le risque hématologique, un traitement court par chloramphénicol huileux IM est recommandé pour tout malade avec suspicion clinique d'infection méningococcique, à la dose de 100 mg/Kg chez l'enfant âgé de plus de 3 mois et une dose de 3 g chez l'adulte, éventuellement répétée une fois à la 48^e heure en cas d'amélioration clinique modérée. Hors période épidémique, le traitement empirique d'une méningite purulente doit couvrir le méningocoque, le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*. Dans ce contexte, le chloramphénicol peut être utilisé à la dose de 100 mg/Kg/j en 3 injections IV ou IM (non huileux) et en association avec une aminopénicilline, la durée de traitement dépassant toujours 7 jours.

La fièvre typhoïde et les salmonelloses mineures sont la seconde grande indication des phénicolés par voie orale grâce à leur bonne diffusion lymphatique mésentérique. La posologie est de 50 mg/Kg/j. Le risque de phénomène de Jarisch-Herxheimer par lyse bactérienne massive justifie d'attendre progressivement la dose recommandée. La durée totale du traitement est de 2 à 3 semaines, mais ne permet pas l'éradication du portage chronique.

Le thiamphénicol a été recommandé par l'OMS pour le traitement court de l'infection anogénitale aiguë gonococcique et dans le traitement d'infections pelviennes de la femme, en fonction des données existantes localement sur les résistances bactériennes (OMS, Série des rapports techniques n° 810, Genève, 1991). Le traitement court de la gonococcie peut être la prise orale de 2,5g/j de thiamphénicol pendant deux jours. Il est appliqué aux malades avec urétrite ou cervicovaginite aiguë d'origine gonococcique prouvée ou non et à leurs partenaires sexuels, le traitement par doxycycline d'une infection à chlamydiae est toujours associé. Un contrôle clinique est impératif au cours de la deuxième semaine pour évaluer l'efficacité ou la persistance des symptômes en rapport avec une mauvaise compliance, une recontamination précoce ou un échec thérapeutique. Aucun suivi hématologique n'est recommandé lors des traitements courts. Après l'élimination formelle de toute urgence chirurgicale, les infections génitales hautes aiguës féminines, endométrite, paramétrite, salpingite, peuvent éventuellement être traitées par le thiamphénicol, à raison d'une prise orale initiale de 2,5 g, suivie de 4 prises quotidiennes de 500 mg pendant 10 jours. L'efficacité sur *Chlamydiae trachomatis* est cependant mal évaluée. Les malades porteurs d'une donovanose persistante après 2 semaines de triméthoprime/sulfaméthoxazole sont redevables d'un autre traitement, tel que le chloramphénicol à raison de 4 prises de 500 mg par jour pendant 21 jours (fiches modèles OMS, QV 250, 1996). Il n'y a pas de recommandation pour traiter les autres MST par un phénicolé, même si leur spectre d'action le fait évoquer.

Pour réduire la mortalité infantile due aux pneumopathies aiguës, largement dominées par le pneumocoque, l'*Haemophilus influenzae* et le staphylocoque doré, l'OMS préconise une antibiothérapie pour tout enfant âgé de 2 mois à 4 ans suspect de pneumopathie. L'administration IM de 25 mg/Kg de chloramphénicol (non huileux) toutes les 6 heures est réservée aux formes graves définies par une rétraction inspiratoire de la partie inférieure du thorax, associée à une cyanose ou une impossibilité de se nourrir, l'oxygénothérapie étant également nécessaire (OMS, ARI 91/20, 1991). Pour F. Shann, il est préférable d'utiliser un schéma thérapeutique comportant 25 mg/Kg de chloramphénicol IM toutes les 8 heures (*Clin. Infect. Dis.* 1995; **21** Suppl. 3 : S218-S225).

Les phénicolés peuvent aussi avoir une place dans le traitement probabiliste des abcès cérébraux, des gangrènes et des infections sous-diaphragmatiques, en association avec une β -lactamine, voire avec le métronidazole. Ils sont une alternative thérapeutique de second rang dans la listériose, le typhus exanthématique, la peste et la mélioïdose.

Les collyres comportant un phénicolé sont actifs sur la majorité des infections kérato-conjonctivales bactériennes mais pas sur le trachome.

Les phénicolés ont rendu et rendent encore d'indéniables services à la santé publique des PED, grâce à leur efficacité sur la majorité des infections communautaires et leur coût réduit. Ils sont à la base de nombreux algorithmes thérapeutiques, en particulier pour les traitements courts des épidémies de méningite cérébrospinale et des MST. Cependant, la surveillance bactériologique, indispensable pour l'optimisation des traitements probabilistes, révèle l'émergence et la diffusion de résistances bactériennes aux phénicolés chez de nombreuses espèces circulant dans les PED. Avec la perte de cette classe thérapeutique, l'avenir de la santé publique dans ces pays s'assombrit, d'autant qu'aucune alternative thérapeutique économiquement acceptable ne se fait jour.

