

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 1993

THESE n° 222

INCIDENTS ET ACCIDENTS DES  
ANTIBIOTIQUES  
A propos de 18 observations chez l'enfant

THESE



POUR LE  
DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

*présentée et soutenue publiquement le 23 juin 1993*

par  
**Catherine-Isabelle SOIRAT**  
née le 21 novembre 1968 à St Yrieix (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

---

Monsieur le Professeur J. BUXERAUD .....	PRESIDENT
Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX .....	JUGE
Monsieur P. LALLET, Pharmacien .....	JUGE
Madame M. LARTIGUES, Maître de Conférences .....	JUGE

## UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er assesseur)  
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2ème assesseur)

## PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean-Albert	Bactériologie et Virologie Parasitologie,
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES  
ADMINISTRATIFS : POMMARET Maryse

A mes parents, à ma sœur

Qui ont su me soutenir et m'encourager tout au long de mes études,  
qu'ils trouvent ici le témoignage de mon amour filial et de ma reconnaissance.

A toute ma famille,

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur j. BUXERAUD  
Professeur des Universités de Chimie Organique  
et de Chimie Thérapeutique.

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude pour l'enseignement  
que vous nous avez dispensé ainsi que pour l'intérêt que vous avez bien  
voulu porter à notre travail.

Nous vous exprimons toute notre reconnaissance et vous assurons  
de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX  
Professeur des Universités de Pédiatrie,  
Médecin des Hôpitaux,  
Chef de Service.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici nos plus vifs remerciements et nos sentiments respectueux.

A Madame M. LARTIGUE

Maître de Conférences des Universités de Pharmacodynamie.

*Vous avez accepté avec une grande gentillesse de consacrer une partie de votre temps à juger cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance;*

A Monsieur P. LALLET

Pharmacien

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de ce jury  
et tenons à vous assurer de notre profonde estime.

Nous garderons en souvenir toute la gentillesse et la disponibilité  
que vous nous avez réservé durant notre stage de fin d'étude.

**PLAN**



**INTRODUCTION**

**PARTIE 1** : RAPPEL : PRESENTATION DES PRINCIPALES CLASSES  
D'ANTIBIOTIQUES ET D'ANTIBACTERIENS

**PARTIE 2** : INCIDENTS ET ACCIDENTS DES ANTI INFECTIEUX

**PARTIE 3** : ILLUSTRATION : STAGE HOSPITALO UNIVERSITAIRE EFFECTUE  
AU CHRU DE LIMOGES (1990-1991)  
EXEMPLES DE DOSSIERS CLINIQUES OBSERVES DANS LE SERVICE  
DE PEDIATRIE I ET DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE II DU CHRU  
DE LIMOGES

**CONCLUSION GENERALE**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**BIBLIOGRAPHIE**

<p style="text-align: center;"><b><u>PARTIE 1</u></b> <b>RAPPEL : PRESENTATION DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES ET D'ANTIBACTERIENS</b></p>
--

**A-GENERALITES****A-I-DEFINITION****A-II-PROPRIETES DES ANTIBIOTIQUES****B-CLASSIFICATION****B-I LES BÊTA-LACTAMINES**

- 1- GENERALITES
- 2-MECANISMES D'ACTION
- 3-LES PENICILLINES
- 4-LES CEPHALOSPORINES
- 5-LES CARBAPENEMES
- 6-LES MONOBACTAMS

**B-II-LES AMINOSIDES OU AMINOGLUCOSIDES**

- 1-GENERALITES
- 2-FORMES INJECTABLES
- 3-AMINOSIDES PAR VOIE ORALES : ANTIBIOTIQUES INTESTINAUX
- 4-AMINOSIDES ADMINISTRES ESSENTIELLEMENT PAR VOIE LOCALE EN RAISON DE LEUR TOXICITE PAR VOIE GENERALE

**B-III-LES MACROLIDES ET ANTIBIOTIQUES APPARENTES**

- 1-LES MACROLIDES
- 2-LES SYNERGISTINES
- 3-LES LINCOSANIDES

**B-IV-LES CYCLINES****B-V-LE CHLORAMPHENICOL ET DERIVES****B-VI-LES POLYPEPTIDES CYCLIQUES OU POLYMYXINES**

- 1-POLYMYXINES FORMES INJECTABLES
- 2-POLYMYXINES FORMES ORALES

**B-VII-LES QUINOLONES**

- 1-ANTIBACTERIENS URINAIRES : QUINOLONES DE 1ère GENERATION
- 2-QUINOLONES DE 2è GENERATION : FLUOROQUINOLONES

**B-VIII-LES SULFAMIDES**

- 1-SULFAMIDES + TRIMETHOPRIME
- 2-SULFAMIDES

**B-IX-LES ANTIBIOTIQUES STEROÏDIQUES : FUSANIDES : ACIDE  
FUSIDIQUE**

**B-X-LES RIFAMYCINES**

**B-XI-LES ANTIBIOTIQUES PHOSPHORIQUES : FOSFOMYCINE  
INJECTABLE**

**B-XII-LES ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUES : VANCOMYCINE**

**B-XIII-LES ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUES : TEICOPLANINE**

**B-XIV-LA ROSEXACINE**

**B-XV-LA SPECTINOMYCINE**

**B-XVI-LES NITRO IMIDAZOLES**

**B-XVII-LES INHIBITEURS DES BÊTA-LACTAMASES : LE SULBACTAM**

**B-XVIII-LES PRINCIPAUX ANTITUBERCULEUX**

**B-XIX-LES ANTIFONGIQUES**

<p style="text-align: center;"><b>PARTIE 2</b>  <b>INCIDENTS ET ACCIDENTS</b>  <b>DES ANTI INFECTIEUX</b></p>
---

**INTRODUCTION : LES DIFFERENTS TYPES D'EFFETS INDESIRABLES  
MEDICAMENTEUX**

**CHAPITRE I : ACCIDENTS IMMUNOALLERGIQUES ET  
CUTANES**

**A-GENERALITES : LES ALLERGIES**

- 1-DEFINITION
- 2-CARACTERISTIQUES DES REACTIONS ALLERGIQUES  
MEDICAMENTEUSES
- 3-LE SYSTEME IMMUNITAIRE
- 4-LES IMMUNOGLOBULINES DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE
- 5-L'IMMUNOGENICITE DES MEDICAMENTS

**B-LES HYPERSENSIBILITES**

**GENERALITES**

**B-I-DESCRIPTION CLINIQUE DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE  
PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES**

- 1-REACTIONS DE TYPE I
- 2-REACTIONS DE TYPE II ET DE TYPE III
- 3-REACTIONS DE TYPE IV
- 4-LES INCLASSABLES
- 5-BREVE DESCRIPTION CLINIQUE DES MANIFESTATIONS CUTANEEES  
EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES CONSTATES CHEZ  
L'ENFANT

**B-II-PREVENTION ET DIAGNOSTIQUE DES ACCIDENTS  
IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES**

- 1-L'INTERROGATION
- 2-LES TESTS BIOLOGIQUES
- 3-CONCLUSION

**CHAPITRE II : LES ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES**

**INTRODUCTION**

**A-ATTEINTE DES LIGNEES SANGUINES**

**A-I-L'APLASIE MEDULLAIRE**

- 1-GENERALITES
- 2-ETUDE DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE DU CHLORAMPHENICOL

**A-II-L'ATTEINTE DE LA LIGNEE BLANCHE (Leucopénie, neutropénie, agranulocytose) ET DE LA LIGNEE PLAQUETTAIRE (Thrombopénie)**

- 1-GENERALITES
- 2-ATTEINTES DE LA LIGNEE BLANCHE : NEUTROPENIES ET AGRANULOCYTOSES
- 3-THROMBOPENIES

**A-III-LES ATTEINTES DE LA LIGNEE ROUGE**

- 1-LES ANEMIES ERYTHROBLASTIQUES PURES
- 2-LES ANEMIES HEMOLYTIQUES
- 3-ETUDE DE LA TOXICITE ERYTHROCYTAIRE DES ANTIBIOTIQUES BÊTA-LACTAMINES

**B-ATTEINTE AU NIVEAU DE HEMOSTASE : HYPOPROTHROMBINEMIE ET SYNDROME HEMORRAGIQUE**

**B-I-GENERALITES**

**B-II-ETUDES DES ATTEINTES DE HEMOSTASE ASSOCIEES AUX BÊTA-LACTAMINES**

- 1-GENERALITES
- 2-COAGULOPATHIES IMMUNITAIRES ASSOCIES AUX BÊTA-LACTAMINES
- 3- LES ACTIONS AU NIVEAU DE HEMOSTASE DUES AUX BÊTA-LACTAMINES

**CHAPITRE III : LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES**

**INTRODUCTION**

**A-LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES ACCIDENTS NEUROPSYCHIQUES PAR ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

**A-I-CONVULSIONS ET AUTRES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES**

- 1-PENICILLINES ET COMPOSES APPARENTES
- 2-CEPHALOSPORINES
- 3-SULFONAMIDES
- 4-CHLORAMPHENICOL
- 5-COLISTINE
- 6-AMINOSIDES
- 7-METRONIDAZOLE
- 8-RIFAMPICINE
- 9-AUTRES ANTITUBERCULEUX

**A-II-L'HYPERTENSION INTRACRANIENNE**

- 1-PENICILLINES
- 2-TETRACYCLINES
- 3-QUINOLONES

**B-LES POLYNEUROPATHIES OU NEUROPATHIES PERIPHERIQUES****B-I-GENERALITES****BII-ANTI-INFECTIEUX MIS EN CAUSE DANS LES POLYNEUROPATHIES  
OU NEUROPATHIES PERIPHERIQUES**

- 1-PENICILLINES
- 2-SULFONAMIDES
- 3-MITROFURANTOÏNE
- 4-CHLORAMPHENICOL
- 5-COLISTINE
- 6-METRONIDAZOLE
- 7-ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES
- 8-ISONIAZIDE
- 9-ETHAMBUTOL
- 10-ETHIONAMIDE

**C-LES ATTEINTES SENSORIELLES PAR TOXICITE AU NIVEAU DES  
NERFS CRANIENS AVEC NOTAMMENT LES ATTEINTES DEBUTANTES  
DE LA VIIIème PAIRE DE NERFS CRANIENS****C-I-GENERALITES SUR LA TOXICITE DES ANTIINFECTIEUX AU  
NIVEAU DES NERFS CRANIENS**

- 1-ERYTHROMYCINE
- 2-SULFONAMIDES
- 3-TETRACYCLINES ET APPARENTES
- 4-CHLORAMPHENICOL
- 5-COLISTINE
- 6-AMINOSIDES
- 7-VANCOMYCINE
- 8-ISONIAZIDE
- 9-ETHAMBUTOL

**C-II-ETUDE DE L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES**

- 1-L'ATTEINTE COCHLEAIRE
- 2-L'ATTEINTE VESTIBULAIRE
- 3-ETUDE PARTICULIERE DE OTOTOXICITE DES AMINOSIDES CHEZ LE  
NOUVEAU NE
- 4-DEUX EXEMPLES PARTICULIERS :  
ACCIDENTS NEUROSENSORIELS DUS à LA STREPTOMYCINE  
ACCIDENTS NEUROSENSORIELS DUS A LA GENTAMYCINE

**D-LES ATTEINTES NEUROMUSCULAIRES ; BLOCS  
NEUROMUSCULAIRES****GENERALITES****D-I-TETRACYCLINES ET APPARENTES (27)****D-II-POLYMXINE B ET COLISTINE****D-III-CLINDAMYCINE****D-IV-LINCOMYCINE****D-V-AMINOSIDES**

## CHAPITRE IV : LES ACCIDENTS RENAUX

### INTRODUCTION

#### A-LES TUBOLOPATHIES TOXIQUES

##### A-I-LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX AMINOGLYCOSIDES

- 1-GENERALITES
- 2-ETUDE DE LA NEPHROTOXICITE DES AMINOGLYCOSIDES

##### A-II-LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX CEPHALOSPORINES

- 1-GENERALITES
- 2-CARACTERISTIQUES DE LA NEPHROPATHIE
- 3-MECANISME DE LA NEPHROTOXICITE
- 4-FACTEURS DE RISQUE
- 5-CONCLUSION

##### A-III-LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX ANTIBIOTIQUES

- 1-LES POLYMYXINES
- 2-LES TETRACYCLINES
- 3-LA VANCOMYCINE

#### B-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNOALLERGIQUES

##### B-I-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO ALLERGIQUES

- 1-GENERALITES
- 2-METHICILLINE ET NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES
- 3-PENICILLINE ET AUTRES DERIVES DE LA PENICILLINE

##### B-II-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO ALLERGIQUES DUES A LA RIFAMPICINE

- 1-GENERALITES
- 2-ETUDES DES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES DUES A LA RIFAMPICINE

##### B-III-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES DUES AUX SULFAMIDES

- 1-LES CRISTALLURIES
- 2-L'INSUFFISANCE RENALE PAR MECANISME IMMUNO-ALLERGIQUE

##### B-IV-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES DUES AUX QUINOLONES

#### C-LES ATTEINTES VASCULAIRES ET LES LITHIASES MEDICAMENTEUSES DUES A DES ANTI-INFECTIEUX

##### C-I-LES ATTEINTES VASCULAIRES

##### C-II-LES LITHIASES MEDICAMENTEUSES

## D-CONCLUSION : COMMENTAIRE GENERAL SUR LES ATTEINTES RENALES MEDICAMENTEUSES

### D-I-FREQUENCE DES ATTEINTES RENALES AIGÜES MEDICAMENTEUSES

### D-II-MECANISMES DES ATTEINTES RENALES MEDICAMENTEUSES

- 1-NEPHROPATHIES DUES A DES MECANISMES TOXIQUES
- 1-NEPHROPATHIES DUES A DES MECANISMES IMMUNOLOGIQUES

### D-III-PEUT-ON PREVENIR L'ATTEINTE RENALE MEDICAMENTEUSE ?

## CHAPITRE V : LES ACCIDENTS PULMONAIRES

### A-LES PATHOLOGIES PULMONAIRES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE (ou pneumopathies medicamenteuses dues aux anti infectieux)

#### A-I-TABLEAU GENERAL DES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES

- 1-LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE DU POUMON MEDICAMENTEUX
- 2-LA CLINIQUE ET LA RADIOLOGIE DU POUMON MEDICAMENTEUX
- 3-L'EVOLUTION

#### A-II-ELEMENTS DE DIAGNOSTIQUE DU POUMON MEDICAMENTEUX

- 1-LES CRITERES RADIOLOGIQUES ET CLINIQUES
- 2-L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE
- 3-LA BIOLOGIE
- 4-L'HISTOLOGIE

#### A-III-EFFETS SECONDAIRES PLEURO-PULMONAIRES DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

- 1-LA NITROFURANTOÏNE ET SES DERIVES
- 2-LES SULFAMIDES
- 3-LES BÉTA-LACTAMINES
- 4-LES CYCLINES
- 5-LES MACROLIDES
- 6-LE NIRIDAZOLE

### B-LES AUTRES PATHOLOGIES ENTRAINEES PAR LES ANTI-INFECTIEUX AU NIVEAU DES ALVEOLES PULMONAIRES (En dehors des atteintes du parenchyme pulmonaire et de la plèvre)

#### B-I-LES HYPOVENTILATIONS ET APNEES PAR ATTEINTE DE LA JONCTION NEURO-MUSCULAIRE

- 1-GENERALITES
- 2-LA TOXICITE NEUROMUSCULAIRE A RETENTISSEMENT RESPIRATOIRE DUE AUX AMINOSIDES

#### B-II-LES BRONCHOCONSTRICTIONS ET ASTHMES MEDICAMENTEUX



## CHAPITRE VI : LES ACCIDENTS CARDIAQUES

### A-LES ACCIDENTS CARDIAQUES DUS AUX LINCOMYCINES

#### B-LA TOXICITE CARDIAQUE DE L'ERYTHROMYCINE

##### B-I-GENERALITES

##### B-II-OBSERVATIONS

1-CHEZ L'ADULTE

2-CHEZ L'ENFANT

3-ETUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES EFFETS DE L'ERYTHROMYCINE  
INJECTEE PAR VOIE INTRA VEINEUSE

### C-LA TOXICITE CARDIAQUE DU CHLORAMPHENICOL

## CHAPITRE VII : LES ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES

### A-LA TOXICITE DES QUINOLONES

#### A-I-GENERALITES

#### A-II-DESCRIPTION DE LA TOXICITE ARTICULAIRE DES QUINOLONES EN EXPERIMENTATION ANIMALE

#### A-III-LA TOXICITE ARTICULAIRE DES QUINOLONES CHEZ L'HOMME

### B-LES AUTRES ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES DUS AUX ANTI- INFECTIEUX

#### B-I-LES MALADIES SYSTEMIQUES INDUITES

1-LE LUPUS INDUIT

2-LES VASCULARITES PAR COMPLEXES IMMUNS

3-LA LYMPHADENOPATHIE ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE

#### B-II-LES ALGODYSTROPHIES REFLEXES IATROGENES

#### B-III-LES HYPERURICEMIES ET LA GOUTTE

## CHAPITRE VIII : LES ACCIDENTS DIGESTIFS

### INTRODUCTION

### A-LES LESIONS AU NIVEAU BUCCO-ŒSOPHAGIEN

#### A-I-LES COMPLICATIONS BUCCO-PHARYNGEES

**A-II-LES COMPLICATIONS ŒSOPHAGIENNES****B-LES DIVERSES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DUES AUX ANTIBIOTIQUES ET AUX ANTI-INFECTIEUX****B-I-LES SYMPTOMATOLOGIES DIGESTIVES BENIGNES****B-II-LES COMPLICATIONS INTESTINALES**

- 1-GENERALITES
- 2-ANTIINFECTIEUX IMPLIQUES DANS LES COMPLICATIONS INTESTINALES
- 3-LES MALABSORPTIONS
- 4-LES MYCOSES DIGESTIVES

**C-UNE CURIOSITE : LES PSEUDO LITHIASES VESICULAIRES DUES A LA CEFTRIAXONE ROCEPHINE\*****D-LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES ET DES ANTISEPTIQUES UTILISES EN TANT QUE THERAPEUTIQUES GASTRO-ENTEROLOGIQUES, C'EST A DIRE EN TANT QUE DESINFECTANTS INTESTINAUX****CHAPITRE IX : LES ACCIDENTS HEPATIQUES****GENERALITES****A-LES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES DES HEPATITES MEDICAMENTEUSES****A-I-LES MECANISMES IMMUNITAIRES DE L'HEPATOTOXICITE MEDICAMENTEUSE****A-II- L'HEPATOTOXICITE DIRECTE, L'HEPATOTOXICITE PAR METABOLITES CHIMIQUEMENT REACTIFS ET PAR ANOMALIES DU METABOLISME DES MEDICAMENTS**

- 1-LA TOXICITE DIRECTE
- 2-L'HEPATOTOXICITE PAR METABOLITES CHIMIQUEMENT REACTIFS
- 3-LA TOXICITE PAR ANOMALIES DIRECTES DU METABOLISME DES MEDICAMENTS

**A-III-LES INTERFERENCES AVEC LA BIODISPONIBILITE DE LA BILIRUBINE****B-LES PRINCIPALES LESIONS HEPATIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE****B-I-L'ETUDE ANATOMOCLINIQUE**

- 1-LES ATTEINTES AIGUES DU FOIE
- 2-LES ATTEINTES CHRONIQUES DU FOIE
- 3-LES LESIONS VASCULAIRES
- 4-LES TUMEURS BENIGNES
- 5-LES TUMEURS MALIGNES

**B-II-PRESENTATIONS CLINIQUES**

- 1-LES HEPATITES AIGUES
- 2-LES HEPATITES CHRONIQUES ET CIRRHOSES
- 3-LES PATHOLOGIES DE SURCHARGE
- 4-LES HEPATITES GRANULOMATEUSES
- 5-LES AUTRES ATTEINTES HEPATIQUES

**B-III-TRAITEMENT ET PREVENTION****C-LES PRINCIPAUX ANTI-INFECTIEUX HEPATOTOXIQUES****C-I-LES HEPATITES DUES A DIVERS DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE ET A LA TROLEANDOMYCINE**

- 1-QUELS SONT LES MACROLIDES RESPONSABLES D'UNE HEPATOTOXICITE ?
- 2-CARACTERISTIQUES DES HEPATITES DUES PRINCIPALEMENT A 3 SELS D'ERYTHROMYCINE ET A LA TROLEANDOMYCINE

**C-II-L'HEPATOTOXICITE DES ANTITUBERCULEUX**

- 1-ISONIASIDE ET RIFAMPICINE
- 2-PYRAZINAMIDE
- 3-AUTRES ANTITUBERCULEUX HEPATOTOXIQUES

**C-III-L'HEPATOTOXICITE DES AUTRES ANTI-INFECTIEUX**

- 1-LES BÊTA LACTAMINES
- 2-LES TETRACYCLINES
- 3-LES FLUOROQUINOLONES
- 4-LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS
- 5-LA NITROFURANTOÏNE
- 6-L'ACIDE FUSIDIQUE
- 7-DES ANTIFONGIQUES : LE KETACONAZOLE, LA FLUCYDOSINE, LA GRISEOFULVINE
- 8-LES AUTRES ANTIBIOTIQUES

**CHAPITRE X : LES ACCIDENTS METABOLIQUES****A-LES PERTURBATIONS HYDROELECTROLYTIQUES****A-I-LES BÊTA-LACTAMINES****A-II-LA FOSFOMYCINE****A-III-LES QUINOLONES : L'ACIDE NALIDIXIQUE****A-IV-UN ANTIFONGIQUE : L'AMPHOTERICINE B****B-LE DEFICIT EN CARNITINE**

**CHAPITRE XI : AUTRES ACCIDENTS DUS AUX  
ANTIBIOTIQUES ET AUX ANTI-  
INFECTIEUX**

**A-MANIFESTATIONS INFECTIEUSES LORS DE TRAITEMENTS ANTI-  
INFECTIEUX**

**B-SELECTIONS BACTERIENNES**

I-LA RESISTANCE BACTERIENNE

II-LES PHENOMENES DE MODIFICATIONS BACTERIENNES

**C-LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

I-NATURE ET MECANISMES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

II-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES ANTI-INFECTIEUX LES PLUS  
FREQUEMMENT RENCONTRES ET QUI SONT SOIT DECONSEILLEES SOIT  
CONTRE INDIQUEES

**PARTIE 3**  
**ILLUSTRATION : STAGE HOSPITALO UNIVERSITAIRE**  
**EFFECTUE AU CHRU DE LIMOGES (1990-1991)**  
**EXEMPLES DE DOSSIERS CLINIQUES OBSERVES DANS LE SERVICE**  
**DE PEDIATRIE I ET DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE II**  
**DU CHRU DE LIMOGES**

**INTRODUCTION**

**CHAPITRE I : DEFINITIONS - PHARMACOVIGILANCE**

**A-EPIDEMIOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE**

**A-I-LES ENQUETES CAS-TEMOIN**

**A-II-LES COHORTES**

**A-III-LES REGISTRES**

**A-IV-LA SURVEILLANCE INTENSIVE DES MEDICAMENTS**

**A-V-LA TECHNIQUE DE CROISEMENT DE FICHIER**

**B-DEFINITION : L'IMPUTABILITE EN PHARMACOVIGILANCE :**  
**DESCRIPTION DE LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE**

**B-I-PRINCIPES GENERAUX**

**B-II-EXCLUSION DE L'ETUDE D'IMPUTABILITE**

**B-III-CRITERES EVALUES DANS UNE METHODE D'IMPUTABILITE**

**B-IV-TABLE FINALE D'IMPUTABILITE**

**B-V-DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

## CHAPITRE II : PARTICULARITES DES ACCIDENTS DES MEDICAMENTS CHEZ L'ENFANT

I-PARTICULARITES PEDIATRIQUES DES METHODES D'IMPUTABILITE

II-PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES EN PEDIATRIE

III-ASPECTS PARTICULIERS DES ACCIDENTS THERAPEUTIQUES EN  
PEDIATRIE

IV-ACCIDENTS DES ANTIINFECTIEUX CHEZ LE NOUVEAU NE ET  
L'ENFANT

## CHAPITRE III : DOSSIERS CLINIQUES

I-OBSERVATIONS RELATIVES AUX INCIDENTS ET ACCIDENTS  
IMMUNO-ALLERGIQUES ET CUTANES

II-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES

III-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

IV-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS RENAUX

V-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS PULMONAIRES

VI-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS CARDIAQUES

VII-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES

VIII-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS DIGESTIFS

IX-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS HEPATIQUES

X-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS METABOLIQUES

CONCLUSION GENERALE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	Anticorps	EI	Effet indésirable
AC	Acide	EIM	Effet indésirable médicamenteux
ADCC	Antibody dependant cell- mediated cytotoxiciti	F	Féminin
ADN	Acide désoxyribonucléique	FDA	The Food and Drug Administration
ADP	Adénosine diphosphate	Fl	Flacon
Ag	Antigène	GABA	Acide $\gamma$ aminobutyrique
AINS	Antiinflammatoire non stéroïdien	GB	Globule blanc
AM	Aplasia médullaire	Gel	Gélule
AMM	Autorisation de mise sur le marché	GR	Globule rouge
Amp	Ampoule	Gram +	à Gram positif
ALAT	Alanine amino transférase	Gram -	à Gram négatif
ou TGP	ou transaminase glutamo	G6PD	Glucose 6 phosphate déshydrogénase
ou SGPT	pyruvique	(H)	Médicaments réservés aux hôpitaux
AMP	Adénosine monophosphate	Hb	Hémoglobine
ARN	Acide ribonucléique	Hg	Mercure
ASAT	Aspartate amino transférase	HTA	Hypertension artérielle
ou TGO	ou transaminase glutamo	IDR	Intra dermo réaction
ou SGOT	oxaloacétique	Ig	Immunoglobuline
ATB	Antibiotique	IM	Intéraction médicamenteuse
ATP	Adénosine triphosphate	Injection	Injection
C <sub>3</sub>	Troisième fraction du complément	IM	intramusculaire
C <sub>4</sub>	Quatrième fraction du complément	INH	Isoniazide
CD	Classe de différenciation	IR	Intra rachidienne
CMI	Concentration minimale inhibitrice	IV	Intra veineuse
Coll	Collègue	$\lambda$	Lymphocytes
Cp	Comprimé	LCR	Liquide céphalo rachidien
CS	Céphalosporine	Lid	Lidocaïne
CSI	Céphalosporine de première génération	M	Masculin
ou CS <sub>1</sub>		MFO	Mixed function oxydase
CSII	Céphalosporine de deuxième génération	MIF	Macrophage inhibiting factor
ou CS <sub>2</sub>		MNI	Mononucléose infectieuse
CSIII	Céphalosporine de troisième génération	$\mu$ g	Micro gramme
ou CS <sub>3</sub>		NAG	N-acetyl-B-d-glucosamide
DDB	Dilatation des bronches	NB	Nota Béne
DICV	Déficit immunitaire de type humoral commun variable	NFS	Numération formule sanguine
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines	OCT	Ornithine carbamyl transférase
ECFA	Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis	OMS	Organisation mondiale de la santé
		PAF	Platelet activating factor
		PBP	Penicillins binding proteins

pg	Picogramme	TDBM	Test de dégranulation des basophiles
PEA	Potentiel évoqué auditif		
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandine E <sub>2</sub>	TIML	Test d'inhibition de la migration leucocytaire
PN	Polynucléaire neutrophile	TML	Test de migration des leucocytes
PPL	Penicilloyl polylysine	TTL	Test de transformation lymphoblastique
RAST	Radio allergique sorbent test	U	Unité
SNC	Système nerveux central	UI	Unité internationale
SRS-A	Slow reactive substance of anaphylaxis	UV	Ultra Violet
TAL	Test d'agregation leucocytaire	VIH ( HIV)	Virus d'immuno-déficience humain
TAO	Troléandomycine	VS	Vitesse de sédimentation
TDBH	Test de dégranulation des basophiles humains		



## INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le médicament sous sa forme actuelle, a donné à la médecine la capacité d'intervenir qui lui a si longtemps fait défaut. Médecine et médicaments forment un couple à ce point indissociable qu'il est difficile d'imaginer l'une sans l'autre.

Le développement des antibiotiques (ATB) est en plein essor. Les antibiotiques ont transformé de façon radicale l'aspect de la pathologie infectieuse et ont permis de guérir des maladies toujours mortelles avant leur découverte. Les succès de cette thérapeutique ont entraîné de ce fait, au cours des dernières décennies leur utilisation en quantité massive.

L'union médecine-médicament doit conduire au meilleur et peut conduire au pire.

Le meilleur se mesure au nombre et à l'ampleur des succès thérapeutiques, remportés à force de découvertes et de progrès, et l'emporte largement sur le pire.

Néanmoins le pire existe et se reflète dans les incidents et accidents dus aux médicaments parmi lesquels ceux dus aux antibiotiques .

En effet, les médicaments mis à la disposition du praticien s'avèrent de plus en plus actifs et efficaces, mais ce meilleur impact thérapeutique comporte des risques accrus : Toxicité aggravée, effets secondaires gênants. Cette agressivité thérapeutique peut devenir dramatique lors de l'association médicamenteuse dont les effets néfastes se révèlent ou s'exaltent mutuellement. De nombreux incidents ou accidents peuvent résulter d'une interaction médicamenteuse, et si certaines interactions médicamenteuses sont classiques et bien connues il faut reconnaître que les combinaisons thérapeutiques sont infinies, aidées en cela par les pathologies associées. D'une façon générale, les interactions médicamenteuses alimentent une grande part des activités de pharmacovigilance. Toute association doit être considérée avec une bonne dose de circonspection : les interactions médicamenteuses sont un domaine riche, mouvant et explosif.

D'autre part, les leçons du passé ont déclenché une prise de conscience salutaire qui a débouché sur une maîtrise scientifique croissante du risque thérapeutique au travers d'une évaluation plus rigoureuse et plus satisfaisante des moyens mis à la disposition du médecin pour soigner et prévenir la maladie. Ces raffinements méthodologiques ont trouvé leur aboutissement dans des disciplines nouvelles : pharmacologie, toxicologie, pharmacovigilance par exemple.

Les précautions extrêmes prises au stade de l'expérimentation animale et des essais cliniques devraient aboutir à l'éradication du risque thérapeutique et ne laisser subsister que le bénéfice. Mais les données recueillies au stade préliminaire du développement d'un médicament ne peuvent être qu'un pâle reflet des conditions réelles de son utilisation ultérieure sur une large échelle.

L'épreuve du temps non plus n'est pas suffisante pour garantir l'inocuité de la thérapeutique, des accidents ayant été identifiés et formellement imputés à des anti-infectieux qu'après de nombreuses années d'utilisation.

Tous ces points soulignent l'importance de la pharmacovigilance et mettent bien en exergue le fait que la maîtrise du risque thérapeutique s'apparente à un processus continu, qui part de la conception du médicament pour aboutir à sa prescription et même au delà.

La connaissance sur les effets indésirables ne peut progresser que si les prescripteurs acceptent de partager les informations issues de leurs observations ; inversement faire progresser les connaissances n'a d'intérêt que si le plus rapidement possible, elles reviennent synthétisées au prescripteur.

La rigueur qui s'impose à tous les stades de ce processus doit se retrouver lors de l'étape de l'usage du médicament, lequel ne peut se concevoir que dans le cadre d'une prescription juste et adaptée.

Dans quelques cas en effet, l'accident peut être du à une erreur de prescription due à un manque de maîtrise par anticipation puis par ajustement individuel des effets du médicament.

Chez les sujets à haut risque thérapeutique, c'est à dire les plus sensibles à une agression pharmacologique en raison de la maladie à traiter ou d'une pathologie associée, le bénéfice d'un traitement doit être évalué avec un vigilance et une rigueur particulière.

La recherche d'une contre indication propre à certaines thérapeutiques dans telle ou telle situation pathologique ou physiologique doit être un réflexe conditionné.

La posologie uniforme n'a plus de raison d'être en matière de prescription. Le poids, l'âge, le sexe du sujet sont des paramètres simples qui méritent d'être utilisés pour ajuster la posologie de principes actifs particulièrement actifs.

Cependant, même quand le médicament est utilisé dans les conditions optimales, au terme d'une démarche clinique rigoureuse la probabilité d'un accident thérapeutique ne peut être considérée comme nulle.

C'est là qu'intervient la personnalité du principe actif, au travers de ses propriétés pharmacodynamiques et de ses paramètres pharmacocinétiques qui caractérisent les multiples interactions entre une xénobiotique et un organisme vivant. La frontière entre effet désirable et indésirable apparaît aussi fragile et étroitement dépendante de l'environnement biologique qui va subir l'agression pharmacologique : ceci traduit la susceptibilité individuelle au médicament, au travers d'effets indésirables en grande partie mais pas toujours prévisibles. Ceux-ci sont réellement imputables au principe actif et ne font qu'exprimer une activité pharmacodynamique principale ou des propriétés pharmacologiques accessoires.

Les méthodes de conceptions et d'évaluation du médicament qui ont vu le jour au cours de ces vingt dernières années autorisent une approche de plus en plus précise du mécanisme d'action, des propriétés pharmacodynamiques et thérapeutiques mais aussi de la toxicité des principes actifs.

On ne peut toutefois pas reculer indéfiniment la part d'inconnu concernant chaque médicament.

Il faudra donc que soit défini, en fonction des situations ce qu'est un risque acceptable.

Le maniement des médicaments anti-infectieux est obéré par un risque thérapeutique inhérent à toute substance active, mais qui impose une attention et une surveillance rigoureuse.

Qu'en est-il chez l'enfant ?

La prescription d'un médicament en pédiatrie et donc d'un antibiotique qui sont des produits très prescrits à cette période de la vie, peut poser d'autres problèmes. En effet les relations entre l'enfant et le médicament sont spécifiques : les voies métaboliques et les systèmes récepteurs au niveau des organes cibles souvent miniatures ainsi que la variabilité des paramètres pharmacocinétiques peuvent modifier fortement l'action médicamenteuse et rendre difficile l'usage du médicament. Inversement le médicament peut interférer avec cette maturation laissant quelques fois des traces indélébiles.

Le fait que l'enfant ne doit pas être considéré comme un adulte en "miniature" est bien reconnu aujourd'hui.

Cette nouvelle approche a pu être réalisée grâce, en particulier aux progrès de la pharmacocinétique qui a permis notamment d'optimiser l'utilisation des anti-infectieux. La prescription doit résulter d'une démarche objective fondée sur une analyse précise de la situation clinique que l'on veut traiter et sur une connaissance complète des principales caractéristiques dont on dispose.

Cependant, il existe certainement une sous notification des effets indésirables en pédiatrie. La méconnaissance des effets toxiques est favorisée par l'absence d'étude systématique de la tolérance lors du dépôt du dossier d'AMM et par la possibilité d'effet à long terme.

Pour les antibiotiques et les antibactériens les plus récents il faut attendre une large utilisation pour reconnaître des accidents rares chez l'adulte d'abord, puis chez l'enfant. Ceux-ci ne peuvent être répertoriés que grâce à une bonne information des centres de pharmacovigilance. Dans d'autres cas, les effets secondaires sont spécifiques à l'enfant et nécessitent que soient poursuivis chez l'enfant les essais en phase IV des nouvelles molécules.

Pour les antibiotiques utilisés depuis longtemps les accidents et effets indésirables majeurs commencent maintenant à être connus.

Mais ce n'est certainement que l'individualisation de la période néonatale et de la période de l'enfance dans les études prospectives de pharmacovigilance qui permettra d'apprécier la fréquence réelle des accidents et de ne pas se limiter au recueil des accidents de surdosage.

Nous envisagerons dans un premier temps une présentation synthétique des différentes familles d'antibiotiques et d'antibactériens qui nous montrera toute la richesse de la thérapeutique anti-infectieuse.

Puis après un bref rappel des mécanismes de survenu des effets indésirables médicamenteux nous traiterons successivement des incidents et accidents des anti-infectieux , appareil par appareil en commençant par un chapitre particulier sur les accidents immuno-allergiques et cutanés tout en signalant à chaque fois qu'elles ont été observées les particularités qui peuvent apparaître chez l'enfant.

Enfin, dans une troisième partie nous illustrerons ce travail par un recueil des observations cliniques d'accidents thérapeutiques dus aux anti-infectieux chez l'enfant signalées au centre de pharmacovigilance du CHRU de Limoges entre 1982 et 1990 par les services de pédiatrie I et II du CHRU de Limoges ; ceci après avoir décrit brièvement la méthode française d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance et ses particularités pédiatriques, ainsi qu'après avoir rappelé synthétiquement les principaux incidents et accidents dus aux anti-infectieux que nous avons signalés chez l'enfant.

**PARTIE 1**

**RAPPEL : PRESENTATION DES  
PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES  
ET D'ANTIBACTERIENS**

**PARTIE 1**  
**RAPPEL : PRESENTATION DES**  
**PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES**  
**ET D'ANTIBACTERIENS**

## **A-GENERALITES**

### **A-I-DEFINITION**

La définition la plus générale serait " les ATB sont les médicaments des maladies infectieuses microbiennes donc les agents antimicrobiens".

Mais pour certains auteurs les ATB comprennent aussi certains antitumoraux (qui sont d'origine biologique comparable) alors que pour d'autres auteurs les ATB ne se résument qu'aux agents antimicrobiens d'origine biologique.

Cette notion qui pouvait se concevoir au début de la vie des ATB est dépassée maintenant avec l'avènement des produits synthétiques ou semi-synthétiques agissant de la même façon que leurs cousins d'origine biologique.

### **A-II-PROPRIETES DES ANTIBIOTIQUES**

On considère que l'agent antimicrobien doit présenter les propriétés suivantes :

- il doit avoir une activité antimicrobienne et si possible une bactéricidie,
- une toxicité vis à vis de l'homme aussi faible que possible c'est à dire une toxicité sélective sur les cellules bactériennes.
- il doit être actif en milieu organique
- il ne doit pas prêter à l'acquisition de résistances
- il doit pouvoir être absorbé et diffusé dans l'organisme.

Les antibiotiques sont caractérisés par leur mode d'action : ils agissent au sein de certaines structures ou réactions du métabolisme des micro-organismes à un niveau précis : c'est le site d'action (différent des antiseptiques qui agissent probablement sur les différents structures cellulaires par un effet physiologique brutal).

Les mécanismes peuvent être l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, l'altération de la membrane cytoplasmique entraînant des troubles de la perméabilité, la perturbation de la synthèse protéique.

## B-CLASSIFICATION

### **B-I-LES BÊTA-LACTAMINES**

#### 1- GENERALITES

Cette famille d'antibiotiques est sans doute la plus nombreuse et représente le groupe d'antibiotiques de loin le plus utilisé.

Tous les représentants de cette famille ont en commun un cycle Bêta-lactame dans leur structure chimique et suivant le substituant de l'Atome d'azote du cycle Bêta-Lactame on distingue 4 sous familles dont les deux premières sont les pénicillines et les cephalosporines qui sont les plus connues.

Quand le substituant est un cycle pentagonal saturé soufrés nous avons les Penams dont font partie les pénicillines.

Quand le substituant est un cycle Hexagonal insaturé nous avons les penems (avec les carbaptenemes si le cycle est carboné au lieu d'être soufré) et si l'atome d'azote du cycle Bêta-lactame n'est pas substitué nous avons les monobactams.

#### 2-MECANISMES D'ACTION

Ces antibiotiques agissent par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne et non par destruction de la paroi formée.

Les Bêta-lactamines se fixent électivement sur certaines protéines enzymatiques présentes au niveau de la membrane bactérienne (les penicillines binding proteins) et impliquées dans la synthèse de la mureine constituant chimique assurant la rigidité de la paroi. Cultivées en présence de Bêta-lactamines les cellules prennent des formes bizarres avec hernie de cytoplasme en certaines régions, ce qui aboutit à des formes sphériques volumineuses qui rapidement se lysent dans les milieux habituels.

On peut voir aussi se former de long filaments selon le type de PBP atteinte.

Leur mécanisme d'action explique que les Bêta-lactamines ne soient actives que sur les cellules en état de croissance : des bactéries qui ne se multiplient pas et donc ne synthétisent pas de paroi leurs sont indifférentes.

Par exemple, si les bactéries ont été mises en "repos" par un traitement antibiotique bactériostatique il est inefficace d'adjoindre une Bêta-lactamine qui elle est bactéricide.



### 3-LES PENICILLINES :

Toutes les pénicillines sont des dérivés de Ac amino-6 pénicillanique :

A= Noyau thiozolidine

Bb= Noyau Bêta-Lactame

Elles ont en commun un noyau : L'acide 6 amino pénicillanique formé par l'accolement des cycles Bêta-lactames et thiazolidine.

Elles diffèrent entre elles par les radicaux R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>.

La première utilisée fut la pénicilline G, mais de spectre antibactérien limité, détruite par le suc gastrique donc inactive par voie buccale et facilement détruite par les pénicillinases ou des amidases bactériennes. On a donc cherché à obtenir des composés voisins de la pénicilline G mais plus performants. Il y a 5 groupes de pénicillines.

Leur spectre d'action est à prédominance sur les bactéries à gram + ; beaucoup d'entre elles sont détruites par les pénicillinases bactériennes agissant sur le cycle Bêta-Lactam et menant à l'acide pénicillanoïque inactif.

