



Intolérance aux antibiotiques bêtalactames: les problèmes pratiques et leur cause

Klaus A. Neftel^a, Werner Joseph Pichler^b

^a Luisenstrasse 45, Berne (ancien hôpital Bern-Ziegler, Berne), ^b Institut für Immunologie, Inselspital, Berne

Quintessence

- L'anneau bêtalactame à quatre éléments représente la structure commune à tous les antibiotiques bêtalactames et il est essentiel à leur activité antibactérienne. L'immunogénicité et la réactivité croisée des différentes classes, sous-classes ou molécules sont toutefois largement déterminées par la présence ou non dans la molécule d'un anneau supplémentaire de cinq à six éléments comme chaîne latérale.
- Si de nombreux patients se plaignent d'une allergie à la pénicilline, un interrogatoire plus détaillé montre en général qu'il s'agit d'effets secondaires divers d'une autre nature (maux de ventre, céphalées, manifestations cutanées, éventuellement des éruptions atypiques etc.). Comme les pénicillines sont encore et toujours d'excellents antibiotiques au coût avantageux, les manifestations ayant un caractère potentiel de *véritable allergie* (urticaire aiguë, anaphylaxie, exanthème maculo-papulaire et bulleux, hépatite, néphrite, dyscrasie sanguine, etc.) doivent faire l'objet d'un examen allergologique. Si le résultat est positif, on délivrera au patient une carte d'allergique qui devra aussi préciser sa tolérance aux céphalosporines.
- Le dit «rash» est souvent un exanthème maculo-papulaire, dont l'étiologie est clairement immunologique, vu que des cellules T spécifiques de la pénicilline ont même pu être isolées de l'infiltrat cutané. Le rash sans induration (c.-à-d. l'érythème seul) reste généralement d'étiologie peu claire et ne constitue pas une contre-indication à la poursuite de l'utilisation des bêtalactames.
- Un traitement parentéral avec des doses cumulatives de bêtalactame très élevées s'accompagne à partir du dixième jour de traitement d'une incidence étonnamment élevée d'effets secondaires tels que neutropénie, fièvre, lymphadénopathies, diverses manifestations cutanées, voire un tableau clinique complet analogue à la maladie du sérum. Une réexposition n'est généralement pas associée à un risque accru de récurrence. Il n'existe pas de test praticable permettant d'identifier un risque accru de réaction ou d'en élucider la pathogenèse. La néphrite interstitielle aiguë et l'hépatite sont beaucoup plus rares. Sur le plan de la pathogenèse, les différentes formes d'hémolyse associée aux bêtalactames sont distinctes des réactions mentionnées ci-dessus et sont clairement d'origine immunitaire.

Summary

Intolerance to betalactam antibiotics: practical problems and their cause

- *The four-membered betalactam ring is the essential antibacterial structure common to all betalactam antibiotics. However, the immunogenicity and cross-reactivity of individual classes, subclasses or molecules are largely determined by the presence or absence of an additional five- or six-membered ring in the molecule, and by the so-called side chains.*

Introduction

L'introduction de la pénicilline en clinique avait fait sensation, il y a près de 60 ans. Depuis, elle est l'archétype de l'antibiotique. Au début, la pénicilline a paru répondre à l'image souhaitée d'une substance hautement bactéricide et complètement atoxique pour les cellules humaines. L'enthousiasme s'est teinté d'amertume quand sont apparues des réactions anaphylactiques induites par les anticorps IgE, réactions dont on s'aperçut vite qu'elles étaient associées à une importante morbidité et mortalité. Les efforts de recherche intenses qui ont suivi valent à la pénicilline d'être devenue le modèle le mieux étudié des réactions immunitaires d'origine médicamenteuse.

C'est à partir de la pénicilline que s'est développée la grande famille des antibiotiques bêtalactames qui ont pour caractéristique commune la présence d'un anneau bêtalactame à quatre éléments, essentiel à leur activité antibactérienne (fig. 1 ). Entre-temps, les réactions indésirables aux bêtalactames apparues depuis l'introduction de la pénicilline couvrent un très large spectre. Aussi justifié que puisse être l'intérêt dominant porté aux effets indésirables d'origine allergique, le concept d'«antibiotique bêtalactame hautement immunogène, à réactivité croisée, mais néanmoins atoxique» est par trop simplificateur. Dans les pages qui suivent, des questions fondamentales sur l'immunogénicité et la toxicité des antibiotiques bêtalactames ainsi que les conséquences cliniques qui en découlent sont examinées à l'aune de quelques réactions prototypes. Un accent particulier est mis sur la question de la réactivité croisée lors de réactions immunitaires, la toxicité additive lors d'effets toxiques, ainsi que sur les tests in vivo et in vitro qui sont importants pour la clinique.

Pour des raisons pratiques nous avons, de façon peu orthodoxe, divisé ici les effets indésirables en deux groupes: les effets qui se produisent à des doses «normales» (surtout les réactions de type immédiat et les exanthèmes), et ceux qui apparaissent surtout à des doses cumulatives très élevées et donc presque exclusivement lors d'une administration intraveineuse.