L'apparition de résistances bactériennes à la classe des phénicolés fait donc l'essentiel de l'actualité des phénicolés dans les PED. Elle découle de la forte pression thérapeutique d'origine médicale, traitements adaptés ou non, et d'origine non contrôlée, vente illicite à la population générale. L'origine vétérinaire paraît mineure. Deux types de résistance sont actuellement identifiés. La principale est de mécanisme enzymatique par production d'une chloramphénicol acétyltransférase. Parfois associée à la résistance à d'autres antibiotiques, elle est de type plasmidique, donc transférable, augurant de sa rapide diffusion parmi de nombreuses espèces bactériennes des PED. Plus rare, le second mécanisme de résistance est la diminution de la perméabilité de la membrane externe. Ces résistances sont régulièrement identifiées chez les entérobactéries, les haemophilus, ainsi que chez les cocci à gram positif et à gram négatif. Il est impératif de vérifier régulièrement la pertinence des stratégies thérapeutiques impliquant les phénicolés en fonction de l'évolution de l'antibiorésistance, parfois multiple, dans l'écologie bactérienne communautaire locale. C'est particulièrement vrai pour les salmonelloses, certaines MST, les infections neuroméningées et les pneumopathies. Lors d'épidémie de méningite cérébrospinale, le chloramphénicol huileux reste recommandé, prescrit et efficace. Son avenir est cependant menacé par l'apparition récente de méningocoques à haut niveau de résistance au chloramphénicol, pour l'instant essentiellement observés au Viêt-Nam, mais susceptibles de dif-

fuser rapidement de part le monde (Galimand et Coll., *N. Engl. J. Med.* 1998 ; **339** : 868-874). Depuis trente ans, des cas sporadiques et des épidémies de fièvre typhoïde multirésistante sont régulièrement observés en Asie du sud-est, dans les pays d'Afrique du nord et du sud (Rowe et Coll., *Clin. Infect. Dis.* 1997 ; **24 Suppl. 1** : S106-S109). Désormais, le traitement pré-somptif par un phénicolé d'une suspicion de fièvre typhoïde ou paratyphoïde est exposé à un risque d'échec qu'il convient d'évaluer localement. Les dérivés phénicolés ne sont pas recommandés chez les sujets infectés par le VIH, du fait d'une plus grande fréquence des infections par des entérobactéries résistantes (Wolday et Erge, *Trop. Doct.* 1998 ; **28** : 139-141) et d'une hémato-poïèse souvent altérée. L'émergence de souches multirésistantes de gonocoques, fréquentes et omniprésentes en Afrique (Van Dyck et Coll., *Sex. Transm. Dis.* 1997 ; **24** : 32-37), menace l'efficacité des traitements courts à base de thiamphénicol dans la gonococcie, imposant parfois de les remplacer par d'autres traitements plus coûteux (ciprofloxacine, ceftriaxone). Problème grave en pédiatrie dans certains PED, environ 10 à 20 p. 100 des pneumocoques et des *Haemophilus influenzae* b sont résistants aux phénicolés, menaçant localement l'efficacité de la stratégie OMS des pneumopathies graves de l'enfant et faisant déconseiller leur usage dans les cas sporadiques de méningites dues à ces bactéries (Molyneux et Coll., *Trop. Med. Int. Health* 1998 ; **3** : 610-618).

Enfin, la réalité économique a failli interrompre la belle histoire du chloramphénicol huileux, médicament à la fois efficace, bien toléré, stable et de maniement aisé et peu coûteux (Lewis et Coll., *Lancet* 1998 ; **352** : 823). En 1995, les Laboratoires Roussel cessaient la production de la suspension huileuse de Tifomycine® et furent rapidement remplacés par d'autres laboratoires dont les produits s'avéraient défectueux. Depuis 1998, après transfert de technologie et d'équipement par les Laboratoires Roussel, le chloramphénicol huileux est produit et dispensé par *International Dispensary Association*. Le maintien d'une production de qualité et suffisante de ce médicament essentiel est désormais un réel enjeu pour la santé publique de nombreux pays d'Afrique subsaharienne.

Consultation de Prévention des Maladies du Voyageur Centre de Vaccination anti-amarile

Hôpital d'Instruction des Armées A. LAVERAN

Boulevard Laveran

13013 Marseille - France

Tel. : (33) 4 91 61 71 13

*Consultation pour le public le vendredi sur rendez-vous
Renseignements téléphoniques réservés aux médecins et pharmaciens
du lundi au vendredi aux heures ouvrables*