#### a- Groupe de la pénicilline G La Penicilline G ou benzylpenicilline et ses esters

--> La Penicilline G = benzylpenicilline : Liste I

<u>DCI</u>	<u>Spécialité</u>	<u>Dosage en UI</u>
Benzylpénicillinate de sodium	<u>Pénicilline G*</u>	Fl. 1 MUI
	<u>Spénicilline G*</u>	Fl. 0,5 MUI - 1 MUI - 5 MUI
Benzylpénicillinate de Potassium	<u>Pénicilline G potassique*</u>	Fl 1 MUI

--> Esters de Penicilline G : Liste I

Pénicilline G retard et semi retard :

Benzathine pénicilline retard	<u>Extencilline*</u>	Fl. 2,4 MUI - 1,2 MUI - 0,6 MUI
-------------------------------	----------------------	---------------------------------

Benéthamine pénicilline  
+Benzylpénicilline sodique semi retard      Biclinocilline\*      Fl. 1 MUI

Procaine pénicilline  
+Benzylpénicilline sodique semi retard      Bipenicilline\*      Fl. 1 MUI

--> Penicillines orales proches de la penicilline G: Liste I  
Penicilline V

Phenoxy méthylpénicilline      Oracilline\*      Cp sec 1MUI - Sac 0,5 MUI -  
Suspension buv. 1 MUI/dose  
0,5 MUI/dose  
0,25 MUI/dose

Oспен\*      1 Cp sec 1 MUI

**b- Groupe des pénicilline M**

Isoxazolyl penicillines : Liste I

Il s'agit à l'origine du groupe de la Meticilline mais aujourd'hui on utilise surtout les dérivés suivants :

Formes orales :

Oxacilline	<u>Bristopen*</u>	Gel 500 mg - Cp sec 250 mg - Sirop
Cloxacilline	<u>Cloxyphen*</u>	Gel 500 mg - Gel 250 mg - Sirop
	<u>Orbenine*</u>	Gel 500 mg
Dixloxacilline	<u>Diclocil*</u>	Gel 500 mg

Formes injectables :

Oxacilline	<u>Bristopen inj*</u>	Fl. 1000 mg - 500 mg
Cloxacilline	<u>Orbenine inj*</u>	Fl. 1000 mg IM - 500 mg IV

Propriétés :

Pénicillines résistantes aux pénicillinases des staphylocoques utilisables en ville en première intention dans les infections staphylococciques mais dont l'intérêt a diminué en milieu hospitalier depuis les années 70 en raison de l'émergence de souches résistantes qui représentent actuellement environ 20 % des isolats hospitaliers.

c- Pénicillines à large spectre : Pénicilline du groupe A Liste I

--> Ampiciline

Formes injectables :

Péniciline injectable*	Fl. 1000 mg
Totapen injectable*	Fl. 2000 mg (hôpitaux) - 1000 mg - 500 mg - 250 mg

Formes orales :

<u>Negmapen*</u>	Gel 500 mg - Sirop 500 mg/dose
<u>Penicline*</u>	Gel 500 mg
<u>Rosampline*</u>	Gel 500 mg - Gel 250 mg
<u>Totapen*</u>	Gel 500 mg - Cp 250 mg - Sirop 500 mg/dose - Sirop 250 mg/dose - Sirop 125 mg/dose
<u>Ukapen*</u>	Gel 500 mg
<u>Prototapen*</u> + Probénécide-----	Sachet 3500 mg 1000 mg

Structure chimique : C'est l'aminobenzylpénicilline.

--> Dérivés et analogues de Ampicilline

Aminopenicilline : Amoxicilline

Formes orales :

<u>AGRAM*</u>	Gel 500 mg - Cp 500 mg - Sirop 500 mg/dose - Sirop 250 mg/dose - Sirop 125 mg/dose
<u>Amodex*</u>	Gel 250 ou 500 mg Sirop 500 mg/dose - Sirop 250 mg/dose
<u>Amophar*</u>	Gel 250 ou 500 mg - Sirop à 250 ou mg/dose
<u>Bristamox*</u>	Gel 250 ou 500 mg -
<u>Gramidil*</u>	Sirop 125 ou 250 mg/dose
<u>Bactox*</u>	Sirop 125 mg/dose
<u>Clamoxyl*</u>	Cp 1000 mg - Gel 250 ou 500 mg Sachet 125 ou 250 mg Sirop 500 ou 250 ou 125 mg/dose

<u>Zamocilline*</u>	Gel 500 mg - Sirop 250 mg/dose
<u>Flemoxine*</u>	Cp à 500 mg

Formes injectables :

<u>Clamoxyl IM</u>	Fl. 1000 mg
<u>Agram IM</u>	Fl. 500 mg
<u>Amodex IM</u>	Fl. 500 mg
<u>Clamoxyl IV</u> (Réservé aux hôpitaux).	Fl. 2000 ou 1000 ou 500 mg

## --&gt; Aminopenicillines

Bacampicilline	Bacampicine*	Cp sec 400 mg
	Penglobe*	Cp sec 400 mg
	Penglobe 600*	Cp 600 mg
Pivampicilline	Proampi*	Cp 350 mg

Propriétés (pour toutes les pénicillines du groupe A).

- Penicilline du groupe A ou aminopénicillines ayant par rapport à la pénicilline G un spectre d'action élargi aux entérocoques et à certains bacilles gram- diffusant bien dans la plupart des tissus et liquides biologiques (20 à 30 % dans le liquide céphalo rachidien). Elimination sous forme active par les urines (75 % en 6 heures) et par la bile 5 à 10 %. Passage à travers la barrière placentaire et dans le lait maternel.

- Les différentes aminopénicillines se distinguent essentiellement par leur resorption digestive qui est environ deux fois plus importante pour l'amoxicilline, la bacampicilline et la pivampicilline (50 % des doses administrée) que pour l'ampicilline et les autre aminopénicilline (4 % des doses administrée).

--> Amoxicilline + Ac clavulanique

Aminopenicilline ou Co-amoxiclav                      Liste I

Formes orales :

<u>Augmentin*</u>	Cp 500 mg - Sachet 500 ou 250 ou 125 mg Sirop 500 mg/dose - Sirop 250 ou 125 mg/dose
-------------------	--

Ciblor\* Cp ou sachet à 500 mg  
Suspension buvable 250 mg/dose

Formes injectables :

Augmentin\* Fl. 2000 ou 1000 ou 500 mg

Propriétés :

Association d'amoxicilline et d'Acide clavulanique inhibiteur des pénicillinases qui permet de restituer l'activité bactéricide de l'amoxicilline sur des souches bactériennes résistantes par production de pénicillinases (Haemophilus influenzae, branhamella cantarrhalis Catantaralis ; Escherichia coli ; Proteus mirabilis ; Klebsiella ; Staphylocoques (hormis les souches méti-R) ; gonocoques ; Bacteroïdes fragilis).

NB : Il existe deux nouvelles formes adaptées au nourrisson :

Ciblor\* Nourrisson Suspension buvable à 100 mg/ml  
Augmentin\* Nourrisson + acide clavulanique 12,5 mg.

La dose par prise est indiquée selon le poids de l'enfant sur la pipette graduée en kilogrammes : le poids indiqué sur la pipette correspond donc à la dose pour une prise. Trois prises par jour sont indispensables.

d- Groupe 4 : les Carboxypénicillines Liste I (Réservée aux hôpitaux)

--> Ticarcilline

Ticarcilline Ticarpen\* Fl 5000 ou 2000 ou 1000 mg  
(5,2 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

Propriétés :

Spectre d'action plus étendu que les aminopénicillines notamment sur les gram négatif productrices de céphalosporinases de bas niveau (Pseudomonas aéruginosa, Acinéto bacter, Serratia, Enterobacter, proteus indologènes, bacteroïdes fragilis) : la ticarcilline est plus utilisée car aussi plus active que la carbenicilline à doses moindres.

--> Ticarcilline + Ac clavulanique Liste I (Réservée aux hôpitaux)

Claventin\* Fl 5000 ou 3000 ou 1500 mg  
(5,2 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

Propriétés :

Association de Ticarcilline à l'acide clavulanique inhibiteur de Pénicillinases qui permet de restituer l'activité bactéricide des carboxypénicillines sur certaines souches bactériennes résistantes par production de pénicillinases.

e- Ureïdopénicillines ou Acylureïdopénicillines

Liste I (Réservée aux hôpitaux)

Mezlocilline      Baypen\*      Fl 5000 ou 2000 ou 1000 ou 500 mg  
(1,8 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

Pipéracilline      Pipérilline\*      Fl 4000 ou 2000 ou 1000 mg  
(1,8 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

Propriétés :

Pénicillines proches des carboxypénicillines mais ayant une activité meilleure et plus étendue sur les bacilles à gram négatif notamment sur *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella* et sur les entérocoques (germes qui sont peu sensibles aux carboxypénicillines).

4-LES CEPHALOSPORINES (CS)

Les céphalosporines utilisées en thérapeutique sont des dérivés semi-synthétiques de la Céphalosporine C, antibiotique naturel produit de fermentation d'un champignon : *Cephalosporium acremonium*.

Elles possèdent les mêmes avantages que les pénicillines de groupe M et que les pénicillines à large spectre.

Elles sont résistantes à la pénicillinase et actives sur certains bacilles à gram négatif.

Structure chimique à

A : Noyau dihydrothiazine

B : Noyau Bêta-Lactam

Les céphalosporines ont un noyau commun : L'Acide amino-7 cephalosporanique formé d'un cycle Bêta-lactame associé à un cycle d'hydrothiazine.

Les céphalosporines sont divisées en trois générations, cette division repose essentiellement sur des spectres d'activité différents.

a- Céphalosporines de première génération Liste IFormes orales

Cefaclor	<u>Alfatil*</u>	Gel 250 mg - Sachet 250 ou 125 mg Sirop 250 ou 125 mg/dose
Cefatrizine	<u>Cefaperos*</u>	Gel 500 mg - Sirop 250 ou 125 mg/dose
Cefadroxil	<u>Oracefal*</u>	Gel 500 mg - Sirop 500, 250 ou 125 mg/dose
Cefalexine	<u>Ceporexine*</u>	Cp sec 1000 ou 500 mg Sachet 250 ou 125 mg Sirop 250 mg/dose
	<u>Keforal*</u>	Cp sec 1000 ou 500 mg - Sachet 250 Sirop 500, 250 ou 125 mg/dose
Cefradine	<u>Velosef*</u>	Gel 500 mg.

Formes injectables

Cefapirine	<u>Cajalojet*</u>	Fl. 1000 ou 500 mg.IM (Lidocaïne) Fl. 1000 mg IV
Cefalotine	<u>Cefalotine*</u>	Fl. 500 mg
Cefazoline	<u>Cefacidal*</u> <u>Cefazoline*</u> <u>Kefzol*</u>	Fl. 1000 ou 500 mg IM (Lidocaïne) Fl. 2000, 1000 ou 500 mg IV (Hôpitaux) Fl. 1000 ou 500 mg
Cefaloridine	<u>Ceporine*</u>	Fl. 1000, 500 ou 250 mg.

Propriétés

Bêta-Lactamines ayant une meilleure activité sur certaines souches d'entérobactéries (Klebsiella, Escherischia coli, Proteus mirabilis) sur les staphylocoques non méti R (surtout pour les formes parentérales) et sur haémophilus influenzae .

b- Céphalosporines de deuxième génération Liste I

Cefuroxine axetil	<u>Cepazine*</u> <u>Zinnat*</u>	Cp 250 ou 125 mg
----------------------	------------------------------------	------------------

Cefuroxime	<u>Curoxime*</u>	Fl. 1500, 500 ou 250 mg (perf IV) Réservé aux hôpitaux
Cefamandol	<u>Kefandole*</u>	Fl. 750 mg Liste I - Réservé aux hôpitaux
Cafotiam	<u>Pansporine*</u>	Fl. 1000 mg IV , 500 mg IV ou IM ou 1000 mg IM (avec Lidocaïne) Liste I - Réservé aux hôpitaux.

**Propriétés**

CS de deuxième génération ayant par rapport aux CS de 1ere génération une activité meilleure sur certaines entéro bactéries mais dont l'intérêt a diminué dans le traitement des infections sévères en milieu hospitalier depuis l'apparition de CS de troisième génération qui ont une activité supérieure, des CMI plus basses et une meilleure diffusion.

Le Cefuroxime axetil prodrogue utilisable par voie orale est toute fois intéressant pour le traitement en ville des infections ORL et bronchopulmonaires(action sur Haémophilus influenzaé).

**Céphalosporines de deuxième génération de la classe des Céphamycines Liste I**  
(Réservé aux hôpitaux)

Cefoxitine	<u>Mefoxin*</u>	Fl 2000 ou 1000 mg IV 100 mg IM (+lidocaïne)
(2,2 mmol de Na <sup>+</sup> pour 1 gramme).		
Cefotetam	<u>Apacef*</u>	Fl. 1000 mg IV - 1000 mg IM (+ lidocaïne)
(3,5 mmol de Na <sup>+</sup> pour 1 gramme).		

**Propriétés**

CS de deuxième génération présentant une grande stabilité à l'hydrolyse par les Bêta-Lactamases et une bonne activité sur les anaerobies et les entérobactéries.

c- **Céphalosporines de troisième génération Liste I (Réservé aux hôpitaux)**

Céfotaxime	<u>Claforan*</u>	Fl 1000 ou 500 mg IV ou IM 1000 mg IM (+lidocaïne)
(2,09 mmol de Na <sup>+</sup> pour 1 gramme).		



Propriétés

Haute résistance au Bêta-Lactamases , spectre d'action élargi, activité supérieure aux autres CS avec des CMI plus basses et une diffusion meilleure.

La Cefotaxime est la CS3 la plus active sur les entérobactéries.

--> Ceftriaxone            Rocephine\*          Fl 2000 (H)  
   1000 ou 500 mg  
   250 mg (H)  
   1000 ou 500 mg IM (Lidocaïne)

Propriétés

CS3 disponible en ville ayant le même spectre d'action que la cefotaxime vu précédemment caractérisée par sa demi-vie longue autorisant une seule injection quotidienne et son élimination urinaire et biliaire qui permet de l'utiliser dans les infections biliaires et la Typhoïde.

--> Cefixime                    Oroken\*          cp 200 mg - Sachet 100 ou 40 mg

Propriétés

CS3 utilisable par voie orale plus active que les CS1 et CS2 sur *Haemophilus influenzae*, sur *Branhamella catarrhalis*, sur *Neisseria gonorrhoea* mais sans action sur les staphylocoques et les anaérobies et moins active sur les bacilles gram négatifs que les CS3 utilisables par voie parentérale.

--> Cefpodoxime proxétyl      (CS3) Liste I  
   cp 100 mg  
   Cefodox\*  
   Orelox\*

Propriétés

Céphalosporine de troisième génération utilisable par voie orale, assez comparable au Cefixime :

Activité sur *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* et *Neisseria gonorrhoea* supérieure à celle des CSI et des CSII mais pas d'action sur les staphylocoques et anaérobies.

Action sur les bacilles gram négatif plus faible que celle des céphalosporines de troisième génération utilisable par voie parentérale.

--> Ceftazidime                    Liste I              (Réservé aux hôpitaux)  
   Fl. 1000, 500 ou 250 mg  
   (2,3 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

Propriétés

CS3 qui est l'une des plus efficace sur *Pseudomonas* avec également une excellente activité sur les entérobactéries et sur de nombreuses souches d'*Acinetobacter* (seuls CS active sur ce germe).

- > Céfopérazone                      Liste I                      (Réservé aux hôpitaux)  
       Cefobis\*                              Fl. 1000 mg  
       (1,5 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

### Propriétés

CS3 ayant une bonne activité sur les Pseudomonas mais une activité inférieure à celle du Cefoxatime sur les entérobactéries et les Cocci, caractérisée par sa très forte élimination biliaire.

- > Ceftizoxime                      CS3 Liste I                      (Réservé aux hôpitaux)  
       Cefizox\*                              Fl. 1000 ou 500 mg  
     Fl. 1000 mg IM (+ Lidocaïne)  
       (2,6 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

### Propriétés

CS3 ayant une activité antibactérienne légèrement inférieure à celle du Cefotaxime Claforan\*.

- > Cefsulodine                      CS3 Liste I                      (Réservé aux hôpitaux)  
       Pyocefal\*                              Fl. 1000 ou 500 mg  
     Fl. 1000 mg IM (+ Lidocaïne)  
       (1,8 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme).

### Propriétés

Céphalosporine à spectre étroit ou céphalosporine antipyocyanique réservée aux infections à Pseudomonas aeruginosa.

- > Latamoxef                      CS3 Liste I                      (Réservé aux hôpitaux)  
       Moxalactam\*                              Fl. 1000 mg

### Propriétés

CS3 de la classe des oxacéphems ayant une activité comparable à celle du cefotaxime sur les bacilles gram négatif, une activité importante sur les bactéroïdes fragilis mais peu ou pas d'activité dans les Cocci à gram positif.

La fréquence des accidents hémorragiques parfois mortels survenus avec ce produit a réduit son utilisation.

## 5-LES CARBAPENEMES

Thiénamycines      Liste I  
 (Réservé aux hôpitaux)

- > Imipènème                      Tienam\*                      Fl. 500 mg + cilastatine sodique 500 mg  
     Fl. 250 mg + cilastatine sodique 250 mg

### Propriétés

Pénicilline très résistante aux Bêta-lactamases ayant le spectre d'activité le plus étendu de toutes les Bêta-lactamines : L'imipènème est actif en particulier sur de nombreuses souches hospitalières de bacilles à gram négatif déjà devenues résistantes aux CS3 et à l'aztréonam.

6-LES MONOBACTAMS

Liste I

(Réservé aux hôpitaux)

--> Aztréonam Azactam\*  
Ne contient pas de sodium

Fl. 1000 mg

Propriétés

Bêta-lactamines monocyclique de la famille des Monobactams caractérisée par sa grande stabilité aux Bêta-lactamases et par son spectre d'action limité aux enterobactéries et aux Cocci gram négatif aérobies (germes sur lesquels son activité est comparable à celles des CS de troisième génération).

**B-II-LES AMINOSIDES OU AMINOGLUCOSIDES**1-GENERALITES

Le premier ATB de ce groupe qui ait été isolé est la streptomycine dont la découverte fut, au contraire de la pénicilline, le résultat d'une recherche délibérée. En effet à partir de 1939 WAKSMANN et coll. examinèrent systématiquement un grand nombre de micro-organismes du sol et la recherche d'un producteur d'ATB utilisable.

En 1954, après avoir examinés plus de 10 000 espèces, ils isolèrent la streptomycine d'une souche de *Streptomyces griseus*.

Les ATB de cette famille sont des hétérosides dont l'aglycone est toujours, sauf pour la Streptomycine, la desoxy-2 Streptamine liée à des oses le plus souvent aminés.

Leur spectre d'action est large.

**---> Mécanisme d'action :**

Ils se fixent sur les Ribosomes des bactéries engendrant une erreur de lecture du code génétique au niveau de la fraction 30 S du ribosome et un trouble de la reconnaissance du codon par l'anticodon.

Ceci conduit à l'incorporation dans la chaîne peptidique en formation d'acides aminés impropres, ce qui rend la protéine non fonctionnelle, le métabolisme de la bactérie est déréglé et celle-ci meurt.

Les aminosides sont donc des ATB Bactéricides.

**---> On distingue deux grands groupes d'aminosides :**

- Ceux administrés par voie générale c'est à dire le plus souvent en intramusculaire car ils ne sont pas absorbés par voie orale mais comme par ailleurs ils ne sont pas détruits dans la lumière intestinale ils peuvent constituer un traitement d'infections digestives et il existe donc des formes orales.

- Le deuxième groupe d'aminosides est constitué de produits qui en raison de leur toxicité par voie générale ne sont utilisés que par voie locale (Néomycine, Framycétine). On les trouve dans les collyres, gouttes auriculaire, gouttes nasales, collutoires, pommades, pansements imprégnés...

## 2-FORMES INJECTABLES

--> Gentamycine	<u>Gentalline*</u>	amp 10 mg
	<u>Gentogram*</u>	amp 40 mg
	<u>Gentamycine*</u>	amp 80 mg
	<u>Gentalline 160*</u>	amp 160 mg
	<u>Gentogram 160*</u>	amp 160 mg
Amikacine	<u>Amiklin*</u> (Hôpitaux)	Fl. 250 ou 500 mg
	<u>Amiklin pédiatrique*</u> (H)	Fl. 50 mg = 1 ml
Nétilmicine	<u>Netromicine*</u>	amp 25, 50, 100 ou 150 mg
Dibekacine	<u>Dibékacyl*</u>	amp 75 mg
	<u>Icacine*</u>	amp 25 ou 10 mg
Tobramycine	<u>Nebcine*</u>	Fl. 75 mg
Sisomicine	<u>Sisolline*</u>	amp 20, 50, 75 ou 100 mg
Kanamycine	<u>Kamycine*</u>	Fl. 4 ml
Réservé à l'exportation.		

### Propriétés :

ATB bactéricides agissant par fixation sur le ribosome 30 S pratiquement pas résorbés per os, diffusant bien dans l'organisme mais pas dans le liquide céphalo rachidien et la prostate et très peu dans la bile.

Éliminés par les urines sous forme active (50 à 90 % en 24 heures).

L'amikacine peut être active sur certains germes résistants aux autres aminosides.

La Nétilmicine est le produit le moins ototoxique et le moins néphrotique.

### --> Streptomycine

Streptomycine Diamant\* Fl. 1000 mg

### Propriétés :

ATB bactéricide de la famille des aminosides d'usage restreint en raison de sa toxicité cochléo-vestibulaire utilisée surtout comme antituberculeux, actif uniquement sur les germes extracellulaires : Mycobacterium tuberculosis - Yersinia pestis - Francisella tularensis - Brucella - Haemophilus influenzae - Escherichia coli - Klebsiella - Shigella.

Résistances :

- Cocci gram +
- Germes anaérobies strictes
- Pseudomonas
- Rickettsiae
- Mycoplasme
- Clamydia.

### 3-AMINOSIDES PAR VOIE ORALES : ATB INTESTINAL

--> Neomycine Néomycine\* cp 250 mg

**Propriétés :**

ATB de la famille des aminosides peu résorbé per os (< 2 %) ayant une action bactéricide intra luminale sur les Staphylocoques, Escherichia coli, Proteus, Salmonella, Shigella, Klebsiella.

--> Paromomycine

<u>Humatin*</u>	Gel 250 mg
<u>Humagel* enfant</u>	Sachet 250 mg
<u>Humagel* nourrisson</u>	Granulés 45 à 50 mg par càc.

**Propriétés :**

ATB de la famille des aminosides pratiquement pas résorbé par voie orale ayant une action antibactérienne sur les Staphylocoques, Escherichia coli, Proteus, Salmonella, Shigella, et une action antiparasitaire sur Giardia intestinalis et Entamoeba histolytica.

### 4-AMINOSIDES ADMINISTRES ESSENTIELLEMENT PAR VOIE LOCALE EN RAISON DE LEUR TOXICITE PAR VOIE GENERALE

--> Framycétine Antibiotique par voie nasale

Soframycine simple\*  
 Isofra\*  
 Rhinotrophyl\*  
 Sous forme de framycétine sulfate.

**Propriétés :**

ATB en solution per nasale ne contenant pas de vasoconstricteur.  
 Traitement limité à 10 jours (enfant : 1 pulvérisation dans chaque narine 3 fois par jour).

--> Framycétine sulfate

<u>Soframycine 10*</u>	10 mg	(usage local)
<u>Soframycine 100*</u>	100 mg	(Fl. usage local)

**Propriétés :**

Infections ORL cutanées, ostéoarticulaires, stomatologique, urologique, méningites purulentes, suppurations bronchopulmonaires, en chirurgie et traumatologie (Traitement limité à 10 jours).

-> Néomycine utilisée par voie locale

--> Pommade antibiotique :

<u>Néomycine pommade*</u>	Tube de 15 g à 0,35 %
<u>Bacitracine Néomycine*</u>	Tube de 15 g

--> Poudre antibiotique :

<u>Néomycine poudre*</u>	150 mg + solvant 10 ml	Néomycine
<u>Pulvo 47 Néomycine*</u>	Aérosol poudreux à 4 %	Catalase + Néomycine

-> Néomycine sous forme de collyres

<u>Néomycine collyre*</u>	Néomycine + Polymixine B
<u>Cébémixine collyre*</u>	

**Remarque :**

Il existe d'autres aminosides utilisés essentiellement par voie intra musculaire qui sont utilisés aussi sous forme de collyres :

<u>Gentamycine</u>	Gentalline Collyre*
	Gentoptine*
	Martigenta*
<u>Tobramycine</u>	Tobrex collyre*

**Propriétés :**

Antibiotiques administrés en collyres exerçant essentiellement une action antibactérienne de surface, leur résorption intraoculaire par la cornée étant très faible.

### B-III-LES MACROLIDES ET ANTIBIOTIQUES APPARENTES

Il est courant de rapprocher les macrolides, les lincosamides et les synergistines car ces trois groupes d'antibiotique quoique de structure chimique différentes présentent de nombreux points communs dans leurs propriétés, leurs modalités d'action et leur spectre antibactérien.

#### 1-LES MACROLIDES

Les ATB de cette famille sont produits par divers Streptomyces. Ce sont des hétérosides dont l'aglycone est un gros noyau lactonique porteurs d'oses dont l'un est animé, le ou les autres étant neutres.

-> Propionate d'erythromycine

Liste I

<u>Ery 500*</u>	Cp sec 500 mg
-----------------	---------------

Propiocrine 500\* Cp sec 500 mg  
Propiocrine 250\* Cp sec 250 mg délitables

-> Ethylsuccinate d'erythromycine Liste I

Abboticine 200\* Cp sec 200 mg à croquer  
Abboticine sirop \* 200 mg/dose (12 doses)  
Erythrocline 1000\* Sachet 1000 mg  
Erythrogram 1000\* Sachet 1000 mg  
Erycocci 1000\* Sachet 1000 mg  
Erythrocline 500\* Sachet 500 mg  
Erythrogram 500\* Sachet 500 mg  
Erycocci 500\* Sachet 500 mg  
Erythrocline sirop\* 500 ou 250 mg/dose  
Ery 125\* Sachet 125 mg  
Ery 250\* Sachet 250 mg  
Erycocci 250\* Sachet 250 mg  
Biolid\* Sachet 500 mg - Flacon 125 g/dose

-> Lactobionate d'erythromycine Liste I

Erythromycine IV Flacon 1000 mg (Hôpitaux)

-> Spiramycine Liste I

Rovamycine 1,5 M.U.I.\* Cp sec 1,5 M.U.I.  
Rovamycine 3 M.U.I.\* Cp sec 3 M.U.I.  
Rovamycine Sirop à 0,375 M.U.I. par càc  
Rovamycine I V Fl. 1,5 M.U.I. (Hôpitaux)

-> Midécamycine Liste I

Midécamycine\* Cp 400 mg  
 Gel 200 mg

-> Josamycine

Josacine\* Sac 1000 - 500 - 250 mg  
 Cp 500 mg  
 Sirop 12 doses à 500 - 250 - 125 mg/dose

-> Roxithromycine

Rulid\* Cp enrobés 150 mg  
Claramid\* Cp enrobés 150 mg

-> Troleandomycine (retiré du marché courant 1992).

TAO 500\* Cp sec 500 mg  
TAO 250\* Cp sec 250 mg  
 suspension 250 mg/dose

TAO 125\* Sirop 125 mg/dose  
(retiré du marché courant 1992).

**Propriétés (pour tous les macrolides) :**

- Antibiotiques bactériostatiques agissant au niveau des sous unités ribosomales 50 S, relativement bien tolérés et efficaces dans de nombreuses infections courantes.

- La résorption digestive est irrégulière, les macrolides sont incomplètement absorbés par les tractus digestif, étant en partie dégradés par l'acidité gastrique.

Toutefois l'utilisation de sels plus résistants permet l'administration orale.

**2-LES SYNERGISTINES OU STREPTOGRAMINES**

**-> Pristinamycine**

Pyostacine\* Cp sec 500 mg

**-> Viginiamycine**

Staphylomycine\* Cp sec 250 mg  
Staphylomycine poudre\* Sachet 100 mg

**Propriétés :**

- Antibiotiques de la famille des streptogramines composés de deux facteurs synergiques A et B agissant par fixation sur la sous unité ribosomale 50 S, bactériostatiques puis bactéricides, ayant l'intérêt d'avoir une excellente activité sur les staphylocoques et les streptocoques mais l'inconvénient de ne pas être disponibles sous formes injectables.

**3-LES LINCOSANIDES Liste I**

**-> Clindamycine**

Dalacine 150 mg\* Gel 150 mg  
Dalacine 75 mg\* Gel 75 mg  
Dalacine injectable Amp de 4 ml à 600 mg (Réservé aux hôpitaux)

**-> Lincomycine**

Lincomycine\* Gel 500 mg  
Lincomycine inj\* Amp de 2 ml à 600 mg



**Propriétés :**

- Antibiotiques bactéricides agissant par fixation au niveau de la sous unité ribosomale 50S, dont l'intérêt est limité par le risque de survenue de colite pseudo membraneuse.

- La clindamycine est plus active que la lincomycine notamment sur bactéroïdes fragilis.

**B-IV-LES CYCLINES (Tétracyclines)**

Toutes les molécules ont en commun un noyau formé de 4 cycles hexagonaux accolés d'où le nom de Tétracycline ; le squelette chimique est dit de type naphtacène.

Ce sont des naphtacènes carboxamides.

Il s'agit de bases, de sels ou d'esters.

Elles diffèrent entre elles par la nature des radicaux fixés sur ces noyaux.

**Mécanismes d'action :**

Les tétracyclines inhibent les synthèses protéïques par inhibition de la fixation du complexe aminoacide-t ARN sur le complexe Ribosome-messenger-

Ces antibiotiques sont bactériostatiques.

--> **Tétracyclines Formes orales** Liste I

**--> Tétracyclines de première génération**

Tétracycline base	<u>Abiosan*</u>	Cp 250 mg
	<u>Tétracycline*</u>	
	<u>Tetramig*</u>	
	<u>Hexacycline*</u>	
Metacycline	<u>Physiomycline*</u>	Gel 300 mg
	<u>Lysocline*</u>	
Lymécycline	<u>Tetralysal *</u>	Gel 150 mg

**--> Tétracyclines de deuxième génération**

Doxycycline	<u>Vibramycine*</u>	Cp 100 mg
Doxycycline	<u>Vibramycine*</u>	Susp buv à 50 mg/mesure
	<u>Monocline*</u>	Cp 100 mg
	<u>Doxycycline*</u>	Gel 100 mg
		Sachet 100 mg
	<u>Doxygram*</u>	Gel 100 mg
	<u>Doxy 100*</u>	Gel 100 mg

	<u>Granudoxy*</u>	Gel 100 mg
	<u>Spanor*</u>	Gel 100 mg
	<u>Tolexine*</u>	Gel 100 mg
Minocycline	<u>Mynocine*</u>	Gel 100 mg
	<u>Mestacine*</u>	Cp sec 100 mg

--> **Tétracyclines**      **Formes injectables**      **Liste I**

Doxycycline hydrate	<u>Vibraveineuse*</u>	Amp 100 mg Réservée aux hôpitaux
Oxytetracycline	<u>Terramycine*</u> <u>Soluretard*</u>	Amp 250 mg (+ Lidocaïne)
Rolitetracycline	<u>Transcycline*IV</u>	Fl. 275 mg

D'autre part, il existe de nombreuses spécialités contenant des Tétracyclines associées à d'autres produits. Spécialités contenant des tétracyclines :

ABIOSAN\* - AMPHOCYCLINE\* - APHLOMYCINE\* - Doxy 100\* - DOXYGRAM\* - DOXYLETS\* - FLOROCYCLINE\* - GRANUDOXY\* - HEXACYCLINE\* - LYSOCLINE\* - MESTACINE\* - MONOCLINE\* - MYNOCINE\* - PHYSIOMYCINE\* - SPANOR\* - TERRAMYCINE\* - TETRACYCLINE\* - TETRALYSAL\* - TETRAMIG\* - TETRANASE\* - TOLEXINE\* - TRANSCYCLINE\* - VIBRAMYCINE\* - VIBRAVEINEUSE\*.

**Propriétés :**

Antibiotiques bactériostatiques ayant une diffusion intracellulaire et extracellulaire sauf dans le système nerveux central, le liquide céphalo rachidien et les articulations.

Les produits les plus récents (ex : doxycycline, minocycline et demethylchlortetracycline) ont une meilleure absorption digestive bien qu'encore incomplète et une élimination ralentie ce qui permet une diminution de la posologie et un espacement des prises (1 à 2 / jour).

La voie la plus usuelle d'administration est orale mais n'est jamais complète.

Il faut souligner que les Tétracyclines ont une importante concentration intracellulaire ce qui permet leur utilisation préférentielle dans certaines maladies à parasitisme intracellulaire (brucellose). Mais dans ce cas d'utilisation, il faut faire attention aux phénomènes toxiques dus à une lyse bactérienne trop brutale.

## B-V-LE CHLORAMPHENICOL ET DERIVES (Phénicolés)

--> Isolé des produits de fermentation de streptomycines venezuelae par Ehrlich et coll. en 1947 le chloramphenicol est le premier ATB d'origine biologique dont la synthèse chimique ait été réalisée.

Il est d'ailleurs actuellement produit industriellement par synthèse chimique.

Le thiamphenicol est lui d'origine purement synthétique, il a des propriétés pharmacocinétiques et une tolérance différentes.

### --> Structure chimique :

Elle comporte deux atomes de carbone asymétriques et donc on a 4 possibilités (4 stéréo-isomères)

Seul l'isomère D (--) thréo qui correspond à l'ATB naturel possède une activité antibactérienne.

### --> Mécanisme d'action :

Le chloramphénicol se fixe sur la fraction 50S des ribosomes bactériens.

Il inhibe la liaison peptidique lors des synthèses protéiques.

Le chloramphénicol et le thiamphénicol sont bactériostatiques.

### --> Thiamphénicol

Liste I

<u>Thiophenicol*</u>	Cp 250 mg
<u>Thiophenicol inj*</u>	Fl. 750 mg
<u>Fluimucil antibiotic 750*</u>	

### --> Chloramphénicol

Liste I

<u>Tifomycine*</u>	Cp 250 mg
--------------------	-----------

### *Propriétés :*

ATB agissant au niveau de la sous unité ribosomale 50 S, à spectre d'action large mais d'indications limitées (allergie prouvée, ou résistance aux autres produits disponibles). Le thiamphénicol devant remplacer le Chloramphénicol.

## B-VI-POLYPEPTIDES CYCLIQUES OU POLYMYXINES

--> De nombreuses substances antibiotiques de structure polypeptidique douées d'un puissant effet bactéricide ont été isolées mais leur toxicité notamment rénale, interdit l'usage clinique de la plupart d'entre elles. Les quelques antibiotiques de ce groupe utilisés en thérapeutique sont produits par des bactéries du genres bacillus.

Le premier découvert est la tyrothricine (1939) qui est en fait un mélange de deux antibiotiques : la gramicidine et la tyrocidine.

Depuis ont été isolés la bacitracine (1945) et les polymyxines (1947).

Parmi les cinq polymyxines existantes (A, B, C, D, E), seules les polymyxines B et E (colistine) sont utilisées en thérapeutique car les autres sont trop toxiques.

--> Structure chimique :

Les polymyxines sont des polypeptides basiques contenant toutes de la L Threonine et de l'Acide L diamino-butérique.

--> Mécanisme d'action :

Les polymyxines dérivés cationiques se comporteraient comme des détergents cationiques : elles se fixent sur la membrane cytoplasmique des bactéries provoquant des troubles de la perméabilité.

Les polymyxines se combinent aux phospholipides de la membrane conduisant ainsi à une altération fonctionnelle de la membrane.

Elles perturbent en particulier les phénomènes d'osmose : l'équilibre osmotique de la cellule est rompu, les constituants intracellulaires sont libérés ce qui conduit à la mort de la bactérie.

Les polymyxines sont bactéricides.

### 1-POLYMYXINES FORMES INJECTABLES Liste I

Colistine injectable      Colimycine inj\*      Fl. 1 000 000 ou 500 000 U

#### *Propriétés :*

ATB bactéricides agissant au niveau de la membrane cytoplasmique mais uniquement sur certains bacilles gram négatif, ayant des propriétés curarisantes.

### 2-POLYMYXINES FORMES ORALES Liste I

ATB intestinaux

Colimycine orale

Cp sec 1,5 M.U.I.

Sirop 250 000 U.I./mesure

#### *Propriétés :*

Antibiotiques de la famille des polymyxines peu résorbé per os (0,5 %) ayant une action bactéricide intraluminaire sur E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Pseudomonas aëruginea.

**Remarques :**

Autres polypeptides cycliques : Bacitracine et tyrothricine.

Ce sont des polypeptides cycliques actifs seulement sur les bactéries gram positif. Trop toxiques pour être administrés par voie générale, ils ne sont utilisés que pour les traitements locaux sous forme de pommades, collyres, pastilles pour la gorge ...etc.

Ils entrent dans de nombreuses spécialités.

**B-VII-LES QUINOLONES**

--> Cette famille d'antibiotiques a été utilisée au début dans une seule indication : le traitement des infections urinaires avec les quinolones dites de première génération. Mais elle a connu d'importants développements qui ont aboutis à la synthèse de nouveaux composés : les quinolones de deuxième génération ou fluoroquinolones dont les propriétés élargissent les indications des quinolones puisque certaines sont utilisées dans les infections systémiques graves.

Les quinolones de première génération sont :

Acide nalidixique	(Negran*),
Oxolinique	(urotrate*),
Pipemidique	(Pipram*),
Piramidique	(Purim*),
Fluméquine	(Apurone*),
Cinoxacine.	

Mais nous étudions ici plutôt les fluoroquinolones qui sont beaucoup plus largement utilisées ; elles comportent toutes l'introduction d'un atome de fluor en position 6 du cycle carboxylique.

--> Mécanisme d'action :

Les antibiotiques inhibent la synthèse d'ARN messager et par voie de conséquence les synthèses protéiques. On observe de même une inhibition de synthèse de l'ADN mais ceci à des concentrations en antibiotique plus faibles que celles qui donnent une inhibition de la synthèse d'ARN.

On constate que l'effet bactéricide est paradoxalement plus élevé que celui observé à des concentrations supérieures.

Les fluoroquinolones peuvent donc être bactéricides.

L'inhibition de la synthèse d'ADN s'explique par l'action sur la sous unité A de l'ADN gyrase, enzyme qui permet le surenroulement de la chaîne d'ADN à l'intérieur de la bactérie. Si cet enroulement ne se produit pas, l'ADN prend trop de place et le germe est détruit.

1-ANTIBACTERIENS URINAIRES : QUINOLONES DE 1ère  
GENERATION

--> Formes orales :

Fluméquine	<u>Apurone*</u>	Cp 400 mg
Ac nalidixique	<u>Negram forte adulte*</u>	Cp 1000 mg
Ac pipémidique	<u>Pipram*</u>	Gel 200 mg
	<u>Pipram fort*</u>	Cp 400 mg
Ac piromidique	<u>Purim*</u>	Cp 500 mg
Ac oxolinique	<u>Urotrate*</u>	Cp 750 mg

--> Formes pédiatriques :

Negram suspension\* Fl. 75 mg/mesure

**Propriétés :**

Antibiomimétiques de la famille des quinolones de première génération agissant uniquement dans les infections urinaires après administration orale en raison de leur élimination urinaire très rapide, à spectre d'action étroit limité à certains germes à gram négatif : E. coli, Proteus mirabilis, et à un degré moindre : Klebsiella, enterobacter, Citrobacter, Proteus indologène et Staphylococcus aureus pour Acide oxolinique et pipemidique.

2-QUINOLONE DE 2è GENERATION : FLUOROQUINOLONES

**a-Pefloxacin** Liste I

-->	<u>Peflacine* (H)</u>	Cp 400 mg (réservée aux hôpitaux)
-->	<u>Peflacine inj (H)*</u>	Amp 400 mg (réservée aux hôpitaux)
-->	<u>Peflacine 400 mg*</u>	Cp 400 mg (disponible en ville)
-->	<u>Peflacine monodosée*</u>	Cp 400 mg (disponible en ville)

**b-Ciprofloxacin** Liste I

-->	<u>Ciflox (H)*</u>	Cp 750, 500 ou 250 mg (réservé aux hôpitaux)
-->	<u>Ciflox injectable (H)*</u>	Fl. 100 ml = 200 mg
-->	<u>Ciflox 500 mg*</u>	Cp 500 mg

**c-Ofloxacin** Liste I

-->	<u>Oflocet (H)*</u>	Cp 200 mg (réservé aux hôpitaux)
-->	<u>Oflocet injectable (H)*</u>	Fl. 40 ml = 200 mg
-->	<u>Oflocet mg*</u>	Cp 200 mg

## d-Norfloxacin Liste I

--> Noroxine 400\* Cp 400 mg*Propriétés (pour toutes les quinolones de deuxième génération) :*

Antibiomimétique bactéricide de la famille des fluoroquinolones, inhibiteur de l'ADN gyrase bactérienne, ayant une action systémique et un spectre d'action large : son activité in vitro est environ 100 fois supérieure à celle des quinolones de première génération.

La Norfloxacin se distingue des autres fluoroquinolones par sa biodisponibilité faible qui en fait un produit destiné avant tout au traitement des infections génito urinaires et intestinales.

**B-VIII-LES SULFAMIDES****1-SULFAMIDES + TRIMETHOPRINE Liste I****--> Formes orales pour adultes**

Cotrimoxazole	<u>Bactrim*</u>	Cp sec
	<u>Eusaprim*</u>	Sulfaméthoxazole 400 mg
	<u>Bactekod*</u>	Triméthoprim 80 mg
	<u>Bactrim fort*</u>	Cp sec
	<u>Eusaprim fort*</u>	Sulfaméthoxazole 800 mg
	<u>Bactekod fort*</u>	Triméthoprim 160 mg
	<u>Supristol*</u>	Sulfaméthoxazole 400 mg + Triméthoprim 80 mg
	<u>Antrima*</u>	Sulfadiazine 400 mg + Triméthoprim 80 mg

**--> Formes orales pédiatriques**

<u>Bactrim enfant*</u>	Cp Sulfaméthoxazole 100 mg + Triméthoprim 20 mg
<u>Bactrim suspension*</u>	Sulfaméthoxazole 200 mg + Triméthoprim 40 mg
<u>Bactekod*</u>	
<u>Supristol suspension*</u>	Sulfaméthoxazole 100 mg + Triméthoprim 20 mg
<u>Antrima suspension*</u>	Sulfadiazine 100 mg + Triméthoprim 20 mg

**--> Formes injectables**

<u>Bactrim Forte IM*</u>	Amp Sulfaméthoxazole 800mg
<u>Eusaprim Fort IM*</u>	+ Triméthoprim 160 mg

Bactrim perfusion \*      Amp Sulfaméthoxazole 400mg  
Eusaprim perfusion \*    + Triméthopriime 80 mg  
 Réservés aux hôpitaux.

**Propriétés :**

Association ayant une activité 20 à 100 fois plus puissante que le sulfamide employé en monothérapie et un spectre d'action plus large que celui de leurs composants, agissant au niveau de la synthèse des purines (inhibition de la dihydrofolate réductase par le triméthopriime, inhibition de la dihydrofolate synthétase par le sulfamide).

La combinaison des deux produits confère à l'association un pouvoir bactéricide.