● Many patients claim to have a penicillin allergy, but on closer enquiry this usually turns out to be side effects of a different type (abdominal pain, headache, sometimes typical cutaneous symptoms). Since penicillins remain excellent and inexpensive antibiotics, potential genuine allergies (acute urticaria, anaphylaxis, maculopapulous and bullous exanthems, hepatitis, nephritis, blood cell dyscrasias etc.) should be evaluated from the allergological viewpoint. If the findings are positive the patient should be given an emergency ID that also covers tolerance to cephalosporins.

● The so-called "rash" is often a maculopapulous exanthem which has a clear-cut immunological cause, since penicillin-specific T cells can even be obtained from the cutaneous infiltrate. Rash without induration (only erythema) usually remains aetiologically unexplained and is not a contraindication for further betalactam use.

● Parenteral therapy with very high cumulative betalaktam doses results after the tenth day of treatment in a surprisingly high incidence of side effects, such as neutropenia, fever, lymphadenopathy, various cutaneous manifestations and the full picture of serum sickness-like conditions. Reexposure is not usually associated with increased risk of recurrence. Practicable test methods for evaluation of heightened risk and determination of pathogenesis do not exist. Acute interstitial nephritis and hepatitis are markedly rarer. The various forms of betalactam haemolysis differ pathogenetically from the above reactions and are clearly immunologically mediated.

Effets indésirables à doses normales

Réactions de type immédiat

Symptômes

L'apparition de symptômes tels qu'un prurit (initialement palmaire/plantaire, au niveau du cuir chevelu ou des parties génitales, puis urticaire généralisée, angio-œdème, évt œdème laryngé et/ou bronchospasme, ou encore collapsus) dans les deux heures après la prise d'un antibiotique bêtalactame, évoque une réaction allergique de

type immédiat. Rarement, un arrêt cardiaque, un bronchospasme ou un œdème laryngé peuvent aussi survenir directement, sans symptômes cutanés préalables.

Des réactions de type immédiat aux antibiotiques bêtalactames peuvent se produire après administration orale ou parentérale. Les cas de choc anaphylactique caractérisé sont devenus rares en Europe, peut-être aussi à cause de la diminution du recours aux antibiotiques bêtalactames. D'après d'anciennes données, il y avait autrefois un cas de choc anaphylactique pour 1/10 000 administrations de pénicilline, et la mortalité rapportée dans les études d'alors était de 0,3/10 000 [1]. On ne connaît pas précisément l'incidence actuelle des réactions de type immédiat aux pénicillines et céphalosporines en Suisse. Au cours des dernières années, nous avons vu davantage de patients qui présentaient des réactions anaphylactiques à des céphalosporines qu'à des pénicillines parentérales, les céphalosporines (par ex. la céfazoline) étant de plus en plus utilisées en périopératoire, notamment dans les opérations orthopédiques.

Physiopathologie

La physiopathologie de la réaction anaphylactique aux antibiotiques bêtalactames repose sur la reconnaissance du complexe haptène-porteur par les anticorps IgE (fig. 1). La pénicilline et les céphalosporines sont des haptènes capables de se lier de manière covalente aux protéines. Ces dernières s'en trouvent modifiées (complexe protéine-haptène) et peuvent ainsi être reconnues par le système immunitaire. Le développement d'une réponse immunitaire (IgE et cellules T) haptène-spécifique peut passer inaperçu et devenir soudain cliniquement manifeste à la faveur d'une réexposition. D'un autre côté, on retrouve toujours des sujets qui développent une réaction dès le premier contact avec l'antibiotique, parce qu'ils possèdent par hasard des anticorps IgE qui réagissent avec le complexe haptène-protéine, déclenchant ainsi une dégranulation mastocytaire généralisée. Il faut avoir conscience de ce risque, en particulier lors de l'administration intraveineuse de médicaments potentiellement sensibilisants.

Diagnostic

Un bilan allergologique doit être effectué chez tous les patients suspects de réactions de type immédiat. Ils doivent être informés de leur type d'allergie et recevoir une carte d'allergique où figurent les renseignements nécessaires. Certains de ces patients réagissent aux plus faibles traces de pénicilline: on connaît ainsi des cas où un test intradermique ou la simple manipulation d'un sirop d'amoxicilline ont suffi à déclencher une urticaire généralisée.

Outre l'anamnèse, on recourt à des tests cutanés pour diagnostiquer une allergie. Pour les réali-

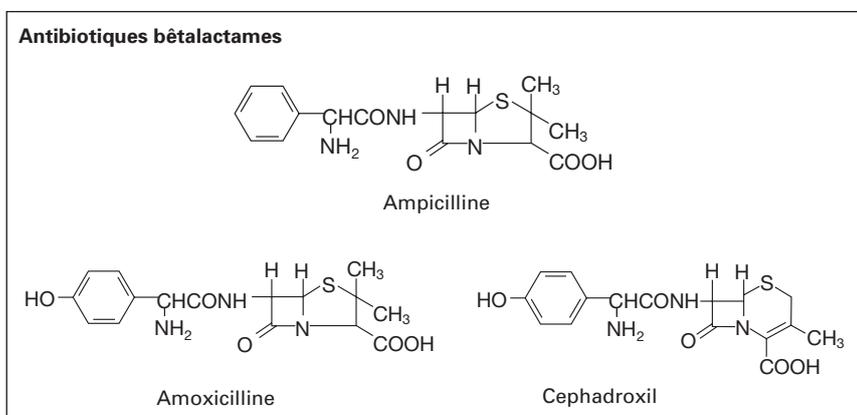


Figure 1

Structure chimique de deux pénicillines (amoxicilline et ampicilline) et d'une céphalosporine (céphadroxil): les molécules sont constituées d'un noyau (pénème ou céphème) et d'une (pénicilline) ou de deux (la plupart des céphalosporines) chaînes latérales; la chaîne latérale de l'amoxicilline est très similaire à celle de l'ampicilline (dont elle se distingue par la présence d'un groupe hydroxyl [OH]), tandis que celles de l'amoxicilline et du céphadroxil sont identiques. Les structures des noyaux se distinguent au niveau du deuxième cycle, qui peut compter cinq ou six membres.

ser, on utilise des préparations de pénicilline couplée à la polylysine (pénicilline-polylysine, PPL) par son groupe amine ou liée en position cinq de l'anneau bêtalactame («mélange de déterminants mineurs» de la pénicilline) (fig. 1). D'autre part, la pratique courante est de tester en même temps l'amoxicilline, la pénicilline G et une ou deux céphalosporines. L'application se fait par prick-test et en injection intradermique [3]. Un résultat positif à un prick-test a presque toujours une signification clinique élevée, tandis que les tests intradermiques donnent jusqu'à 10% de faux positifs [3]. Dans certains cas, on effectuera un test de provocation – ou plutôt de tolérance – pour démontrer qu'un produit pour lequel les tests cutanés sont négatifs est effectivement bien toléré [4].

Les études in vitro sont dans l'ensemble assez décevantes. La sérologie pour la pénicilline G et pour l'amoxicilline est rarement positive, même dans les cas où le test cutané est positif, et si elle l'est une fois, elle redevient généralement négative en l'espace d'une année. Le test de transformation lymphocytaire (TTL) mesure la prolifération in vitro des cellules spécifiques à certains médicaments. Il peut être utile dans les allergies à médiation par des IgE (car elles font également intervenir des cellules T régulatrices) et rester positif pendant des années [5].

Réactions de type tardif

Les réactions de type tardif sont nettement plus fréquentes que les réactions de type immédiat. Elles ne se manifestent que 4 à 8 heures après la prise du médicament (si le patient est déjà sensibilisé), souvent même après plusieurs jours, temps pendant lequel la réponse immunitaire se développe. Les réactions de type tardif dépendent des IgM, des IgG (v. ci-dessous) et en général, de réactions à cellules T. Elles peuvent déclencher des pathologies diverses [6]. Différentes formes d'exanthèmes sont fréquentes, certaines mettant en jeu le pronostic vital. Rarement, une allergie peut se manifester sous forme de néphrite interstitielle, de pneumonie interstitielle, d'hépatite ou de pancréatite. Selon le SCDMG (Swiss Cohort Drug Monitoring Group), jusqu'à 8% des patients hospitalisés et mis sous amoxicilline ont développé une réaction cutanée se manifestant en général sous forme d'un exanthème maculo-papulaire [7].

L'exanthème érythémateux seul, c.-à-d. non accompagné d'induration, apparaît souvent durant les premiers jours du traitement. Il disparaît rapidement et sa pathogenèse demeure souvent peu claire. Les tests cutanés sont généralement négatifs, une réexposition est probablement envisageable, dans la mesure notamment où la symptomatologie peut être considérée comme sans danger. Par contre, l'exanthème maculo-papulaire (EMP) est clairement une réaction immunitaire dans laquelle on peut identifier des cellules T réagissant spécifiquement avec l'antibiotique bêtalactame. Ces cellules T migrent vers l'intérieur de la peau. Certaines d'entre elles ayant un potentiel cytotoxique, elles peuvent tuer les kératinocytes [6]. La plupart de ces cas se manifestent entre le 8^e et le 10^e jour du traitement. Parfois, l'exanthème apparaît lorsque la pénicilline a déjà été arrêtée. Si toutefois il y a déjà eu sensibilisation, une rougeur peut apparaître rapidement, c.-à-d. dès le premier jour, suivie d'un exanthème avec infiltration. L'exanthème est souvent prurigineux et selon l'intensité des démangeaisons, le patient développe des symptômes généraux avec malaise et abattement. Le médecin doit s'efforcer de déterminer le degré de sévérité de l'exanthème, démarche qui repose d'abord sur une évaluation clinique (étendue, type d'exanthème), mais qui comprend aussi divers examens de laboratoire (en général, formule sanguine différenciée – éosinophilie? – et tests hépatiques) (tab. 1 ↩) [6]. Bien que l'on n'ait pas examiné la question en détail pour les antibiotiques bêtalactames, on observe tout de même dans jusqu'à 25% des cas d'exanthèmes maculo-papulaires sévères une augmentation transitoire de l'ALAT et de l'ASAT, c.-à-d. une légère hépatite associée, ce qui montre que les allergies médicamenteuses sont des réactions systémiques [8].