**2-SULFAMIDES**

--> Sulfamides classiques :

Sulfadiazine                    Adiazine\*                    Cp 500 mg

--> Sulfamides retard :

Sulfadoxine                    Fanasil\*                    Cp 500 mg  
    Fansidar\*                    (Parasitologie)

--> Sulfamide + erythromycine :

Pédiazole\*                    Sulfafurazole      (sirop)  
    + Erythromycine 400 mg/dose

**Propriétés :**

Agents antibactériens bactériostatiques bien résorbés par voie digestive, diffusant très bien dans tous les tissus y compris le liquide céphalo rachidien, inactivés par acétylation hépatique (6 à 60 % selon les molécules) ; éliminés essentiellement par voie urinaire (concentration dans les urines aboutissant à un effet bactéricide) et par voie biliaire.

Association synergique avec les diaminopyrimidines (Thriméthropine et Pyriméthamine).

**B-IX-LES ANTIBIOTIQUES STEROÏDIQUES :**

**FUSANIDES : ACIDE FUSIDIQUE**

Liste I

--> Il s'agit du seul ATB antibactérien de nature stéroïdique utilisé en thérapeutique.

--> Le mécanisme d'action est une inhibition de la synthèse protéique probablement lors de l'un des stades terminaux de la synthèse peptidique au niveau du ribosome, peut être de façon comparable aux macrolides, par inhibition de la translocation.



## --&gt; Formes orales

<u>Fucidine*</u>	Cp 250 mg,
(Fucidine enfant)	susp buv 250 mg/5ml
(Fucidine nourrisson)	susp buv 100 mg/2ml

## --&gt; Formes injectables

<u>Fucidine injectable*</u> (H)	Fl. 500 mg (poudre)
Réservé aux hôpitaux	+ 10 ml solvant

*Propriétés :*

Antibiotique stéroïdique du groupe des Fusidanines, bactériostatique, empêchant la traduction de l'ARN messager, encore très actif sur les staphylocoques (résistance inférieure à 1 % des souches) mais la résistance chromosomique acquise est rapide ce qui incite à l'utiliser en association dans les infections sévères.

**B-X-LES RIFAMYCINES****Liste I**

Cette famille se résume à 2 produits utilisés en thérapeutique : la Rifamycine SV et la Rifampicine qui elle serait plutôt classée parmi les antituberculeux, antilépreux et qui est considérée comme un antituberculeux majeur donc qui sera traitée dans les antituberculeux.

## --&gt; Rifamycine SV

<u>Rifocine intraveineuse*</u>	1 amp 10 ml = 500 mg
<u>Rifocine intramusculaire*</u>	1 amp 3 ml = 250 mg (+Lidocaïne)
<u>Rifocine 5% usage local</u>	
<u>uniquement*</u>	1 amp 10 ml = 500 mg 1 amp 2 ml = 100 mg
<u>Otofa*</u> gouttes auriculaire	Fl. 10 ml

*Propriétés :*

Antibiotique bactéricide actif sur les germes intracellulaires agissant sur la transcription de l'ADN bactérien.

**B-XI-LES ANTIBIOTIQUES PHOSPHORIQUES :****FOSFOMYCINE INJECTABLE Liste I (réservée aux hôpitaux)**

--> Le fosfomycine est un ATB naturel produit par streptomyces fradiae.

--> La structure chimique est très simple et sans aucune parenté avec les autres agents anti-microbiens.

Il s'agit de l'Acide L-cis-1-2-époxy-propyl-phosphorique

--> Le mécanisme d'action : La fosfomycine inhibe la pyruvyl transférase enzyme responsable de la première étape de la synthèse du peptidoglycane, principal constituant de la paroi bactérienne.

--> Fosfomycine sodique (14,4 mmol de Na<sup>+</sup> pour 1 gramme)

Fosfocine\* Fl. 4000 ou 1000 mg

**Propriétés :**

ATB phosphorique bactéricide inhibant les premiers stades de la synthèse de la paroi bactérienne ayant un spectre d'action intéressant mais dont l'intérêt est limité par ses modalités d'administration (perfusion veineuse de 4 h), sa médiocre tolérance veineuse et sa forte teneur en sodium.

**B-XII-LES ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUE : VANCOMYCINE**  
(Réservée aux hôpitaux) Liste I

--> Formes injectables

Vancocine\* Fl. 500 ou 1000 mg  
Vancomycine\* Fl. 250 ou 125 mg

--> Formes orale

Vancocine 500 mg/6 ml\* Poudre orale  
Flacon de 10 gr. 500 mg/mesure

**Propriétés :**

Antibiotique bactéricide de structure glycopeptidique inhibant la synthèse de la paroi bactérienne ayant l'intérêt de ne pas avoir été affecté par la survenue de phénomènes de résistance des staphylocoques contrairement aux autres antistaphylococciques.

**B-XIII-LES ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUES : TEICOPLANINE**  
(Réservée aux hôpitaux) Liste I

--> Teicoplanine

TARGOCID\* Fl. 200 et 400 mg

**Propriétés :**

Antibiotique bactéricide de structure glycopeptidique ayant des propriétés antibactériennes comparables à la Vancomycine mais des propriétés pharmacocinétiques plus intéressantes (demi-vie longue autorisant une seule injection quotidienne quand l'état d'équilibre est atteint et lipophilie élevée permettant l'injection intra musculaire).

**B-XIV-LA ROSOXACINE (ATB divers)**

--&gt; Rosoxacine Liste I

ERACINE\* Gel 150 mg (en ville)  
Gel 150 mg (Hôpitaux).

**Propriétés :**

Antibiotique bactéricide de la famille des quinolones utilisé essentiellement dans le traitement minute des gonococcies (ce produit est actuellement actif sur la plupart des souches de gonocoques).

**B-XV-LA SPECTINOMYCINE (ATB divers)**

--&gt; Spectinomycine Liste I

Trobicine\* Fl. 2000 mg

**Propriétés :**

Antibiotique bactéricide apparenté aux aminosides utilisé essentiellement dans le traitement minutes des gonococcies (Le produit est actuellement actif sur la plupart des souches de gonocoques aux faibles doses utilisées avec des CMI inférieures à 8 mg/ml).

**B-XVI-LES NITRO-IMIDAZOLES (Antianaérobies) Liste I**

Les 5-Nitro imidazolés sont des dérivés synthétiques de la série des nitro imidazoles. Ces produits utilisés jusqu'ici comme antiparasitaire sont doués d'une excellente activité contre la plupart des bactéries anaérobies : bactéroïdes, clostridium et fusobacterium et sur la flore de Veillon.

--&gt; Metronidazole

Flagyl\* CP 500 ou 250 mg  
susp buv 120 ml (125 mg par càc)

<u>Flagyl* 0,5 %</u>	Fl. 100 ml = 500 mg
injectable	(Hôpitaux)
<u>Metronidazole 0,5 %</u>	Réservé aux hôpitaux

--> **Ornidazole** (Hôpitaux) Réservé aux hôpitaux

<u>Tiberall*</u>	Cp sec 500 mg
<u>Tiberall injectable*</u>	Amp 3 ml = 500 mg
<u>Ornidazole* inj</u>	Fl. 200, 100, 50 ou 25 ml

--> **Metronidazole + Spiramycine**

<u>Rodogyl*</u>	Cp 125 mg
+ <u>Spiramycine 0,75 M.U.I</u>	

**Propriétés :**

Dérivés Nitro imidazolés de synthèse ayant un mode d'action particulier (réduction intracellulaire en produits cytotoxiques) qui explique un spectre d'activité original : germes anaérobies et protozoaires qui seuls possèdent cette capacité de réduction.

## B-XVII-LES INHIBITEURS DES BÊTA-LACTAMASES

--> **Sulbactam** Liste I (Réservé aux hôpitaux)

<u>Betamaze*</u>	Fl. 1 gramme
(4,3 mmol de Na <sup>+</sup> pour 1 gramme)	

**Remarque :**

La posologie doit être fractionnée en injections toutes les 6 à 12 heures de façon concomitante avec la Bêta-Lactamine associée.

**Propriétés :**

Inhibiteur irréversible de nombreuses Bêta-lactamases (Pénicillinases plasmidiques et chromosomiques ; Bêta-lactamases dites à large spectre) sans activité antibactérienne propre, utilisé en association avec les Bêta-lactamines pour restaurer la sensibilité de souches bactériennes résistantes par production de Bêta-lactamases notamment pour les espèces bactériennes suivantes : E. coli, Proteus, Klebsiella, Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter.

--> **Sultamicilline** Liste I

<u>Unacim*</u>	Cp à 375 mg
----------------	-------------

**Propriétés :**

Nouvel antibiotique de conception originale "double Bêta-lactamine" qui résulte de l'association de deux molécules : Sulbactam (antibiotique et puissant inhibiteur des Bêta-lactamases) et ampicilline (amino-pénicilline).

Ces deux molécules sont réunies par une liaison ester. Après ingestion et absorption intestinale, la sultamicilline est hydrolysée en sulbactam et en ampicilline, qui développent alors une action antibactérienne synergique : le sulbactam inactive les Bêta-lactamases bactériennes et fragilise les bactéries ; l'ampicilline les détruit;

Le sulbactam n'affecte pas la cinétique de l'ampicilline et vis versa. Chacun des composants libérés par l'hydrolyse de la sulfamicilline montre sensiblement les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques.

**B-XVIII-LES PRINCIPAUX ANTITUBERCULEUX**

1) a- Isoniazide Liste I

--> Formes orales

Rimifon\* Cp 150 et 50 mg

--> Formes injectables

Rimifon\*injectable Amp 5 ml = 500 mg

**Propriétés :**

Antituberculeux majeur bactéricide ayant un spectre d'action limité aux mycobactéries typiques (résistances d'emblée de 4 % et résistance acquise après traitement incorrects de l'ordre de 16 à 20 %)

--> isoniazide associé à d'autres antituberculeux Liste I

Rifinah\* 30 cp contenant : INH 150 mg Rifampicine 300 mg  
Rifater\* 60 cp contenant : INH 50 mg  
 Rifampicine 300 mg Pyrazinamide 300 mg  
Dexambutol INH\* 30 cp sec contenant : INH 150 mg  
 Ethambutol 400 mg

2) Rifampicine Liste I

--> Formes orales

Rifadine\* gel 300 mg  
Rimactan\* gel 300 mg

Rifadine\* suspension      suspension buv à 100 mg/mesure  
Rimactan\* suspension      suspension buv à 100 mg/mesure

--> Formes injectables (Hôpitaux) Réservee aux hôpitaux

Rifadine\* injectable      Amp 600 mg

**Propriétés :**

Antituberculeux majeur bactéricide actif sur les bacilles intra-cellulaires et extra-cellulaires agissant sur les mycobactéries typiques et atypiques ; résistances d'emblée de 0,5 % ; résistance acquises de 5 %.

A également un effet bactéricide sur Mycobacterium leprae et sur certains autres germes multirésistants : Staphylocoques, entérocoques, bacilles gram négatif, Bactéroïdes fragilis, Flavobacterium, Richettsiae.

3) Pyrazinamide      Liste I

Pirilène\*      Cp 500 mg

**Propriétés :**

Antituberculeux bactéricide dérivé du nicotamide agissant principalement sur les bacilles intra-cellulaires (milieu acide nécessaire à son activité) ayant un spectre d'action limité à Mycobacterium tuberculosis et africanum (résistance d'emblée faible, résistances secondaires élevées si il était utilisé seul : 1/1000), les mycobactéries atypiques et souches bovines étant résistantes.

4) Ethambutol      Liste I

--> Formes orales

Dexambutol\*      Cp 500 ou 250 mg  
Myambutol\*      Cp sec 400 mg

--> Formes injectables (Hôpitaux) Réservee aux hôpitaux

Myambutol\*injectable      Amp 1200 mg

**Propriétés :**

Antituberculeux majeur moins actif que l'isoniazide ou la rifampicine ayant un effet bactériostatique sur Mycobacterium tuberculosis (résistances d'emblée inférieure à 1 % et résistances acquises d'environ 5 %) Mycobacterium bovis, Mycobacterium kansasii et Mycobacterium scrofulaceum mais inactif sur les autres mycobactéries.

3) Streptomycine      Liste I

Streptomycine\*      Fl. 1000 mg

**Propriétés :**

Antituberculeux bactéricide de la famille des aminosides d'usage restreint en raison de sa toxicité cochléo-vestibulaire utilisé surtout comme antituberculeux, actif uniquement sur les germes extracellulaires : *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella*.

**B-XIX-LES ANTIFONGIQUES**1) Antifongiques polyéniques**--> Formes orales (Liste I)**

<u>Fungizone*</u>	Amphotéricine B	Cap 250 mg susp buv 40 ml à 500 mg/càc
<u>Mycostatine*</u>	Nystatine	Cp 500 000 U Susp buv 24 ml à 100000 U/ml

Pour une efficacité maximale dans les candidoses buccales, les suspensions buvables doivent être utilisées en dehors des repas en bains de bouche de quelques minutes ou en applications locales 3 à 4 fois par jour et être ensuite avalées pour traiter un foyer de candidose intestinale associé.

**--> Formes locales**

<u>Fungizone*</u> Lotion	Amphotéricine B
<u>Mycostatine*</u>	Nystatine Cp gyn;100000 U

**Propriétés (pour les formes orales et locale) :**

Antifongiques de structure polyénique fongicide in vivo sur les *Candida albicans*, agissant en altérant la membrane fongique par fixation sur l'ergostérol.

Ces antifongiques ne sont pratiquement pas résorbés par le tube digestif donc dénués de toxicité par voie orale.

Ils n'entraînent pas de résistances même après des traitements prolongés.

**--> Formes injectables Liste I Réservées aux hôpitaux**

<u>Fungizone*</u> injectable	Amphotéricine B	Fl. 50 mg (poudre)
------------------------------	-----------------	--------------------

**Propriétés :**

Antifongiques systémique de référence, assez toxique par voie générale, agissant en altérant la membrane fongique par fixation sur l'ergostérol.

Action fongicide in vivo sur les *Candida*, *Cryptococcus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*.

2) Antifongiques imidazolésa- Miconazole Liste 1

## --&gt; Formes orales

Daktarin\* Cp 125 mg  
Daktarin\* 2 % gel buccal

## --&gt; Formes injectables (H)

Daktarin\*inj*Propriétés :*

Fongistatique in vivo sur les Candida, Cryptococcus, Aspergillus fumigatus et Aspergillus niger, Histoplasma, Blastomyces, Scedosporium aplospormium.

Sensibilité inconstante des Candida tropicalis, Torulopsis glabrata, Aspergillus flavus et nidulaus, Geotrichum candidum, Madurella.

b-Kétokonazole Liste I  
 (voir formes locales dans 6/antifongiques locaux)

Nizoral\* Kétokonazole Cp 200 mg  
 Susp buv 30 ml soit 100 mg/càc.

*Propriétés :*

Antifongique imidazolé systémique actif par voie orale, fongistatique par inhibition de la synthèse de l'ergostérol.

Spectre antifongique large.

3) Antifongiques triazolés : Fluconazole Liste I

## --&gt; Formes disponibles en ville

Triflucan\* gel 50 mg

## --&gt; Formes réservées aux hôpitaux

Triflucan 200 mg\* Fl. 100 ml = 200 mg  
 gel 200 mg  
Triflucan 100 mg\* Fl. 50 ml = 100 mg  
 gel 100 mg

*Propriétés :*

Antifongique bis-triazolé ayant des propriétés pharmacocinétiques intéressantes :

-Résorption digestive importante (90 %) non modifiée par les aliments



- Biodisponibilité élevée par voie orale
- Hydrosolubilité
- faible fixation protéique
- Demi vie prolongée (demi vie d'élimination de 30 h)
- Diffusion dans le liquide céphalo rachidien excellente (50 à 90 % des taux plasmatiques)
- Métabolisme hépatique faible
- Elimination urinaire en majeure partie sous forme active (réduite en cas d'insuffisance rénale d'où la nécessité de diminuer la posologie).

#### Antifongiques triazolés en cours de développement

##### --> Itraconazole :

Antifongique présentant par rapport au kétoconazole une activité sur aspergillus (même en cas de résistance *in vivo* aux autres produits azolés), sur cryptococcus neoformans (utilisé avec succès dans la cryptococcose méningée malgré une faible diffusion méningée à la dose de 200 à 400 mg/jour par voie orale) ; sur des mycoses exotiques peu sensibles au kétoconazole (sporotrichose, coccidioïdomycose, chromomycose) expérimentée aussi dans les leishmanioses associées à l'infection par le VIH.

##### --> Saperconazole :

Antifongique 5 fois plus actif que l'itraconazole sur Aspergillus.

#### 4) Antifongiques de la série des 5-Fluoropyrimidines :

Flucytosine ou 5-Fluorocytosine Liste I ou Liste I réservés aux hôpitaux

##### --> Formes orales :

Ancotil\* Cp séc 500 mg

##### --> Formes injectables : (réservées aux hôpitaux)

Ancotil\*inj 4 Fl. de 250 ml = 2500 mg (2 grammes de NaC/flacon)

##### --> Formes locales : (réservées aux hôpitaux)

Ancotil\* local 6 amp 5 ml = 50 mg

#### *Propriétés :*

- Antifongique de synthèse, dérivé fluoré de la cytosine.
- Toxicité inférieure à celle de l'amphotéricine B.
- Activité fongistatique *in vivo* sur les levures (Candida - Torulopsis - Cryptococcus), les agents des chromomycoses et à un degré moindre sur les Aspergillus.
- Utilisé essentiellement en association en raison des résistances primaires et acquises assez fréquentes, sauf dans les chromomycoses où il peut être utilisé seul.

5) Antifongiques spécifiques des dermatophytes :  
La Griséofulvine Liste I

--> Formes orales :

<u>Fulcine forte*</u>	Cp 500 mg
<u>Griséfuline 500*</u>	Cp 500 mg
<u>Griséfuline 250*</u>	Cp 250 mg

--> Formes locales :

Grisefuline pommade\* Tube de 20 g à 5 %

**Propriétés :**

- Antifongique ayant une affinité sélective pour les tissus kératinisés et une action fongistatique uniquement sur les dermatophytes (Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton).
- N'entraîne pas d'apparition de souche résistante.
- a également un effet inducteur enzymatique, une action anti-inflammatoire et spasmolytique sur les micro vaisseaux à forte dose (au dessus de 1500 mg par jour).

6) Antifongiques locaux imidazolés : Liste I

<u>Amycor *</u>	Bifonazole	Crème, Spray solution
<u>Myk 1%</u>	Sulconazole	Crème, Solution, Poudre
<u>Fongamil 1%</u>	Omoconazole	Crème, Spray poudre, Spray solution
<u>Daktarin 2%</u>	Miconazole	Gel, Poudre, Lotion
<u>Fazol* 2%</u>	Isoconazole	Crème, Poudre
<u>Pevaryl* 1%</u>	Econazole	Crème, Lait, Lotion NR, Spray poudre, Spray solution
<u>Trimysten* 1%</u>	Clotrinazole	Crème
<u>Trosyd* 1%</u>	Tioconazole	Crème, Emulsion
<u>Ketoderm* 2%</u>	Kétoconazole	Crème, Monodose (gel moussant) Sachets.

**Propriétés :**

Antifongiques imidazolés à large spectre, pratiquement pas résorbés par voie locale.

7) Antifongiques locaux : Pyridones :

-Ciclopyroxolamine :

<u>Mycoster* 1%</u>	Crème, Solution alcoolisée
<u>Mycoster* 8%</u>	Solution filmogène avec pinceau.

**Propriétés :**

Antifongique de la famille des pyridones, actif par inhibition du métabolisme énergétique des cellules fongiques sur les Candida et levures, dermatophytes (Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum), Pyterosporum, ayant aussi une action antibactérienne sur certaines bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

8) Antifongiques locaux : Amorolfine : Liste I

Loceryl\* Solution filmogène avec spatule.

**Propriétés :**

Antifongique dérivé de la morpholine, agissant par altération de la membrane des cellules fongiques (inhibition de la synthèse des stérols) sur les Candida, dermatophytes (Trichopyton, Epidermophyton, Microsporum), moisissures (Scopulariopsis), dermaties ou champignons noirs (Altenaria, cladosporium, hendersonula) certaines espèces étant peu sensibles (Aspergillus, Fusarium, Mucorales).

La solution filmogène sous forme de vernis unguéal pénètre et diffuse à travers la tablette de l'ongle. La résorption générale est négligeable.

9) Antifongiques locaux : Sulfure de sélénium

Selsun\* Suspension à 2,5 %

SelsunBlue\* Suspension à 1 %

**Propriétés :**

Antifongique actif sur Pityrosporum orbiculare (agent du pityriasis versicolor) et sur Pityrosporum ovale (levure dont la prolifération est impliquée dans les états pelliculaires du cuir chevelu ou pityriasis capitis), ayant des propriétés antiséborrhéïques et un effet détergent par son excipient.

8) Antifongiques locaux divers

Mycodecil\* Acide undécylénique à 10 %  
Pommade, Poudre, Solution

Sporiline\* Tolnaftate à 1 %  
Crème, Lotion

Mycodecil\* Tolnaftate à 1 %  
Crème, poudre, Lotion.

**Propriétés :**

Antifongiques fongistatiques agissant sur les dermatophytes (Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum).

Le Tolnaftate est aussi actif sur Pityrosporum orbiculare (agent du pityriasis versicolor) en traitement de 3 semaines.

**PARTIE 2**

**INCIDENTS ET ACCIDENTS  
DES ANTI INFECTIONNELS**

<p><b>PARTIE 2</b>  <b>INCIDENTS ET ACCIDENTS</b>  <b>DES ANTI INFECTIONNELS</b></p>
--

**INTRODUCTION :**

**LES DIFFERENTS TYPES D'EFFETS INDESIRABLES MEDICAMENTEUX**

Le risque thérapeutique représente une préoccupation croissante et le domaine privilégié des antibiotiques n'y échappe pas.

Cette préoccupation ne peut avoir de conséquences pratiques sans la compréhension du mécanisme de survenu des accidents.

En présence d'un accident il faut tenter d'en démontrer le mécanisme et de désigner le ou les produits responsables.

Les différents types d'effets indésirables médicamenteux :

Les effets indésirables médicamenteux c'est à dire les incidents et accidents dus aux médicaments peuvent être classés de différentes manières.

--> Certains les distinguent en toxiques ou immunoallergiques :

- Les accidents toxiques correspondent aux accidents prévisibles car ils reproduisent chez le malade les manifestations enregistrées chez l'animal lors des études toxicologiques préalables ; ils sont donc évitables si le prescripteur suit scrupuleusement les propositions posologiques du fabricant et tient compte de l'âge et des éventuelles "tares" viscérales de son malade pour ajuster cette posologie.

- Les accidents immunologiques sont imprévisibles et nécessitent en général des contacts ou administrations répétés ou prolongés. Cependant certains accidents allergiques graves sont immédiats, mais il est très probable qu'il y a eu un contact préalable passé inaperçu.

--> Certains auteurs ont complétés cette classification initiale en ajoutant un troisième type d'accidents appelé "effets indésirables" proprement dits ou effets latéraux ou effets secondaires. Ces "effets indésirables" sont mis en évidence le plus souvent après la mise sur le marché du produit. Ils sont imprévisibles même s'ils peuvent parfois être théoriquement pressentis en raison d'une structure biochimique particulière. Ils sont directs ou indirects, un exemple classique pour cette dernière stratification étant la modification de la flore intestinale du fait d'une antibiothérapie à large spectre.

--> Cependant de nombreux accidents médicamenteux ne peuvent être analysés dans cette classification car leurs mécanismes sont inconnus ou mal connus. C'est pourquoi la classification la plus logique semble être basée sur le fait que les accidents médicamenteux sont liés ou non aux propriétés pharmacologiques.

- Les incidents ou accidents liés aux propriétés pharmacologiques sont des effets en général prévisibles, indissociables de l'action thérapeutique, souvent dose dépendant. Ils traduisent les nombreux sites d'action des médicaments. Ils peuvent être liés :

- . à l'action principale du produit
- . à une action du produit qui n'est pas liée à son utilisation thérapeutique
- . ou à un surdosage relatif se traduisant par une exagération des effets attendus.

Les caractéristiques de ces incidents et accidents de même que les facteurs favorisant leur survenue sont souvent définis.

- Les incidents et accidents indépendants des propriétés pharmacologiques du médicament sont eux en général imprévisibles, indépendants des propriétés pharmacologiques et sans rapport avec la dose et la durée du traitement.

On les classe en deux groupes selon que leur mécanisme est d'origine immunoallergique ou idiosyncrasique :

. Dans les manifestations idiosyncrasiques on classe souvent des réactions de mécanisme difficile à caractériser qui ne sont pas liées aux propriétés pharmacologiques du médicament et ne semblent pas survenir par un mécanisme immuno-allergique. Elles surviennent dès la première administration et se traduisent par une réaction anormale (anomalies quantitatives) ou différentes de la réponse habituelle (anomalies qualitatives). Elles seraient dues pour une part à des anomalies génétiques.

. Les réactions immunoallergiques peuvent être induites par de nombreuses substances. La plupart des médicaments sont des haptènes c'est à dire que fixés à une molécule de masse élevée ils constituent des antigènes. Il peut en être de même de chacun de leurs métabolites. Un même médicament peut produire diverses manifestations allergiques, à condition qu'ait eu lieu un contact sensibilisant, et ce, même pour une faible dose de médicament, les manifestations n'ayant rien à voir avec les propriétés pharmacologiques du médicament.

Ce sont donc des réactions anormales résultant d'une réponse immunitaire de l'organisme qui supposent une sensibilisation. Il n'existe pas de réaction au premier contact avec l'antigène : cela est différent de "premier contact connu avec le médicament". Le premier contact peut avoir lieu incognito ou bien le déterminant antigénique peut être présent dans une molécule proche mais sur laquelle l'interrogation ne porte pas. Le premier contact ne peut pas toujours être reconnu faisant hésiter le diagnostique. La sensibilisation n'est pas immédiate. Il existe un délai dans l'établissement de l'état allergique après la prise initiale du médicament. Il peut persister longtemps, l'accident se produisant précocement lors d'une reprise du traitement. La sensibilisation se produit particulièrement bien lors d'une administration discontinue, et très bien aussi par voie percutanée.

On ne retrouve pas de relation effet-dose, l'effet pouvant être très important lors de l'administration de doses très faibles du médicament.

Il peut exister des réactions croisées, entre médicaments dont la structure dans l'espace est proche ; on dit alors qu'ils ont un déterminant antigénique en commun.

C'est souvent l'observation clinique (urticaire, éruption cutanée, choc anaphylactique...) accompagnée d'un interrogatoire rigoureux et de tests biologiques qui démontrent une sensibilisation, qui permettent de classer une pathologie dans les effets indésirables de type immunoallergique qui peuvent être d'une grande gravité.

Une meilleure prévention des effets indésirables des médicaments peut être obtenues grâce à l'amélioration des connaissances relatives aux mécanismes de survenue de ceux-ci qui bien que de mieux en mieux percés restent encore dans certains cas à l'état d'hypothèse et plus spécialement grâce à l'amélioration de la connaissance des facteurs favorisants.

Ces facteurs peuvent être liés au médicament. La structure chimique, la forme galénique, les voies d'administration, les caractéristiques pharmacocinétiques, les modalités de conservation peuvent favoriser ou entraîner des effets indésirables médicamenteux.

D'autres facteurs favorisants sont liés au malade et méritent d'être définis, car il importe d'en informer le prescripteur dans les précautions d'emploi : âge, facteurs génétiques, terrains atopiques ou antécédents allergiques, pathologies cardiaques, hépatiques, rénales, modifications quantitatives ou qualitatives des protéines plasmatiques.

Enfin, il existe des facteurs extérieurs comme les association et/ou les interactions médicamenteuses, le mode de vie, l'environnement, la consommation d'alcool et de tabac, le régime alimentaire ... qui peuvent également modifier la survenue de ces effets indésirables.

CHAPITRE I

ACCIDENTS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES



## CHAPITRE I

### ACCIDENTS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES

#### A-GENERALITES : LES ALLERGIES (70 ; 160)

##### 1-DEFINITION

Le terme d'allergie fut créé en 1906 par Von Pirquet pour désigner une autre façon de réagir d'un organisme lors de la réintroduction d'un antigène chez un individu sensibilisé auparavant à cet antigène.

Peu à peu cette dénomination a vu son champ d'application se restreindre aux réponses immunitaires anormales, exagérées, nocives et surtout spécifiques de l'agent causal.

En effet, face à un accident lié à un médicament il est nécessaire de pouvoir distinguer une manifestation allergique qui entraîne une suspension du médicament, d'autres effets toxiques ou d'intolérance de nature non immunologique.

Deux notions sont indispensables à la définition de l'allergie médicamenteuse :

- celle d'une réactivité particulière de certains sujets dits "allergiques",
- celle de la spécificité de l'agent causal : l'hypersensibilité spécifique.

##### 2-CARACTERISTIQUES DES REACTIONS ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES

###### a- Plusieurs critères caractérisent une réaction d'hypersensibilité :

- La réaction ne ressemble pas à un effet pharmacologique du médicament communément décrit.
- Il existe un intervalle libre de durée variable entre l'administration et le début de la réaction.
- La réaction peut être déclenchée par des doses faibles souvent inférieures aux doses thérapeutiques habituelles.
- Il peut y avoir eu une absence de réaction lors d'un traitement antérieur.

###### b- Fréquence :

Il est généralement admis que l'allergie médicamenteuse est fréquente et occupe une place importante parmi les effets indésirés de la thérapeutique. Actuellement la fréquence exacte des réactions allergiques à un médicament donné est une des premières questions qui se pose mais malheureusement des informations précises sont délicates à obtenir.

Certains auteurs affirment que 2 % des sujets traités par des Bêta-lactamines présentent des accidents d'hypersensibilité. D'autres auteurs ont montré que la fréquence de ces accidents peut se situer entre 1 et 10 % (160).

c- Manifestations cliniques :

- Elles ne sont pas décelées lors d'une expérimentation animale.
- Elles touchent une faible proportion de la population;
- Elles sont habituellement réduites à un nombre limité de syndrome généralement reconnus comme étant de nature allergique.
- Les anticorps réagissent spécifiquement avec le médicament ou le métabolite.
- On peut reproduire la même réaction avec un test de provocation mais c'est extrêmement dangereux.

--> Plusieurs facteurs interviennent :

- Facteurs de prédisposition :

Quelque soit le pouvoir de sensibilisation d'un médicament, une réaction immunitaire n'est décelable que dans une certaine proportion de sujets qui reçoivent le médicament et l'accident allergique ne s'observe en général que chez un nombre limité de malades. Il existe donc très probablement un certain nombre de facteurs de prédisposition mais les facteurs sont encore imprécis :

. Sexe : il n'existe certainement aucune différence liée au sexe, cependant certaines études ont montrées que l'allergie à la pénicilline est trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

. Age : bien que présentant d'authentiques manifestations d'allergie médicamenteuses, les enfant même très jeunes paraissent moins exposés que les adultes (160). Cette différence est plus liée à l'accumulation des expositions sensibilisatrices qu'à une différence intrinsèque dans les capacités de réponse. Le faible taux de sujets sensibilisés chez les enfants peut cependant correspondre surtout chez le nouveau-né à une certaine immunité.

- Facteurs génétiques:

Il est logique de penser que les malades ayant un terrain atopique sont plus exposés que les autres à développer une allergie médicamenteuse par exemple aux Bêta-lactamines. Cependant, malgré de nombreuses études aucune différence significative n'a été démontré sur des tests cutanés positifs entre des sujets présentant des réactions allergiques et des sujets normaux. Il est permis de supposer que la prédisposition aux phénomènes allergiques médicamenteux répond à un déterminisme génétique, celui-ci contrôle également les voies métaboliques des médicaments ce qui explique les variations individuelles d'intensité et de modalités des réponses immunitaires (160).

- Voies d'administration :

Elles conditionnent pour une part non négligeable le risque de sensibilisation et son type immunologique. Elles sont toutes sensibilisantes et peuvent provoquer des accidents graves, les voies intraveineuses et respiratoires étant génératrices des accidents les plus sévères.

La voie orale est en générale la moins sensibilisante toutefois un cas de choc anaphylactique a été observé par exemple lors d'un traitement oral par la pénicilline V.

- Doses du médicament :

Un sujet sensibilisé à un médicament peut présenter une réaction allergique majeure à l'occasion de l'absorption d'une dose minime de ce même médicament, c'est là une des caractéristiques essentielles de l'allergie.

En ce qui concerne par exemple les Pénicillines, il semble qu'un traitement en séries répétées, séparées par des intervalles libres soit plus sensibilisant qu'un traitement prolongé ininterrompu.

Mais au contraire, quelques fois, des doses importantes prédisposeraient certaines formes d'allergie.

Après sensibilisation l'intensité de la réaction allergique n'est pas fonction de la dose.

### 3-LE SYSTEME IMMUNITAIRE (160)

#### a- Lymphocytes et immunité (160)

Le terme immunité s'adressait initialement à la résistance des individus vis à vis des infections microbiennes. Cette définition s'est élargie aujourd'hui à l'ensemble des réaction tendant à éliminer des substances étrangères. Par extension on désigne aussi sous ce nom l'ensemble des facteurs humoraux et cellulaires spécifiques ou non de la substance introduite, qui participent à la protection de l'organisme mais qui peuvent aussi entraîner des réactions d'hypersensibilité à d'autres immunisations.

Deux types de cellules sont responsables du fonctionnement du système immunitaire. Les lymphocytes T dont la maturation dépend du Thymus et les Lymphocytes B qui se différencient dans la bourse de Fabricius chez les oiseaux et dans la moelle osseuse chez les Mammifères.

--> Les lymphocytes B : possèdent des immunoglobulines (Ig) de surface qui correspondent à des récepteurs aux antigènes. Un Lymphocyte B stimulé par un antigène donné se différencie progressivement en plasmocyte et produit une grande quantité d'anticorps qui sont excrétés de la cellule et qui se déversent dans le sang où ils se lient spécifiquement avec l'antigène ce qui active le système complémentaire et détruit la cellule étrangère.

Ce système de défense est appelé l'immunité humorale. Elle est responsable de la protection de l'organisme contre les micro-organismes.

--> Les lymphocytes T : possèdent eux aussi des récepteurs de membrane dont la nature a été décrite. Ces récepteurs déterminent des classes de différenciation (CD) et sont généralement de nature glycoprotéique. Les Lymphocytes ne produisent pas de molécules d'anticorps mais après activation ils se transforment morphologiquement en cellules qui ont l'aspect de lymphoblastes leucémiques ; grâce à cette transformation blastique les cellules participent directement à plusieurs systèmes de défense regroupés sous le nom d'immunité à médiation cellulaire qui est responsable de la protection de l'organisme contre les infections virales, fongiques, parasitaires, protozoaires.

Les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée et les rejets de tissus génétiquement différents qui apparaissent après une greffe de peau ou de rein sont des réactions à médiation cellulaire. Les lymphocytes T qui représentent au moins 80 % des lymphocytes du sang périphérique sont divisés en classes et sous classes :

Les  $\lambda$  T toxiques

Les  $\lambda$  T régulateurs (régulent les fonctions des  $\lambda$  B et des autres  $\lambda$  T).

Les  $\lambda$  T auxiliaires (stimulent la production d'anticorps par les  $\lambda$  B)

Les  $\lambda$  T suppresseurs suppriment totalement la synthèse des immunoglobulines ;  
suppriment la synthèse d'un type d'immunoglobuline : IgA ;  
suppriment la spécificité d'un anticorps (anticorps dirigé contre le virus d'Epstein Barr) ;  
suppriment les fonctions de immunité cellulaire ;  
suppriment la division des T auxiliaries et des B.

#### b- Les autres cellules du système immunitaire

##### --> Cellules Nulles :

Cellules semblables aux lymphocytes mais qui n'ont pas les marqueurs de surface des lymphocytes T et B.

- Cellules K : effecteurs d'un mécanisme cytotoxique (antibody dépendent cell-médiated cytotoxicity, ADCC).

Elles agissent sans le complément sur des cellules cibles sensibilisées par des IgG. Il y a interaction entre les récepteurs de Fc de la cellule K et les IgG fixées sur la cellule cible.

- Cellules NK : Elles ont aussi une activité tueuse mais cette activité ne nécessite pas une préparation immunologique spécifique préalable.

La présence d'IgG et de complément n'est pas nécessaire à la cytolyse directe de la cellule cible.

##### --> Phagocytes mononuclées :

Cette famille de cellules est issue des cellules souches myeloïdes de la moelle osseuse. Elle est responsable au niveau du système immunitaire de deux fonctions essentielles réalisées par deux types cellulaires distincts.

- Les macrophages à fonction de phagocytose dont le rôle principal est d'éliminer les antigènes particulaires.

- Les cellules présentant l'antigène dont le rôle est de présenter l'antigène aux lymphocytes spécifiques.

Les cellules se répartissent largement dans tout l'organisme et se différencient par leurs aspects morphologiques, leurs capacités fonctionnelles ou surtout leurs localisations. On trouve des cellules de Krupffer dans le foie, des macrophages dans les poumons, la rate, les séreuses, les ganglions, les histiocytes dans la moelle osseuse et le tissus conjonctif.

Les macrophages ont aussi un rôle dans l'ingestion et la digestion des cellules pathogènes. Ils produisent des enzymes lysosomiales, du lysosyme, des fractions du complément, de l'interferon et de l'interleukine 1.

##### --> Polynucléaires :

Ils représentent environ 60 à 70 % des leucocytes sanguins mais peuvent aussi être trouvés à l'extérieur du système vasculaire. Ils sont capables d'adhérer aux cellules endothéliales et de traverser les parois vasculaires.

Ils sont classés en neutrophiles, éosinophiles, basophiles, selon la réaction de leurs granules à différents colorants histologiques.

Les mastocytes, cellule semblable aux basophiles sont eux associés aux cellules épithéliales des muqueuses où leur prolifération semble être dépendante des cellules T.

La fonction principale des polynucléaires est la phagocytose.

L'accroissement de la susceptibilité aux infections des sujets présentant un taux abaissé de polynucléaires témoigne bien de l'importance de ceux-ci dans les défenses anti-infectieuses de l'organisme;

--> Plaquettes :

Outre leurs rôles fondamentaux dans l'hémostase, les plaquettes sont aussi impliquées dans la réponse immunitaire en particulier dans l'inflammation. Après une lésion endothéliale les plaquettes adhèrent et s'agrègent à la surface de l'endothélium libérant des substances perméabilisantes et des facteurs activateurs certains composants du complément pour attirer les leucocytes.

c- Cytotoxicité directe :

Certaines sous-populations lymphocytaires et dans certains cas les cellules myéloïdes peuvent lyser les cellules cibles auxquelles elle s'attachent. A la suite d'essais in vitro 4 types de mécanisme cytotoxiques ont pu être retenus :

(Grâce à des expériences de transfert passif il a été montré que ces mécanismes spécifiques sont activés par des petits lymphocytes alors que les anticorps circulants sont inefficaces).

--> Type 1 : cytotoxicité allogénique médiée par les lymphocytes :

La cytotoxicité de lymphocytes sensibilisés contre les allo antigènes est initialement médiée par les lymphocytes T. Ceux-ci pouvant eux mêmes lyser d'autres cellules, ni les anticorps ni les lymphocytes B, ni les macrophages ne sont nécessaires. Cette cytotoxicité n'est effectrice que si il existe une histocompatibilité entre les cellules effectrices et les cellules cibles.

--> Type 2 : cytotoxicité induite par les antigènes tumoraux et médiée par les lymphocytes T et les Macrophages :

Evans et Alexander ont montré que les lymphocytes T d'une souris immunisée par des cellules tumorales synergiques peuvent produire un facteur soluble SMAF qui est capté par les macrophages d'une souris immunisée. Ces macrophages deviennent alors animés et peuvent supprimer spécifiquement la croissance des cellules tumorales. Plus tard, cette cytotoxicité n'est plus dirigée spécifiquement vers les cellules cibles car les macrophages deviennent cytotoxiques vis à vis d'autres cellules tumorales.

--> Type 3 : cytotoxicité induite par des mitogènes :

La destruction des cellules cibles n'est pas spécifique, la cytotoxicité induite par des phytomitogènes n'est pas physiologique mais a été utilisée in vitro par l'étude des fonctions lymphocytes T.

Les facteurs mitogènes peuvent cependant amplifier in vivo des réactions cytolytiques.

--> Type 4 : cytotoxicité induite par des anticorps et médiée par les cellules K :

Des anticorps liés aux cellules cibles peuvent activer des macrophages qui deviennent alors cytotoxiques. Les anticorps peuvent également agir sur des cellules non phagocytaires telles que les cellules K.

De ces 4 types de mécanisme les types 2 et 4 sont physiologiquement plus importants que les autres, mais pour chacun de ces mécanismes un contact direct entre la membrane et la cellule effectrice et celle de la cellule cible est indispensable.

#### d- Les Lymphokines

Ce terme général définit tous les facteurs biologiquement actifs, autres que les Ac qui peuvent être détectés dans le surnageant des cultures  $\lambda$  stimulés.

Ces lymphokines sont classées selon leurs activités biologiques mais il est encore difficile de dire si ces différents produits sont tous distincts ou si certaines substances n'ont pas plusieurs activités qui les auraient fait considérer à tort comme distinctes.

La présence de macrophages est indispensable à l'induction et à l'expression des réactions immunologiques.

Ces divers médiateurs jouent un rôle fondamental dans le développement de la réaction inflammatoire d'hypersensibilité retardée. Ils augmentent la vasoperméabilité locale, attirent les cellules mononuclées et activent macrophages et monocytes. Ils ont un rôle essentiel dans les interactions cellulaires assurant la régulation des réponses immunitaires.

--> Le système humoral et le système cellulaire peuvent agir de différentes manières et ne sont pas clairement distincts l'un de l'autre car, ils interagissent à l'intérieur d'un réseau complexe de régulation.

Il est impossible de considérer les réponses à médiation cellulaires et à médiation humorales comme étant entièrement séparées.

Les cellules sont nécessaires au déclenchement des réponses Ac et il est vraisemblable qu'aucune réaction à médiation cellulaire ne se produirait en l'absence totale d'anticorps.

#### 4-LES IMMUNOGLOBULINES DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE

Ce sont des macromolécules protéiques capables de se lier spécifiquement avec l'antigène qui a suscité leur synthèse.

##### Caractéristiques des diverses classes d'immunoglobulines :

--> IgG :

Elles représentent 75 % des immunoglobulines du sérum humain normal. La grande majorité des Ac circulants appartiennent à cette classe.