L'exanthème médicamenteux allergique déclenché par les antibiotiques bêtalactames ou par

Tableau 1.

Une bonne documentation des symptômes cliniques des allergies médicamenteuses est essentielle pour déterminer leur degré de sévérité et la prise en charge future de ces dernières. Au minimum, chacun devrait pouvoir faire la distinction entre les réactions de type immédiat et celles de type tardif. Dans les réactions de type tardif notamment, des examens de laboratoire peuvent être indiqués le cas échéant (implication du foie? éosinophilie?).

Signaux de danger – laboratoire

Réaction aiguë	Symptômes tardifs
Trypsase sérique (1 à 12 h après l'événement ...) évt plus tard pour exclure une mastocytose	FS différenciée sérique pour rechercher une éventuelle éosinophilie ALAT, ASAT, γ GT, PA pour déterminer le rôle du foie (CRP \uparrow ↓; créatinine) selon l'hôpital

Signes cliniques de danger dans les réactions de type tardif

Extension de l'exanthème
Induration, bulles, pustules?
Peau douloureuse
Signes de Nikolsky (formation de bulles sous pression latérale du doigt sur la peau)
Erythrodermie
Participation des muqueuses
Lymphadénopathies
Fièvre
Symptômes généraux (foie, reins, poumons, pancréas)

d'autres médicaments guérit généralement dans les trois à sept jours, parfois aussi avec formation de squames. L'exanthème maculo-papuleux peut être intense, étendu, confluent, voire même former des bulles (exanthème bulleux). Les patients atteints d'exanthèmes sévères ne peuvent pas être maintenus sous traitement antibiotique. Si les muqueuses sont atteintes et que les bulles s'étendent, on parle d'un syndrome de Stevens-Johnson (SJS, 10–30% de la surface corporelle), voire de nécrolyse épidermique toxique (NET) de Lyell si plus de 30% de la surface corporelle est atteinte [10]. Ces manifestations gravissimes d'allergie médicamenteuse sont associées à une mortalité de 10–30% selon l'âge du patient et l'étendue de la maladie. Elles entraînent souvent des séquelles, par ex. des troubles de la vision. Elles peuvent aussi se produire, quoique relativement rarement, chez les patients traités par des antibiotiques bêta-lactames.

Les examens diagnostiques des réactions de type tardif sont basés, eux aussi, sur des tests cutanés (tests épicutanés avec lecture après 48 et 72 h, parfois plus tard) et évt sur des tests de transformation lymphocytaire (TTL) [5, 12]. Plus les symptômes cliniques sous antibiotiques bêta-lactames sont prononcés, plus tôt le test épicutané sera positif. Dans l'ensemble, les tests d'identification de l'agent déclencheur d'une allergie médicamenteuse sont peu sensibles, et même la combinaison de plusieurs tests ne permet d'atteindre qu'une sensibilité d'environ 70% [5].

Les infections virales généralisées par ex. au virus Epstein-Barr (EBV), HHV-6 ou HHV-8, la réactivation d'une infection à CMV, tout comme l'infection à VIH et les exacerbations de maladies auto-immunes, augmentent le risque d'allergies médicamenteuses. Selon une hypothèse émise, l'immunostimulation virale ou auto-immune serait un cofacteur de réactivité immunitaire vis-à-vis du médicament, avec formation d'exanthème [6]. Dans les infections à VIH, le risque de réagir par un exanthème sévère est multiplié par 100; précisons à ce propos que d'autres médicaments que le sulfaméthoxazole peuvent déclencher un SJS ou une NET. On ignore pourquoi ce sont surtout les aminopénicillines qui déclenchent des exanthèmes chez les patients porteurs d'infections à EBV, et ce pratiquement dans tous les cas. On a pu toutefois démontrer une sensibilisation aux aminopénicillines chez ces patients [11].

Réactions croisées

Un problème clinique important est celui de la réactivité allergique croisée. Quelques éléments de réflexion:

- Les réactions croisées au sein d'un même groupe d'antibiotiques bêta-lactames sont fréquentes: les patients allergiques à l'amoxicilline doivent éviter toutes les pénicillines, et

une allergie à une céphalosporine contre-indique toutes les céphalosporines, quel que soit le type de réaction. Certaines allergies sont dirigées uniquement contre une chaîne latérale de la molécule de bêta-lactame, ce qui autoriserait donc l'emploi d'autres pénicillines, mais de tels cas sont plutôt rares et leur confirmation nécessite des examens spéciaux [3, 15].

- Les réactions croisées entre pénicillines et céphalosporines sont rares, et on a tendance à surestimer leur importance. Le risque d'une réaction croisée entre pénicillines et céphalosporines est négligeable dès lors qu'il s'agit de réactions à cellules T (par ex. exanthèmes), celles-ci réagissant presque toujours avec la structure globale de la molécule et donc capables de distinguer les pénicillines des céphalosporines. Les réactions croisées sont aussi relativement rares au niveau des réactions IgE-dépendantes (4–11%), car peu d'anticorps réagissent sélectivement avec la chaîne latérale [13, 14].

Processus pragmatique dans l'allergie aux pénicillines

Le processus suivant est recommandé dans la pratique:

- De nombreuses «allergies» aux pénicillines ne sont en fait pas des allergies. En cas de doute, effectuer des tests (au besoin de provocation) pour éviter de priver le patient du bénéfice d'un groupe d'antibiotiques efficace. Une réexposition aux pénicillines, lors de réactions bénignes et de tests cutanés/TTL négatifs, pourra confirmer l'absence de sensibilisation.
- En cas de réaction allergique confirmée à un bêta-lactame, le patient devra éviter à l'avenir non seulement le médicament incriminé, mais aussi tous les médicaments apparentés du même groupe (dérivés des pénicillines ou des céphalosporines).
 - Au niveau de la réactivité croisée, on distinguera les réactions de type immédiat et les réactions de type tardif:
 - En cas de réactions de type tardif (exanthèmes maculo-papuleux fréquents), les antibiotiques de l'autre groupe de bêta-lactames sont généralement autorisés, même s'ils n'ont pas fait l'objet d'un test cutané. Exceptions: réactions cutanées très graves (syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique) et hépatite.
 - Après une réaction anaphylactique grave à un antibiotique bêta-lactame, on renoncera toujours dans la pratique à l'usage des pénicillines et des céphalosporines. Ceci est valable pour les deux groupes de médicaments, même lorsque le patient s'est sensibilisé à une céphalosporine. Des exceptions ne sont possibles qu'après

- des tests approfondis effectués en prenant toutes les précautions qui s'imposent.
- Les médicaments contre-indiqués doivent être adéquatement documentés pour les patients (cartes d'allergiques) et figurer en première page dans le dossier médical.

Attention: toutes les mesures diagnostiques visant à exclure l'éventualité d'une allergie ne sont pas absolument sûres, puisque de nouvelles sensibilisations peuvent toujours se produire, voire même être déclenchées par des tests de provocation négatifs.

Effets indésirables de très hautes doses de bêtalactames

Les effets secondaires dus à de très hautes doses cumulatives (et journalières) se distinguent sous bien des aspects, par leur type et leur fréquence, de ceux observés à des doses «normales». Certains effets indésirables sont clairement dus à l'action toxique directe ou indirecte d'un traitement à haute dose. En font partie les troubles de l'hémostase par inhibition de l'agrégation plaquettaire, le blocage de la synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K, la toxicité centrale et quelques cas de diarrhée.

La pathogenèse de nombreuses réactions demeure encore spéculative, contestée ou totalement inconnue. En font partie par ex. la neutropénie, des réactions de type maladie du sérum, et certains cas de néphrite interstitielle ou d'hépatite, avec ou sans cholestase. Dans la majorité de ces cas, on favorise depuis longtemps déjà une étiologie immunologique, en raison du tableau clinique ainsi que des symptômes et états associés tels que l'exanthème érythémateux, la fièvre ou l'éosinophilie. Le scénario se complique encore du fait que les bêtalactames peuvent très souvent induire une réponse immunitaire n'entraînant pas encore de manifestation clinique. Ainsi par exemple, après administration intraveineuse de hautes doses de pénicilline G, on peut régulièrement trouver dans le sérum des anticorps IgG dirigés contre les bêtalactames liés aux érythrocytes ou à d'autres cellules, sans que ce phénomène se manifeste cliniquement [16]. Les anticorps IgG peuvent aussi relever d'un tout autre contexte que de celui d'une allergie aux médicaments; c'est par exemple le cas des anticorps contre la caséine ou d'autres protéines alimentaires. La dose-dépendance est une caractéristique toxicologique, mais les réactions immunitaires peuvent aussi être dose-dépendantes. Comme la pathogenèse de la plupart des réactions mentionnées demeure largement, voire totalement inconnue, on ignore également le poids qu'il faut donner au risque de réexposition. Il existe en outre des hypothèses fondées selon

lesquelles des mécanismes immunologiques et toxiques pourraient interagir.