Le taux sérique est d'environ 12 mg/ml.

L'activité biologique anticorps est liée à deux sites de fixation, cette divalence conférant à la molécule d'IgG ses propriétés de précipitation, d'agglutination.

Les propriétés biologiques autres que l'activité anticorps, sont portées par le fragment  $Fc$  supportant la majeure partie de l'activité antigénique (lorsque l'immunoglobuline est un hétéro-antigène) correspondant à la propriété de se fixer sur les macrophages et le pouvoir de fixation du complément.

--> IgM :

C'est la plus volumineuse des immunoglobulines.

On distingue 5 sous unités par molécule, donnant à la molécule d'IgM une structure en étoile à cinq branches.

Elles possèdent de part cette structure particulière, un remarquable pouvoir agglutinant, supérieur à celui des IgG.

On sait d'autre part que ces anticorps apparaissent les premiers dans les jours qui suivent une primo-immunisation ; ils font rapidement place aux anticorps habituels les IgG.

--> IgE :

Elles sont non détectables par immuno-electrophorèse, car elles ne sont présentes qu'à l'état de traces dans le sérum humain normal. Leur concentration sérique est en moyenne de 200 nanogr/ml chez l'adulte mais elle augmente dans certaines réactions allergiques et dans les helminthiases.

Elles se fixent sur les récepteurs membranaires des basophiles et des mastocytes.

Elles ne fixent pas le complément.

Elles jouent un rôle majeur dans l'allergie immédiate ou de type I.

L'IgE induit l'adhérence des macrophages et de l'éosinophile à la cellule cible.

## 5-L'IMMUNOGENICITE DES MEDICAMENTS

Les substances de petit poids moléculaire étrangères à l'organisme, ce qui est le cas de la grande majorité des médicaments, sont capables de stimuler une réponse immunitaire spécifique en se liant de façon covalente à une protéine dite porteuse pour former des complexes immunogéniques.

Ce sont des haptènes vis à vis desquels sera dirigée la réponse immunitaire du malade traité.

Le médicament n'est pas généralement en cause mais l'un de ses métabolites, plus réactif après biotransformation hépatique. En effet, les médicaments sont toujours des molécules peu réactives dans les milieux biologiques.

Ils peuvent néanmoins être biotransformés en produit d'oxydation d'où la difficulté de mettre en évidence *in vitro* l'antigène. Les métabolites obtenus sont capables de se combiner avec les protéines de l'organisme avec certaines parois cellulaires et d'induire ainsi la production d'anticorps.

Ainsi dans le cas de l'allergie à la péniciline on a pu montrer que cette substance subissait dans l'organisme différents processus de dégradation conduisant à l'apparition de nombreux dérivés : dérivés pénicilloyl, penamaldoyl, pénicillamine, qui ont tous la propriété de former des liaisons covalentes avec des protéines.

Cependant une réponse immunitaire spécifique vis à vis d'un médicament ou de l'un de ces métabolites n'est pas pour autant synonyme d'allergie. C'est ainsi que des malades présentant des anticorps antipénicilline ne présentent pas nécessairement une réaction allergique.

L'aptitude à la biotransformation en produits réactifs dépend plus du capital enzymatique du receveur que du produit lui même. Ceci peut expliquer certaines prédispositions génétiques à l'allergie médicamenteuse.

D'autre part, l'immunogénicité des médicaments peut tenir à la présence d'impuretés introduites lors des procédés de fabrication, ou lors de l'utilisation d'additifs.

## **B-LES HYPERSENSIBILITES**

--> Les caractéristiques des réactions d'hypersensibilité sont :

- d'être tout à fait imprévisibles,
- et indépendantes de la dose.

Elles s'opposent aux réactions de toxicité mais cette opposition est un peu excessive.

- D'une part les réactions allergiques peuvent être prévenues dans une certaine mesure par l'analyse du terrain.

- D'autre part, certaines manifestations d'hypersensibilité ne s'observent qu'au delà d'une certaine dose ; ex : hémolyse due aux pénicillines.

- De plus, ces deux phénomènes peuvent être associés dans le temps comme c'est probablement le cas pour les réactions lupiques biologiques et parfois cliniques observées sous isoniazide.

- Enfin, même en ce qui concerne les réactions toxiques il existe certaines variations individuelles.

ex : anémie hémolytique chez les sujets porteurs d'une isoenzyme anormale de la G6PD erythrocytaire par les sulfamides, l'acide nalidixique, le chloramphénicol.

--> dans les réactions d'hypersensibilité la molécule d'antibiotique ou l'un de ses métabolites peut par ses groupes réactifs libres contracter des liaisons covalentes stables avec des protéines plasmatiques ou tissulaires en particulier cutanées en fonction de la richesse de ses dernières en radicaux soufrés.

L'haptène antibiotique (auquel la protéine porteuse prête un certain encombrement stérique) risque de devenir antigénique et, donc lors de sa persistance dans l'organisme ou de sa réintroduction entraîner une réaction d'hypersensibilité.



En ce qui concerne les pénicillines, il faut souligner que les molécules antibiotiques ne sont pas spontanément hapténiques car elles ne possèdent pas de groupes réactifs libres (sauf probablement l'ampicilline). Seuls leurs métabolites issus de la transformation d'une très faible part des antibiotiques qui se forment in vivo mais aussi in vitro en possèdent.

Les haptènes préformés même présents en quantités infimes peuvent être responsables d'accidents graves immédiats dans les secondes ou les minutes qui suivent l'injection.

La classification de Coombs et Gell (55) sera un fil conducteur commode pour réaliser une description clinique de ces différents accidents immuno-allergiques et cutanés, ceci après avoir vu des généralités concernant les hypersensibilités.

### La classification de Coombs et Gell

	TYPE	CLINIQUE
Type I	Hypersensibilité immédiate, IgE, histamine	choc, œdème de Quincke, urticaire délai < 72 heures
Type II	Ac anticellules sanguines	Cytopénie : GR-GB-plaquettes
Type III	Immuno complexes	Maladie sérique
Type IV	hypersensibilité retardée	Dermatite de contact
"Inclassables"		Eruption maculopapuleuse urticaires tardives, fièvre, atteinte d'organes isolés, Lyell, Steven Johnson

### GENERALITES :

Le terme général d'hypersensibilité a été retenu pour qualifier un ensemble de phénomènes assez différents les uns des autres dont le seul caractère commun réside justement dans une sensibilité accrue à un produit immunogène.

Lorsqu'un individu a été immunologiquement sensibilisé, un nouveau contact avec l'antigène peut non seulement conduire à une seconde stimulation de la réponse immunitaire mais aussi causer des réactions dommageables pour les tissus. On parle de réaction d'hypersensibilité.

Coombs et Gell ont défini quatre types d'hypersensibilité auxquels on peut en ajouter un cinquième à savoir le type stimulant.

Avant d'étudier les antibiotiques pouvant être responsables et la clinique qu'ils entraînent pour chaque type d'hypersensibilité nous allons décrire les caractéristiques essentielles des cinq types de réactions.

## 1/ Hypersensibilité de Type I :

hypersensibilité immédiate = anaphylaxie.

--> La réponse immunologique se manifeste rapidement dans les minutes qui suivent le stress antigénique.

--> Elle relève de l'immunité humorale car elle est liée à la formation d'anticorps appelés Réagines.

Les effecteurs impliqués sont des types IgE, lors de la sensibilisation par l'allergène il existe une production d'IgE spécifiques. Il a aussi été démontré que des anticorps IgG peuvent aussi se comporter comme des réagines bien qu'on ne sache pas encore dans quelle mesure ils contribuent aux états d'allergie.

Cette hypersensibilité se déroule en deux temps.

Après un premier contact avec l'antigène et l'organisme il y a formation d'IgE qui se fixent par leur fragment Fc sur les mastocytes tissulaires et les basophiles circulants.

A l'occasion d'une réintroduction au même allergène dans l'organisme (deuxième contact) celui-ci se fixe aux IgE cytophiles (présentes à la surfaces des cellules cibles). Le pontage des molécules IgE par un antigène divalent provoque une dégranulation des cellules entraînant une libération de médiateurs chimiques dont les actions pharmacologiques aboutissent à des manifestations cliniques variées.

Lorsque la production d'IgE est suffisante pour sensibiliser une majorité de mastocytes et de basophiles, la réaction est généralisée. C'est l'anaphylaxie.

Si la réaction reste localisée à un territoire on parle d'atopie.

--> Les médiateurs libérés par les mastocytes et basophiles sont essentiellement :

- histamine,
- sérotonine,
- slow réactive substance of anapylaxis (SRS-A),
- l'éosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECFA),
- le platelet activating factor (PAF - acether),
- les leucotriènes (dérivés des anticorps arachidonique).

Ces substances sont à l'origine des manifestations de l'hypersensibilité immédiate :

- vasoperméabilité (histamine, sérotonine, PAF, acether),
- chimiotactisme des polynucléaires eosinophiles (ECFA),
- agregation des plaquettes (PAF-acether).

D'autres substances peuvent être libérées comme l'héparine responsable de troubles de la coagulation, des facteurs de type Kallicreine (BK-A), un facteur chimiotactique pour les polynucléaires neurophiles (NCF-A) des prostaglandines (rôle immuno modulateur) et des thromboxanes (augmente l'agregation plaquettaire).

--> Les manifestations de l'hypersensibilité immédiate : 2 types :

Manifestations générales :

- Réaction brutale représentée essentiellement par le choc anaphylactique : c'est le plus grave des accidents d'hypersensibilité. De délai d'apparition relativement brève, il survient en moins d'une demi heure souvent dans les minutes suivant l'injection ou l'ingestion du médicament, très rarement plus d'une heure après l'introduction de l'allergène.

- Les symptômes se caractérisent par un prurit souvent localisé aux paumes des mains avec parfois un urticaire généralisé.

Puis s'installe une détresse respiratoire aiguë manifestée par une tachycardie et un collapsus.

Un bronchospasme ou un œdème laryngé peuvent s'y associer.

Dans les cas graves apparaît un coma par anoxie et une mort rapide en l'absence de traitement.

Dans la majorité des cas cependant, le collapsus et le bronchospasme cèdent et laissent la place à des manifestations de vasodilatation dues à histamine : érythème prurigineux, urticaire généralisé, œdème de Quincke.

Des troubles digestifs et des douleurs peuvent accompagner ces manifestations.

Manifestations localisée : atteintes cutanées

- urticaire : papule œdémateuse et érythémateuse en relief sur une peau saine à contour polycyclique, très prurigineuse, d'apparition soudaine.

- Œdème de Quincke : gonflement œdémateux de la peau et du tissu cellulaire sous cutané, en aires circonscrites de 2 à 10 cm de diamètre localisé souvent au niveau de la face, le prurit est en général absent, il est remplacé par une sensation de tension ou de cuisson. L'apparition est brutale avec un risque mortel par œdème de la glotte.

- L'érythème pigmenté fixe : il est caractérisé par une même localisation lors d'épisodes cycles chez un malade, mais il est assez rare.

- L'érythème de type scarlatiforme : il s'accompagne d'une desquamation et d'un prurit apparaissant quelques heures après le début du traitement.

2/ Hypersensibilité de Type II :

--> On peut l'appeler "hypersensibilité cytotoxique anticorps dépendante" car la présence d'anticorps de type IgG ou IgM est nécessaire à son déroulement.

Lorsqu'un antigène est présent à la surface d'une cellule la combinaison avec l'anticorps déterminera la mort de cette cellule en favorisant le contact avec les phagocytes soit par la réduction de la charge de surface soit par opsonisation directement par l'intermédiaire de Fc ou par adhérence minimum grâce au C<sub>3</sub> fixé.

La mort de la cellule, peut être aussi due à l'activation de toute la séquence de complément jusqu'à C<sub>8</sub> et C<sub>9</sub> ce qui produit une lésion directe de la membrane.

Des cellules portant des IgG peuvent aussi être tuées par des cellules myéloïdes (polynucléaires-macrophages) ou par des cellules lymphoïdes K non adhérentes, par un mécanisme extracellulaire. La prise de certains médicaments peut causer une hypersensibilité de type II, les cellules cibles sont alors les erythrocytes, les leucocytes et les plaquettes.

Il y aurait 4 mécanismes par lesquels ces médicaments seraient responsables de désordres hématologiques divers ;

- Le médicament se fixe directement sur la cellule cible puis l'anticorps correspondant interagit avec l'antigène. Le complexe anticorps-médicament-cellule active le système complémentaire ce qui provoque la lyse cellulaire. L'anémie hémolytique due aux Pénicillines est un exemple de ces mécanismes.

- Le complexe anticorps-médicament-complément se forme d'abord dans le plasma puis se fixe sur la cellule entraînant sa lyse ultérieure.

- Le médicament modifie la membrane du globule rouge qui laisse alors pénétrer toutes sortes de protéines.

- Le médicament modifie l'un des déterminants membranaires de la cellule cible ; l'organisme fabrique alors des anticorps contre ce nouvel antigène.

--> Manifestations :

Le mécanisme est à l'origine de thrombopénies, d'anémies ou de leucopénies.

Les cytopénies n'intéressent en général qu'une seule lignée. Elles apparaissent après l'absorption d'un médicament à dose modérée mais de façon répétée. Le caractère particulier est, en effet, une absence de manifestation allergique chez le malade lors d'un traitement précédent.

### 3/ Hypersensibilité de Type III :

--> C'est une hypersensibilité semi-retardée, due à des immuns-complexes, qui se manifeste en général avec un maximum d'intensité 6 à 8 heures après le stress antigénique.

Ce sont les IgG circulantes qui en présence de l'antigène vont donner naissance localement ou dans le torrent circulatoire à des immunscomplexes de faible taille à l'origine d'une réaction inflammatoire aigüe ; si le complément est fixé des anaphylatoxines seront libérées par dégradation du C<sub>3</sub> et du C<sub>5</sub> ce qui provoquera la libération d'histamine et des modifications de la perméabilité vasculaire.

Les facteurs chimiotactiques également produits provoqueront un afflux de leucocytes polynucléaires qui vont phagocyter les immunscomplexes. Il en résulte alors une libération extracellulaire d'enzymes protéolytiques des granules des polynucléaires, d'enzymes formant les kinines et de protéines polycationiques qui augmentent la perméabilité vasculaire à la fois par mastocytolyse et par des mécanismes indépendants de l'histamine. Il se produit ainsi, des lésions tissulaires localement et une intensification des réponses inflammatoires.

D'autres lésions peuvent être dues à la lyse réactive : le C<sub>5</sub> 6.7. activé s'attache à la surface des cellules voisines et fixe la C<sub>8</sub> 9. Dans certaines conditions les plaquettes peuvent être agrégées ce qui a deux conséquences :

elles fournissent une nouvelle source d'amines vasoactives et peuvent aussi former des microthrombi responsables d'ischémie locale.

S'il y a un grand excès d'anticorps, les immuns-complexes sont rapidement précipités et tendent à se localiser au lieu d'introduction de l'antigène. Mais s'il y a un excès d'antigènes des complexes solubles se forment pouvant causer des réactions systémiques et se déposer au niveau de la membrane basale de l'endothélium de certains vaisseaux, de la peau, des synoviales articulaires.

Le dépôt de ces immunscomplexes dans l'endothélium vasculaire provoque une activation locale du complément et l'arrivée des neutrophiles qui vont phagocyter les complexes immuns à l'endroit où ils sont déposés et libérer leurs enzymes lysosomiales qui peuvent détruire les membranes basales des vaisseaux et des glomérules rénaux causant hémorragies et thromboses.

La période de latence correspond à la durée de la synthèse des anticorps nécessaires (anticorps précipitant de type IgG et anticorps de type IgM surtout) à la formation des immunscomplexes qui causeront l'activation du système complémentaire.

Remarque : Les IgE agiraient directement sur les basophiles et les mastocytes provoquant ainsi leur dégranulation.

--> Manifestations :

En pathologie c'est le domaine des phénomènes d'Arthus, de la maladie sérique, des maladies à précipitines, de certaines maladies auto-immunes, des glomérulo-néphrites.

4/ Hypersensibilité de Type IV :

Hypersensibilité retardée à médiation cellulaire

--> Ces réactions mettent donc en œuvre l'immunité cellulaire et par conséquent les Lymphocytes T sensibilisés ; la réponse immunologique se manifeste avec un maximum d'intensité environ 24 à 48 heures après le stress antigénique. Au contact de l'antigène présenté par un macrophage et à la faveur d'étroits phénomènes de coopération cellulaire, les lymphocytes T ( $\lambda$  T) se multiplient et se différencient en lymphocytes T effecteurs qui peuvent libérer des lymphokines qui attirent sur place puis activent divers cellules effectrices (monocytes, macrophages, polynucléaires) en lymphocytes T mémoire et lymphocytes T doués d'activités cytolytiques.

--> Ce phénomène peut se produire avec des antigènes qui sont souvent au contact de la peau ou lors d'injection dans la peau de certains antigènes qui peuvent entraîner une réaction immunitaire spécifique qui se traduit lors d'une deuxième injection du même antigène par une réaction érythémateuse inflammatoire.

--> Histologiquement les premiers signes de la réaction consistent en une infiltration périvasculaire de cellules mononuclées suivie d'une exsudation

intense de mono et polynucléaires. Ces derniers migrent rapidement hors de la lésion laissant un infiltrat où prédominent les cellules mononuclées constituées de lymphocytes et de cellules de la lignée monocyte - macrophage.

--> A la différence des précédentes formes d'hypersensibilité, l'hypersensibilité retardée ne peut être transférée d'un individu sensibilisé à un individu non sensibilisé par un anticorps sérique, les cellules lymphoïdes (surtout les petits lymphocytes ) sont nécessaires.

--> Manifestations :

Cette réaction inflammatoire d'origine essentiellement cellulaire se développe lentement (24 à 48 heures) ; c'est à ce mécanisme que l'on attribue la plupart des dermatites de contact et certains eczémas médicamenteux.

5/ Hypersensibilité de Type V :

Cette hypersensibilité qui est dite stimulante est due à la présence d'anticorps ne fixant pas le complément et dirigés contre des récepteurs membranaires spécifiques.

La fixation de ces anticorps sur la surface cellulaire entraîne des changements de configuration qui ont pour résultat une augmentation considérable de l'activité enzymatique.

6/ Les phénomènes pseudo allergiques :

En dehors des phénomènes de sensibilisation dont la physiopathologie est spécifique on peut souligner l'existence de phénomènes para allergiques non spécifiques dans le domaine de l'allergène médicamenteux.

--> Les phénomènes anaphylactoïdes :

Ils peuvent évoquer cliniquement un mécanisme allergique mais ils résultent d'une réaction immunologique.

En effet, la nature même des symptômes cliniques suggèrent que les médiateurs qui sont impliqués sont les mêmes que ceux qui modulent les réactions allergiques.

C'est vraisemblablement au niveau des récepteurs des basophiles et des mastocytes que s'initialise la libération d'histamine. Il existerait des récepteurs à IgE avec une chaîne de réactions impliquant le système IgE - récepteur à IgE et histamino libération directe.

Une autre voie possible à l'activation des mastocytes et des basophiles est une chaîne de réaction impliquant des récepteurs pour les fractions C<sub>3a</sub> et C<sub>5a</sub> du complément ayant des propriétés histamino-libératrices.

D'autres récepteurs au niveau des cellules cibles non encore caractérisés peuvent être directement activés par certaines substances. En effet, contrairement à l'anaphylaxie vraie, il n'y a pas eu de contact sensibilisant ni de synthèse d'anticorps.

--> Manifestations cliniques :

La sémiologie clinique est le reflet de la libération des médiateurs par les mastocytes et les basophiles. Elle est reproduite quels que soient les mécanismes de libération : à médiation IgE (Type I) après activation du complément (Type III) ou d'un récepteur entraînant la dégranulation des cellules cibles.

La gravité des accidents tient en particulier aux taux plasmatiques des médicaments et au contraire des réactions immuno-allergiques, la réutilisation de la molécule incriminée à dose plus faible, pourrait en théorie être licite.

## B-I- DESCRIPTION CLINIQUE DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE - PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES

### 1-REACTIONS DE TYPE I

#### a/ Les réaction immédiates (Type I)

--> Comme exemple de réaction de Type I, on peut avancer de façon certaine l'urticaire aux pénicillines et l'œdème de Quincke dont l'apparition dépend de la présence d'anticorps sensibilisant la peau dont on peut admettre qu'il s'agit d'IgE, le médiateur étant l'histamine.

L'urticaire et l'œdème de Quincke sont des réactions d'hypersensibilité immédiate proche du choc anaphylactique.

Il est probable que le choc anaphylactique reconnaisse dans une certaine mesure un mécanisme de Type I. Il s'agit du plus grave des accidents allergiques (mortalité : 3 à 10 %) (55, 197, 220).

#### --> Etude des réaction d'hypersensibilité immédiate aux antibiotiques Bêta-Lactamines :

- Les réactions d'allergies aux antibiotiques Bêta-lactamines (Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactams) sont un facteur majeur tendant à limiter leur usage car elles représentent l'accident le plus courant dû à ces antibiotiques.

Leur déroulement dans le temps correspond en général à un mécanisme différent : les réactions immédiates sont de type I, les accélérées (entre 1 et 72 heures) de type II ou III, enfin celles apparaissant après le troisième jours sont de Type IV.

- Les réactions d'hypersensibilité immédiates : réaction de Type I transmise de façon immunologique selon la classification de Gell et Coombs sont les plus dangereuses car les manifestations cliniques peuvent aller d'un simple accident cutané à type de prurit ou d'urticaire très fréquemment à un accident allergique grave à type de choc anaphylactique avec collapsus cardiovasculaire par vasoplégie et augmentation de la perméabilité capillaire. Les cas mortels ne sont pas heureusement très nombreux mais l'évolution fatale peut survenir secondairement à la suite de complications en rapport avec l'allergie initiale notamment chez le petit enfant.

A coté de ces formes majeures il existe aussi des formes moins graves où la symptomatologie dominante est respiratoire (bronchospasme brutal ou crise d'asthme plus durable) et/ou cutanéomuqueuse (urticaire géant, œdème de Quincke...)

- Dans ces réactions allergiques ce n'est souvent pas le médicament inné lui même qui comprend l'antigène auquel le système immunitaire répond. Les antibiotiques, composés de bas poids moléculaire, fonctionnent comme des



haptènes et eux même ou plus souvent leurs métabolites se lient aux protéines tissulaires formant un complexe immunogène qui provoque une réponse immunitaire.

Pour déterminer les réactions éventuelles il faut donc connaître l'antibiotique lui-même mais aussi et surtout la nature des métabolites impliqués dans la liaison aux protéines tissulaires or ces informations sont encore mal connues pour de nombreux médicaments utilisés aujourd'hui.

Cependant de nombreux chercheurs ont défini l'ensemble des métabolites associés aux pénicillines et aux premiers antibiotiques Bêta-lactamines.

Ces éléments de base ont permis à Levine et ses collègues (128 ; 129) de déterminer les métabolites ayant un rôle dans les réactions d'hypersensibilité immédiate aux pénicillines notamment avec formation d'anticorps IgE.

Par contre, les déterminants des céphalosporines relatifs aux réactions allergiques ne sont pas encore déterminés.

- Ces réactions d'hypersensibilité aux Bêta-lactamines dépendent de la présence d'anticorps préformés IgE allergiques à plusieurs déterminants des molécules de cette famille.

Ce sont bien des réactions de Type I ou réactions transmises de façon immunologiques selon la classification de Gell et Coombs.

- Des réactions allergiques croisées pénicilline-céphalosporines existent bien mais ont une moindre fréquence que ce que l'on pense habituellement. De même il existe des réactions allergiques croisées entre les Pénicillines et les Carbapénèmes (Bêta-lactames bicycliques représentés par l'imipénème).

Par contre, il ne semble pas y avoir d'allergie croisée entre les pénicillines et les monobactams car la réaction immunitaire envers les monobactams est dirigée contre la chaîne secondaire plutôt que contre les déterminants nucléaires.

### --> Les Pénicillines :

Les pénicillines sont les premiers antibiotiques Bêta-lactamine à avoir été utilisés de façon clinique à partir de 1941 (découverte de la Pénicilline par Fleming en 1928).

Ces antibiotiques comme les autres antibiotiques Bêta-lactamine développés ultérieurement sont d'une large application thérapeutique mais sont aussi surtout par leurs métabolites de puissants immunogènes.

Il y a donc une dichotomie d'index thérapeutique large et de réaction indésirable fréquente qui se retrouve avec de nombreux antibiotiques de cette famille.

Les réactions d'hypersensibilité aux pénicillines sont classées en trois groupes selon le moment où elles se présentent comme nous l'avons vu précédemment.

La plupart des sujets traités par la pénicilline produisent des anticorps IgG et IgM en général non dirigés contre la molécule native elle-même. Ces IgG et IgM eux sont plutôt responsables des réactions retardées et forment des complexes avec un déterminant majeur. Les réactions d'hypersensibilité immédiates sont elles dues à la formation uniquement d'IgE capables de liaisons à des protéines cellulaires et aux basophiles.

Ce sont les produits de dégradation de la benzylpénicilline qui sont capables de liaison covalente à des protéines qui sont les anticorps. Cet haptène benzylpenicilloyl a été lié à un transporteur non immunologique (polylysine) afin de l'utiliser comme réactif dans un test cutané permettant d'identifier les anticorps IgE responsables de la réaction allergique.

Il est appelé déterminant majeur car 95 % de la pénicilline qui a une liaison tissulaire est sous cette forme.

Mais toute les réactions d'hypersensibilité à la pénicilline ne sont pas dues à ce déterminant majeur.

Lévine (126) et Redmond (127) ont synthétisé un groupe de dérivés de la pénicilline qui ont donné des résultats positifs dans les tests cutanés chez des patients allergiques à la pénicilline. Ce mélange de déterminants dits mineurs car existant en faible quantité est constitué de benzylpénicilline, de benzylpénicilloate, de benzypenilloate et quelquefois de benzylpenicilloylamine. La réactivité des IgE au déterminant majeur additionné de déterminants mineurs peut entraîner une réaction allergique extrêmement dangereuse pour la vie.

Les déterminants mineurs n'ont pas été produits sous une forme autorisée par "the Food and Drug administration" afin de les utiliser pour réaliser des tests. Par contre, l'association polylysine-benzylpenicilloyl est disponible pour réaliser certains tests afin de déterminer une sensibilisation.

Il existe 3 tests qui peuvent être utilisés afin de détecter des anticorps IgE dirigés contre des déterminants de la pénicilline ou contre d'autres antigènes :

- Test d'allergie cutanée in vivo,
- Essais immunologiques in vitro de sérum avec IgE qui peut établir des liaisons avec certains des déterminants antigéniques,
- Test in vitro montrant une libération ou non d'histamine par des basophyles des patients lors de contact avec les déterminants.

#### --> Les Céphalosporines : (169)

Les céphalosporines ont commencée à être utilisées de façon clinique 25 ans après la pénicilline.

Peu de temps après leur introduction en clinique, des cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés. Ceci a posé le problème suivant : est-ce que ces réactions allergiques étaient dues à des antigènes (haptènes) spécifiques aux céphalosporines ou étaient-elles des réactions croisées avec l'allergie aux pénicillines ?

La structure de ces deux groupes de molécules est similaire étant formée de deux cycles. Un des deux cycles est commun, c'est le cycle Bêta-lactame. Par contre, le deuxième cycle des céphalosporines est un cycle dihydrothiazine à 6 côtés alors que celui des pénicillines est un cycle thiazidine à 5 côtés. Lors de la dégradation, les céphalosporines, au contraire des pénicillines, perdent la structure initiale de leurs deux cycles après action des Bêta-lactamases.

Cette réaction peut donc générer des haptènes uniques aux céphalosporines, ceci en assez grande quantité.

Il existe donc bien une réaction croisée avec les pénicillines et une réaction d'hypersensibilité propre aux céphalosporines. Le fait d'être allergique à la pénicilline préalablement augmente donc seulement légèrement le risque d'allergie à une céphalosporine. En effet, des études rétrospectives ont montré que des patients sans antécédents allergiques à la pénicilline présentent une réaction aux céphalosporines dans 1 à 25 % des cas alors que des patients préalablement sensibilisés à la pénicilline présentent eux une réaction d'allergie aux céphalosporines dans 3 à 7 % des cas. Il reste maintenant à déterminer plus précisément quels sont les haptènes propres aux céphalosporines responsables des réactions d'hypersensibilité.

L'allergie croisée entre les différentes céphalosporines est, elle, très importante.

#### --> Les Antibiotiques Bêta-lactamines autres :

##### --> Les monobactams :

Ce sont des Bêta-lactamines monocycliques caractérisées par une grande stabilité aux Bêta-lactamases et par un spectre antibactérien limité aux gram négatif anaérobies.

La grande différence avec les pénicillines et les céphalosporines est donc leur structure monocyclique.

Différentes expériences ont montré qu'il n'existait pas ou peu de risque d'allergie croisée entre les monobactams et les autres Bêta-lactamines. Il existe des réactions d'allergie spécifiques aux monobactams à type de prurit, urticaire, purpura voire réaction anaphylactique.

##### Les carbapénèmes :

Les carbapénèmes ont un spectre d'activité très étendu en particulier sur de nombreuses souches hospitalières de bacilles à gram négatif déjà devenus résistants à certaines céphalosporines de troisième génération ou aux monobactams comme l'Aztréonam.

Le premier antibiotique du groupe des carbapénèmes est l'imipénème qui comme les pénicillines est formé de 2 cycles : un cycle Bêta-lactam associé à un cycle à cinq sommets.

Les carbapénèmes présentent des réactions d'allergie à type d'urticaire, d'exanthèmes maculopapuleux, d'œdème de Quincke, d'éosinophilie, de fièvre, d'arthralgies, voir de choc anaphylactique. Pour déterminer s'il existe des réactions croisées entre les carbapénèmes et les pénicillines, des déterminants de l'imipénème analogue aux déterminants de la pénicilline (surtout au déterminant majeur mais aussi les 3 déterminants mineurs) ont été synthétisés. Ils ont été d'abord testés chez des patients non sensibilisés à la pénicilline afin de déterminer les concentrations qui entraînaient des réactions faussement positives.

Ensuite une concentration inférieure de chaque déterminant a été utilisée chez des patients ayant des antécédents d'allergie à la pénicilline. Cette expérience a montré qu'il y avait un risque non négligeable de réaction croisée des carbapénèmes avec la pénicilline et d'autres expériences ont montré également qu'il pouvait exister des réactions croisées carbapénèmes-céphalosporines.

Il résulte donc de toutes ces expériences que chez un patient déjà allergique à la pénicilline on ne peut pas prescrire d'antibiotique carbapénème mais que par contre on peut quand même utiliser une molécule Bêta-lactamine de la famille des monobactams qui elle, du fait de sa structure monocyclique, peut présenter de nombreux avantages thérapeutique chez des patients sensibilisés et évite de proscrire totalement chez eux les antibiotiques Bêta-lactamines.

### **b/ Les réaction anaphylactoïdes**

Ces réactions anaphylactoïdes qui surviennent après injection en générale intraveineuse directe sont des réactions dues à la libération directe et brutale de l'histamine mais cette fois-ci, sans réaction d'hypersensibilité.

Ces réactions sont rares avec les antibiotiques mais elles peuvent être entraînées par la Vancomycine en bolus. Pour éviter ce type d'accident une perfusion lente est nécessaire.

--> La vancomycine est un glycopeptide qui comprend une fraction glucidique associée à des acides aminés.

Cet antibiotique agit en inhibant une des dernières étapes de la synthèse de la paroi bactérienne. L'intérêt actuel de cet antibiotique réside essentiellement dans le traitement des staphylococcies graves ou d'infections sévères notamment septicémies et endocardites lorsque d'autres antibiotiques plus courants ont échoué. Cet antibiotique est bactéricide.

Une indication particulière de la Vancomycine per os est le traitement de la colite pseudo membraneuse due à clostridium et qui peut représenter un accident dû à d'autres antibiotiques que nous verrons dans un autre chapitre. On utilise en générale la vancomycine à la dose de 2 g/j en 2 injections chez l'adulte et de 40 mg/Kg/j en 4 perfusions d'une heure chez l'enfant.

La voie la plus généralement utilisée est la voie intra veineuse car la vancomycine n'est pas ou peu absorbée par voie digestive et pour éviter les accidents que nous allons d'écrire, l'administration intra veineuse doit être très lente (30 minutes au minimum).

--> Lorsqu'elle a été introduite dans l'arsenal thérapeutique à partir de 1958 on a observé de nombreux cas de phlébites qui étaient dues au trop grand nombre de particules en suspension dans les flacons.

Aujourd'hui cet effet indésirable grave est très rarement observé du fait de la mise à la disposition dès 1975 d'une forme purifiée de la vancomycine qui améliore sa tolérance.

--> Cependant les autres effets secondaires de la vancomycine demeurent assez fréquents :

- on peut citer les risques de surdité surtout chez l'insuffisant rénal qui nécessite une surveillance de la fonction rénale et de la fonction auditive.

L'ototoxicité est toujours associée à une forte concentration de l'antibiotique dans le sérum. Elle peut être accentuée par l'association à un antibiotique aminosidique. C'est le plus grave des accidents dus à la vancomycine.

- Mais surtout dans ce chapitre, nous allons développer les effets secondaires à type d'éruption cutanée, de frissons, fièvre ou choc pendant l'injection qui sont très souvent observés. Ce sont les effets indésirables les plus communs de cet antibiotique. Ils peuvent être graves. En effet, les effets secondaires de la vancomycine immédiats c'est à dire lors de la perfusion associent : une éruption prurigineuse type histaminique siègeant au niveau du tronc et du cou et parfois une hypotension grave. Ceci est surtout retrouvé chez des enfants ayant eu une perfusion rapide de moins de 30 minutes alors qu'elle est absente dans la plupart des cas chez ceux qui reçoivent une perfusion lente.

Il y a donc corrélation entre la durée de la perfusion et l'apparition d'une réaction immédiate (180).

Dans la littérature de nombreux cas d'accidents thérapeutiques liés à la vancomycine à type d'éruption et de choc type anaphylactoïdes ont été décrits (118) notamment chez des nouveaux nés et des enfants mais aussi chez l'adulte.

La vancomycine a une utilisation importante chez les nouveaux nés prématurés par exemple car *Staphylococcus epidermidis* est une infection nosocomiale très fréquente dans les services de réanimation néonatale.

L'accident le plus communément observé est donc une réaction d'hypersensibilité associant :

- une éruption maculopapuleuse surtout au niveau de la tête et des cuisses mais pouvant se généraliser;
- associé à des douleurs au point d'injection avec risque de phlébite.

On estime que ces éruptions touchent 3 à 12 % des patients traités par cet antibiotique. Dans la majorité des cas la réaction apparaît 10 à 60 minutes après le début de l'administration intraveineuse et disparaît en 1 à 3 heures.

Quelquefois cette réaction peut entraîner un choc anaphylactique. On observe un état d'agitation avec fièvre, frissons et une hypotension, mais aucun cas de décès n'a été rapporté dans la littérature.

Le syndrome associé à la vancomycine est identique chez l'adulte et chez l'enfant. Dans les deux cas, les troubles apparaissent lors d'injections de courtes durées si le temps de perfusion est rallongé, les effets indésirables sont plus rares.

Chez l'enfant par contre, il est extrêmement rare d'observer en même temps que le prurit et l'éruption maculopapuleuse une hypotension. Les accidents sont donc pour la plupart moins graves.

L'incidence de ces réactions à la vancomycine n'est pas connue chez le nouveau né et le prématuré. Mais cet antibiotique est très utile pour traiter spécifiquement *Staphylococcus epidermidis* et le risque d'éruption ou de choc anaphylactoïde ne doit pas exclure l'utilisation de la vancomycine dans ces cas très précis. D'autant plus que courir le risque d'une éruption ou d'un choc bien qu'alarmant apparaît souvent plus bénéfique que de se résoudre à un traitement moins efficace ou à l'absence de traitement.

Le mécanisme de ces accidents associe une réponse histaminique à un effet direct du médicament qui peut provoquer une dépression myocardique et une vasodilatation périphérique. Ces réactions sont souvent traitées par l'administration d'antihistaminiques. Elles disparaissent en quelques heures.

La dilution de la vancomycine et l'administration en plus de 60 minutes peuvent diminuer le risque de réaction mais sans l'éliminer entièrement. C'est quand même une attention appropriée à la vitesse d'administration qui offre le moyen le plus efficace de réduire les risques d'éruption et de choc anaphylactoïde.

### **c- Les réactions accélérées**

Elles ont été en partie traitées dans le a-Réactions immédiates ; car les manifestations sont pratiquement identiques mais en générales moins graves. Le choc anaphylactique est en effet exceptionnel dans ce cas.

La grande différence est qu'elles surviennent de 24 à 72 heures après la prise de l'anti-infectieux.

## **2-REACTIONS DE TYPES II ET III** (220)

Ces deux types de réactions sont entraînées par des anticorps non IgE dépendant d'un rapport plus stoichiométrique entre l'anticorps et le médicament et elles sont donc plus difficiles à prévoir que les réactions de type I parce que ce n'est pas simplement la présence ou l'absence d'anticorps qui est importante.

Si une réaction se produit elle dépend de la qualité et de la quantité de l'anticorps et de la quantité d'antigène (médicament) présents chez le patient.

Il est difficile de prévoir des réactions éventuelles parce que des paramètres précis impliqués dans le rapport n'ont pas été déterminés et évalués (197).

### **a- Les réactions de type II : (88)**

--> Les cytopénies sont abordées au chapitre d'hématologie (chapitre II).

--> Les anémies hémolytiques immunologiques provoquées par les antibiotiques représentent un exemple de réaction de Type II.

- Dans le cas des pénicillines, l'haptène pénicilloyl se fixe sur l'hématie et l'anticorps détermine le plus souvent une hémolyse modérée extravasculaire et un test de Coombs positif de type IgG + C'.

- En ce qui concerne la rifampycine responsable d'anémies hémolytiques lors de traitement discontinu, le mécanisme en est légèrement différent car il semble que le complexe anticorps-rifampicine se fixe secondairement sur les hématies ; l'hémolyse est alors brutale, intense, intravasculaire et le test de Coombs n'est positif qu'inconstamment de Type C' seulement (55).

--> Les accidents allergiques de Type II sont aussi représentés par des vascularites allergiques médicamenteuses et des purpuras.

=> Leur déterminisme est très proche de celui de la maladie sérique mais les complexes immuns se déposent essentiellement sur les parois vasculaires entraînant des lésions de celles-ci et une thrombose locale.

La symptomatologie est polymorphe évoquant :

- un purpura thrombocytopénique,
- une péri arthrite noueuse,
- un purpura inflammatoire,
- une vascularite diffuse avec atteinte cutanée, arthralgie, fièvre ou encore une atteinte viscérale localisée notamment rénale.

=> Le purpura peut être dû à une réaction immunologique de type II avec thrombopénie allergique ou à une lésion vasculaire provoquée par la formation de complexes immuns.

La thrombopénie allergique se traduit par un purpura palpable à tendance ecchymotique. Les principaux antibiotiques responsables sont le chloramphénicol et les sulfamides.

La vascularite allergique évoquée devant un purpura pétéchial infiltré, parfois accompagné de nodules, de plaques érythémateuses ou urticariennes est un diagnostic histologique. Elle se caractérise par une leucocytoclasie avec nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux. Selon la taille et la localisation des vaisseaux atteints, cette vascularite peut prendre différents aspects (érythèmes noueux, purpura rhumatoïde...). Les principaux antibiotiques en cause sont les sulfamides. Dans les vascularites allergiques médicamenteuses, les pénicillines et aussi à un moindre degré les tétracyclines sont impliquées (220).

**b- Les réactions de type III** : Elles sont représentées par la maladie sérique :

--> La maladie sérique débute en général 7 à 10 jours après le début de l'administration. Parfois moins, en cas de sensibilisation préalable, parfois plus jusqu'à 3 semaines à 1 mois après le début de l'administration.

--> Les symptômes sont nombreux et associés :

Fièvre, malaise général, prurit, urticaire ou rashes cutanés divers, arthralgies ou arthropathies inflammatoires multiples, atteinte articulaire donc et atteinte d'organes : rein le plus souvent, myalgies, polyadénopathies, leucopénie et éosinophilie, protéinurie et hématurie macroscopique.

Plus rares sont les neuropathies périphériques ou les signes d'endocardites.

Une chute transitoire du taux de complément est observée.

L'évolution s'étale sur 1 à 3 semaines et on note qu'elle est améliorée par la corticothérapie.

Un choc anaphylactique peut suivre un malaise sérique si le médicament est repris intempestivement.

Cette maladie est médiée par les complexes immuns;

Les principaux antibiotiques en cause sont les pénicillines surtout, les pénicillines à action prolongée, les céphalosporines, les sulfamides, la streptomycine, le chloramphénicol.

--> Un exemple de réaction d'hypersensibilité de Type III est fourni aussi par les réactions fébriles isolées provoquées par certains antibiotiques :

La fièvre isolée est souvent difficile à relier à une thérapeutique. C'est une fièvre élevée très oscillante qui contraste avec une observation d'aggravation de l'état général. Il a pu être prouvé expérimentalement chez l'animal que la fièvre causée par la pénicilline G était une conséquence indirecte de la phagocytose de complexes immuns circulant contenant l'antigène médicamenteux et il est probable que l'éosinophilie témoigne du même phénomène (55).

Cette fièvre provoquée par des médicaments peut être la première manifestation ou parfois la seule d'une intolérance médicamenteuse allergique. Elle survient alors généralement après une semaine d'administration progressivement ou brutalement se maintenant en plateau ou présentant au contraire de grandes oscillations. Elle cesse un à quelques jours après l'arrêt.

Les pénicillines sont le plus fréquemment en cause dans les fièvres isolées.

Cette fièvre qui entre dans le cadre des réactions allergiques des anti-infectieux est à ne pas confondre avec la fièvre qui entre dans "les manifestations infectieuses lors de traitement anti-infectieux" qui seront traitées dans le dernier chapitre de la partie II.

### 3-REACTIONS DE TYPE IV

--> La dermatite de contact (Type IV) ou réaction d'hypersensibilité retardée en particulier aux antibiotiques Bêta-lactamines se produit souvent par rapport aux expositions cutanées et on l'observe surtout chez les personnes en contact direct c'est à dire lors de la fabrication des médicaments, ou chez les infirmières, les pharmaciens, etc... (197).

l'exemple de réaction de Type IV sera donc l'eczéma de contact à certains antibiotiques ; mais en fait, il semble actuellement que dans ce cas la participation d'IgE responsable d'une sorte d'anaphylaxie locale soit indiscutable (55). Il s'agirait alors d'un eczéma de contact classique par réaction allergique tissulaire de type I avec des préparations externes contenant pénicillines ou néomycine. Ce type d'eczéma peut être réactivé après prise du produit par voie générale.

### 4-LES INCLASSABLES (32, 197)

Les mécanismes par lesquels les réactions idiopathiques se produisent sont inconnus donc il n'existe aucune analyse qui puisse prévoir si elles vont se produire ou se reproduire.

En effet, les analyses qui prévoient les maladies entraînées par les anticorps IgE n'ont aucune valeur pronostique pour déterminer les éventuelles réactions idiopathiques (197).

Les éruptions maculopapuleuses constituent la majorité des éruptions aux antibiotiques mais surtout aux pénicillines quand on reprend l'anamnèse d'allergie éventuelle médicamenteuse.



### **a- Les Rashes maculopapuleux et pustuloses exanthématiques aigus**

--> Le Rash maculopapuleux est donc la forme la plus fréquente des toxidermies.

--> Son mécanisme physiopathologique est méconnu mais semble faire intervenir l'immunité cellulaire.

L'éruption survient le plus souvent vers le neuvième jour après la prise médicamenteuse. Elle réalise une éruption polymorphe faite de lésions maculopapuleuses urticariennes voire purpuriques, elle peut prendre un aspect scarlatiforme, ou morbiliforme ou roséoliforme. Elle survient dans un contexte fébrile et évolue vers la desquamation. Les principaux antibiotiques responsables sont les Bêta-lactams et les sulfamides.

--> Les éruptions maculopapuleuses sont notamment très fréquentes avec l'ampicilline :

L'exanthème à l'ampicilline débute sur la face d'extension des membres, s'étendant au tronc puis au reste du corps en 24 à 48 heures étant apparu en général vers le cinquième jour de traitement. Un terrain particulier est souvent associé et doit être recherché tout particulièrement : mononucléose infectieuse, infection à cytomégalo virus, pneumopathie virale, leucémie lymphoïde, prise conjointe d'Allopurinol.

L'incidence est très variable selon les études : 5 à 10 % d'éruption aux ampicillines et la fréquence augmente en cas d'infection virale et de traitement par allopurinol (Zyloric)\* comme vu précédemment.

La réintroduction d'ampicilline ne provoque pas habituellement de récurrence, ce qui élimine un mécanisme immunologique. D'autres signes qui seraient évocateurs d'allergie sont absents : fièvre, adénopathie, arthralgie, prurit généralement absent mais peut parfois être associé.

--> Enfin, en 1980 C. Beylot individualisa une entité particulière qu'elle surnomma pustulose exanthématique (32, 173). Il s'agit d'une éruption pustuleuse faite de petits éléments, prédominant aux extrémités et aux grands plis et évoluant d'un seul tenant vers la guérison. L'histologie est celle de pustules épidermiques plus ou moins spongiformes, associées à un infiltrat lymphohistiocytaires dermique, périvasculaire. La physiopathologie est mal connue.

Beylot et al. ferait intervenir un mécanisme à immuns complexes après sensibilisation antérieure ; ces antibiotiques sont le plus souvent des Bêta-lactams (3%), des cyclines, des synergistines et des macrolides, le cotrimoxazole. Mais cet aspect clinique de pustulose exanthématique peut se retrouver en dehors d'un contexte toxidermique, il s'agit alors d'infections à enterovirus, à virus coxsackie. D'où dans ce cas aussi se pose la question de circonstances favorisant dans la survenue de cette forme de toxidermie : infection et/ou terrain prédisposant.

### **b- Les dermatoses bulleuses : (88)**

--> Les réactions bulleuses sont de gravité variable, mais en général importante et constituent 5 à 10 % des toxidermies. Les éruptions graves avec les

antibiotiques sont donc rares : Lyell avec les sulfamides ; Steven Johnson avec les Bêta-lactamines. Les réactions de photosensibilité sont fréquentes avec les quinolones et la doxycycline (Vibramycine\*) mais cette dernière est peu utilisée en pédiatrie contrairement aux autres antibiotiques cités.

--> Erythème pigmenté fixe :

Cette éruption est rare, elle est faite le plus souvent d'un élément qui siège préférentiellement sur les poignets ou les paumes, les plantes, la région anogénitale, les lèvres. La prise du médicament entraîne en quelques heures une sensation de chaleur rapidement suivie par une poussée congestive faite d'un érythème puis d'une papule rouge violacée, œdémateuse voire d'une bulle à liquide claire. L'éruption disparaît en quelques jours en laissant une pigmentation prolongée et homogène.

Il existe trois caractéristiques essentielles de l'érythème pigmenté fixe :

- récurrence toujours aux mêmes endroits,
- évolution cyclique inflammatoire stéréotypée,
- tache arrondie pigmentée entre les poussées.

Les principaux antibiotiques responsables sont les sulfamides et les tétracyclines.

--> Erythème polymorphe, ectodermose pluri-orificielle ou syndrome de Steven-Johnson, Syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique (220).

Ils ont en commun : la nécrose épidermique, l'induction par les mêmes médicaments, la physiopathologie inconnue. Sur le plan pronostique et thérapeutique, compte l'étendue du décollement, la gravité des atteintes muqueuses, l'importance des manifestations extra cutanées (pneumonie ++), et les tares associées.

- L'érythème polymorphe médicamenteux dont la lésion élémentaire est la coarctation à une disposition plus asymétrique que celle de l'érythème polymorphe infectieux.

- Le diagnostic du Syndrome de Lyell (réaction cutanée bulleuse avec nécrose épidermique) est clinique : l'atteinte cutanéomuqueuse donnant un aspect "grand brûlé vif".

Le début est brutal, hyperthermique, accompagné d'une sensation de malaise général et souvent d'un érythème buccopharyngé avec des manifestations fonctionnelles. Le lendemain apparaît un érythème légèrement prurigineux puis rapidement cuisant qui peut être relativement localisé mais aussi généralisé d'emblée. L'atteinte muqueuse est constante avec participation des conjonctives et parfois de la cornée. Le frottement des zones érythémateuses cutanées provoque le décollement de l'épiderme avec ou sans formation d'une bulle (signe de Nikolsky). Le décollement épidermique survient d'ailleurs spontanément en vastes lambeaux flottants et constitue l'élément le plus caractéristique.

Le pronostic vital dépend de la surface atteinte, la létalité varie de 20 à 50 % et survient par défaillance cardio-respiratoire, encombrement respiratoire, septicémie. Les séquelles fonctionnelles oculaires en particulier (Syndrome sec voire cécité) et cutanées (cicatrices inesthétiques) sont fréquentes.

Les antibiotiques les plus souvent en cause sont les sulfamides retard, les pénicillines retard associés à la procaine et certaines tétracyclines dont la spécialité hexacycline\*.

- Enfin d'après l'expérience du service du Professeur TOURAINE à l'hôpital Henri Mondor de Creteil les syndromes de Steven Johnson et les nécrolyses épidermiques toxiques induites par les sulfamides sont fréquentes au cours du SIDA (prévalence de 1 pour 100) ; cette prévalence élevée semble particulière au SIDA puisque les toxidermies induites par les sulfamides au cours des immunodépressions non liées au virus HIV ne semblent pas plus fréquentes que chez les malades non immunodéprimés (48).

Toutes les classes de sulfamides peuvent être inductrices : sulfamide retard comme FANSIDAR\* mais aussi non retard comme BACTRIM\* ou EUSAPRIM\*.

Ceci peut poser le problème du traitement d'attaque des infections opportunistes curables par les sulfamides.

--> Les photodermatoses (3, 141, 228)

On observe une localisation aux zones découvertes qui est conditionnée par l'habillement. Mais malgré le rôle joué par les rayons UV dans les photoallergies ou Eczéma par photosensibilisation, l'éruption peut être due à une simple exposition à la lumière ou peu atteindre des zones normalement peu exposées à la lumière. Elle tend à la chronicité.

L'antibiotique responsable peut être administré par voie externe ou interne. Les bulles ne sont jamais isolées et témoignent de l'importance de la photosensibilisation.

Ces accidents cutanés relèvent de deux mécanismes souvent intriqués : un effet phototoxique et un effet photoallergique.

La phototoxicité survient chez tout individu à condition que la concentration cutanée du médicament phototoxique soit suffisante et qu'il y ait une exposition solaire.

L'éruption est de type "coup de soleil" (érythème, œdème voire bulle). Les antibiotiques les plus souvent en cause sont : les tétracyclines et surtout la doxycycline (Vibramycine\*), les quinolones (Negram\*), les fluoroquinolones (Peflacine\*) et les sulfamides.

La photoallergie ne survient que chez des sujets prédisposés, elle est indépendante de la dose administrée. L'éruption est le plus souvent eczématiforme : érythème, vésicules rarement bulles (220).

## 5-BREVE DESCRIPTION CLINIQUE DES MANIFESTATIONS CUTANÉES COMME EFFET INDESIRABLE DES ANTIBIOTIQUES CONSTATÉS CHEZ L'ENFANT

Les manifestations cliniques des atteintes cutanées constatées chez l'enfant sont variables, fréquentes ou très rares :

--> Le prurit est la manifestation banale souvent symptôme précurseur d'une éruption. Le chloramphénicol donne parfois des incidents type urticaire, œdème de Quincke, de même que purpura par atteinte hématologique. La polymyxine, la colistine, la bacitracine, la rifampicine donnent quelques manifestations cutanées comme prurit et urticaire.

--> Les éruptions prennent l'allure :

. de rashes ou exanthèmes médicaux :

- rash scarlatiniforme médicamenteux sans exanthème et suivi d'une minime desquamation, il peut être dû aux pénicillines et céphalosporines.

- rash morbilliforme médicamenteux : souvent dû à la streptomycine et aux pénicillines semi-synthétiques notamment à l'ampicilline, il pourrait correspondre à plusieurs processus :

\* allergie à des impuretés dues aux procédés de fabrication,

\* parfois allergie au noyau Bêta-lactam avec possibilité de réaction anaphylactique et de sensibilisation de groupe,

\* réaction de réactivation de type Jarisch-Herxheimer si le sujet présente un syndrome mononucléosique : la réaction est très précoce et l'ampicilline en est une contre indication.

- rash roséoliforme médicamenteux : discrètes macules rosées souvent prurigineuses et parfois associées à d'autres lésions,

- Desquamation palmaire ou palmoplantaire : elle fait suite à des rashes en général scarlatiniformes (Pénicillines, céphalosporines en général).

. d'érythèmes médicamenteux phototoxiques :

Ils revêtent l'aspect d'un "coup de soleil" n'affectant que les zones exposées à la lumière (visage, décolleté, avant bras et plus rarement dos des mains) avec quelques fois un décollement bulleux.

Les antibiotiques responsables peuvent avoir été appliqués par voie externe ou administrés par voie interne : tétracyclines surtout, déméthyl-chlortétracycline et doxycycline.

Les troubles cèdent en général après l'arrêt mais il existe des formes évoluant autrement en particulier vers une pigmentation durable.

--> Un purpura vasculaire :

avec syndrome hémorragique par "vascularite allergique" de type III peut se produire avec les pénicillines. Avec les tétracyclines ce purpura peut parfois dans le cadre d'un trisyndrome de Gougerot associer à des nodules dermiques en grain de plomb des éléments érythémateux en cocarde et purpura.

--> Des réactions érythémato vésiculeuses : Eczéma

Il en existe plusieurs sortes :

. Eczéma de contact classique par réaction allergique tissulaire de type I avec des préparations externes contenant pénicilline ou néomycine. Ce type d'eczéma peut être réactivé après prise du produit par voie générale.

. Eczéma d'origine interne classique soit par réactivation d'un Eczéma de contact soit par réactivation d'Eczéma "endogène" chez les sujets atopiques.

. Eczéma par photoallergie ou photosensibilisation: la photoallergie peut revêtir cliniquement différents aspects : érythémateux, ortié et même bulleux mais l'Eczéma est sa principale clinique.

Malgré le rôle joué par le rayon UV l'éruption peut atteindre des zones normalement peu exposées à la lumière. Elle tend à la chronicité. L'antibiotique peut avoir été administré par voie externe ou interne.

--> Des réactions cutanées bulleuses (description vue précédemment) avec nécrose épidermique aigue (Syndrome de Lyell).

## B-II- PREVENTION ET DIAGNOSTIQUE DES ACCIDENTS IMMUNO-ALLERGIQUES ET CUTANES

### 1-L'INTERROGATOIRE (107, 163)

#### Comment peut-on reconnaître les allergies médicamenteuses ?

--> En effet, aucun aspect clinique n'est réellement spécifique des allergies médicamenteuses hormis l'érythème pigmenté fixe. Les différents aspects pathologiques connus pour être liés aux 4 types de réactions immuno-allergiques peuvent être observés (tableau 1 : classification de Gell et Coombs).

TYPE	CLINIQUE	MECANISMES
I	- choc anaphylactique - angio œdème et urticaire aigu - asthme et ou rhinite - certains rashes	- Mastocytes et basophiles - IgE spécifiques fixées sur les cellules - Médiateurs (histamines, prostaglandines, leucotriènes...)
II	- Anémie hémolytique - Thrombopénie ou Leucopénie	- Auto Ac ou IgG et/ou IgM antimédicament - complément - Macrophage
III	- Maladie sérique - Certains urticaires ou rashes - Lupus médicamenteux induits - Néphrite interstitielle aiguë , - Fièvre ,	- Immuns complexes - Complément - Polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles - IgE ,
IV	- Eczéma de contact - Eczéma aigu généralisé	- Lymphocytes T - Lymphokines
Inclassables	- Photodermatose allergique - Erythème pigmenté fixe - Rash maculo papulaire divers - Syndrome de Steven-Johnson et syndrome de Lyell - Hyperéosinophilie sanguine - Infiltrations pulmonaires - Hépatites	

**tableau 1 : classification de Gell et Coombs**

Il est quant même nécessaire de mentionner parmi toutes les manifestations possibles la gravité du choc anaphylactique suivant habituellement l'administration d'un médicament par injection, le plus souvent par voie veineuse. Seuls les accidents immédiats de type I comportent un risque vital et sont une contre indication absolue à l'antibiotique et son groupe.

--> Envisager le diagnostic d'allergie médicamenteuse suppose en règle générale deux choses importantes :

- Une sensibilisation antérieure du malade à l'allergène médicamenteux identifié. D'où, en pratique, la reconnaissance de risque allergique dépend avant tout de l'interrogation du patient et de son entourage. Le diagnostic retrospectif est difficile : ancienneté de l'accident, imprécision.

Cela souligne l'importance lors de la survenue d'un accident allergique de le reconnaître et d'en informer le malade et l'entourage : document descriptif sur le carnet de santé. Une information tronquée peut contre indiquer définitivement un groupe d'antibiotiques et complique le choix thérapeutique ultérieur si survient une infection grave.

- Des conditions chronologiques rigoureuses : même si des accidents de type urticarien ont pu être rattachés à une allergie médicamenteuse alors que l'éruption apparaît plus de 24 heures après une administration par voie orale, il convient de douter d'une telle possibilité.

Il est indispensable dans tous les cas de s'efforcer de connaître : la forme thérapeutique exacte utilisée (association fixe d'antibiotiques, excipients à risque : Tartrazine, sulfites, crémophor El, etc...), l'indication du traitement, le délai entre le début du traitement et l'apparition d'effets indésirables, la description détaillée des signes cliniques de l'accident, les administrations antérieures, les prédispositions familiales pouvant exister (2).

## 2-LES TESTS BIOLOGIQUES (39, 62, 107, 163, 192)

C'est toujours un interrogatoire pertinent du patient et de son entourage, la connaissance de la voie d'administration (la voie orale étant moins sensibilisante que les voies intra musculaire et intra veineuse), du type d'antibiotiques et notamment de pénicilline utilisé, et des antécédents familiaux qui renseignent sur le bien fondé de l'accident passé. Mais dans le doute de ces informations et de leur conclusion, peut s'imposer une recherche biologique d'hypersensibilité à un antibiotique notamment à la pénicilline au cas où elle doit être impérativement réadministrée. Cette exploration s'attache à éliminer le risque de choc anaphylactique type I seul contre indication absolue au traitement. Les tests biologiques qui ne peuvent être pratiqués que par un laboratoire spécialisé explorent donc le plus souvent les réactions de Type I. Actuellement, ce sont surtout les pénicillines qui peuvent être testées.

Les autres situations cliniques où le laboratoire peut apporter une aide au diagnostique sont les cas où il est en mesure de confirmer un accident récent aux Bêta-lactamines apparenté aux réactions immuno-allergiques de type II voir de type IV.

=> Description des principaux tests biologiques de l'allergie médicamenteuse qui permettent une exploration en particulier chez le jeune enfant.

### a- Réaction de Type I

La dégranulation des basophiles et/ou des mastocytes est l'aboutissement d'une véritable cascade d'interaction qui débute dès le pontage des IgE par l'antigène.

Le phénomène de dégranulation est actif c'est à dire qu'il y a expulsion des granules de proche en proche à travers les spores membranaires.

Le diagnostic biologique de l'hypersensibilité sera donc basé sur :

- La détermination des IgE totales,
- La détermination des IgE spécifiques,
- La mise en évidence de la libération d'histamine,
- La mise en évidence de la dégranulation des basophiles.

#### Détermination des IgE totales :

Le taux d'IgE chez les jeunes enfants est nettement plus bas que le taux chez les adultes. Cependant au cours des 12 premières années le taux sérique augmente pour se stabiliser. Il est donc important de considérer le facteur âge devant un résultat de dosage des IgE totales. De nombreux travaux ont révélées que les taux d'IgE dans les affections atopiques sont dans 80 % des cas significativement élevés tout en restant très dispersés.

Les IgE sont fixées sur les cellules cibles dans une proportion de 85 à 95 %. Ce pourcentage diffère d'un patient à un autre. Par conséquent, une valeur ponctuelle doit s'entourer d'un certain nombre de paramètres : l'âge du patient, la dispersion des valeurs normales, l'interférence avec d'autres pathologies et certains syndromes néphrotiques, l'association ou non de plusieurs manifestations, le facteur saisonnier.

Le taux des IgE totales peut être influencé par l'importance de leur synthèse soit par la saturation des mastocytes et des basophiles qui ne peuvent en fixer qu'un nombre limité.

Un sujet allergique peut avoir un taux d'IgE circulantes situé dans les limites normales s'il est peu stimulé par les allergènes sensibilisants ou s'il dispose d'un nombre élevé de mastocytes pour fixer les IgE qu'il synthétise.

Un taux normal d'IgE peut donc s'accompagner d'un taux élevé d'IgE spécifiques, qu'il est indispensable de doser.

#### Détermination des IgE spécifiques :

La détermination des IgE spécifiques met en évidence la composante immunologique à IgE et seulement celle-là, et permet de déceler et de doser les IgE spécifiques d'un allergène donné.

Néanmoins, la critique formulée pour le dosage des IgE totales peut être émise vis à vis des IgE spécifiques : en effet on n'explore qu'un surplus d'anticorps dont la majorité est fixée sur les basophiles ou les mastocytes. On peut ignorer ainsi de grandes quantités d'IgE fixées, et on peut méconnaître de faible quantité d'IgE spécifique circulantes.

La présence d'IgE spécifiques d'un allergène donné ne peut donc être exigée pour accroître la certitude de la responsabilité de cette allergène. A l'inverse, la présence d'IgE spécifiques d'un allergène n'implique pas leur rôle pathogène.



### Technique : Le RAST (radio allergique Sorbent-Test)

Il permet la mise en évidence des IgE spécifiques ainsi que leur dosage. Les allergènes à explorer sont fixés sur un support en cellulose à raison d'une espèce d'allergène par support. La réaction antigène-anticorps s'effectue. Les anticorps si ils sont présents viennent se fixer sur les antigènes correspondants du disque.

Le disque va supporter les complexes -antigènes-anticorps-IgE mais à ce stade la réaction reste invisible.

Puis on va faire un marquage du complexe Antigène-anticorps fixé sur le disque avec des IgE radioactive anti-IgE.

Plus il y aura d'IgE spécifiques plus il y aura de marqueurs fixés sur le disque et la radioactivité sera proportionnellement d'autant plus importante; cette radioactivité est mesurée grâce à un spectrophotomètre et un compteur.

Le RAST est donc un examen complémentaire remarquable pour la détermination des allergies de Type I mais en ce qui concerne les allergies médicamenteuses on est assez limité car pour doser les IgE sériques spécifiques on doit fixer l'antigène sur un support solide avant de le mettre en contact avec le sérum du malade.

Ce problème technique limite le dosage des IgE spécifiques qui n'est possible en ce qui concerne les antibiotiques pratiquement que pour les pénicillines.

Ce test sensible et fiable nécessite une interprétation stricte :

- en effet, la présence d'IgE spécifiques circulantes est constatée après des traitements à la pénicilline bien tolérées.

- Inversement, un état ancien de sensibilité médicamenteuse peut s'accompagner d'un taux très faible indétectable par le RAST alors que les mastocytes et les basophiles de l'individu sont porteurs de suffisamment d'IgE pour déclencher un accident clinique dès le nouveau contact avec le médicament.

### Test de dégranulation des basophiles :

Ce test (TDBM) consiste à appliquer au sang total une coloration au bleu de toluidine intéressant uniquement les basophiles : ceci permet d'évaluer le nombre de basophiles témoins. Puis on a fait de nouvelles numérotations après contact avec 5 dilutions différentes de l'allergène. La dégranulation provoquée par le contact avec l'allergène fait disparaître les basophiles du champ microscopique car ces dernières ne prennent plus la coloration.

La comparaison entre le nombre de basophiles visibles avant et après le contact avec l'allergène est significative si la dégranulation dépasse 35 % par rapport au témoin.

### Mise en évidence de la libération d'histamine ou d'histamine release :

Ce test est directement lié au test précédent puisqu'un basophile qui dégranule libère son histamine. Ce test ne peut être pratiqué que par des laboratoires spécialisés. Dans un premier temps, on prépare une suspension de leucocytes puis on les incube avec cinq dilutions croissantes d'allergènes puis on dose l'histamine libérée pour chaque concentration d'antigène.

On rapporte l'histamine libérée pour chaque concentration d'allergène à l'histamine totale intracellulaire dosée séparément en faisant éclater tous les leucocytes.

Une histamino-libération est considérée comme positive quand elle est supérieure à 30 %.

Ces deux tests donnent une courbe dose-réponse caractéristique avec augmentation de la réponse pour des doses croissantes d'antigène puis apparition d'une réponse maximale puis inhibition de la réponse en présence de doses-supra optimales d'antigènes.

Par ces tests d'histamino-libération et de dégranulation on peut différencier une histamino libération spécifique (mettant en jeu un complexe antigènes-anticorps) d'une histamino libération non spécifique. On refait pour cela les tests en l'absence de calcium ou en présence d'un chelateur de calcium EDTA inhibant la réaction. Si l'on relève dans ce cas des tests positifs, on peut alors conclure à une histamino libération non spécifique, le calcium étant indispensable à la réaction spécifique immunologique mettant en jeu le système IgE-antigènes;

==> Ces deux tests biologiques d'une allergie médicamenteuse permettent une exploration de la voie à médiation humorale et plus particulièrement la mise en évidence des anticorps spécifiques fixés sur les cellules cibles responsables de la dégranulation de ces dernières lorsqu'elles sont en présence d'un antigène qui leur est spécifique.

Ils sont d'une grande valeur lorsqu'ils sont positifs mais ne permettent pas d'éliminer une allergie lorsqu'ils sont négatifs.

Ils peuvent aussi permettre de quantifier la sensibilité des cellules d'un sujet à deux types de médicaments présentant une allergénicité croisée.

### b- Hypersensibilité de Type II

Dans ce type de réaction les anticorps cytotoxiques de type IgG ou IgM peuvent être recherchés par un certain nombre de tests. Le test classique de Coombs à l'antiglobuline est choisi en cas d'anémie hémolytique.

Le test de leucoagglutination peut être utilisé dans les granulopénies. Ces tests doivent être pratiqués à distance de l'accident allergique lorsque la numération sanguine est redevenue normale. Ils seront réalisés en comparaison avec le sérum prélevé au moment de l'accident.

### c- Hypersensibilité de Type III

Le phénomène d'Arthus est déclenché par la formation de complexe antigènes-anticorps en excès d'anticorps. Les anticorps sont circulants et non fixés sur les mastocytes comme le sont les IgE. Pour l'obtention d'une lésion inflammatoire type Arthus, il faut que l'anticorps fixe le complément (plus précisément certains composants du complément).

--> Le diagnostic biologique de l'hypersensibilité de Type III est basé sur :

- La recherche des complexes immuns circulants :

Ceci peut se faire par plus de 25 techniques différentes et l'intérêt théorique de leur recherche dans les phénomènes d'hypersensibilité de Type III impliquerait la mise en évidence du complexe puis après évolution, la caractérisation des composés de complément et plus spécialement des fractions C19 et du C4.

- L'exploration du système complémentaire :

Dans les glomerulo nephrites par complexes immuns circulants que réalise la maladie sérique aiguë et la maladie sérique chronique, une baisse absolue de toutes les fractions du complément est signalée au moment où apparaissent les complexes immuns dans le plasma.

L'étude de nombreux composants du complément peut être faite globalement en évaluant la capacité du sérum à lyser des érythrocytes recouverts d'anticorps ou de façon analytique par la mesure de chacun de ses composants grâce à l'emploi d'immuns sérums macrosécifiques.

#### d- Hypersensibilité retardée de Type IV

Il s'agit de l'exploration par différents tests de la voie à médiation cellulaire.

--> Le test des rosettes ou tests lymphocytaires de sensibilisation

Une rosette est caractérisée par l'accolement de plusieurs hématies à un lymphocyte. Le médicament soupçonné est mis à incuber avec les hématies de mouton puis les lymphocytes du sujet à étudier sont mis en contact avec les hématies sensibilisées.

Le test est positif quand les hématies vont s'agglutiner autour des lymphocytes en formant une rosette.

La fixation de l'antigène sur les hématies exige des méthodes bien précises et qui ne peuvent s'appliquer à de nombreux allergènes. En pratique, le test n'est applicable dans le domaine de l'allergie médicamenteuse qu'à un nombre limité de médicaments.

--> Le test de transformation lymphoblastique

Son principe repose sur la reconnaissance par une partie des lymphocytes du sujet sensibilisé, de l'antigène spécifique à l'origine de la sensibilisation. Cette reconnaissance déclenche une transformation blastique avec les conséquences cytologiques et biochimiques. On utilise une suspension de lymphocytes qui sont mis en culture d'une part avec le mitogène non spécifique (la phytohémagglutinine) d'autre part, avec l'allergène incriminé dans la réaction allergique ; enfin un tube de culture témoin sans allergène est réalisé.

--> Le test d'inhibition de la libération des leucocytes

Les lymphocytes sensibilisés libèrent des médiateurs solubles : les lymphokines (la plus connue étant la MIF macrophage inhibiteur Facteur). Ce test apprécie l'inhibition de la migration produite par le MIF.

Après préparation d'une suspension leucocytaire, les cellules sont réparties dans des tubes capillaires que l'on introduit dans des chambres de culture renfermant des dilutions d'allergènes.

On fait un tube témoin et on apprécie par rapport à ce témoin, l'inhibition de la migration des leucocytes provoqués par les médicaments supposés responsables de l'allergie médicamenteuse.

--> Le test d'aggrégation leucocytaire

Cette méthode repose sur un principe néphélométrique : la mesure de l'absorption lumineuse à travers une suspension de leucocytes en présence de l'antigène en agitation ou en suspension. Les principaux avantages en sont : la possibilité d'une quantification, la grande sensibilité, la simplicité et la rapidité d'exécution.

--> Le test de Shelley : test de dégranulation des basophiles humains

Il consiste à mettre simultanément en présence le sérum suspect, le médicament et les basophiles de lapin (voir description ultérieure). Il est très utilisé mais il est critiqué sur les deux points suivants :

- Les modalités du test : les basophiles utilisés peuvent dégranuler sous l'influence de très nombreux facteurs non immunologiques, si bien qu'il est difficile d'obtenir des résultats reproductibles.

- La signification immunologique : lorsque des dégranulations spécifiques sont obtenues on ne peut pas affirmer que des IgE soient bien impliquées. C'est pourquoi on utilise maintenant les tests de dégranulation des basophiles humains bien plus sensibles et spécifiques.

--> Le test d'hémagglutination passive

Ce test utilise des particules (souvent des hématies) revêtues d'un haptène médicamenteux.

La réaction antigènes-anticorps spécifique se traduit alors par une agglutination visible à l'œil nu. Si le sujet présente des anticorps de classe IgG ou IgM son sérum mis en présence des particules sensibilisées entraîne une agglutination de ces particules. Ce type d'étude est principalement utile pour démontrer la spécificité d'une réponse immunitaire dirigée contre un médicament ou son métabolite.

**==> Résumé concernant les différents tests et les méthodes de traitement :  
Ceci pour les hypersensibilités concernant les Bêta-lactamines.**

1) Tests cutanés :

--> Les allergènes :

L'allergène le plus utilisé est la pénicilloyl-polylysine (PPL) polymère de lysine conjuguée à l'acide pénicilloïque qui est réactogène mais non immunogène et qui est commercialisé à différentes concentrations. La PPL contient le déterminant majeur pénicilloyl et permet de détecter selon les auteurs de 75 à 90 % des allergies aux pénicillines.

D'autres pénicillines comme l'ampicilline ou l'amoxicilline ainsi que les céphalosporines comme la céfalotine ou le céfradine peuvent être utilisées.

Les tests cutanés peuvent aussi être réalisés avec un mélange de déterminants mineurs : Minor Determinant Mixture composé essentiellement de benzylpénicilline, benzylpénicilloate et de benzylpéniloate.

--> Les Méthodes :

- Le pach Test ou Test épicutané

Les allergènes sont utilisés sous forme de poudre à laquelle on ajoute une goutte de sérum physiologique et sont appliqués sur la peau intacte. On recouvre par une rondelle de cellophane et un sparadrap hypoallergisant. Lecture au bout de 48 heures. Mise en évidence d'une hypersensibilité retardée de type eczéma de contact mais également réaction de type humoral.

- Cuti réaction

La méthode la plus utilisée est celle de Scratch-Test qui consiste à déposer une goutte d'allergène sur la peau puis à piquer ou égratigner la peau à travers la goutte. Lecture immédiate, mise en évidence des cas d'allergie à médiation humorale.

- L'intradermoréaction

Injection intradermique d'un faible volume d'allergène souvent dangereux car les risques de réaction généralisée sont importants. Le test n'est effectif que si les cuti-réactions sont négatives.

--> Interprétation :

Les tests sont positifs lorsqu'ils provoquent une réaction cutanée caractérisée par la triade de Lewis (papule, érythème, prurit) qui prouve la présence d'anticorps réaginique de type IgE fixés sur les mastocytes de la peau.

Mais il faut noter qu'on peut trouver des résultats négatifs chez des sujets ayant été sensibilisés et d'autre part des résultats positifs n'impliquent pas obligatoirement une réaction allergique lors d'une administration ultérieure;

Les tests permettent de mettre en évidence certaines réactions croisées entre les différentes pénicillines et autres pénicillines et céphalosporines.

2) Tests in vitro :

--> Test de transformation lymphoblastique : TTL

Les lymphocytes d'un sujet sensibilisé à un Bêta-lactamine vont subir une transformation lymphoblastique spécifique lorsqu'ils seront mis en contact avec la Bêta-lactamine sensibilisante.

Les lymphocytes sanguins de sujet sont prélevés et isolés. Puis, ils subissent un test "d'exclusion des colorants" avec de l'éosine ou du bleu trypan afin d'énumérer les cellules vivantes.

Elles sont placées dans un milieu de culture et on ajoute l'antigène. Incubation dans une étuve à 37°C, saturée en humidité et contenant 5 % de CO<sub>2</sub>. Au cours du test on ajoute au milieu de culture un précurseur de l'ADN marqué : la thymidine tritiée. La transformation lymphoblastique est mesurée par le degré d'incorporation de ce précurseur au cours du temps. Le résultat est donné par l'index de stimulation et interprété par le calcul statistique.

### --> Test de Shelley

Le test est réalisé en fixant des anticorps hétérocytotropes du malade sur des polynucléaires basophiles de Lapin.

Leur dégranulation est provoquée par l'addition de l'antigène responsable de l'allergie.

- Prélèvement de sérum du malade 3 semaines après l'accident allergique. Les basophiles du lapin sont colorés à l'aide d'une solution alcoolique de rouge de méthyle. On utilise 4 lames :

- 1= recouverte uniquement par les basophiles,
- 2= comporte basophiles et 1 goutte de sérum du malade,
- 3= basophiles et solution d'antigène,
- 4= (correspond à la réaction proprement dite) basophiles + sérum du malade + solution d'antigène.

Chaque lame est recouverte d'une lamelle dont les bords sont vaselinés. Lecture au bout de dix minutes, se fait en numérant le % de basophiles dégranulés par rapport au témoin.

### --> Test de dégranulation des basophiles humains : TDBH

Le principe est le même que celui du test de Shelley mais il est théoriquement meilleur car il permet de rechercher les anticorps homocytotropes du malade en utilisant ses propres basophiles ou les basophiles d'un témoin non allergique à la Bêta-lactamine testée (pour les Bêta-lactamines on peut par exemple effectuer le test avec la phénoxyéthylpénicilline).

### --> Test de d'agrégation des leucocytes

Test effectué entre 2 semaines et 6 mois après l'accident allergique. Les leucocytes du sujet sont prélevés dans le sang périphérique, lavés, purifiés puis subissent un test de viabilité par exclusion au bleu trypan. Les leucocytes sont alors placés dans des tubes à essai contenant un milieu de culture auquel on ajoute l'allergène. Chaque test est réalisé en triple et dans des tubes témoins ne contenant pas d'allergène et sont également préparés. Incubation à 37°C, 18 heures puis les suspensions de culture sont placées dans la cuve en verre d'un agrégomètre pour déterminer l'absorbance. Les résultats sont exprimés en comparant l'absorbance des milieux avec et sans antigène. Ce test permet de dépister une hypersensibilité retardée.

### --> Test d'inhibition de la migration des macrophages et d'inhibition de la migration des leucocytes

Ces 2 tests ont pour but de mettre en évidence la sécrétion de lymphokines par les lymphocytes sensibilisés. Il s'agit du facteur inhibiteur de la migration des macrophages MIF et du facteur inhibiteur de la migration des polynucléaires neutrophiles LIF.

Des polynucléaires neutrophiles ou des macrophages introduits dans un tube capillaire placé horizontalement dans une chambre de migration, dessinent sur le fond de la chambre une aire circulaire, facilement mesurable avec précision.

Si les lymphocytes du sujet sont sensibilisés à un allergène, l'introduction de cet allergène dans la chambre de culture inhibe la migration des cellules et l'aire de migration est diminuée par rapport à celle de la migration spontanée.

Cette inhibition est due à la sécrétion de MIF et de LIF par les lymphocytes sensibilisés. Ces tests permettent de détecter un état d'hypersensibilité retardée chez un sujet allergique.

#### --> Dosage des IgE spécifiques

Ce dosage est effectué selon une technique radio-immunologique : le radio-allergosorbent test RAST, technique extrêmement sensible qui nécessite un équipement spécial. L'allergène à étudier est fixé sur un support solide (bille de séphadex, disque de papier, ou de cellulose) puis est mis à incuber avec le sérum suspect. Après un lavage l'allergène insolubilisé est mis en contact avec des anticorps anti-IgE marqués à l'iode radioactif. Après un nouveau lavage on mesure la radioactivité qui est proportionnelle à la quantité d'IgE fixée sur l'allergène.

#### --> Réaction d'hémagglutination passive

Cette méthode est surtout utilisée dans les cas d'allergie à la pénicilline. Sa réalisation est assez délicate : le couplage entre l'allergie et les érythrocytes peut se faire directement ou par l'intermédiaire d'une substance, la benzidine bis diazotée. Les conditions de la réaction doivent permettre une hémagglutination spécifique maximale afin que la lecture soit plus facile. L'interprétation des résultats doit être prudente car des réactions faussement positives se produisent chez des sujets non allergiques en cours de traitement à la pénicilline et certains allergènes (Anticorps pénicilloïque et pénicillamine) donnent des résultats négatifs.

#### --> Autres tests

De nombreux autres tests peuvent être envisagés et appliqués au diagnostic immunologique de l'allergie aux Bêta-lactamines.

Ainsi des réactions de libération anaphylactique d'histamine par la pénicilline à partir de basophiles humains, indépendamment des IgE mais dûe à des facteurs sériques tels que l'anaphylatoxine du complément.

Des méthodes immuno-enzymatiques comme l'Elisa ou le test à l'antiglobuline de Coombs direct ou indirect permettent la mise en évidence d'anticorps anti-pénicilline.

### 3) Traitement :

#### --> Désensibilisation

La désensibilisation qui crée un état de tolérance vis à vis de l'allergène ne doit s'effectuer que lorsque l'antibiotique ne peut être remplacé par un autre antibiotique et elle ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier en raison de l'étroite surveillance nécessaire.

L'essentiel de la conduite de traitement repose sur l'augmentation très progressive et à intervalles rapprochés de doses d'antibiotique. La première dose administrée est toujours très faible puis de doses en doses, le clinicien doit parvenir à un taux thérapeutique.

Le rythme d'administration et la progression des doses peuvent varier d'un protocole à un autre. Le mécanisme d'apparition de l'état de tolérance est encore mal connu.

Au cours du traitement, on observe un accroissement des IgG sériques spécifiques de l'allergène et une stimulation de l'activité des cellules T suppressives tandis que les IgE sériques spécifiques tendent à diminuer.

Des études ont montré qu'une désensibilisation par voie orale présente plus de sûreté qu'une désensibilisation par voie parentérale. Par voie orale, les conjugués préformés et les polymères des Bêta-lactamines qui contaminent les préparations sont peu absorbés.

De plus, l'absorption de l'antibiotique par une large surface permet une augmentation progressive du taux de cet antibiotique dans le sang et diminue ainsi la formation de conjugués multivalents in vivo. Une prémédication anti-allergique à l'aide d'antihistaminiques, d'épinéphrine ou de glucocorticoïdes ne semble pas améliorer les résultats obtenus et n'est donc pas obligatoirement indispensable.

#### --> Prévention spécifique par haptène monovalent

L'utilisation d'un haptène pénicilloylé monovalent avant et pendant le traitement a permis d'utiliser des pénicillines chez un sujet qui est allergique. De nombreux essais cliniques effectués avec le N-E-benzylpénicilloyl-alpha-formyl-L-lysine (RO-6-0787) ont montré une disparition des réactions allergiques. Un tel produit agit en saturant les sites de fixation à l'antigène des anticorps s'opposant ainsi à l'action déclenchantes des antigènes plurivalents.

De nombreux progrès restent encore à effectuer dans ce domaine car l'utilisation d'un inhibiteur monovalent n'est pas efficace dans 100 % des cas. De plus l'absence totale d'immunogénicité chez une telle substance n'a pas été prouvée.



### 3-CONCLUSION

De nombreuses techniques de laboratoires sont proposées pour aider au diagnostic de la maladie allergique. Leur grand nombre montre qu'aucune n'est vraiment satisfaisante et il faut absolument ne pas les substituer systématiquement à l'enquête clinique. La clinique seule est presque toujours décisive et le test biologique ne peut lui apporter qu'une probabilité de confirmation par sa positivité.

La complexité des mécanismes immunologiques de l'hypersensibilité est capable d'aboutir à la positivité de plusieurs tests de signification différente et à un seul type de manifestations cliniques. En aucun cas un test négatif ne permet d'exclure une hypersensibilité soupçonnée cliniquement.

S'il s'agit d'un test cellulaire, une fausse négativité peut être liée à une mauvaise présentation de l'antigène ou à une concentration inadéquate de celui-ci.

S'il s'agit de la recherche d'un anticorps, la négativité érronée peut être due à une trop grande proximité de l'accident clinique où à la fixation cellulaire exclusive des anticorps cytotropes.

C'est ainsi que l'on peut expliquer une recherche négative d'IgE spécifiques alors que les tests cutanés et les tests de provocation sont positifs.

La positivité des tests, souvent des tests cellulaires, traduit une réponse immunitaire vis à vis d'un antigène donc un phénomène de sensibilisation. Cette sensibilisation n'est pas obligatoirement pathogène.

CHAPITRE II

LES ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES

## CHAPITRE II

### LES ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES

#### INTRODUCTION

Outre les réactions d'hypersensibilité traitées précédemment, il existe deux autres catégories d'accidents médicamenteux des antibiotiques proprement dits, ceci dans une classification simplifiée par rapport à la classification rigoureuse en 5 catégories des réactions d'intolérance aux antibiotiques données par Brown en 1955 (55).

Avant de faire une étude détaillée de chaque type d'accident hématologique nous allons définir brièvement les deux autres catégories d'accidents médicamenteux de la classification qui sont les accidents toxiques et les effets secondaires. Les accidents hématologiques se situant plutôt dans cette dernière catégorie.

#### --> Les accidents toxiques

Les manifestations toxiques sont caractérisées par leur survenue en fonction d'une certaine dose unitaire ou cumulative et leur reproductibilité, leur survenue étant quasi constante au delà d'une certaine dose. D'autre part, elles sont proportionnelles à la durée du traitement. Ces manifestations toxiques sont presque toujours prévisibles en fonction de l'expérimentation animale qui précise par ailleurs la voie d'administration optimale. Leur réversibilité n'est pas constante et dépend en grande partie du type de structure lésée, de la rapidité de survenue et du mode d'expression (sujet conscient ou inconscient).

La toxicité témoigne d'une action de l'antibiotique ou d'un de ses métabolites sur une structure cellulaire (membrane cytoplasmique, ribosome, mitochondrie réticulum endoplasmique).

Le mécanisme est mal connu, il semble être de nature enzymatique réalisant le blocage d'une fonction en engendrant des phénomènes d'élection ou de compétition. Ce type d'atteinte résulte en général de l'interaction entre les groupes réactifs libres de la molécule ou d'un de ses métabolites et d'une macromolécule protéique cellulaire.