De telles réactions sont observées avec une fréquence très variable. Si les cas d'hémolyse ou de néphrite interstitielle ne dépassent probablement pas 0,01% de l'ensemble des patients traités, une neutropénie et des réactions de type maladie du sérum ont été observées chez plus de 20% des patients qui avaient reçu des doses cumulatives particulièrement élevées. Dans la pratique, cela signifie que certains effets indésirables cliniquement significatifs, et parfois graves, ne se produisent que dans des conditions thérapeutiques particulières. Celles-ci sont par exemple réunies dans le traitement intraveineux de l'endocardite, de l'ostéomyélite, de la mucoviscidose, etc., situations dans lesquelles de telles réactions sont cent à mille fois plus fréquentes que dans les populations étudiées, traitées sur une brève durée ou par administration orale. En d'autres termes: une petite minorité de patients traités par des antibiotiques bêtalactames présentent un risque sensiblement plus élevé et nettement distinct de développer des effets indésirables par rapport à tous les patients traités par des doses normales de ces mêmes médicaments. Les éléments principaux de certaines réactions typiques sont résumés ci-dessous.

Hémolyse

L'hémolyse classique liée à la pénicilline est rare et clairement d'étiologie immunitaire. Son mécanisme explique pourquoi elle n'apparaît qu'après un traitement prolongé à hautes doses, c.-à-d. plus de 10 millions d'unités de pénicilline G par jour pendant plus de 14 jours. Un tel traitement induit d'une part la production de titres suffisamment élevés d'anticorps IgG spécifiques de la pénicilline et d'autre part, il entraîne la formation de liaisons covalentes entre la pénicilline et des protéines de surface suffisante pour que cette «pénicilloylisation» des érythrocytes transforme ces derniers en antigènes suffisamment puissants et complets. Or, les érythrocytes porteurs de groupes pénicilloyl ou des IgG anti-pénicilloyl circulants sont présents avec une fréquence bien supérieure à celle avec laquelle on observe une hémolyse cliniquement manifeste. Cette dernière montre typiquement un test de Coombs direct et indirect positif, sans activation du complément. Tant que des érythrocytes fortement pénicilloylés circulent avec un titre suffisamment élevé d'IgG, l'hémolyse peut persister même après l'arrêt de la pénicilline, plus d'une semaine selon les cas.

Des résultats analogues ont été obtenus avec plusieurs autres pénicillines et céphalosporines semi-synthétiques. De plus on a observé de façon répétée des cas où le mécanisme d'hémolyse était différent: il s'agissait en général de cas d'hémolyse intravasculaire avec preuve d'activation du complément, mais très rarement avec formation

d'auto-anticorps anti-érythrocytaires. Contrairement au mécanisme d'adsorption de l'hémolyse «classique» par la pénicilline, la pathogenèse de l'hémolyse intravasculaire n'est probablement pas uniforme. Les cas de figure dérangeants sont les rares cas d'hémolyse d'apparition brutale, survenant souvent dans les 5 à 60 minutes après l'administration de ceftriaxone et qui ont entraîné la mort du patient dans 8 des 15 cas publiés. Il s'agissait surtout d'enfants, porteurs pour la plupart de déficits immunitaires et/ou de maladies hématologiques. Il ne paraît guère plausible que cette issue soit le fait d'une particularité de la ceftriaxone vu que, dans quelques cas au moins, les patients avaient été traités antérieurement par d'autres céphalosporines auxquelles ils ont donc pu être sensibilisés et que, pendant la période d'observation, la ceftriaxone était la principale céphalosporine sur le marché.

Les céphalosporines, les carbapénèmes et les deux inhibiteurs de la bêta-lactamase que sont l'acide clavulanique et le sulbactam peuvent d'autre part provoquer une adsorption non spécifique de protéines sériques à la surface des érythrocytes et produire ainsi un test de Coombs positif, non lié à une hémolyse. Jusqu'à 50% des patients d'une série ont présenté ce phénomène. Celui-ci dépend de la dose et de la durée du traitement, il n'a pas de signification pathogénétique, mais il peut interférer avec les contrôles de sang de donneurs ou avec le diagnostic d'une hémolyse immunitaire suspectée pour d'autres raisons. Ce phénomène pourra être mieux identifié si une mesure de l'activité anti-albumine est incluse dans le test de Coombs.

Neutropénie

Une neutropénie induite par des bêta-lactames a été rapportée au maximum chez 0,1% des patients traités. Il apparaît clairement que cet effet dépend de la dose et de la durée du traitement. Alors qu'on n'observe pratiquement aucun cas de neutropénie lorsque le traitement dure moins de 10 jours, cet effet a été observé dans près de 50% des cas de traitement avec des doses cumulatives extrêmes allant de 150 à plus de 300 g de pénicilline G [17]. Aussi a-t-on pu spéculer que la neutropénie reposait sur un mécanisme immunitaire du même type que celui de l'hémolyse classique liée à la pénicilline (mécanisme d'adsorption des médicaments). Certains arguments solides plaident cependant pour une pathogenèse toxique, et notamment pour l'hypothèse que toute combinaison de bêta-lactames donnés simultanément ou consécutivement entraîne, en fonction de la dose, un cumul du risque de développer une neutropénie, et qu'une réexposition – même immédiatement après normalisation du nombre de neutrophiles – ne provoque une récurrence que si des conditions identiques de dose-dépendance sont réalisées.