En fait, le risque toxique est une somme de facteurs complexes : liés aux concentrations sériques, à la diffusion du produit au niveau de chaque organe et au terrain qui peuvent modifier les conditions pharmacologiques normales de distribution, de métabolisme et d'excrétion. Enfin, il existe une susceptibilité individuelle surtout chez le tout petit : immaturité des fonctions hépatiques. Il existe deux variétés de manifestations toxiques :

- exemple de toxicité aiguë : convulsion après de fortes doses de pénicillines (taux de pénicilline G dans le liquide céphalo rachidien > 10 U/mol) ou syndrome vestibulaire aigu après injection intraveineuse de doses unitaires élevées d'aminosides.

- exemple de toxicité chronique : toxicité des aminosides sur l'appareil cochléo vestibulaire (s'explique du fait d'une clairance particulièrement faible de ces produits dans le liquide endolymphatique).

### --> L'effet secondaire

Il représente une manifestation liée à un effet pharmacologique ou métabolique annexe du médicament, ou encore à une déviation de son effet thérapeutique. Cette interférence est le plus souvent indépendante de la dose, temporaire, presque toujours réversible et peu grave même si le médicament est éventuellement poursuivi et souvent difficilement prévisible.

On classera dans cette catégorie par exemples les thrombopénies que provoquent parfois de fortes doses de pénicilline G ou de carbénicilline que nous allons étudier dans ce chapitre mais aussi par exemple, l'effet inducteur de la rifampicine ou les ictères dus à l'inhibition de la glycuronil transférase par la novobiocine, où à un trouble de la captation de la bilirubine par la rifampicine.

### --> Les atteintes sanguines

Elles représentent 10 à 15 % de l'ensemble des effets indésirables avec une mortalité de l'ordre de 10 %, atteignant 25 % pour les agranulocytoses et plus de 50 % pour les pancytopenies. Les antibiotiques peuvent exercer leurs effets nocifs sur les lignées sanguines à plusieurs niveaux :

- effet central sur la moelle osseuse,
- effet périphérique sur les divers lignées : erythrocytes, leucocytes et thrombocytes,
- effet sur le système lymphatique,
- effet sur l'endothélium des capillaires,
- effet sur certains éléments de la coagulation.

Mais chez l'enfant toutes les études des effets indésirables hématologiques des antibiotiques ne peuvent fournir que des résultats très approximatifs car :

- la définition de ces effets indésirables ou effets secondaires (préalable indispensable à un recueil fiable des informations) demeure bien souvent imprécise même si des efforts d'uniformisation ont été récemment effectués.

- Les systèmes d'enregistrement des observations sont récents et leur fonctionnement non encore optimal.

- La distinction entre un effet indésirable du ou des antibiotiques et une manifestation de l'infection sous jacente est souvent difficile.

## A-ATTEINTE DES LIGNEES SANGUINES (209)

### A-I-L'APLASIE MEDULLAIRE (AM)

#### 1-GENERALITES

Il n'existe pas de définition internationale reconnue des AM chez l'enfant mais dans une étude prospective des AM d'origine médicamenteuse la définition retenue était la suivante :

- Présence d'une leucopénie  $< 3,5.10^9/l$   
d'une anémie avec un taux d'hémoglobuline  $< 100$  g/l  
avec un taux de réticulocytes  $< 30.10^9/l$   
et une thrombopénie  $< 50.10^9/l$ .

- à la biopsie médullaire, l'aspect compatible avec une aplasie est le suivant : moelle pauvre, sans fibrose intense, sans infiltration néoplasique ou granulomateuse (13).

On notera le rôle indispensable de la biopsie médullaire pour porter un diagnostic d'AM. Selon des études relativement anciennes, la répartition selon l'âge des AM médicamenteuses montrait une certaine prédominance chez l'enfant (35 % des cas avant 19 ans) (225).

Mais aujourd'hui, on peut dire que la diminution drastrique de prescription des phénicolés responsables probables d'au moins 44 % de ces cas dans les séries étudiées a profondément modifié l'incidence des AM devenues très exceptionnelles.

En effet le Chloramphénicol était la cause de près de la moitié des accidents aplasiques d'origine médicamenteuses dans les études américaines faites entre 1960 et 1975 ; (plusieurs centaines de décès par an aux Etats-Unis avec une prédominance chez l'enfant et le sujet âgé) (200, 202).

Heureusement, la restriction des indications (usage hospitalier, germes résistants : Salmonelles, Haemophilus et les suppurations cérébrales) a diminué le risque d'aplasie d'origine médicamenteuse qui est rare aujourd'hui ; car jusqu'à la large utilisation des céphalosporines de troisième génération le chloramphénicol était redevenu le traitement d'attaque des méningites purulentes de l'enfant et du nourrisson, ce qui explique qu'on trouve un fort pourcentage d'accidents thérapeutiques dus à cet antibiotique chez ces deux catégories de personnes.

Le risque d'AM par prescription de phénicolés et surtout de chloramphénicol par voie générale (dont la toxicité la plus redoutée est la toxicité hématologique) est bien connu depuis plus de 30 ans notamment au niveau de sa survenue souvent plusieurs semaines après l'arrêt du traitement ce qui en fait sa grande gravité ; par contre, le risque lié à des prescriptions par voie locale (gouttes auriculaires, collyre) bien qu'également identifié par des observations probantes, notamment chez l'enfant est souvent négligé.

## 2-ETUDE DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE DU CHLORAMPHENICOL (200, 202)

### a- Présentation du chloramphénicol

Le chloramphénicol TIFOMYCINE\* (cp) est un antibiotique phénicolé comme le thiamphénicol THIOPHENICOL\* (cp, injectable) FLUIMICIL ANTIBIOTIC 750 (injection) qui appartient à la même famille thérapeutique mais qui est beaucoup moins toxique et qui tend à remplacer le chloramphénicol. Ces antibiotiques agissent au niveau de la sous unité ribosomale 50 S. Leur spectre antibactérien est large.

Mais malgré un spectre d'action large leurs indications sont limitées au cas d'allergie prouvée ou de résistance aux autres produits disponibles, le thiamphénicol devant remplacer le chloramphénicol. On les utilise donc en seconde intention dans : les méningococcémies fulminantes ou purpura fulminans, les infections neuroméningées à germes résistants (*Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, anaérobies), les typhoïdes, les urétrites gonococciques, les rickettsioses, les ornithoses, les psittacoses, les mélioïdoses, les listerioses, les brucelloses, les infections à germes anaérobies, les infections respiratoires à germes multirésistants.

**b- La toxicité hématologique du chloramphénicol** est en faite de deux types (231) : Elle peut se manifester par une suppression de la moelle osseuse réversible liée toujours à la dose administrée ou alors elle peut se manifester par une aplasie médullaire irréversible (124, 233).

--> La suppression hématopoeïtique dose dépendante : (180, 200)

Elle a été démontrée avec des concentrations de chloramphénicol sérique supérieures à 25 µg/ml (Yunis, 1973) et avec des traitements prolongés (Oski, 1979). Il s'agit principalement de réticulocytopénies car cette atteinte réversible des trois lignées sanguines proportionnelle à la dose administrée peut se limiter au début à la lignée rouge.

D'après plusieurs études (180) elle semble plus fréquente entre 6 et 15 ans (due surtout au fait de l'utilisation importante dans ces tranches d'âge de cet antibiotique il y a quelques années). Lors de la ponction de moelle on observe une vacuolisation qui apparaît dès les précurseurs des lignées et une augmentation du fer sérique. En effet, une inhibition des chelateurs du fer des mitochondries, conduit à une diminution du captage du fer nécessaire aux précurseurs des érythrocytes : le résultat est donc en premier lieu une diminution de l'érythropoeïse. En périphérie, ceci se manifeste par une réticulocytopénie qui apparaît en général 5 à 7 jours après le début du traitement et qui s'accompagne d'une augmentation du fer sérique. Si l'utilisation du chloramphénicol continu, on observe alors des thrombopénies suivies de neutropénies ; celles-ci sont plus fréquentes après la deuxième et la troisième semaine de traitement et chez les enfants que chez les adultes. Les neutropénies sévères associées à ces thrombocytopénies et réticulocytopénies sont rares si le chloramphénicol est arrêté quand les globules rouges atteignent une valeur inférieure à 4 000 / mm<sup>3</sup>.

Cette AM dépendante de la dose est en général réversible 2 à 3 semaines après l'arrêt du chloramphénicol. Bien qu'un cas d'AM mortelle suivant une AM dose dépendante ait été rapporté par Daum et al en 1979, cette forte AM n'est en général pas mortelle ou très rarement et le fait d'arrêter l'administration du chloramphénicol dès les premières manifestations de neutropénie a une efficacité démontrée. Ce type d'accidents moins sévère que la deuxième forme d'AM peut au contraire de la deuxième forme être évité par une surveillance répétée des taux sériques de chloramphénicol en ajustant les posologies, car la pharmacocinétique du chloramphénicol est souvent difficilement prévisible.

En général, avec une administration de 0,50 g de chloramphénicol per os, on obtient chez l'adulte un pic sérique de 6 à 10 µg/ml, l'administration en intraveineuse ou en intra-musculaire donne un pic sérique de 10 µg/ml. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50 %. La demi vie varie de 1 heure 30 à 4 heures chez l'adulte mais par contre, elle est très prolongée chez le nouveau-né jusqu'à 27 heures ce qui impose de très grandes précautions. Le passage intrarachidien est élevé en raison de la forte lipophilie de cet antibiotique. Il se concentre au niveau des ganglions mésentériques ce qui explique la forte utilisation qui en avait été faite dans les fièvres thyphoparathyroïdiques. Son élimination est surtout urinaire mais en majorité sous forme inactive glycuronoconjuguée après métabolisation. Ceci explique les fortes concentrations parfois observées chez le nouveau-né du fait d'une métabolisation peu active à cause de l'imaturité enzymatique.

Si la pharmacocinétique paraît simple en fait, il existe de très fortes variations individuelles qui obligent donc à un monitoring précoce des taux sanguins de malades recevant du chloramphénicol. Une surveillance répétée de la numération formule sanguine (NFS), de l'hémogramme et des transaminases sériques s'impose d'autre part au cours du traitement et après l'arrêt du traitement pendant plusieurs semaines.

Ce premier type d'accident peut apparaître avec le thiamphénicol (beaucoup plus rarement) alors qu'il ne semble pas entraîner d'AM de second type.

#### --> Les aplasies médullaires non réversibles :

Selon la FDA ces AM non réversibles sont rapportées dans 1 sur 19 000 à 200 000 traitements (BEST, 1969, Wallenstein et al).

Elles peuvent survenir après l'utilisation de n'importe quelle voie d'administration du chloramphénicol mais c'est par voie orale qu'on observerait le plus souvent cet accident. Il faut noter que quelquefois cet accident se produit après une administration locale sous forme de gouttes auriculaires ou de collyres.

Cet accident représente l'accident dû au chloramphénicol le plus grave car il est imprévisible et était toujours mortel jusqu'à l'utilisation depuis quelques années des greffes de moelle osseuse. Sa gravité n'est pas dose dépendante. Il se manifeste par une pancytopenie. Le début est en général tardif 3 à 12 semaines après le début du traitement c'est à dire avec une latence de plusieurs mois après l'arrêt du traitement alors que la plupart du temps il n'y a plus de surveillance du patient.

Ces AM qui suivent l'administration du chloramphénicol sont communément appelées "idiosyncrasiques". Les réactions idiosyncrasiques aux médicaments peuvent provoquer des AM pour plusieurs raisons :

- des défauts de maturation des cellules hématopoiétiques génétiquement déterminés et/ou des dommages préalables au niveau de la cellule,
- un accident qui rend ces cellules sensibles au médicament,
- une réaction immunitaire impliquant le médicament,
- ou un métabolisme anormal ou une excretion anormale d'un médicament, menant à des concentrations excessives.

Cependant l'action idiosyncrasique du chloramphénicol qui va provoquer cette AM reste encore à définir. Il semblerait qu'une exposition préalable au chloramphénicol soit nécessaire pour que se développe cette réaction et d'autre part, elle serait liée à une prédisposition génétique. Des enquêtes antérieures ont démontré que l'AM associées au chloramphénicol peut être prévue en montrant une prédisposition génétique de deux façons (154).

Une AM associée est survenue chez des jumeaux identiques. Un prélèvement de cellules chez le père de ces patients a révélé que ces cellules lorsqu'elles sont exposées au chloramphénicol ont une synthèse d'ADN diminuée c'est à dire qu'il y a une réaction à peu près identique à ce qui se passe chez les deux enfants. Le mécanisme expliquant la prédisposition génétique à l'AM irréversible due au chloramphénicol peut être le suivant : (155, 232, 233)

le chloramphénicol a une structure unique contenant sur le cycle benzénique un groupe para nitro. C'est le radical nitrobenzène ou un de ses métabolites qui est responsable de la toxicité médullaire irréversible chez certains individus génétiquement déterminés donc prédisposés. Le cycle nitro benzène peut être en effet réduit pour donner le nitrosochloramphénicol ceci dans le foie et dans l'intestin des individus qui présentent une prédisposition. Le nitrosochloramphénicol inhibe irréversiblement la synthèse d'ADN et la granulomonocytopoëise ceci à des concentrations beaucoup plus basses que celles de chloramphénicol qui provoquent la même inhibition.

L'AM irréversible se déclare donc plus fréquemment chez les personnes où le radical nitrobenzène du chloramphénicol est transformé en intermédiaire toxique.

D'autres études ont montré que ces AM étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (124). Dans une étude de 107 cas le ratio des femmes par rapport aux hommes était de 1,3 à 1 et dans une étude de 408 cas de 1,6 à 1. D'autres études, plus récentes, faites en 1988 ont déterminé des rapports femme/homme de 1,9 à 1 et de 1,7 à 1. Ces résultats peuvent refléter qu'un plus grand nombre de femmes sont traitées par le chloramphénicol mais peuvent aussi confirmer l'existence d'une prédisposition génétique.

D'autre part, ces études ont montré que les pics d'incidence d'aplasie médullaires dues au chloramphénicol se situent surtout de 0 à 9 ans et de 60 à 69 ans. Enfin, il n'y a pas de relation prouvée entre la dose, la voie d'administration et la gravité de l'accident. Pour confirmer l'existence d'une prédisposition



génétique, l'utilisation de marqueurs biologiques semble une voie d'avenir qui permettra d'identifier les individus plus sensibles au chloramphénicol et à cet accident. Aujourd'hui la gravité des accidents sanguins potentiels et l'apparition de nombreux autres antibiotiques très performant fait limiter l'usage des phénicolés et surtout du chloramphénicol qui est de loin le plus toxique a des cas précis ou graves (fièvres paratyphoïdiques, quelques cas de méningites...). Les phénicolés sont contre indiqués dans les états infectieux de gravité moyenne ou légère.

**A-II- LES ATTEINTE DE LA LIGNEE BLANCHE : Leucopénies, neutropénies, agranulocytoses**  
**ET DE LA LIGNEE PLAQUETTAIRE : Thrombopénies**

### 1-GENERALITES

La découverte d'une cytopénie granuleuse ou plaquettaire amène généralement à envisager la possibilité d'une origine médicamenteuse. Le plus souvent, les caractéristiques de la cytopénie ne sont pas évocatrices d'une telle origine et plusieurs médicaments peuvent être suspectés.

Nous allons donc, dans un premier temps, rappeler quelques définitions des cytopénies granuleuses et plaquettaires dans le but de préciser les termes proposés par la méthode utilisée en France pour imputer un effet secondaire à un médicament. Tous les effets indésirables sont analysés et imputés en France par les centres de pharmacovigilance selon une même méthode : la méthode officielle française. Quelques précisions concernant cette méthode officielle utilisée en France seront données dans la troisième partie de ce travail.

#### a- Etude des cytopénies granuleuses

##### --> Définition :

La liste des effets secondaires médicaux établie par l'Organisation Mondiale de la Santé contient 3 termes concernant les cytopénies leucocytaires, leucopénies, granulocytopénies et granulocytoses.

- Nous définirons une leucopénie comme un nombre total de leucocytes inférieur ou égal à  $3,0 \cdot 10^9/l$  chez le sujet de race blanche (ou d'ethnie caucasique à  $2,0 \cdot 10^9/l$  chez le sujet d'ethnie noire.

- Nous définirons une neutropénie comme un nombre total de polynucléaires neutrophiles inférieur ou égal à  $1,5 \cdot 10^9/l$  chez sujet d'ethnie caucasique inférieur ou égal à  $1,0 \cdot 10^9/l$  chez sujet d'ethnie noire.

- Nous définirons une granulocytose comme un nombre total de cellules granuleuses (polynucléaires neutrophiles et formes imatures) inférieur ou égal à  $0,3 \cdot 10^9/l$

On distingue deux sous groupes d'agranulocytoses :

- . agranulocytose non compliquée d'infection
- . agranulocytose compliquée d'infection prouvée ou suspecte.

--> Mécanismes :

2 mécanismes distincts sont potentiellement responsables d'une cytopénie granuleuse : soit une toxicité directe du médicament sur les précurseurs médullaires soit une réaction immunologique souvent appelée immuno-allergique qui fait intervenir le médicament ou l'un de ses métabolites, les anticorps sériques et les cellules granuleuses matures et/ou immatures.

Les cytopénies granuleuses par mécanisme toxique direct sont progressives souvent modérées, peu symptomatiques mais lentement et incomplètement réversibles à l'arrêt du médicament. Au contraire les cytopénies granuleuses immuno-allergiques sont brutales, souvent sévères (agranulocytose) avec une mortalité élevée (environ 10 %), mais en général, rapidement et totalement réversibles à l'arrêt du médicament.

Il n'existe pas actuellement de critères cliniques ou biologiques suffisamment fiables pour distinguer les deux mécanismes. Donc les définitions des adjectifs retenus pour imputer une cytopénie granuleuse doivent pouvoir s'appliquer aux deux types.

--> Critères d'imputation chronologique :

--> on considère le délai entre le début du traitement et le diagnostique de cytopénie granuleuse comme :

. Très subjectif si il est inférieur ou égal à 4 jours pour un médicament antérieurement responsable d'une première cytopénie granuleuse chez le même malade.

. Compatible si la cytopénie granuleuse est survenue après le début du traitement.

. Incompatible si le début de l'expression clinique et/ou le diagnostique de cytopénie granuleuse a précédé le commencement du traitement.

. Si le qualificatif de "suggestif" était créé dans la méthode française, il pourrait s'appliquer à tout délai compris entre le début du traitement et les 3 mois suivant la fin du traitement.

--> Après l'arrêt du médicament, l'évolution est :

. Suggestive (du rôle du médicament suspect) si le chiffre de polynucléaires neutrophiles se normalise dans un délai de 1 mois.

. Non concluante si le chiffre de polynucléaires neutrophiles se corrige entre le premier et le troisième mois.

. Non suggestive si l'anomalie de la leucocytose persiste après 3 mois.

--> En l'absence d'arrêt du médicament, l'évolution est :

. Non suggestive en cas de régression complète de la cytopénie.

. Non concluante dans tous les autres cas.

--> On a parfois à interpréter à postériori une réadministration involontaire :

En effet, la réadministration volontaire d'un médicament suspect d'avoir entraîné une cytopénie granuleuse n'est éthiquement acceptable que dans des cas très particuliers. Une réadministration est positive si elle s'accompagne d'une

rechute de granulocytopénie après une phase de réparation complète. Une réaction est négative s'il n'y a pas de granulocytopénie et à trois conditions :

- . délai d'au moins 6 semaines après la guérison de l'épisode initial pour éviter les interprétations faussement négatives d'une réadministration pendant la phase de "rebond" de la leucocytose pouvant suivre une cytopénie granuleuse d'origine médicamenteuse.

- . une dose et une durée d'ordre au moins égale à celles du traitement initial.

- . un contexte clinique globalement comparable : même médicaments associés, même pathologies chroniques...

Dans toutes les autres circonstances la réadministration sera considérée comme non interprétable.

--> Critères d'imputation sémiologique :

La survenue d'une cytopénie granuleuse isolée et réversible doit être considérée comme très évocatrice d'une origine médicamenteuse. En revanche il n'existe aucune sémiologie évocatrice d'un médicament particulier. Certains facteurs peuvent être considérés comme favorisant le risque de développement d'une cytopénie granuleuse : hémopathie myeloïde (en dehors des syndromes myeloprolifératifs), infection comme à HIV et autres déficits immunitaires;

Divers tests ont été proposés pour confirmer le rôle causal d'un médicament dans le développement d'une cytopénie granuleuse :

- l'étude in vitro de la sensibilité des précurseurs granulomonocytaires à la toxicité directe d'un médicament et la recherche d'un pouvoir inhibiteur du sérum du malade sur la croissance des progéniteurs en présence du médicament incriminé (ou de ses métabolites).

- Mise en évidence de la fixation d'anticorps sur les polynucléaires en présence d'un médicament.

Ce sont des techniques prometteuses mais nécessitant une standardisation et une harmonisation des méthodes.

Leur sensibilité et leur spécificité restent à établir.

**b- Etude des thrombopénies**

--> Définition :

- Elle est définie par un nombre de plaquettes inférieure ou égal à  $100 \cdot 10^9/l$ . Elle est appelée thrombopénie sévère si le nombre de plaquettes est inférieure ou égal à  $50 \cdot 10^9/l$ . Pour éliminer les "pseudo thrombopénies" par agrégation in vitro des plaquettes, en particulier en présence d'EDTA, on propose de ne retenir le diagnostic de thrombopénie que s'il existe des manifestations hémorragiques ou si l'absence d'agrégat et la diminution de la richesse en plaquettes sont confirmés par un examen du frottis sanguin, ou si la thrombopénie est confirmée par un prélèvement sur un autre anticoagulant ou en micro méthode.

- Comme pour les cytopénies granuleuses deux mécanismes distincts peuvent être en théorie responsables d'une thrombopénie :
  - . soit une réaction immunitaire faisant intervenir le médicament ou l'un de ses métabolites, des anticorps sériques, et les plaquettes,
  - . soit une toxicité directe sur les précurseurs mégacaryocytaires.

Cependant à la différence des cytopénies granuleuses, d'une part à l'exception des thrombopénies liées aux cytotoxiques, la très grande majorité des thrombopénies d'origine médicamenteuses répondent à un mécanisme immunologique, d'autre part, certains tests in vitro permettent de mettre en évidence la réaction immunitaire médicament-plaquette-anticorps.

On se limitera à définir les critères d'imputabilité pour les thrombopénies d'origine médicamenteuse liées à un mécanisme immunitaire.

#### --> Critères d'imputation chronologique :

--> On considère comme très suggestif un délai entre le début du traitement et le diagnostic de la thrombopénie inférieure ou égale à 15 jours (délai réduit à 7 jours en cas de thrombopénie observée chez le même sujet avec le même médicament dans les antécédents).

- . compatible un délai supérieur à 15 jours après le début du traitement et inférieur à 15 jours après l'arrêt du médicament.

- . Incompatible l'apparition des manifestations cliniques et/ou biologiques de la thrombopénie avant l'administration du médicament ou plus de 15 jours après l'arrêt du traitement.

#### --> Après arrêt du médicament l'évolution est :

- . suggestive si le nombre de plaquettes se normalise en moins de 6 semaines,

- . non concluante si le nombre de plaquettes se normalise entre 6 semaines et 3 mois après l'arrêt du médicament,

- . non suggestive si la thrombopénie persiste plus de 3 mois après arrêt du traitement.

#### --> L'évolution en l'absence d'arrêt du médicament est :

- . non suggestive en cas de régression complète de la cytopénie,

- . non concluante dans les autres cas.

--> Une réadministration (involontaire puisqu'une réadministration n'est éthiquement acceptable que dans des cas très exceptionnels) est positive si la thrombopénie réapparaît, quelles que soient les conditions. Une réadministration est négative s'il n'y a pas de rechute de la thrombopénie avec au moins trois conditions:

- . délai d'au moins 6 semaines après le premier épisode (pour éviter les interprétations faussement négatives d'une réadministration effective pendant la phase d'hyperplaquettose "de rebond" pouvant suivre une thrombopénie d'origine médicamenteuse),

- . une dose et une durée d'administration au moins égales à celles du traitement initial,

. un contexte clinique globalement comparable : même médicaments associés, même pathologie chronique.

Dans toutes les autres circonstances la réaction sera considérée comme ininterprétable.

--> Critères d'imputation sémiologique :

Il n'y a aucun critère sémiologique permettant d'évoquer l'origine médicamenteuse d'une thrombopénie.

La mise en évidence in vitro d'anticorps sériques produisant en présence du médicament et dans ce cas seulement, une lyse ou un dysfonctionnement plaquettaire (agrégation, réaction de libération...) est spécifique et est très en faveur du rôle causal de ce médicament. A l'inverse, la sensibilité de ces tests n'est pas suffisante pour conclure en cas de négativité.

c- Mécanismes immunologiques

L'origine iatrogène des thrombopénies et des neutropénies périphériques est parfois suspectée mais le plus souvent, elle n'est pas prouvée et le médicament responsable ne peut être mis en évidence. La principale difficulté dans le diagnostic des cytopénies induites par des médicaments est donc de mettre en évidence le médicament spécifiquement responsable. L'évolution clinique après l'arrêt du traitement est un bon argument mais souvent le malade est soumis à une thérapeutique complexe et il n'est pas possible de définir le médicament responsable. Cependant, les cytopénies induites par des médicaments ont souvent une cause immunologique. Les médicaments responsables peuvent, dans certains cas, être mis en évidence par des tests in vitro. Une étude sérologique par le test d'immunofluorescence indirecte en présence des médicaments incriminés peut être par exemple utilisée (utilisation d'une technique d'immunofluorescence indirecte sur plaquettes ou leucocytes).

Trois principaux mécanismes immunologiques peuvent être proposés à l'origine des cytopénies médicamenteuses. Dans le mécanisme à "immuns complexes" le médicament forme un complexe avec une macromolécule plasmatique soluble, ceci entraînant la formation de l'anticorps : le complexe anticorps-médicament se fixe alors sur le récepteur Fc de la membrane cellulaire, la cellule cible jouant le rôle de "passager innocent". Le deuxième mécanisme suggère que le médicament se fixe sur la cellule cible où il joue le rôle d'haptène, entraînant alors la formation d'un anticorps qui se fixe par son fragment Fab à la surface de celle-ci (mécanisme hapténique). Le troisième mécanisme est assimilé à ce qui se passe dans les anémies hémolytiques induites par la méthylidopa ou le médicament déclenche la formation d'un auto-anticorps qui va réagir avec certains antigènes de surface des cellules cibles, sans que celui-ci soit nécessaire à la réaction sérologique. Dans ce cas l'anticorps est dirigé contre la région de la membrane qui serait devenue antigénique après la fixation du médicament.

Enfin dans le cas où un anticorps circulant n'a pu être mis en évidence, la responsabilité du médicament ne peut cependant être éliminée car l'anticorps peut être entièrement fixé sur les cellules cibles, ou un métabolite du médicament peut être responsable de l'apparition d'anticorps.

De plus, une technique de sensibilité différente doit toujours être ajoutée à la technique utilisée de mise en évidence d'un anticorps dépendant de la présence d'un médicament.

## 2-ATTEINTES DE LA LIGNEE BLANCHE : NEUTROPENIES ET AGRANULOCYTOSES

### a- Généralités (209, 230)

En résumé, de récentes réunions de consensus ont abouti aux choix des définitions suivantes : (210)

--> Leucopénies : Taux de leucocytes inférieur à  $3,0 \cdot 10^9/l$ .  
(ce terme ne doit être employé qu'en l'absence de formule leucocytaire disponible).

--> Neutropénies : Taux de polynucléaires neutrophiles (incluant les formes immatures) inférieur à  $1,5 \cdot 10^9/l$  chez le sujet d'ethnie blanche et inférieur à  $1,0 \cdot 10^9/l$  chez le sujet d'ethnie noire.

--> Agranulocytose Taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $0,3 \cdot 10^9/l$ .

Voici une brève liste d'antibiotiques et analogues pour lesquels un ou plusieurs cas de leucopénies ont été rapportés :

Amodiaquine	Isoniazide	Pyriméthamine
Ampicilline	Lincomycine	Quinine
Carbénicilline	Methicilline	Rifampicine
Chloramphénicol	Metronidazole	Streptomycine
Clindamycine	Mezlocilline	Sulfadiazine
Cloxacilline	Nafcilline	Sulfaméthoxyypyridazine
Doxycycline	Nitrofurantoïne	Sulfapiridine
Fluocytosine	Novobiocine	Sulfathiazole
Gentamycine	Oxacilline	Triacetazone
Griseofulvine	Penicilline	Ticarcilline
Hydroxychloroquine	Piperacilline	Vancomycine

Cette liste nous montre que de nombreuses molécules appartenant à des familles très variées peuvent induire une atteinte de la lignée blanche ce qui impose lors de leur emploi une surveillance importante et la prise de certaines précautions. Ce sont surtout l'incidence et le mécanisme des neutropénies liées aux antibiotiques Bêta-lactamines qui ont été étudiés.

A partir d'une analyse de cas personnels et d'une revue de la littérature, Neftel et coll. (209, 210) ont calculé que l'incidence des neutropénies était essentiellement liée à la durée du traitement : elle est de l'ordre de 5 à 15 % pour des traitements d'au moins dix jours par contre, elle ne dépasse pas 0,1 % pour des traitements de plus courte durée.

Yow et coll. (209) ont observé des résultats analogues chez l'enfant : l'incidence des leucopénies (taux de leucocytes inférieur à 5000/mm<sup>3</sup>) est de 16 % chez des enfants traités par Méthicilline pendant plus de dix jours contre un résultat de 0 % lorsque la durée du traitement est inférieure à dix jours.

Cette neutropénie liée aux Bêta-lactamines s'accompagne souvent :

- d'hyperéosinophilie (32 % des cas)
- de rashes cutanés (41 % des cas)
- de fièvre (68 % des cas).

Le pronostic est bon car elles sont en général réversibles à l'arrêt du traitement. Cependant il est probable que le remplacement de l'antibiotique Bêta-lactamine responsable de la neutropénie par un autre antibiotique Bêta-lactamine puisse être responsable d'une pérenisation de la neutropénie.

**b- Etude de la toxicité des antibiotiques Bêta-lactamine au niveau des leucocytes**

(22, 52, 68, 73, 89, 99, 105, 139, 184, 189, 193, 209)

**--> Caractéristiques - antibiotiques responsables :**

Les neutropénies médicamenteuses se traduisent par une baisse du nombre des granulocytes neutrophiles circulants au dessous de 1800 par mm<sup>3</sup>. Celles induites par les Bêta-lactamines sont relativement fréquentes, leur prévalence étant de 5 à 15 %. La littérature en rapporte plus de 250 cas. Elles sont le plus souvent bénignes car réversibles rapidement à l'arrêt du traitement.

De nombreuses études ont montré que la carbécilline exerce un effet direct toxique sur les précurseurs myéloïdes de la moelle osseuse ce qui entraîne une neutropénie grave (22).

D'autres molécules comportant dans leur structure le cycle Bêta-lactam peuvent être impliquées également (22, 193) : oxacilline et dicloxacilline, nafcilline, cloxacilline, pénicilline, ampicilline, methicilline, piperacilline, azlociline, ticarcilline et diverses céphalosporines : cefalotine, cefoxitine, cefamandole, cefuroxime et certaines céphalosporines de troisième génération. Parmi ces différentes molécules, c'est la méthicilline et la nafcilline qui sont le plus souvent impliquées par rapport à leur fréquence d'utilisation.

La neutropénie survient classiquement lors d'une administration par voie parentérale (intra-veineuse principalement), à fortes doses en général (150 à 200 mg/Kg/j) (193). Le délai de survenue est d'environ dix jours. Il s'agit le plus

souvent d'une atteinte isolée de la lignée blanche bien que des atteintes simultanées de la lignée rouge et/ou de la lignée plaquettaire soit rapportées (ce que nous étudierons dans le paragraphe suivant). Une hypereosinophilie sanguine est souvent simultanée à la neutropénie et elle disparaît dans tous les cas à la correction de celle-ci.

Le myelogramme contemporain de la neutropénie montre un aspect variable (193) : en général la moelle osseuse est de richesse normale ou élevée avec un aspect d'arrêt de maturation au niveau de la lignée granuleuse. Les autres lignées ne sont qu'exceptionnellement atteintes même lorsqu'une anémie et/ou une thrombopénie sont associées à la neutropénie.

Une hypereosinophilie médullaire est également possible. On observe fréquemment une fièvre à 39°C sans cause apparente ; sa durée étant souvent celle de la neutropénie. Un rash cutané est inconstamment présent.

Cet accident ne met jamais en jeu le pronostic vital du patient et est presque toujours réversible en 1 à 7 jours si la liaison entre la neutropénie et l'antibiotique est rapidement faite et que le médicament est précocement stoppé car l'atteinte au niveau de la moelle osseuse reste peu sévère. Exceptionnelles sont les observations qui font part d'un délai de récupération supérieur avec atteinte très sévère de la moelle osseuse. Ces rares cas peuvent être dus à la poursuite du traitement, de plus, l'imputabilité de la seule Bêta-lactamine n'est pas toujours évidente.

La description des aspects cliniques et biologiques de ces neutropénies est unanime mais le problème qui reste posé est celui de leur mécanisme. En effet, ce dernier est encore mal élucidé, or, les sanctions thérapeutiques éventuelles sont liées au type de mécanisme en cause.

Il faut enfin noter que fréquemment, mais non obligatoirement, ces réactions se développent chez des patients qui ont déjà été exposés à ces antibiotiques Bêta-lactamine lors d'un traitement clinique précédent.

#### --> Mécanismes : (22, 193)

--> Les médicaments qui induisent des leucopénies, des neutropénies ou des agranulocytoses peuvent le faire par deux mécanismes distincts :

- Un mécanisme dit immuno-allergique qui fait intervenir des anticorps sériques dirigés contre les polynucléaires neutrophiles matures et leurs précurseurs, actif uniquement en présence du médicament ou de l'un de ses métabolites. Les leucopénies induites par un mécanisme immunitaire entraîne donc une diminution des leucocytes circulants et aussi une diminution de leurs précurseurs au niveau de la moelle osseuse.

- L'autre mécanisme dit de toxicité directe est lié à une inhibition de la croissance et de la différenciation des progéniteurs des cellules granuleuses par le médicament ou l'un de ses métabolites. Il y a donc destruction des précurseurs myéloïdes de cette lignée.



--> Deux types de tests in vitro actuellement utilisés apparaissent prometteurs pour confirmer l'un ou l'autre de ces mécanismes :

- Le test de mise en évidence par immunofluorescence ou test Elysa d'anticorps se fixant sur les polynucléaires neutrophiles uniquement du médicament ou de l'un de ses métabolites.

- Le test d'inhibition de la pousse des progéniteurs granuleux (Colony-Forming Unit, Granulocyte-Macrophage-CFU-GM) en présence de serum du malade et de médicament.

Le mécanisme des neutropénies liées aux Bêta-lactamines n'est pas encore définitivement déterminé. Certains résultats plaident en faveur d'une toxicité directe, d'autres, au contraire, en faveur d'un mécanisme immunologique.

Or, la connaissance du mécanisme n'est pas sans importance notamment pour connaître le risque de rechute lors d'un nouveau traitement par Bêta-lactamine (c'est à dire pour déterminer si le malade ne doit plus jamais prendre d'antibiotiques de cette classe thérapeutique ou non).

Sur le plan pratique, il semble que la rechute lors d'un nouveau traitement par Bêta-lactamines peut se produire mais pas constamment (31 % des cas) et est directement lié à la posologie et à la durée du second traitement (209). Il semble donc que la survenue d'une neutropénie chez un enfant après un traitement de longue durée par une Bêta-lactamine n'interdit pas définitivement toute reprise d'un traitement par Bêta-lactamine pourvu qu'il soit d'une brève durée et accompagné d'une surveillance de l'hémogramme.

#### Quels sont les argument en faveur de chacun des deux mécanismes ?

##### --> Arguments en faveur d'un mécanisme toxique (209)

Les argument en faveur d'un mécanisme toxique sont variés : dose-dépendance, arrêt de maturation médullaire, absence d'anticorps anti polynucléaires neutrophiles, réintroduction négative ou dose dépendante, échec de la corticothérapie pour prévenir une récurrence de la neutropénie, taux normal de lysosyme sérique, effet inhibiteur dose dépendant in vitro des Bêta-lactamines sur la granulopoeïse.

Ce dernier effet a été étudié par Marie et coll. (209) qui ont montré in vitro une inhibition de la granulopoeïse par les Bêta-lactamines, dose dépendant, avec un effet plus marqué pour les céphalosporines (ceftriaxone-ceftazidine) que pour les ureido-pénicillines (piperacilline-mezlocilline). Cette inhibition à forte dose serait liée à un blocage de la synthèse des protéines et de l'ADN cellulaire.

Cet effet toxique semble disparaître lorsque les cultures de moelle sont réalisées en présence de solutions fraîches de Bêta-lactamines empêchant la formation de produits de dégradation ou de transformation in vitro (ceci justifierait l'administration veineuse de solution de pénicilline G fraîchement préparées durant une période suffisamment brève pour éviter toute altération physico-chimique de la molécule).

En dehors du dernier argument qui peut vraisemblablement expliquer un mécanisme toxique, de nombreux auteurs ont fait des remarques sur les autres arguments avancés en faveur de l'hypothèse d'un tel mécanisme :

- L'effet dose dépendant qui correspond à la nécessité d'un traitement prolongé par de fortes doses (au moins 15 jours, 150 à 200 mg/Kg/j) ne traduit pas seulement un processus toxique et ne peut éliminer le mécanisme immunologique : l'anémie hémolytique observée au cours d'un traitement à forte dose de Bêta-lactamines relève d'un mécanisme immunologique.

- Il est difficile de comparer des posologies unitaires de molécules dont les caractéristiques pharmacocinétiques sont par ailleurs différentes. De plus la notion de dose seuil est discutable car des neutropénies ont été observées à des posologies beaucoup plus faibles (environ 50 mg/Kg/j) (210).

- L'apparition de la neutropénie est souvent précoce (avant le dixième jours du traitement) : dans ce cas, une intolérance immuno-allergique antérieure aux Bêta-lactamines est souvent retrouvée (210).

- L'arrêt de maturation au sein de la lignée granuleuse n'implique pas non plus nécessairement un mécanisme toxique. Et cet arrêt n'est pas toujours retrouvé ; on peut aussi observer une absence totale d'éléments granuleux, une moelle pauvre mais équilibrée, voire une moelle riche sans autre particularité.

Deux processus non toxiques sont possibles : soit une réaction immunologique dirigée contre une cellule médullaire appartenant à la lignée granuleuse voire plus rarement contre la cellule souche pluripotente se traduisant alors par une pancytopénie, soit une réaction de régénération active constituant au même titre qu'une réaction lympho-plasmocytaire un élément de bon pronostic. Les expériences réalisées in vivo chez la souris traitée par de fortes doses d'antibiotique n'ont pas permis de mettre en évidence une réduction de la myélopoïèse et ceci alors que les concentrations sériques obtenues étaient similaires à celles atteintes chez l'homme.

#### --> Arguments en faveur d'un mécanisme immunologique

La chronologie et les conditions d'apparition de la neutropénie, l'aspect médullaire et les données des tests de réintroduction (rarement effectués mais quelques uns plaident en faveur d'un mécanisme immuno-allergique) sont variables et ne permettent pas toujours de trancher entre un mécanisme toxique ou immunologique.

Parfois certains signes (fièvres, rash cutané, hyperéosinophilie) se surajoutent au tableau et viennent conforter cette dernière hypothèse. Les techniques de recherche de sensibilisation immunologique de type cellulaire aux Bêta-lactamines tel que le test d'agrégation leucocytaire (TAL) ou le test d'inhibition de la migration leucocytaire (TIML) bien que fréquemment positifs, ne sont pas pertinents car ils ne permettent pas d'affirmer qu'une sensibilisation a forcément abouti à une réaction immune dirigée contre la lignée blanche. Il en est de même du test de transformation lymphoblastique TTL qui est plus souvent positif chez les sujets neutropéniques que chez les sujets témoins traités par pénicilline mais n'ayant pas développé de neutropénies.

La mise en évidence d'anticorps anti Bêta-lactamines circulants est inconstante et ne traduit pas l'existence d'une réaction immunologique spécifiquement dirigée contre les neutrophiles. Mais leur taux est supérieur chez les malades neutropéniques que chez ceux traités par Bêta-lactamines et sans cytopénie.

- D'autres tests spécifiques des neutropénies médicamenteuses sont plus pertinents.

Leur réalisation technique et leur interprétation restent cependant délicates. Weitzman et Stossel furent parmi les premiers, en utilisant la technique de l'inhibition de la phagocytose, à évoquer un processus immunologique par production d'anticorps anti-polynucléaires neutrophiles opsonisants dépendant du médicament sans intervention du système complémentaire. Les polynucléaires neutrophiles ainsi opsonisés seraient ultérieurement séquestrés, phagocytés et détruits par le système macrophagique.

Plus utilisées, la leucoagglutination et l'immunofluorescence indirecte sont des méthodes de choix pour détecter des anticorps anti-médicaments. Murphy et al utilisant cette dernière technique, mirent en évidence des anticorps anti-pénicilline de type G fixant le complément et réagissant aussi bien avec les polynucléaires que les plaquettes d'un malade ayant développé une neutrothrombopénie. De même, ces auteurs ont isolés des anticorps anti-neutrophiles céphalosporine-dépendants chez deux patients leucopéniques.

Le test de microleucoagglutination a également permis de mettre en évidence des anticorps anti-polynucléaires neutrophiles actifs en présence de la Bêta-lactamine chez 12 patients sur 13 ayant développé une neutropénie à ces Bêta-lactamines.

D'une façon générale, ces anticorps sont à faible concentration et de durée de vie brève ; ils disparaissent du sérum en quelques jours après l'arrêt du médicament responsable sans doute en raison de la cessation des stimuli antigéniques. D'où le délai entre l'arrêt du médicament et le prélèvement sérique est crucial dans l'interprétation d'un résultat négatif.

Le mécanisme immuno-pathologique de ces neutropénies immunes est variable. Il peut se rapprocher de celui décrit pour les anémies hémolytiques induites par de fortes doses de Bêta-lactamines : les polynucléaires absorbent dans un premier temps le médicament à leur surface puis les anticorps se fixent sur le complexe polynucléaire-médicament. Il pourrait aussi s'agir de la formation initiale d'un complexe sérique circulant médicament-anticorps qui se fixe dans un premier temps à la surface des granuleux (210).

Dans les deux cas, la lyse de la cellule blanche fait intervenir le complément activé.