Nos propres études ont montré une inhibition

dose-dépendante de la synthèse d'ADN dans des cultures de cellules humaines et animales, en particulier des cellules myéloïdes précurseurs [18]. En cela, l'effet des produits de dégradation formés spontanément ou dont la formation était induite par la bêta-lactamase était beaucoup plus important que celui des molécules initiales. On ne possède pas de preuve formelle que de tels effets soient liés à la neutropénie seule, mais une telle explication serait tout à fait compatible avec les résultats cliniques: l'apparition de la neutropénie est relativement lente et progressive, et on observe typiquement dans la moelle osseuse ce qu'on appelle un arrêt de maturation, c.-à-d. une absence de cellules poursuivant leur maturation myéloïde au-delà d'un niveau au demeurant variable. Un fait intéressant est que dans bien plus de 50% des cas, la neutropénie s'accompagne de fièvre, d'un exanthème et/ou d'éosinophilie, ainsi que, dans env. 1/3 des cas, de thrombopénie légère et/ou de réticulocytopenie. La conséquence pratique de cet effet est qu'il faut surveiller d'assez près le nombre de neutrophiles périphériques chez les patients traités à haute dose par voie intraveineuse pendant plus de 10 jours. Un retour à la norme étant en principe complet en quelques jours après l'arrêt du bêta-lactame, sauf dans les cas d'agranulocytose déjà s'installée, un examen de la moelle osseuse ne s'impose que s'il persiste des incertitudes au niveau du diagnostic différentiel.

Néphrite interstitielle aiguë

L'apparition d'une néphrite interstitielle aiguë a été documentée pour de nombreuses bêta-lactames, en particulier pour la méthicilline. La néphrite liée à la méthicilline est dose-dépendante au même titre que la neutropénie liée aux bêta-lactames et elle montre les mêmes symptômes associés. Cela ne s'applique toutefois pas à une série de cas de néphrite survenus sous d'autres bêta-lactames, et on pense qu'il existe plusieurs mécanismes pathogénétiques, y compris immunologiques, qui sont très probablement impliqués dans les cas d'éosinophilie. Ainsi, dans un cas de néphrite induite par le floxapen, nous avons pu générer des clones de cellules T spécifiques du floxapen.

Hépatite

Un type particulier d'hépatite induite par une bêta-lactame, en l'occurrence par l'oxacilline, suit la même dose-dépendance que la neutropénie. Les autres isoxazolyl-pénicillines (cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline) sont également associées à la survenue d'hépatites. Mais dans ces cas, l'hépatite n'est pas dose-dépendante et peut s'accompagner d'une cholestase parfois sévère (pouvant aller jusqu'au «vanishing bile duct syndrome»). L'âge est ici un facteur de risque supplémentaire. Jusqu'à preuve du contraire, un mécanisme immunologique tel que décrit plus

haut doit être postulé dans de tels cas, avec pour conséquences des risques de réactivité croisée, ce qui implique de bannir les pénicillines, les céphalosporines elles restant autorisées.

L'hépatite consécutive à la prise de l'association amoxicilline-acide clavulanique se distingue par certains aspects de l'hépatite liée aux isoxazolyl-pénicillines. Elle est significativement plus fréquente que lors de la prise d'une aminopénicilline seule. Son incidence reste toutefois très faible avec un cas pour 80 000 à 100 000 traitements. Les hommes âgés ont un risque légèrement accru, et la réaction n'est pas dépendante de la durée du traitement. Cette forme d'hépatite peut encore apparaître jusqu'à 6 semaines après la fin du traitement; elle est en général cholestatique et autolimitante.

Réactions de type maladie du sérum

Selon la définition classique, on appelle «maladie du sérum» les suites d'une interaction d'anticorps spécifiques avec des protéines étrangères à l'organisme. La plupart des céphalosporines et de nombreuses pénicillines ont été rendues responsables d'états cliniques de type maladie du sérum («serum sickness-like disease»). Il s'agissait en général d'arthrites/arthralgies associées à des manifestations cutanées telles que fièvre, éosinophilie et autres manifestations sporadiques. L'évolution est toujours bénigne. Une pathogenèse analogue à la vraie maladie du sérum, notamment la formation d'anticorps spécifiquement dirigés contre les bêtalactames liés aux protéines, n'a pas pu être démontrée.

Le céfaclor induit de telles réactions plus souvent que d'autres céphalosporines, en particulier chez les enfants. Les résultats d'études ex vivo et in vitro ont suggéré un rôle causal de certains métabolites particuliers de cette céphalosporine. En raison de la fréquence de telles réactions après administration à hautes doses chez des patients atteints de mucoviscidose, l'utilité de la pipéracilline dans cette indication a été remise en question, alors que dans l'ensemble, la pipéracilline n'est pas davantage associée à des réactions de type maladie du sérum que d'autres bêtalactames. Une étude de tolérance très impressionnante, bien que pratiquement oubliée, est celle

réalisée voici plus de 30 ans sur la céphalotine et la céphapirine chez des prisonniers volontaires (sic!) [19]. Après 28 jours au maximum, tous les sujets avaient développé des effets indésirables (pour la plupart, des états de type maladie du sérum, y compris des manifestations cutanées et une lymphadénopathie), effets secondaires qui les avaient amenés à abandonner l'étude. Il est intéressant de noter que les solutions pour l'administration intraveineuse avaient été préparées la veille et conservées sans réfrigération, ce qui pose, ici aussi, la question du rôle éventuel des produits de dégradation des céphalosporines.

Résumé

En résumé, ces résultats montrent qu'une sous-population réduite des patients traités avec des antibiotiques bêtalactames, à savoir ceux traités par des doses journalières très élevées et cumulatives, ont un risque d'effets indésirables étonnamment élevé par rapport à l'incidence globale. Lang et al. ont trouvé, chez 68% des sujets ayant reçu en moyenne 329 g d'uréidopénicilline, un ou plusieurs des effets indésirables décrits plus haut, incitant la plupart d'entre eux à arrêter leur traitement [19]. Une autre étude a examiné 292 épisodes de traitement par cinq différentes bêtalactames dans l'endocardite bactérienne. Après dix jours de traitement ou plus (durée maximum six semaines), des effets indésirables significatifs, dont un quart de neutropénies, ont été observés dans 33% des cas [20].

A l'exception des rares cas d'hémolyse, il n'existe pas de tests standardisés pour l'identification de la cause médicamenteuse d'une interaction. L'administration concomitante ou consécutive de plusieurs bêtalactames peut avoir un effet additif sur le risque.

Remerciements

Nous remercions le Dr Kaspar Zürcher, spécialiste FMH de médecine interne à Berne, pour la relecture critique de ce manuscrit.

Références

- **Chapitres tirés de:** Dukes MNG, Aronson JK, eds. *Meyler's side effects of drugs, 14th edition*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 2000:
 - Cottagnoud P, Cerny A, Neftel KA. Chapter 25.1: Betalactam antibiotics: General considerations.
 - Neftel KA, Zoppi M, Cerny A, Cottagnoud P. Chapter 25.2: Reactions typically shared by more than one class of betalactam antibiotics.
 - Cerny A, Neftel KA, Fux C, Hoigné R. Chapter 25.3: Penicillins.
 - Fux C, Neftel KA, Cerny A. Chapter 25.4: Cephalosporins.
 - Cottagnoud P, Fux C, Neftel KA. Chapter 25.5: Betalactam antibiotics other than penicillins and cephalosporins.

- Articles particuliers:

- 1 International Rheumatic Fever Study Group. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991;337:1308-10.
- 2 Fricker M, Helbling A. Allergischer Notfall: die Therapie - Adrenalin für Arzt und Patient. *Ther Umschau* 2005;62: 345-50.
- 3 Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- 4 Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. European Network for Drug Allergy (ENDA). EAAC interest group on drug hypersensitivity. *Drug provo-*

- cation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. General considerations. *Allergy* 2003;58:854–63.
- 5 Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809–20.
 - 6 Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683–93.
 - 7 Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM). Adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52:388–93.
 - 8 Hari Y, Frutig-Schnyder K, Hurni M, Yawalkar N, Zanni MP, Schnyder B, et al. T cell involvement in cutaneous drug eruptions. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1398–408.
 - 9 Hoigne R, Hunziker T. Maculopapular exanthema. Should suspected drugs continue to be used? *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:823–4.
 - 10 Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123–9.
 - 11 Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 2002;147:1166–70.
 - 12 Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321–8.
 - 13 Romano A, Gueant-Rodriguez RM, Viola M, Gaeta F, Caruso C, Gueant JL. Cross-reactivity among drugs. Clinical problems. *Toxicology* 2005;209:169–79.
 - 14 Daulat S, Solensky R, Earl HS, Casey W, Gruchalla RS. Safety of cephalosporin administration to patients with histories of penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1220–2.
 - 15 Blanca M, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Mayorga C. Specificities of B cell reactions to drugs. The penicillin model. *Toxicology* 2005;209:181–4.
 - 16 Lee D, Dewdney JM, Edwards RG, Wälti M, Neftel KA. Measurement of specific IgG antibody levels in serum of patients on regimes comprising high total dose betalactam therapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1986;79:344–8.
 - 17 Neftel KA, Hauser S, Müller M. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by betalactam-antibiotics. *J Infect Dis* 1985;152:90–8.
 - 18 Neftel KA, Hübscher U. Effects of betalactam-antibiotics on proliferating eukaryotic cells [review]. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1657–61.
 - 19 Sanders WW, Johnson JE, Taggart JG. Adverse reactions to cephalotin and cephalirin. *NEJM* 1974;290:424–9.
 - 20 Lang R, Lishner W, Ravid M. Adverse reactions to prolonged treatment with high doses of carbenicillin and ureidopenicillins. *Rev Infect Dis* 1991;13:68–72.
 - 21 Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. Incidence of betalactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999;159:607–15.

Correspondance:
Prof. Klaus A. Neftel
Luisenstrasse 45
CH-3005 Bern
klaus.neftel@medtec.ch