Au total un très grand nombre d'arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunitaire quelle que soit la dose de Bêta-lactamine absorbée. Reste à déterminer ensuite, avec encore plus de précision, le mécanisme du mécanisme immunitaire lui-même (action d'interaction avec les protéines de surface des neutrophiles et de leurs précurseurs avec stimulation de la production d'anticorps, action de modifications non spécifiques au niveau des propriétés de la membrane cellulaire, etc..)

Une autre question importante a été posée ces dernières années : est-ce que ces antibiotiques sont capables d'inhiber les fonctions des polynucléaires neutrophiles qui sont le chimiotactisme et la phagocytose.

Cette altération de certaines fonctions a été démontrée avec d'autres antibiotiques (22) comme les tétracyclines, la polymyxine B ; par contre une étude faite avec certaines pénicillines et céphalosporines n'a montré aucun effet sur le chimiotactisme ou la phagocytose (22).

Bien que le mécanisme immunitaire soit le plus probable, l'éventualité d'une toxicité liée à de fortes doses répétées ne peut être exclue.

La fréquence relative de cet accident justifie une surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS) des patients lors de traitements prolongés ou lors de chimiothérapies associées et ceci quelque soit la dose de Bêta-lactamines.

En cas de cytopénie, il est préférable d'arrêter le traitement. La reprise, si elle est indispensable, doit être prudente et surveillée. La possibilité de réactions immunes croisées doit également rendre prudente l'utilisation d'une autre Bêta-lactamine.

Le choix d'une molécule nouvelle comme l'imipénem ou l'aztréonam n'est pas vraiment justifié car il est encore trop tôt pour évaluer l'incidence des neutropénies induites par ces produits.

### 3-THROMBOPENIES

--> Selon un consensus récemment établi on définit une thrombopénie par un nombre de plaquettes inférieur à  $100 \cdot 10^9/l$ .

Cette forte baisse du nombre de thrombocytes ou plaquettes peut provoquer un syndrome hémorragique se traduisant souvent par un purpura.

Dans certains cas, le nombre de plaquettes descend en dessous de  $5000/mm^3$  de sang et les hémorragies diffuses notamment digestives représentent le danger majeur.

--> Imputer une thrombopénie à un antibiotique est souvent difficile car la majorité des thrombopénies observées au cours ou au décours d'une infection ont souvent une cause autre que l'effet indésirable d'un antibiotique :

- thrombopénie aigüe des infections bactériennes le plus souvent présente à la phase initiale de l'infection et rapidement réversible mais pouvant persister si l'infection continue d'évoluer.
- thrombopénie contemporaine des infections virales sévères : mononucléose infectieuse (MNI) Varicelle, Rubéole.
- thrombopénie immunologique observée au décours d'une infection virale.

--> Cependant on peut donner une liste d'antibiotiques auxquels ont pu être imputés un ou plusieurs cas de thrombopénie :

Céphalotine	Pénicilline	Sulfathiazole
Cotrimoxazole	Rifampicine	Sulfisoxazole
Méthicilline		

--> Il existe deux types de thrombocytopénies :

- Les thrombocytopénies cytotoxiques : le chloramphénicol agit sur les mégacaryocytes de la moelle osseuse et diminue ainsi la production des plaquettes.

- Les thrombocytopénies immuno-allergiques : elles sont plus fréquentes. La céphalotine , par exemple, forme avec les plaquettes un complexe antigénique qui provoque la formation d'anticorps, lesquels vont détruire les plaquettes circulantes ou leurs précurseurs médullaires.

De minimes quantités peuvent déclencher le processus.

- Les thrombocytopénies de mécanisme encore discuté : c'est le cas de l'érythromycine, la pénicilline, la méticilline, la streptomycine et les tetracyclines.

--> Le diagnostic de thrombopénie est facilité dans certains cas de thrombopénies par la mise en évidence d'anticorps sériques qui en présence du médicament et dans ce cas seulement modifient la morphologie ou les fonctions plaquettaires.

Un résultat positif est très suggestif du rôle du médicament dans la survenue de la thrombocytopénie.

Un résultat négatif ne permet pas de conclure. Ceci montre quand même que pour certaines thrombocytopénies il existe des test in vitro de confirmation.

--> Le traitement étiologique des thrombocytopénies consiste en l'identification et la suppression de l'antibiotique responsable.

--> Le traitement symptomatique logique comporte transfusions de sang frais et corticothérapie.

--> Illustration : Etude de l'action des antibiotiques Bêta-lactams au niveau de la lignée plaquettaire

Les antibiotiques Bêta-lactams peuvent détériorer la fonction des composants du sang d'une grande variété de façon. Par des mécanismes immunitaires, ils peuvent provoquer la destruction des leucocytes (voir précédemment), des érythrocytes (paragraphe suivant) et des plaquettes. Les accidents sont rares et normalement réversibles quand l'administration de l'antibiotique responsable est arrêtée.

Dans la littérature il n'y a pas d'exemple de toxicité directe sur les cellules circulantes ou sur leurs précurseurs mégacaryocytes de la moelle osseuse due aux antibiotiques Bêta-lactamine et qui aurait entraîné une destruction des plaquettes.

Par contre, des thrombocytopénies à mécanisme immunologique ont été rapportées. Elles sont dues à l'administration de pénicilline, ampicilline, méthicilline, céphalotine, cefamandole, cefazoline, cefaclor, cefoxitine (40, 42, 90).

Ces thrombopénies à mécanisme immunologique ne semblent pas apparaître par un mécanisme d'hapténisation des protéines sur la surface des plaquettes par les antibiotiques Bêta-lactames.

Une théorie de "passager innocent" a plutôt été proposée qui suggère que les antibiotiques se lient initialement à une protéine du plasma ou à un autre transporteur pour former un premier antigène. Les anticorps stimulés par ce premier antigène se lient au médicament même en l'absence de la protéine transporteur originelle.

Les thrombocytopénies apparaissent quand les immuns complexes anticorps-médicament sont produits avec une affinité spécifique pour des composants de la membrane des plaquettes.

En accord avec cette théorie quand un médicament est administré à un individu sensibilisé, les plaquettes peuvent être détruites comme des "spectateurs ou témoins innocents" ; le premier antigène n'étant pas dérivé des plaquettes.

### A-III- LES ATTEINTES DE LA LIGNEE ROUGE

Les atteintes isolées de la lignée rouge et de l'hémoglobuline peuvent être de deux sortes.

#### 1-LES ANEMIES ERYTHROBLASTIQUES PURES (88)

-->Elles sont assez rares et surtout dues aux antibiotiques suivants :

- céphalotine,
- pénicilline,
- chloramphénicol et thiamphénicol à fortes doses.

--> L'anémie est sévère avec réticulocytopénie, érythroblastopénie aigue et vacuolisation des érythroblastes jeunes.

--> Après arrêt du traitement, l'érythropoëse reprend rapidement et l'accident ne semble laisser aucune séquelle.

Aucun cas d'accident mortel n'a été constaté.

Cependant, potentiellement cela est possible d'où la nécessité d'une surveillance sérieuse.

--> Il existe aussi des anémies mégalo-blastiques par carence en acide folinique par inhibition de la dihydrofolate réductase dues à la pyriméthamine et au triméthoprime.

#### 2-LES ANEMIES HEMOLYTIQUES

--> Elles sont elles même de deux sortes :

- Oxydantes : dues aux médicaments suivants : sulfamides, sulfone (dapson), chloramphénicol, nitrofurantoin, acide nalidixique, phénazopyridine (Pyridium\*), dérivé de la phénylhydrazine sont des médicaments qui entraînent des accidents hémolytiques chez des sujets ayant un déficit en G6PD.

- Immuno-allergiques : dues aux médicaments suivants : Bêta-lactamines, sulfamides, rifampicine.

--> ces anémies hémolytiques sont liées à une destruction des érythrocytes circulants.

Elles sont, en ce qui concerne les antibiotiques impliqués, plutôt de nature immuno-allergique. La lyse de type extravasculaire survient chez les sujets traités par exemple par de fortes doses de pénicilline (> à 10 millions UI/j en perfusion intra veineuse) entraînant au bout de plusieurs jours d'administration si le sujet

développe des anticorps anti pénicilline, des convulsions, une anémie hémolytique, une surcharge sodée avec ou sans hypokaliémie pour le sel sodique et une hyperkaliémie pour le sel potassique.

Elle dure tant que dure la perfusion et se poursuit parfois quelques jours après.

D'autres antibiotiques comme des céphalosporines : céfalotine et cefaloridine ou les tetracyclines peuvent à fortes doses donner le même type d'anémie hémolytique.

### 3-ETUDE DE LA TOXICITE ERYTHROCYTAIRE DES ANTIBIOTIQUES BÊTA-LACTAMINES (22)

--> Les médicaments, en général, peuvent être responsables d'une anémie hémolytique de mécanisme non immunitaire chez des individus ayant un déficit en G6PD.

Bien que quelques agents antimicrobiens, en particulier les agents anti-malaria, les sulfonamides, le chloramphénicol, aient été dans de rares cas associés à des accidents hémolytiques chez des patients présentant un déficit en G6PD, les antibiotiques Bêta-lactamines ne semblent pas provoquer des accidents de ce type.

--> Les médicaments peuvent provoquer une anémie par destruction des précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. Certains agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement des cancer ou le chloramphénicol sont des exemples de substances qui suppriment l'érythropoeïse d'une manière prévisible et dépendante des doses.

--> Une étude des observations de la littérature se rapportant à des aplasie au niveau des cellules rouges uniquement et ayant une composante immunitaire ou non a permis de recenser une quarantaine d'observations faisant suite à l'administration d'un médicament. Une vingtaine de ces aplasies touchant uniquement la lignée rouge ont été observées après administration de chloramphénicol. Un seul cas semble associé à l'administration de Pénicilline G (22). Un autre cas s'est développé conjointement à un traitement par céfalotine et s'est résolu après l'arrêt du traitement.

Si, en théorie, une anémie hémolytique à mécanisme immunitaire peut se produire après administration de presque tous les antibiotiques Bêta-lactamine, il semble, au vue d'une étude informatique menée au niveau de la littérature mondiale, que cette anémie toutant uniquement la lignée rouge est surtout associée à des traitement par pénicilline ou céfalotine.

--> Etudions le mécanisme par lequel la pénicilline entraîne des anémies hémolytiques immunitaires :

La pénicilline se lie étroitement aux protéines tissulaires, elle se combine avec les protéines des membranes des cellules rouges normales, ceci in vivo et in vitro.

L'immunogénicité de la pénicilline est due à la possibilité qu'elle a de réagir de façon chimique avec les protéines tissulaires (incluant les protéines des membranes des globules rouges) pour former plusieurs groupes différents hapténiques.

Le déterminant hapténique le plus connu est le benzylpenicilloyl. La pénicilline peut être détectée sur la membrane des globules rouges chez tous les patients qui ont reçus de fortes doses du médicament. Chez seulement 3 % des patients qui ont reçu de fortes doses, et dans un faible pourcentage de ces cas une anémie hémolytique s'est développée.

-->Le mécanisme du test de Coombs positif et de l'apparition de l'anémie hémolytique semble simple : la pénicilline est absorbée sur la membrane des globules rouges et les anticorps anti pénicilline de type IgG présents dans le plasma du patient réagissent avec la membrane en liant la pénicilline.

La sensibilité de la membrane du globule rouge pour les anticorps anti pénicilline est limitée par le nombre de groupes hapténiques benzylpenicilloyl sur la membrane, la concentration dans le plasma d'anticorps spécifiques et l'avidité des anticorps.

--> Un autre mécanisme peut aussi être envisagé, il s'agit du "mécanisme de témoins innocents" ou "the innocent bystander mechanism". Mais, le premier mécanisme plus simple et plus évident est en général admis.

--> Le complément n'est pas engagé dans la plupart des cas. La sensibilité des membranes aux IgG est probablement enlevée au niveau extravasculaire par le système réticuloendothélial. Des cas occasionnels d'anémie hémolytique induite par la pénicilline ont été associés à de massives hémolyses intravasculaires et à la fixation du complément. Un de ces cas est inhabituel car les anticorps appartiennent à la classe des IgM.

--> Les traits cliniques et biologiques de l'anémie hémolytique induite par les pénicillines sont constants :

- L'hémolyse se développe typiquement seulement chez des patients qui reçoivent de très fortes doses de pénicilline, au moins  $10^7$  unités par jour pendant une semaine ou plus.

- Une anémie hémolytique n'est en général pas très aiguë mais peut menacer la vie si son étiologie n'est pas reconnue et que l'administration de la pénicilline continue.

- Un fort titrage d'anticorps IgG-pénicilline est présent dans le serum.

- Le test de Coombs direct est fortement positif à cause de la sensibilité avec les IgG.

- Rarement des composants du complément sont détectés sur le globule rouge (GR) et quelquefois une activation du complément peut contribuer à l'hémolyse immunologique.

- Les anticorps formés chez le patient réagissent seulement contre les globules rouges traités par pénicilline.

- L'arrêt du traitement par la pénicilline est suivi d'une guérison complète, cependant une hémolyse peut persister pendant quelques semaines.



- D'autres manifestations d'une allergie à la pénicilline ne sont pas nécessairement présentes.

--> La céphalotine peut aussi être associée à un test de Coombs positif et à une anémie hémolytique mais cette réaction est plus complexe qu'avec la pénicilline.

- Trois mécanismes ont été proposés.

Il semble évident que la membrane des globules rouges est premièrement, modifiée par l'antibiotique et que la membrane absorbe les protéines plasmatique par un mécanisme non immunologique.

La sensibilité des membranes à la céphalotine incubée dans du plasma normal in vitro commence par le fait qu'elles se recouvrent, d'albumine, d'IgG, d'IgA, d'IgM, d'alpha<sub>1</sub>-antitrypsine, d'alpha<sub>2</sub> macroglobuline, de C<sub>3</sub>, de C<sub>4</sub>, et de fibrinogène.

Une deuxième possibilité est que le médicament se combine à la membrane des globules rouges de la même façon que la pénicilline.

Enfin le médicament peut se combiner avec la membrane après que des anticorps spécifiques de la céphalotine aient réagit avec le médicament sur la membrane.

D'autres céphalosporines (cephalexine, cephaloridine, cefazoline, cefamadol, cefoxitine) ont ainsi montré une possibilité de test de Coombs positive.

La cephalotine, comme la pénicilline, se lie d'une façon forte et irréversible aux erythrocytes.

Le rapport de l'incidence de test de Coombs positifs chez des patients recevant de la cephalotine ont été démontré dans 3 % des cas seulement. L'incidence d'anémies hémolytiques immunitaires associées aux cephalosporines est très inférieure à ce qui est rapporté pour la pénicilline G.

Dans une étude informatique de la littérature concernant ce sujet, il a été noté seulement 16 cas d'anémie hémolytique reliés à l'administration de cephalosporines :

- 8 cas associés à l'administration de cephalotine,
- 1 avec la cephaloridine,
- 1 avec la cephalaxine,
- 1 avec la cefazoline,
- 4 avec le cefamandole,
- 1 avec la cefoxitine.

Il est également intéressant de noter que 5 des patients qui ont eu un épisode d'anémie hémolytique en réponse à une cephalosporine étaient allergiques à la pénicilline et que 4 patients, qui ont eu une anémie hémolytique induite par la pénicilline avaient eu une expérience précédente d'anémie hémolytique due à la cephalotine. Ceci rappelle la réactivité croisée qui peut exister entre la pénicilline et les cephalosporines.

**B- ATTEINTE AU NIVEAU DE L'HEMOSTASE :  
HYPOPROTHROMBINEMIE ET SYNDROME  
HEMORRAGIQUE (170)**

**B-I- GENERALITES**

Ces accidents sont particulièrement graves par les implications cliniques qu'ils peuvent entraîner.

--> Ils ont été rapportés avec de nombreux antibiotiques.

--> Les premières études de Serembe, Parker, Horanyi et Ferko signalent l'observation d'un allongement du temps de coagulation induit par les oxytétracyclines. Un effet identique sur le temps de coagulation a été ensuite retrouvé in vitro avec d'autres antibiotiques sans que le mécanisme ne soit entièrement précisé.

--> Zolotukhin a montré que l'administration par voie intra veineuse de Ristocétine modifie la morphologie des plaquettes et altère la fibrinoformation. En association avec Minorova, il a noté que les aminosides et les tétracyclines peuvent inhiber la retraction du caillot alors que les antibiotiques polypeptidiques peuvent l'accélérer. Cette action semble correspondre à une modification de la résistance osmotique des plaquettes.

--> D'autres auteurs ont observé que les phénicolés peuvent aussi dans de rares cas être responsable de thrombopathies et perturber la synthèse des protéines membranaires.

--> D'autre part, par un effet direct sur l'hémostase primaire certains antibiotiques administrés sous forme de poudre au niveau des plaies peuvent favoriser les hémorragies ; mais le même produit utilisé par voie générale aux doses habituelles est sans effet à ce niveau.

--> Enfin, il peut y avoir des interférences entre les antibiotiques et les anticoagulants oraux. Le renforcement de l'activité anticoagulante peut se faire par les aminosides, les tétracyclines, les phénicolés ou les sulfamides et relève d'un mécanisme classique.

L'inhibition des effets anticoagulant par la griséofulvine ou la rifampicine correspond à une action non antibiotique de l'antibiotique qui agit comme un inducteur enzymatique et accélère la biotransformation métabolique anti vitamine K.

--> Cependant, il faut noter que c'est avec les Bêta-lactamines à larges spectres et avec plusieurs céphalosporines (cefamandole kefandole\*, cefoperazone cefobis\*, cefunoxine cemix\*, latamoxef moxalactam\*, cefotetam apacef\*, cefazoline kefzol\*) que ces accidents d'hypoprothrombinémie et de syndrome hémorragique ont été le plus souvent rapportés.

--> Le mécanisme le plus probable est une modification de la flore intestinale entraînant une diminution de la vitamine K ou une interférence avec la synthèse de la prothrombine : en effet certains auteurs ont évoqué la présence d'une chaîne N-méthylthiotétrazole commune à ces médicaments.

--> Il est prudent en cas de traitement prolongé de faire une administration de vitamine K<sub>1</sub> tous les jours.

--> les anomalies de l'hémostase sont plus fréquentes chez le nouveau né, en cas de dénutrition ou de disfonctionnement rénal et lors de l'emploi prolongé à forte posologie des molécules concernées.

## B-II- ETUDES DES ATTEINTES DE L'HEMOSTASE ASSOCIEES AUX BÊTA-LACTAMINES (22)

### 1-GENERALITES

Les Bêta-lactamines peuvent empêcher la coagulation par des mécanismes immunitaires mais ceci assez rarement.

Les Bêta-lactamines peuvent aussi entraver l'hémostase normale en supprimant la biosynthèse des procoagulants dépendants de la vitamine K et/ou en supprimant le fonctionnement normal des plaquettes.

Des études réalisées in vitro ont démontré que les antibiotiques Bêta-lactamines : cefamandole et Moxalactam n'avaient pas d'effet inhibiteur direct sur les éléments coagulants dépendants de la vitamine K et des études in vivo ont permis de rejeter tout effet ressemblant à l'effet de la warfarine qu'on pensait pouvoir attribuer à ces antibiotiques;

La complication de l'hémorragie hypoprothrombinémique observée avec les antibiotiques à large spectre pourrait donc être due à l'éradication de microorganismes intestinaux producteurs de vitamine K.

Le moxalactam d'autre part ainsi que la plupart des antibiotiques Bêta-lactamines empêchent l'agrégation in vivo des plaquettes provoquée par l'ADP et in vitro à de fortes concentrations, ceci probablement à la suite de perturbations au niveau de la membrane des plaquettes entraînant le masquage des récepteurs à ADP.

### 2-LES COAGULOPATHIES IMMUNITAIRES ASSOCIEES AUX BÊTA-LACTAMINES

Le développement d'anticorps en général des IgG dirigés contre les procoagulants individuels a été observé dans quelques cas lors de l'administration d'un traitement par des Bêta-lactamines.

Dans la plupart des cas, une relation a été mise en évidence entre l'allergie à la pénicilline et la production de l'anticoagulant. Green, par exemple, a rapporté six cas chez lesquels une inhibition du facteur VIII de la coagulation s'est développée en association à une allergie à la pénicilline. De même, une observation a montré qu'un patient qui avait produit des anticorps IgG contre le facteur V de la coagulation avait des antécédents d'allergie à la pénicilline. Dans un cas seulement, une IgG circulante type anticoagulant développé contre le facteur V de la coagulation a été associé à un traitement par une céphalosporine (cephalotine).

Ce type d'accident hématologique dû aux Bêta-lactamines peut donc être rencontré mais reste dans l'ensemble très rare et pourrait faire intervenir d'autres éléments très complexes comme dans tous les mécanismes de type immunologique.

### 3- LES ACTIONS AU NIVEAU DE L'HEMOSTASE DUES AUX BÊTA-LACTAMINES

--> L'interférence des Bêta-lactamines avec l'hémostase normale peut résulter de la combinaison de 3 mécanismes :

- l'inhibition ou l'empêchement du fonctionnement normal des plaquettes au niveau de l'adhésion, de l'agregation, de la libération des constituants intraplaquettaires.

- l'inhibition directe de la formation de la fibrine qui entraîne l'inhibition des phases finales de la coagulation par la réaction de polymérisation de la fibrine.

- l'inhibition indirecte de la formation de la fibrine en empêchant la synthèse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants.

--> Le mécanisme présumé des saignements observés chez des patients recevant de fortes doses de Pénicilline G et de carbenicilline est une détérioration des fonctions des plaquettes. Des expérimentations chez des volontaires ont montré que ces deux antibiotiques prolongent le temps de saignement. D'autre part, chez les malades recevant ces antibiotiques, on observe une diminution de l'agregation in vitro (ceci en réponse à plusieurs agents agrégants ADP, ristocetine, épinéphrine).

D'autres expériences semblables faites avec des cephalosporines chez des individus volontaires sains montrent que seulement la céphalotine produit le même effet.

D'autres expériences avec des Bêta-lactamines (Pénicilline G, carbenicilline, cephalotine) ont montré que ces antibiotiques peuvent inhiber la polymérisation de la fibrine aussi bien in vitro que in vivo.

--> Quels sont les mécanismes de l'hypoprothrombinémie associé aux antibiotiques à large spectre ?

- On a observé que les problèmes de saignements associés à une diminution du taux des facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K pour leur biosynthèse sont fréquents chez les patients malnutris recevant ces antibiotiques à large spectre et chez les patients souffrant de faiblesse (problèmes psychiatriques).

Ces problèmes sont dus à l'élimination des micro-organismes intestinaux responsables de la production de vitamine K.

- Il est aussi possible que la suppression des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant est due à une inhibition directe par effet "warfarine like" sur les facteurs de la coagulation vitamine K dépendant par l'antibiotique en question.

Cette suggestion a été faite sur la base d'expériences in vitro, qui ont montré que certains Bêta-lactamines à forte concentration peuvent inhiber des effets cruciaux au niveau de la biosynthèse de la prothrombine.

La vitamine K fonctionne comme un cofacteur obligatoire pour une carboxylase microsomiale qui entraîne une modification post ribosomale dans la molécule de prothrombine.

Cette carboxylase incorpore un groupe carboxyl dans 10 résidus d'acide glutamique localisé près de la portion N terminale de la prothrombine, produisant 10 résidus d'un acide aminé l'acide  $\gamma$ -carboxyglutamique. Cette modification permet ensuite à la prothrombine de se lier au calcium et aux phospholipides. Ces deux réactions sont nécessaires pour que la protéine procoagulante devienne active.

On ne peut pas aujourd'hui vraiment bien quantifier directement l'inactivité du précurseur dans la circulation due aux antibiotiques par des techniques immuno-chimiques.

- L'étude des nombreux cas cliniques observés :
  - . cefamandole responsable de saignements associés à un allongement du temps de prothrombine,
  - . hypoprothrombinémies associées à des traitement par moxalactam,
  - . dysfonctionnements plaquettaires associés à des traitements par moxalactam, cefamandole, cefoxitine, cefoperazone,
 a permis l'étude des mécanismes possibles dus à ces antibiotiques à large spectre qui suppriment la biosynthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant.

- Il est aussi possible par des expériences d'étudier ces mécanismes de suppression des fonctions plaquettaires par des antibiotiques Bêta-lactamines spécifiques notamment cefamandole ou moxalactam.

Les protocoles d'étude in vitro et in vivo sont identiques pour ces deux antibiotiques. La plupart des résultats sont également identiques.

Pour les expérimentations in vitro des lots de cefamandol provenant du commerce ou d'hôpitaux (ou des lots de moxalactam) ont été mélangés à du plasma contenant du citrate pour obtenir une concentration de 700  $\mu\text{g/ml}$ .

Les expériences in vitro n'ont montré aucune modification des tests de coagulation étudié (temps de prothrombine, temps d'activation plaquettaire, fibrinogène, facteurs de la coagulation II, VII, V, temps de thrombine, polymérisation des monomères de fibrine).

Ces expériences in vitro ont donc exclu un effet d'inhibition directe due à un de ces deux antibiotiques sur deux facteurs vitamine K dépendant FII et FVII et sur deux facteurs non vitamine K dépendant FV et fibrinogène.

D'autre part, ni le cefamandole ni le moxalactam dans un plasma abondant en plaquette, à la concentration de 700  $\mu\text{g/ml}$  n'ont inhibé l'agrégation plaquettaire en réponse au collagène ou à l'ADP ou à l'épinéphrine.

Dans les études in vivo deux groupes de volontaires masculins entre 22 et 45 ans ont reçu du cefamandole ou du moxalactam en administration intraveineuse à la dose de 3 g toutes les 6 heures pendant 7 jours.

Avant l'expérience leur taux de vitamine K était normal. Pendant l'expérience on ne leur a pas fait de supplémentation en vitamine K.

Des prélèvements sanguins ont été effectués dès l'administration de l'antibiotique et ceci jusqu'à la fin de l'administration (J<sub>1</sub> à J<sub>7</sub>).

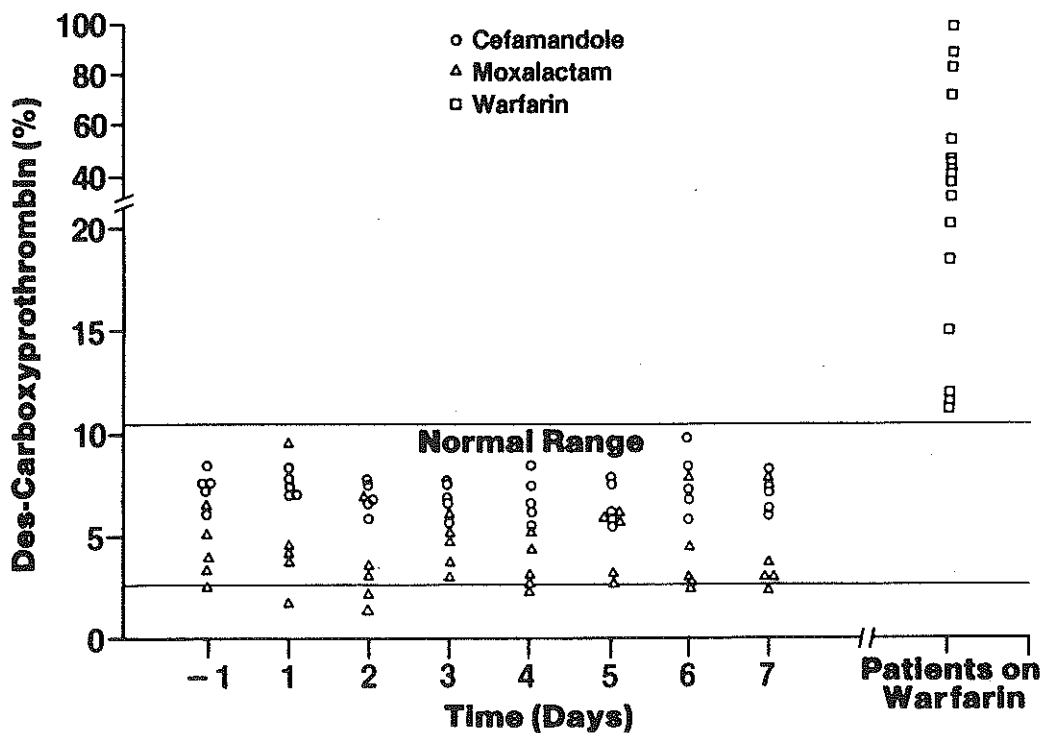
La concentration de cefamandole dans le plasma a atteint 224 à 358  $\mu\text{g/ml}$  et celle de moxalactam 148 à 438  $\mu\text{g/ml}$ . A ces concentrations aucune modification des tests de coagulation habituels n'a été observé (temps de prothrombine, temps d'activation plaquettaire, Temps de thrombine, Fibrinogène, facteurs Vitamine K dépendant et vitamine K indépendant).

La détection d'une interférence avec la biosynthèse de la prothrombine résulte d'une expérience réalisée avec le décarboxyprothrombine qui est le précurseur anormal de la prothrombine. L'expérience est basée sur le principe que ce précurseur ne s'adsorbe pas sur les sels de baryum et que ce précurseur anormal peut être converti en élément actif normal par une protéase.

L'expérience est assez sensible pour détecter le taux de prothrombine anormale sous forme de précurseur par minute chez des individus normaux.

Chez des patients qui reçoivent de la warfarin, le taux de précurseur de la prothrombine augmente très nettement.

Le schéma montre les résultats combinés de la détermination séquentielle de la décarboxyprothrombine chez 5 patients qui ont reçu du cefamandole et chez 5 autres qui ont reçu du moxalactam pendant 7 jours.



Functional assays of the abnormal prothrombin precursor (descarboxyprothrombin) before and during seven days of cefamandole (circles) or moxalactam (triangles) administration. Values among patients receiving warfarin (squares) are also indicated in the figure.

Une technique d'immunoélectrophorèse a également été utilisée (car l'addition du groupe carboxylique dans les résidus d'acide glutaminique entraîne une augmentation de la charge négative nette de la prothrombine. Elle peut donc être séparée de son précurseur anormal par électrophorèse).

Ces expériences ont été faites chez des sujets recevant des doses inadéquates de warfarine qui entraînent une prolongation du temps de prothrombine et chez des sujets recevant du céfamandole.

Enfin une technique immunochimique a été utilisée et n'a elle non plus déterminé aucun précurseur anormal de la prothrombine chez des sujets traités par céfamandole alors qu'elle a montré l'existence de ces précurseurs chez des individus recevant de la warfarine.

Les conclusions de ces différentes expériences ont permis de montrer que le céfamandole ou le moxalactam n'inhibent pas in vitro les fonction plaquettaires ou la cascade des réactions de la coagulation.

D'autre part, in vivo chez des volontaires sains ayant des taux normaux de vitamine K, ils ne suppriment pas non plus la biosynthèse des facteurs de la coagulation.

Quel est alors le véritable mécanisme du dysfonctionnement des plaquettes par certains antibiotiques Bêta-lactamines ?

Le moxalactam induit une suppression spécifique de l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP. Cet effet est progressif avec le temps et atteint son maximum vers J<sub>6</sub> et J<sub>7</sub> de l'administration.

Les fonctions plaquettaires redeviennent normales environ 96 heures après la dernière administration de moxalactam.

C'est par la réunion de plusieurs études qu'on a pu approfondir le mécanisme de la suppression des fonctions plaquettaires par le moxalactam.

Le médicament induit la suppression de l'agrégation plaquettaire en réponse à des agonistes appropriés comme des particules de collagène et d'ADP ; ceci peut être expliqué par trois mécanismes. Tout d'abord le médicament peut inhiber la synthèse des prostaglandines par les plaquettes. Dans ce cas, l'antibiotique inhibe la synthèse de la substance pro-agrégatrice, Thromboxane A<sub>2</sub>, par inhibition des enzymes clés comme la cycloxygénase et la thromboxane synthétase.

Des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens sont connus pour travailler par ce mécanisme.

Deuxièmement, la suppression des fonctions plaquettaires peut résulter d'une augmentation du taux intraplaquettaire d'adénosine 3'5' phosphate (AMP cyclique) qui peut résulter de la stimulation de l'adényl cyclase ou de son inhibition, ou des phosphodiesterases.

Enfin, l'inhibition peut résulter de l'interaction au niveau de l'agrégation des agonistes avec leurs récepteurs appropriés sur la membrane. Par exemple, dans une expérience récente Shattil a démontré que la carbénicilline et la pénicilline G peuvent empêcher les agonistes de réagir avec la surface des plaquettes, probablement en masquant les récepteurs spécifique de la surface pour l'ADP.

Ces études démontrent que la carbénicilline diminue l'incorporation d'un "ADP affinity label" au niveau de sa protéine de liaison au niveau des membranes plaquettaires. Ces résultats ont été étendus à la pénicilline et au moxalactam qui eux aussi se lieraient aux récepteurs de l'ADP sur la membrane plaquettaire.

D'autres études ont aussi montré que ces antibiotiques peuvent également se lier non spécifiquement à la membrane et créer aussi des perturbations.

Différentes expériences *in vitro* ont cherché à déterminer quel antibiotique Bêta-lactamine peut supprimer l'agrégation induite par l'ADP. Cependant, *in vivo*, aucun de ces antibiotiques testés n'a supprimé les fonctions plaquettaires aux concentrations atteintes. On n'observe ces accidents *in vivo* qu'à des concentrations très supérieures.

Cependant vingt sept des trente trois antibiotiques Bêta-lactamine sélectionnées ont supprimé l'agrégation plaquettaire quand ils ont été ajouté à un plasma riche en plaquettes à la concentration de 3,000 à 4,000 µg/ml. Les vingt sept bêta lactamines qui inhibent l'agrégation plaquettaire à forte concentration sont : pénicilline G, carbénicilline, ticarcilline, ampicilline, nafcilline, amoxicilline, azlocilline, mezlocilline, cloxacilline, cefazoline, cephaloxine, cefaclor, cefaloglycin, cephapirine, cephalotine, cefuroxime, cefuretazole, ceftriaxone, cefroxidine, cefoperazone, cefotaxime, moxalactam.

Les 6 agents qui n'ont pas provoqués d'inhibition sont :

- pipéracilline,
- sulbénicilline,
- céphalosporine C,
- céphaloridine,
- céphacétrile,
- céphsulodine.

Il n'y a apparemment aucune relation entre la structure et l'activité pour le phénomène qui se produit non seulement pour le moxalactam mais aussi pour la plupart de ces antibiotiques de la pénicilline G aux céphalosporine de troisième génération qui ont seulement le cycle Bêta-lactam en commun.

Mais ces études qui se limitent seulement à la molécule mère et aux éléments identiques entre ces molécules mères et qui ne s'intéressent pas à leurs métabolites sont donc limitées en ce qui concerne leurs applications cliniques.



## CONCLUSION

Des antibiotiques de la classe des Bêta-lactamines ont le potentiel de détériorer de façons différentes les composants du sang.

Par des mécanismes immunitaires ces antibiotiques peuvent détruire les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes.

Ces accidents sont heureusement rares et normalement réversibles quand le médicament est arrêté.

Malgré les progrès dans les connaissances des cytopénies immunitaires associés aux Bêta-lactamines, beaucoup de questions restent à résoudre. D'autres études ont montré que les complications par hémorragies hypoprothrombinémiques observées chez des patients auxquels on administrait cefamandol, moxalactam, cefoxitine et cefoperazone doit se produire après la destruction de micro organismes intestinaux producteurs de vitamine K.

De nombreux micro organismes entériques y compris *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bifidobacterium species*, *Streptococcus faecalis* et plusieurs bacilles anaérobies, y compris *Clostridium species* et *Bacteroides fragilis* sont connus comme étant des producteurs de la vitamine K. La plupart de ces micro organismes sont sensibles à un ou plusieurs des antibiotiques Bêta-lactamines de la deuxième et troisième génération.

Les fortes concentrations de l'ampicilline, du cefamandole, de la cefoxitine, du cefoperazone et du moxolactam dans la bile peuvent constituer un facteur dans la suppression de la flore des intestins.

Des études disponibles suggèrent que la complication de l'hypothrombinémie observée lors de l'administration des antibiotiques Bêta-lactam chez des patients affaiblis, peut être évitée avec l'usage prophylactique de petites doses de la vitamine K.

L'importance clinique de la suppression par les Bêta-lactamines de la fonction des plaquettes reste indéterminée. Des études supplémentaires sont nécessaires.

CHAPITRE III

LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

### CHAPITRE III

#### LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

INTRODUCTION (20, 85, 103, 138, 181, 194)

--> Les accidents neurologiques font partis des accidents médicamenteux toxiques.

Les accidents toxiques sont dus à l'action directe de l'antibiotique sur la cellule ou les tissus. L'antibiotique agit sur le métabolisme cellulaire des bactéries pour empêcher la vie ou la reproduction. De même il est susceptible d'agir sur les cellules de tel ou tel organe. Son action est souvent le résultat de phénomènes d'interférence ou de compétition dans les différents métabolismes au niveau des systèmes enzymatiques.

Ces accidents sont précoces et dépendent généralement de la dose journalière et totale administrée donc de la durée du traitement.

Ce type d'accident varie dans ses modalités en fonction de l'organe atteint. Certains antibiotiques ont une toxicité uniforme pour tous les individus qui se manifeste lorsque les concentrations tissulaires dépassent un certain niveau pendant un temps donné.

D'autres phénomènes toxiques relèvent d'une susceptibilité individuelle et ne se produisent que chez certains individus prédisposés par la suite de leur individualité enzymatique.

L'état fonctionnel des organes favorise fortement leur venue. Ils touchent essentiellement 4 grands systèmes : Le système nerveux, le sang, le foie, le rein. Ces effets toxiques réels ou potentiels sont bien déterminés pour chaque famille d'antibiotiques.

Leur survenue sera souvent le fait de la méconnaissance du produit utilisé (toxicité viscérale éventuelle, posologie moyenne, voie d'élimination) et ou de la négligence du terrain : âge, poids, fonction rénale ou hépatique (16, 31, 181).

--> Les accidents au niveau du système nerveux

Les troubles neurologiques sous antibiothérapie sont le résultat d'une toxicité directe des antibiotiques.

Quelques antibiotiques majeurs peuvent entraîner des accidents nerveux, dans l'ensemble on retrouve surtout à leur origine les antibiotiques à action antibacillaire.

--> On peut trouver des atteintes neurologiques centrales telles que des convulsions, encéphalopathies, fontanelles bombées et des symptômes neuropsychiatriques ainsi que des hypertensions artérielles intracrâniennes.

Les réactions neurotoxiques sont souvent associées à l'usage des pénicillines, des céphalosporines, des sulfonamides, des tetracyclines, du chloramphénicol, de la colistine, des aminosides, du metronidazole et des antituberculeux.

--> On peut aussi observer des polyneuropathies avec souvent des neuropathies périphériques sensitives ou sensitivo motrices tels que des paresthésies, des faiblesses motrices ou des détériorations des sens ont été associés à l'administration de pénicilline, de sulfonamides, de chloramphénicol, de colistine, de métronidazole, d'antituberculeux.

--> On étudiera dans un quatrième paragraphe les atteintes sensorielles proprement dites (toxicité au niveau des nerfs crâniens telle que myopie, névrite optique, surdité, vertige, acouphène associés à l'administration d'érythromycine, de sulfonamides, de tetracyclines, de chloramphénicol, de colistine, d'aminoglycosides, de vancomycine, d'antituberculeux). Mais souvent les atteintes cochleo vestibulaires se voient surtout avec les aminosides (streptomycine).

--> Enfin des blocs neuromusculaires ont été associés à l'administration de tetracyclines, de polymixines, de lincomycine, de clindamycine et d'aminosides.

Dans tous ces cas le traitement indiqué est généralement une thérapie de soutien associée à l'arrêt immédiat du médicament impliqué.

## A- LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES ACCIDENTS NEUROPSYCHIQUES PAR ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

### A-I- CONVULSIONS ET AUTRES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES (207)

#### 1-PENICILLINES ET COMPOSES APPARENTES

##### a- Observations :

--> Peu de temps après son introduction en thérapeutique la pénicilline a été reconnue comme ayant une toxicité au niveau du système nerveux central. Plusieurs études ont noté des maux de tête et des pleiocytoses du liquide cébrospinal après des injections intra rachidiennes de pénicilline. Ces réactions ont été initialement attribuées à des impuretés dans les premières préparations plus qu'à une toxicité de l'antibiotique lui même.

Mais en fait, depuis 1945, le pouvoir épiléptogène de la pénicilline G administrée par voie intrathécale et intraventriculaire ou en application sur le cortex est connue. A partir de 1965 des encéphalopathies dues à la pénicilline G administrée par voie veineuse ont été rapportées. Si la fréquence reste faible (environ 0,13 %) les manifestations toxiques sont graves, parfois mortelles. Elles s'observent essentiellement comme nous allons le voir lors de l'administration de fortes doses ou le plus souvent en cas d'insuffisance rénale.

La Pénicilline à haute dose par voie intra veineuse ou intra rachidienne peut être responsable de convulsions compliquées de collapsus et de troubles respiratoires centraux, ces convulsions peuvent évoluer vers un état de mal parfois mortel.

C'est Walker et Johnson qui ont montré que la pénicilline avait un effet convulsif direct lorsqu'elle était administrée en intra-rachidien ou en intra-ventriculaire ou directement dans le cortex cérébral de chats ou de singes.

Ce sont également eux qui ont montré que les propriétés convulsives de la pénicilline étaient dépendantes non seulement de la dose administrée mais aussi d'une sensibilité spécifique.

Six sur dix des singes ont développé des contractures musculaires après une injection de 500 unités (U) dans le cortex cérébral moteur alors que les chats n'ont commencé à avoir des convulsions qu'après injection de 1000 à 2000 U.

Ils ont également montré que l'effet "convulsion" de la pénicilline était bien dû au médicament lui-même plus qu'aux impuretés comme on le pensait initialement car des altérations physiques de l'antibiotique comme le vieillissement, l'ébullition, des changements des concentrations en ions hydrogènes, diminuent les effets convulsivants.

Enfin, ils ont démontré que chez l'homme les convulsions après des injections directes intra corticales nécessitaient des doses beaucoup plus importantes que celles notées chez les singes et les chats.

Walker a en effet noté que l'injection de 5.000 U dans le cortex occipital de l'homme ne provoque pas de réaction mais qu'une injection de 20.000 U dans la même région produit des altérations de l'électroencéphalogramme cependant sans manifestation externe au niveau moteur.

Mais une injection de 10.000 U dans le cortex au niveau des aires motrices d'un enfant a entraîné des contractions au niveau du visage et des mains pendant une durée de 3 heures associées à des modifications de l'électroencéphalogramme.

Johnson lui a examiné l'électroencéphalogramme de 51 patients qui ont reçu des injections systémiques de pénicilline, 31 patients ont présenté une augmentation de leur activité encéphalographique pendant l'administration de la drogue.

Après 1940, il y a eu un engouement important pour l'utilisation d'injections intra-rachidiennes et intra-ventriculaires de pénicilline dans le traitement des méningites car on pensait que la pénicilline n'atteignait pas le système nerveux central à des doses suffisantes lors d'administrations systémiques.

Les injections intra-rachidienne de 3000 à 5000 U ont été associées à de nombreux troubles : vomissements, difficultés respiratoires, convulsions. Le cas d'un nouveau né qui a développé des convulsions et des difficultés respiratoires après injection intra-rachidienne de 100.000 U de pénicilline a été noté.

D'autres cas d'injections intra-rachidiennes de doses de 40 000 à 100.000 U ont été associés à des contractions musculaires et à des problèmes de confusion généralisée.

D'autre part, des études ont montré que des injections intraveineuses de pénicilline peuvent entraîner une neurotoxicité comparable à celle rapportée lors d'injections sous arachnoïdiennes, intrathécales, intra-ventriculaires ou directement au niveau cortical.

Des doses quotidiennes intra-veineuses de 25.000 à 50.000 U peuvent être associées à des hallucinations, une hyperactivité au niveau reflexe, des myoclonies et des confusions généralisées.

L'électroencéphalogramme montre ou des anomalies comme un hypersynchronisme ou est tout à fait normal.

Enfin, toutes les études ont mis en évidence que des patients souffrants de problèmes rénaux (Insuffisance rénale au niveau de la filtration glomerulaire ou de l'excretion tubulaire) sont plus prédisposés aux réactions de neurotoxicité si les posologies ne sont pas ajustées.

Ces convulsions peuvent être observées après l'administration de fortes doses de Pénicilline mais aussi de composés apparentés : carbenicilline, oxacilline, cloxacilline.

#### **b- Manifestations de toxicité :**

--> Les manifestations de toxicité nerveuses sont presque toutes déterminées par l'apport in loco de l'antibiotique en solution dans le canal rachidien. Ces accidents sont beaucoup plus d'ordre irritatif que réactionnel par conséquent tout le monde y est presque également exposé et donc ce mode de traitement ne doit être réservé qu'aux nécessités impérieuses qui sont très rares.

- Le début des manifestations cliniques des encephalopathies dues aux bêta lactamines est précoce dès la douzième heures après l'administration de pénicilline mais peut survenir plus tardivement vers le sixième voire le huitième jours. Les taux sanguins de Bêta-lactamines mesurés montrent un surdosage notamment au niveau du liquide céphalorachidien.

- Les troubles de la conscience et les myoclonies débutant à la face sont les signes les plus précoces.

A ce stade sont décrites l'hyperréflexivité et les hallucinations visuelles et auditives.

Des crises convulsives localisées ou généralisées, véritable état de mal épileptique puis un coma, pouvant aller jusqu'à la mort, s'observent en l'absence de diagnostic ou d'un arrêt du traitement antibiotique.

Le liquide céphalorachidien est en général normal cependant une hyperprotéinorachie peut être constatée. L'électroencéphalogramme montre une activité lente, pointue et diffuse avec souvent disparition du rythme alpha. Les perturbations électriques restent diffuses même si les convulsions sont localisées.

- L'altération du tissu nerveux ne semble pas seulement subordonnée à l'altération méningée, elle paraît de nature vasomotrice et est proportionnelle aux quantités utilisées, et cette irritation peut se réaliser en miniature au cours des traitements pénicillinés généraux usuels, puisque cela peut suffire à troubler l'électroencéphalogramme de certains malades.

- Au minimum, on peut observer une méningite biologique avec une légère albuminose et de la lymphocytose ; ces anomalies sont cependant en général masquées par les symptômes de la méningite aiguë pour le traitement de laquelle cette thérapeutique a été le plus souvent mise en œuvre.

A un degré supérieur le syndrome méningé peut être patent et souvent même fébrile.

- Un autre accident redoutable peut être l'apparition d'une paraplégie flasque qui est douloureuse et s'accompagne de troubles sphinctériens. Il peut y avoir blocage spinal avec liquide xanthochromique et hyperalbumineux à la suite d'une arachnoïdite spinale avec thrombose veineuse au point d'introduction de la pénicilline.

A la longue, une partie des symptômes s'amende mais il peut subsister des séquelles sérieuses par pachyméningite définitive. L'injection intra-ventriculaire donne des réactions cérébrales encore plus vives que l'injection intrarachidienne.

L'injection sous occipitale donne également des accidents très graves.

Les convulsions, elles, qui apparaissent après l'injection d'une solution de pénicilline dans la cavité rachidienne, se manifestent le plus souvent immédiatement en quelques heures, durent peu et s'estompent sans laisser de traces.

- L'évolution des troubles dépend de la rapidité d'action. Les myoclonies disparaissent à l'arrêt des Bêta-lactamines. Les crises convulsives même si elles durent peu de temps doivent être traitées dès leur apparition.

- Il faut noter que l'insuffisance rénale est un facteur primordial favorisant des encéphalopathies aux Bêta-lactamines. En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire importante des pénicillines (60 à 90 %) est compromise. L'élévation des taux plasmatiques est alors responsable des concentrations toxiques observées au niveau du système nerveux central.

Normalement 65 % de la pénicilline plasmatique est lié à l'albumine mais en cas d'insuffisance rénale la forme libre est plus importante.

De plus, il semble exister une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée et une diminution de l'élimination de la pénicilline intrathecale par les plexus choroïdes.

#### c- Mécanisme :

--> Le mécanisme de cette neurotoxicité n'est pas entièrement élucidé.

L'action convulsivante de la pénicilline est dépendante de l'intégrité du noyau Bêta-lactams.

Une action sur l'excitabilité neuronale comme mécanisme a été proposée il y a plusieurs années.

Les convulsions provoquées par la pénicilline semblent provenir de son interférence sur la fonction inhibitrice au niveau des transmissions produites par l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA).

Les diminutions de l'inhibition dues au GABA permettent aux terminaisons corticales nerveuses de déclencher des crises épileptiformes. L'injection locale de pénicilline au niveau du cortex cérébral produit des vagues ou ondes épileptiformes répétées et de grande amplitude sur l'électro-encéphalogramme.

Ceci correspond aux dépolarisations paroxysmales ou paroxystiques des potentiels membranaires.

Schwartzkroin et Wyler ont proposé que la diminution de l'inhibition par le GABA déclenche des propriétés intrinsèques entraînant des crises au niveau des neurones qui sont provoquées par les excitations dendritiques.

Ebersole et Chatt ont examiné des enregistrements intracorticaux de petites populations de cellules du cortex de chat après des injections intra-corticales de volume de l'ordre du picolitre de pénicilline.

Ils ont observé que la pénicilline produit des changements précoces dans l'activité évoquée, qui précèdent le développement des réactions épileptiques, suivie d'une suite de changements progressifs qui entraînent l'apparition de potentiels en pointe.

Ces auteurs en ont déduit que des anomalies intrinsèques neuronales et des anomalies entraînant des interactions entre les différentes populations sont à l'origine d'une épileptogénèse néo corticale *in vivo*.

- D'autres agents peuvent jouer un rôle dans l'épileptogénèse due à la pénicilline. Chez le lapin, il semble y avoir un rapport entre la neurotoxicité de plusieurs pénicillines et leur caractère hydrophobe. La neurotoxicité des pénicillines est importante pour les composés suivants (classés dans l'ordre croissant pour cet effet) : carbenicilline, ticarcilline, méthicilline, benzylpénicilline, oxacilline, phenethicilline, cloxacilline, dicloxacilline.

L'ampicilline, bien qu'elle entraîne peu de changements au niveau de l'électroencéphalogramme a quand même une forte neurotoxicité.

- Bien que ces manifestations clinique de toxicité neurologique soient rares, seule une détermination des taux sanguins de pénicilline et une adaptation de la posologie si nécessaire notamment en cas d'insuffisance rénale peuvent prévenir de tels accidents.

## 2-CEPHALOSPORINES (207)

L'utilisation de céphalosporines chez des patients ayant une insuffisance rénale a entraîné des cas de toxicité au niveau du système nerveux central.

- De fortes doses de céphaloridines ont entraîné des hallucinations, des nystagmus et des encéphalopathies réversibles chez plusieurs patients.

- Des injections intra-rachidiennes de céphaloridine sont à l'origine de convulsions.

- La céphaloxine administrée chez deux patients souffrant d'insuffisance rénale a entraîné des vertiges et des nausées.



- De fortes doses de cefazoline chez des patients ayant des insuffisances rénales ont été à l'origine d'accidents neurotoxiques notamment de convulsions et on a retrouvé de fortes concentrations dans le serum et dans le liquide cébrospinal de cefazoline chez ces patients 24 heures après le début des confusions et avant les convulsions.

Il a été émis l'hypothèse qu'une insuffisance rénale entrainerait l'accumulation de l'antibiotique en augmentant sa demi vie et en augmentant la concentration libre du médicament. Or de fortes concentrations de cefazoline non liées facilitent sa pénétration dans le liquide cébrospinal.

### 3-SULFONAMIDES

L'utilisation de sulfanilamides et de sulfapyridine a été associée à des toxicités variables au niveau du système nerveux central notamment : anorexie, fatigue, ataxie, dépression.

Occasionnellement des psychoses associants des hallucinations visuelles et auditives ont aussi été observées.

### 4-CHLORAMPHENICOL

Des symptômes psychiatriques semblent être une des seules toxicités au niveau du système nerveux central du chloramphénicol ceci par accumulation de chloramphénicol non conjugué dans les neurones (responsable d'une atteinte neurologique, cardiovasculaire et cutanée (syndrome gris)).

Mais ces symptômes neurologiques durant des utilisations prolongées de cet antibiotique sont quand même peu fréquents.

### 5-COLISTINE

Elle a été dans quelques cas associée à des ataxies, des nausées, des vomissements, des vertiges.

### 6-AMINOSIDES (207)

--> Des toxicités variables au niveau du système nerveux central ont été associées à des administrations intrathecales, intraventriculaires d'aminosides.

Des chats ayant reçu de fortes doses intracisternales de gentamycine ont développé des ataxies, des prostations et des difficultés respiratoires. Des lésions au niveau du tronc cérébral ont été associées à des administrations intrathecales de gentamycine et des lésions au niveau du tronc cérébral et du cerveau ont été observées chez le lapin après une seule injection intrathécale de gentamycine à des doses équivalentes de 50 à 100 fois les doses thérapeutiques utilisées chez l'homme.

Des lapins auxquels ont été administrées des doses plus faibles de gentamycine en intra-ventriculaire quotidienne ont présenté diverses manifestations : ataxie, reflexes anormaux, dilatation ventriculaire.

Le taux de gentamycine dans le liquide cérébrospinal de ces lapins était de 150 à 300 µg/ml.

Chez des enfants souffrant de méningites les taux de gentamycine dans le liquide cérébrospinal mesurés 1 à 6 heures après l'injection intra-ventriculaire de l'antibiotique vont de 10 à 130 µg/ml. Une mortalité de 42,9 % a été rapportée dans le groupe d'enfants traités par gentamycine en intra-ventriculaire comparée à une mortalité de 12,5 % dans le groupe qui a reçu le même antibiotique par voie parentérale.

Enfin, la gentamycine a été associée à des psychoses et à des encéphalopathies.

--> Il faut donc surveiller le taux d'aminosides et particulièrement de gentamycine chez tous les patients qui reçoivent des aminosides en intra ventriculaire notamment chez l'enfant où de nombreux cas de neurotoxicité ont été rapportés, ceci pour prévenir une toxicité au niveau du système nerveux central lors de l'administration inadvertente de fortes doses.

--> D'autre part, la streptomycine a également une neurotoxicité importante à l'origine d'accidents très graves.

Il peut se produire des accidents neuroméningés de contact qui succèdent directement à une injection ou à une réinjection de l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien.

En effet, l'introduction directe de streptomycine dans le liquide céphalo-rachidien a été longtemps un acte fondamental dans le traitement de la méningite tuberculeuse. Or la méninge est un tissu très fragile qui s'irrite et réagit parfois avec une très grande vivacité déterminant ainsi des accidents rares mais sévères. On constate en général une hypertension modérée du liquide céphalo-rachidien qui se précise d'une ponction à l'autre et surtout une pleiocytose. Le chiffre des éléments dénombrés dans la cellule de Nageotte est en hausse avec des polynucléaires, des lymphocytes ou des cellules endothéliales qui dominent.

Le taux de l'albuminorachie peut aussi augmenter mais ordinairement il y a plutôt une dissociation.

Cette réaction est immédiate et accompagne les premières injections de streptomycine. Si la thérapeutique est poursuivie, une raideur méningée puis des convulsions apparaissent.

La raideur du rachis reste modérée mais peut s'accompagner de douleurs vives et d'un signe de Kering.

Les convulsions sont un accident plus sérieux à tout âge de la vie mais particulièrement chez l'enfant ; leur nature épileptique est prouvée par électroencéphalogramme, quelquefois des anomalies électriques existent isolément.

Mais quelques fois, les crises convulsives ne sont qu'un symptôme dans un tableau clinique dramatique où la conscience est incertaine, où les perturbations vasomotrices sont diffuses, où le sujet se trouve aux bornes du coma.

L'hyperthermie, la tachycardie, la respiration de Cheynes Stockes, l'hyperazotémie font soupçonner la diffusion d'altérations congestives qui se vérifient aux autopsies et seule cette étude peut écarter la responsabilité du bacille de Koch.

D'autres fois, la perte de la conscience n'est qu'un élément d'un syndrome de choc réversible qui s'estompe assez vite.

Des troubles psychiques peuvent survenir à la suite d'une streptomycénothérapie rachidienne, ou surtout mixte, ces troubles psychiques accompagnent les accidents précédents et confirment l'extension nerveuse du médicament.

Dans quelques cas, tout se borne à la somnolence ; il s'ajoute souvent de l'hostilité à tout ce qui approche le malade traité et même du négativisme. D'autres patients, sans doute prédisposés, sont enclins à des accidents plus violents, quelques cas de paraplégies avec des troubles paresthésiques ont été signalés ainsi que des incontinenances d'urine, de mécanisme imprécis.

--> A côté des troubles déclenchés par le contact de l'antibiothérapie et des méninges, il convient de signaler encore quelques symptômes nerveux et psychiques, d'un type différent.

Il existe dans la littérature médicale quelques observations d'encéphalopathies particulièrement dramatiques.

L'évolution habituelle de ces encéphalopathies est souvent la mort. Il semble intervenir un véritable "syndrome d'irritation" de Reilly plus qu'une réaction par sensibilisation. L'accident, c'est à dire les réactions neurovégétatives et vasomotrices, paraît surtout favorisé par une chimiothérapie concomitante.

--> La streptomycine paraît également responsable d'états cérébraux mineurs qui pourraient laisser derrière eux des petites séquelles centrales ou diencephaliques (obésité) et des troubles mentaux : troubles de la mémoire, paresse intellectuelle, difficulté pour les enfants à fixer leur attention.

L'apparition de troubles confusionnels, d'hypersomnie, ou au contraire d'agitation extrême est beaucoup plus sérieuse. Ces accidents font en quelque sorte la transition avec les formes graves de l'encéphalopathie.

## 7-METRONIDAZOLE (Imidazolé) (207)

--> La toxicité nerveuse centrale du métronidazole inclue des confusions, ataxies, encéphalopathies.

--> Des études chez les animaux ont montré que des chiens qui ont reçu de fortes doses de métronidazole ont développé des incoordinations et une dégénération des cellules de Purkinje. De même, des rats qui ont reçu du métronidazole à des doses journalière de 600 et 800 mg/Kg pendant six semaines ont développé des perturbations de l'équilibre.

Un examen histopathologique de ces rats, a montré des lésions au niveau du cervelet et du tronc cérébral.

Des symptômes équivalents ont été décrits chez des patients qui ont reçu de fortes doses de métronidazole lors de traitement prolongé.

Kusumi et ses collègues ont décrit le cas d'une femme de 45 ans qui a développé un syndrome cérébral global avec ataxie, incoordination, paresthésies après un mois de traitement oral par métronidazole à la dose de 750 mg toutes les six heures.

--> Les encéphalopathies et les ataxies cérébrales disparaissent après 6 jours, et les neuropathies sensitives périphériques ont disparu 4 mois après l'arrêt du traitement.

--> Frytak et ses collègues ont décrit trois cas de patients qui ont développé des contractions motrices moyennes après avoir été traités par de fortes doses de métronidazole par voie orale.

Aucune corrélation ne semble exister entre une fonction rénale ou hépatique anormale, les taux d'antibiotique et la neurotoxicité.

--> Le mécanisme de cette neurotoxicité est encore inconnu.

### 8-RIFAMPICINE

Des effets neurologiques ont été peu fréquemment associés à des traitements par la rifampicine.

Maux de têtes, fatigue, vertiges, impossibilité de se concentrer, engourdissements, douleurs au niveau des extrémités, et faiblesses musculaires ont été associés à son utilisation.

### 9-AUTRES TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX

--> L'isoniazide (INH) du fait de son emploi très fréquent est responsable de bon nombre de ces accidents neuropsychiques par atteinte du système nerveux central. Mais ces effets en pédiatrie sont atténués et les incidents sont beaucoup plus rares qu'en pathologie adulte. Il y a deux faits importants :

- les inactivateurs lents de l'isoniazide sont les plus prédisposés aux incidents secondaires à l'utilisation de l'isoniazide,
- les carences nutritionnelles en sont un élément favorisant.

--> Les accidents neuropsychiques de l'isoniazide se retrouvent en deux circonstances :

- le surdosage thérapeutique est à l'origine de crises comitiales, de manifestations hypomaniaques ou d'excitations aiguës allant jusqu'à une véritable encéphalopathie subaigue.
- l'ingestion massive accidentelle est à l'origine de crises comitiales, d'état de mal avec coma accompagné de troubles respiratoires et cardiovasculaires majeurs.

Des études approfondies ont permis de mettre en évidence le rôle joué par la pyridoxine ou vitamine B6 dans la détermination de tels incidents, l'isoniazide entraînant une accentuation de l'élimination urinaire de la vitamine B6.

--> Toxicité au niveau du système nerveux central :

- Isoniazide :

Plusieurs études chez les animaux ont montré les effets de l'isoniazide sur le système nerveux central. Bien qu'il y ait des variabilités, les animaux auxquels on a administré des doses toxiques d'isoniazide ont manifesté des signes tels que de la crainte, une excitation et des tremblements suivis de convulsions généralisées et de troubles respiratoires pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

Chez les chiens, ces accidents toxiques apparaissent après l'administration de doses de 50 à 100 mg/Kg ; par contre, chez les singes, ils n'apparaissent que pour des doses de 160 mg/Kg.

Reilly et ses collègues ont observé chez des patients qui ont reçu de l'isoniazide à la dose de 4 mg/Kg des vertiges, des faiblesses musculaires, une hyperactivité au niveau des reflexes et une diminution du seuil épiléptogénique lors de photostimulation. Des patients qui ont pris 6 à 10 g d'isoniazide (Tentative d'autolyse) avaient des reflexes tendineux exagérés ou absents et des confusions généralisées 1 à 3 heures après l'ingestion du médicament.

L'isoniazide associé à des confusions, des attaques et des convulsions a aussi été décrit chez un enfant de 17 jours.

Biochimiquement, l'isoniazide induit des accidents neurotoxiques en diminuant le taux de GABA au niveau cérébral en inhibant la L-glutamate de carboxylase, enzyme responsable de la synthèse du GABA.

La L-glutamate de carboxylase a besoin de pyridoxal-5'-phosphate, la forme active de la vitamine B6 comme co-enzyme.

Des injections de pyridoxine restaurent l'activité de la L-glutamate de carboxylase chez des rats souffrants de dépression chronique en vitamine B6. Quelques crises induites par l'isoniazide ont été refractives à des traitements par phénytoïne et barbituriques.

Le diazepam semble cliniquement utile pour augmenter l'inhibition du GABA. La pyridoxine a aussi un rôle dans le traitement des convulsions induites par l'isoniazide .

De fortes doses de pyridoxine au moins 1g pour chaque g estimé d'isoniazide ayant été absorbés, doivent être administrés ( 5g en bolus chaque 5 à 20 minutes) jusqu'à ce que la crise cesse ou que la dose maximale d'isoniazide ingérée ait été dépassée.

D'autres effets au niveau du système nerveux central chez des patients qui ont reçu des doses standard d'isoniazide (300 mg/d) ont été observés : telles que des détériorations de la mémoire, des psychoses, des encéphalopathies.

Dans les études de ces autres manifestations la pyridoxine n'a pas été administrée pour inverser les effets de l'isoniazide . Mais une déficience en vitamine B6 semble avoir contribué aux symptômes neurologiques décrits.

Enfin, les patients qui sont des acetyloteurs lents semblent plus disposés à développer ces complications neurologiques.

- L'ethionamide :

C'est le thioamine de l'acide isonicotinique et il a été associé à des dépressions mentales, des somnolences, de l'asthémie, des perturbations de l'olfaction, des troubles de la vision, des diplopies, des vertiges, des maux de tête, des tremblements et des insomnies. Il est peu employé chez l'enfant.

- La cyclosérine :

Des réactions au niveau du système nerveux central apparaissent en générale la première semaine du traitement par la cyclosérine, ou au maximum la deuxième semaine et cessent lors de l'arrêt de la thérapie.

Les manifestations de cette toxicité sont des maux de tête, des dépressions, des paresthésies, des tremblements, de l'irritabilité, une hyperreflectivité, des perturbations visuelles, des crises épileptiformes pouvant aller jusqu'au grand mal.

Ce médicament sera contre-indiqué chez des patients souffrant de troubles psychologiques, de dépression et d'autres désordres neuropsychiques. La cyclosérine n'est pratiquement pas employée en pédiatrie.

## A-II- L'HYPERTENSION INTRACRANIENNE (207)

### 1-LES PENICILLINES

L'irritation locale lors d'une injection au niveau cérébral peut se limiter à créer à retardement des poussées d'hydrocéphalées avec hypertension du liquide céphalo rachidien, céphalées, tressaillements musculaires, parésies fugitives... ceci par irritation du plexus choroïde, mais des accidents beaucoup plus graves sont possibles notamment chez l'enfant et le nouveau né.

### 2-LES TETRACYCLINES

Les tétracyclines peuvent être à l'origine d'une hypertension intracrânienne ou pseudotumeur cérébrale ou d'un bombement de la fontanelle chez le nourrisson surtout lors de traitements à très fortes doses mais aussi quelquefois lors d'utilisation de doses thérapeutiques usuelles.

Une pseudotumeur cérébrale est un désordre limité au niveau duquel la régulation de la pression intra-crânienne est endommagée.

Les pseudotumeurs cérébrales ont une fréquence plus importante chez les jeunes enfants, leur incidence chez les adolescents et surtout chez les adultes est beaucoup plus rare.

Les signes cliniques sont nombreux : céphalées intenses, migraines, nausées, vomissements, vertiges, tintements d'oreilles, troubles visuels, troubles de la conscience, bombement de la fontanelle chez le nouveau né.

Le syndrome de pseudotumeur cérébrale peut être grave car les troubles visuels causés progressivement par l'augmentation de la pression intracrânienne peuvent exceptionnellement évoluer vers la cécité.

Le liquide céphalorachidien est normal hormis l'hyperpression.

L'examen neurologique est normal.

Les cavités ventriculaires sont normales voire réduites au scanner.

Au fond d'œil, il peut exister un œdème papillaire.

Cependant, chez les jeunes enfants qui sont le plus fréquemment atteints, la symptomatologie est habituellement nulle ou pauvre avec seulement un bombement de la fontanelle. Ce signe doit donc tout de suite alarmer quand le diagnostic n'est pas connu et entraîner l'arrêt immédiat du traitement.

Ce bombement de la fontanelle apparaît de 12 heures à 4 jours après le début du traitement. L'enfant apparaît bien en général et présente des fonctions neurologiques normales. De même que chez l'adulte, les composantes chimiques du liquide céphalo rachidien ont des valeurs normales.

Dès l'arrêt de l'antibiotique, l'évolution est favorable en quelques jours : le bombement de la fontanelle disparaît dès l'arrêt du traitement, l'œdème papillaire lorsqu'il existe est plus lent à disparaître. Une surveillance oculaire doit être mise en place.

Il faut signaler que des cas de pseudotumeurs cérébrales ont pu être observés chez quelques patients adolescents recevant des tetracyclines comme traitement de l'acnée (171). Les complications qui peuvent survenir (pseudotumeur cérébrale) font qu'il faudrait peut être éviter ce traitement chez des patients ayant déjà soufferts de maux de tête sévères ou d'autres troubles neurologiques et les orienter vers un autre traitement de l'acnée.

### 3-LES QUINOLONONES : Les troubles neurologiques dus aux quinolones et notamment les hypertensions intracrâniennes attribuées à l'acide nalidixique.

--> Les troubles les plus importants, dus aux quinolones, sont les troubles neurologiques centraux : céphalées, vertiges, troubles visuels, somnolence, obnubilations, agitation, hypertension intracrânienne, convulsion et coma.

--> Chez l'adulte, on a en général des troubles sans gravité ou d'une faible gravité ; malheureusement, chez le nouveau né, le nourrisson et l'enfant la toxicité est beaucoup plus importante interdisant l'usage de toutes les quinolones chez l'enfant sauf de l'acide nalidixique que l'on peut utiliser à partir de 18 mois mais avec prudence toutefois en raison du risque majeur d'hypertension intracrânienne avec bombement de la fontanelle, œdèmes papillaires, vomissements.

Ces effets neurologiques dus à l'acide nalidixique et à la fluméquine apparaissent relativement fréquemment lors de l'utilisation de doses supérieures à la dose thérapeutique, mais aussi lors d'administration de doses thérapeutiques et souvent lors d'une mauvaise répartition des doses administrées sur le nyctemère ce qui provoque un pic sérique trop important et donne des manifestations de surdosage.

Le métabolisme de ces deux antibiotiques est essentiellement hépatique.

96 % de la dose administrée d'acide nalidixique est éliminée dans les urines, une grande part étant glycoruno conjuguée. Il y a sûrement passage de ces antibiotiques dans le liquide céphalo rachidien. Le mécanisme des effets neurologiques et psychiatriques est cependant mal connu. Les effets seraient dus à un certain degré d'hypertension intracrânienne.

Parmi les mécanismes invoqués de cette hypertension, il est souvent retenu celui du trouble de la résorption du liquide céphalo rachidien, peut être par altération des métabolismes cellulaires sous l'effet d'une toxicité directe. Il y a

souvent acidose du liquide céphalo rachidien, ce qui peut engendrer une symptomatologie neurologique tardive malgré la correction de l'acidose métabolique sanguine par des bicarbonates.

Mais les accidents métaboliques seraient plus fréquents chez l'adulte que chez le jeune enfant car dus à une accumulation de métabolites glycurono conjugués, et l'acide nalidixique est moins bien métabolisé chez l'enfant. D'autre part, on a noté de rares crises convulsives chez des sujets prédisposés à la comitialité. Les troubles neurologiques sont réversibles à l'arrêt du traitement.

--> Enfin, on a rendu l'acide nalidixique responsable d'insomnies par diminution de la phase lente du sommeil et disparition du sommeil paradoxal. Cet effet psychostimulant pourrait lui par contre offrir des possibilités thérapeutiques intéressantes.

## **B- LES POLYNEUROPATHIES OU NEUROPATHIES PERIPHERIQUES**

### **B-I- GENERALITES**

--> Les polyneuropathies sont sensitives ou sensitivo motrices plus rarement motrices pures. Elles peuvent se manifester par un tableau de polynévrite sensitives des membres : paresthésies, sensation de lourdeur et d'engourdissement, troubles sensitifs et moteurs.

L'examen électrique de détection confirme l'atteinte neurogène périphérique. Ces atteintes sont de type axonal ou axono myelinique. L'atteinte périphérique peut s'accompagner d'une atteinte de la seconde paire crânienne pour des anti tuberculeux comme l'isoniazide (Rimifon\*) , l'ethambutol (Myambutol\*), la nitrofurantoïne (Furadoïne\*) et le chloramphénicol.

--> Les facteurs favorisant l'apparition de cette toxicité répertorié chez l'adulte sont : fortes doses ( > 5-10 mg/Kg/24 heures pour inosiazide), durées prolongées, acétylateurs lents, malnutrition, diabète, absence de prophylaxie par la vitamine B6.

--> Les polynevrtes sensitivo motrices sont rares après l'administration de ces antibiotiques chez l'enfant.

--> Les antibiotiques le plus souvent impliqués sont : La pénicilline, les sulfonamides, le chloramphénicol, le metronidazole, l'isoniazide, l'ethionamide, la nitrofurantoïne.

--> L'ethambutol : leur regression est lente et parfois incomplète.

--> d'autre part, une atteinte lésionnelle directe est possible par les antibiotiques : certaines injections faites trop près du nerf sciatique ont comme conséquence surtout chez le petit enfant d'entraîner quelquefois à retardement des paralysies sciatiques : syndrome de Nicolai.



## BII- ANTIINFECTIEUX MIS EN CAUSE DANS LES POLYNEUROPATHIES OU NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

### 1-TOXICITE AU NIVEAU DES NERFS PERIPHERIQUES DUE AUX PENICILLINES (207)

Des administrations prolongées de Pénicilline intrathécale à des doses d'environ 10000 U/dose ont été associées à des douleurs légères à sévères au niveau des jambes et des pieds, des paralysies au niveau des jambes, des myelopathies, des pléocytosis avec maux de tête et vomissements.

Mais quelques uns de ces symptômes comme les myelopathies ou un épaississement au niveau des méninges ont été associés à des méningites non traitées par des injections intrathécales de pénicilline.

Cependant, la relation entre les complications neurologiques et l'administration intrathecal de pénicilline semble être le plus souvent reconnue.

Par contre, aucune étude n'a lié l'administration parentérale de pénicilline à une toxicité au niveau des nerfs périphériques.

### 2-SULFONAMIDES

Les neuropathies périphériques peuvent être une complication rare des traitements par les sulfonamides. Une grande incidence de cette toxicité est associée à l'utilisation des premiers composés méthylés. Les manifestations de ces neuropathies périphériques incluent : des faiblesses au niveau moteur sans perte des sensations, une réduction ou une absence de reflexes, une altération de la sensibilité, des douleurs, des parésies et paresthésies. Les symptômes peuvent apparaître plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Cependant une étude ayant suivi 1361 patients traités par sulfisoxazole ou sulfamethoxazole n'a noté aucun épisode de neuropathie périphérique. L'incidence de ces accidents serait donc extrêmement faible.

### 3-NITROFURANTOÏNE (Furadoïne\*).

Dans ce cas, l'atteinte prédominante est motrice et plus longue à disparaître que l'atteinte sensitive. Des régressions incomplètes sont possibles. L'insuffisance rénale semble jouer un rôle prédominant. Un dépistage précoce et un arrêt immédiat de l'antibiotique s'imposent impérativement.

### 4-CHLORAMPHENICOL

La toxicité au niveau des nerfs périphériques par le chloramphénicol inclue surtout des fourmillements et des engourdissements au niveau des extrémités.

Mais lors d'administrations prolongées de cet antibiotique (6 mois et plus) à doses thérapeutiques par voie orale chez des enfants atteints de mucoviscidose ces polynevrites sont souvent accompagnées de névrites optiques.

Ces névrites optiques sont des complications rares ; le début est assez brusque se manifestant par une amblyopie, une alteration de la vision des couleurs et une neuropathie optique pouvant aller jusqu'à l'atrophie optique voire la cécité.

Au stade où l'acuité visuelle est conservée et le fond d'œil normal, seuls des tests spécialisés de la vision des couleurs vont pouvoir déceler l'atteinte visuelle, en pratique la perception rouge/vert ; ultérieurement il existe une baisse de l'acuité visuelle avec scotome central dans les atteintes axiales. La pupille est pâle, rarement œdémateuse. L'atteinte de la seconde paire crânienne doit être dépistée précocement et si la toxicité de l'antibiotique est connue, un dépistage par électrorétinogramme (ERG) est recommandé chez l'enfant (chloramphénicol sur 6 mois, dose moyenne 225 g dans la mucoviscidose). En effet, si le diagnostic est tardif la récupération est parfois incomplète.

L'évolution est variable, le plus souvent favorable, dans un délai de 1 à 2 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie. Le fait important est que l'atteinte survient après un traitement prolongé.

Le rôle curatif et préventif des vitamines du groupe B notamment B6 et B12 a été évoqué par plusieurs auteurs.

### 5-COLISTINE

La colistine a également été associée à des parésies et à des paresthésies périphériques.

### 6-METRONIDAZOLE

Une dizaine de cas de neuropathies périphériques sensorielles dues au metronidazole ont été décrits dans la littérature. Des parésies et paresthésies, des hypersensibilités au niveau des pieds, jambes et mollets, avec une diminution des sensations tactiles et douloureuses, des fourmillements au niveau des doigts en sont les principales manifestations. Typiquement on note des faiblesses musculaires mais cependant une absence d'atrophie et une diminution au niveau des réflexes.

Des doses totales de metronidazole supérieures à 50 g administrées pendant des périodes supérieures ou égales à un mois semblent exposer les patients à de plus grands risques au niveau de cette toxicité. La toxicité au niveau des nerfs périphériques disparaît lentement en 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. La cause de ces neuropathies dues au metronidazole n'est pas bien connue.

Des rats qui ont reçu de fortes doses de métronidazole 90 et 180 mg/Kg n'ont pas montré d'altération dégénérative au niveau du système nerveux central ou périphérique, mais des quantités significatives de C-metronidazole étaient liées à l'ARN au niveau du cerveau, des cordons cérébraux et des noyaux cérébraux dorsaux des rats.

Chez l'homme des dégénération axonales et axomyeliniques des fibres ont été observées. Les fibres se régénèrent quand le traitement est arrêté.

### 7-ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES - POLYMIXINES

Les risques de toxicité sont surtout néphrotoxiques ; il s'agit d'une insuffisance rénale précédée de troubles neuropsychiques avec : paresthésie des extrémités et de la région péribuccale, vertiges, état d'agitation, de désorientation temporo spatiale, d'hypotonie.

Des troubles neurologiques sont possibles également, des possibilités d'ataxie et d'hypotonie musculaire pseudomyasthénique.

### 8-ISONIAZIDE

--> Les neuropathies périphériques sont surtout le fait de l'isoniazide à doses élevées. L'interférence avec le métabolisme de la vitamine PP et de la vitamine B est probable. Elles touchent surtout les alcooliques, les dénutris qui ont une acétylation lente.

La neuropathie est d'abord sensitive puis motrice. La vitaminothérapie préviendrait plus ou moins ces troubles.

--> Les symptômes consistent initialement en des engourdissements, des fourmillements au niveau des pieds. Si le traitement est poursuivi, les troubles s'étendent à différents niveaux.

Des myalgies, faiblesses et ataxies peuvent accompagner ce syndrome. Les signes physiques incluent une diminution des sensations tactiles, douloureuses et de la sensibilité au chaud et au froid, et une diminution au niveau des reflexes.

Au fur et à mesure du développement de la maladie une atrophie musculaire peut apparaître.

--> Biehl et Vilter ont observé que des adultes qui ont reçu des fortes doses d'isoniazide supérieures à 10 mg/kg excrètent de considérables quantités d'isoniazide. Ils ont montré que ces neuropathies périphériques peuvent être prévenues par l'administration concomitante de pyridoxine. Environ 10 mg de pyridoxine par jour peuvent prévenir ces troubles responsables de neuropathies périphériques.

--> Les enfants, contrairement aux adultes, ne semblent pas susceptibles de développer des neuropathies périphériques ou des déficiences en pyridoxine lorsqu'on leur administre de l'isoniazide à des doses inférieures à 10 mg/Kg pendant une longue période.

--> Le mécanisme par lequel l'isoniazide induit des neuropathies périphériques n'est pas bien élucidé mais ce médicament semble entrer en compétition avec le phosphate de pyridoxal pour l'enzyme apotryptophanase et de cette façon diminuer le métabolisme au niveau des neurones.

### 9-ETHAMBUTOL (MYAMBUTOL\*)

Il apparaît avec cet antituberculeux une toxicité identique à celle de l'isoniazide pour des doses de 20 à 25 mg/Kg/24 heures. Le risque pour cet antibiotique étant bien documenté notamment chez l'enfant un dépistage précoce s'impose (rôle de l'électrorétinogramme).

### 10-ETHIONAMIDE

Des neuropathies périphériques ont également été associées à l'utilisation de l'éthionamide. Ces troubles distaux disparaissent après une période de quelques mois après l'arrêt du traitement.

## C- LES ATTEINTES SENSORIELLES PAR TOXICITE AU NIVEAU DES NERFS CRANIENS AVEC NOTAMMENT LES ATTEINTES DEBUTANTES DE LA VIIIème PAIRE DE NERFS CRANIENS

### --> INTRODUCTION

Nous étudierons tout d'abord plus brièvement tous les antibiotiques susceptibles de donner une atteinte sensorielle.

Puis nous verrons les aminosides en général avec l'atteinte de la VIIIème paire de nerfs craniens, enfin, nous signalerons plus particulièrement à titre d'exemple les effets à ce niveau de la streptomycine et de la gentamycine.

En effet, il faut noter que les atteintes sensorielles relèvent en grande majorité de la toxicité neurosensorielle directe des aminosides dépendant de la dose totale administrée mais aussi de la susceptibilité individuelle.

Les lésions intéressent les cellules sensorielles cochleaires et ou vestibulaires.

Il est difficile d'évaluer cette atteinte débutante de la VIIIème paire cranienne chez le jeune enfant quelle soit cochléaire ou vestibulaire. La notion de dose-seuil doit en effet être nuancée par l'existence de variabilités individuelles et la seule surveillance par les dosages sanguins peut être une fausse sécurité ; l'enfant devant être surveillé à distance. Le risque est majoré par l'existence d'une insuffisance rénale. L'inscription de la dose totale administrée sur le carnet de santé peut être une bonne prévention.

Même si le potentiel ototoxique n'est pas le même pour tous les aminosides, la démonstration clinique d'éventuelles différences n'est pas toujours faite. L'association à d'autres médicaments potentiellement ototoxiques doit être prise en considération.

### C-I- GENERALITES SUR LA TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES AU NIVEAU DES NERFS CRANIENS (67, 207)

#### 1-ERYTHROMYCINE

L'erythromycine est associée à une ototoxicité qui est un phénomène idiosyncratique réversible. L'ototoxicité a été rapportée avec l'utilisation par voie orale de Stearate d'erythromycine mais est plus fréquemment associée à l'administration parentérale de la forme lactabionate.

L'erythromycine administrée en intrapéritonéale a été aussi responsable de deux cas de surdité temporaire.

L'ototoxicité associée à l'erythromycine entraîne en général une baisse modérée de l'acuité auditive et une amélioration survient plusieurs jours après l'arrêt de l'administration. La plupart de ces surdités transitoires ont été associées à des insuffisances rénales ou à des doses excessives de médicament.

## 2-SULFONAMIDES

Le sulfonamide et la sulfapyridine ont été occasionnellement associées à des vertiges et une ototoxicité qui reflète une toxicité au niveau de la VIIIème paire de nerf crânien. Des atteintes du nerf optique ont aussi été rapportées mais très rarement quand même lors de l'utilisation du sulfanilamide.

## 3-TETRACYCLINES ET COMPOSES APPARENTES

Une toxicité au niveau des nerfs crâniens est très rare lors de l'utilisation de tetracyclines notamment chez l'enfant.

En 1963, Edwards a décrit le cas d'une femme de 35 ans qui a développé une myopie transitoire à 4 occasions différentes après des injections de tetracyclines. Chaque épisode de myopie a pris fin environ après 2 jours. La cause de la myopie n'a pas été définie mais on a présumé qu'il s'agissait d'une réponse allergique.

La plupart des patients qui reçoivent de la minocycline à des doses standards développent des disfonctionnements vestibulaires accompagnés de nausées, vomissements, vertige et ataxie. Ces symptômes apparaissent 48 à 72 heures après la première dose et cesse en 48 heures après l'arrêt du traitement.

## 4-CHLORAMPHENICOL

Les complications neurologiques lors de l'utilisation du chloramphénicol sont rares. Des névrites optiques ont été décrites chez des patients qui ont reçu des doses égales ou supérieures à 75 g souvent lors de complications pulmonaires de fibroses. Les symptômes initiaux de cette toxicité sont des troubles de la vision avec par exemple une perception des objets comme "auréolés" suivie par une baisse de l'acuité visuelle et un endommagement de la distinction des couleurs notamment du vert et du rouge. Il y a un rétrécissement au niveau des champs visuels, un retour progressif à une vision normale se produit peu après l'arrêt du traitement.

## 5-COLISTINE

La colistine a été dans de rares cas associée à un disfonctionnement de la vision et de la parole.

## 6-AMINOGLYCOSIDES (207)

--> Une toxicité cochléaire irréversible peut apparaître durant l'administration d'aminosides ou peut se développer des jours ou des mois après que le traitement ait été arrêté (43).

--> La détérioration cochléaire peut être unilatérale ou bilatérale et on peut avoir une toxicité vestibulaire concomitante.

--> La diminution de l'acuité auditive est caractérisée initialement par une perception de "tintements" ou de divers sortes de sons à l'intérieur de l'oreille avec une baisse de l'acuité d'environ 4000 cycles/seconde (67, 156). Puis on a une diminution progressive de plus en plus marquée de la fonction auditive.

--> Les aminosides diffèrent dans leurs possibilités de produire un endommagement cochléaire. La néomycine, la kanamycine, l'amikacine sont associées à une haute toxicité cochléaire plus haute que celle associée à la gentamycine et la streptomycine que nous étudierons ultérieurement.

La néomycine peut induire une ototoxicité après des applications topiques, des applications en aérosol, des irrigations intestinales, et des administrations orales chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

Des études comparatives ont montré que l'ototoxicité due à la gentamycine, à la tobramycine, à l'amikacine et à la netilmicine apparaît respectivement chez 0,6 à 13,6 % - 11 % - 3 à 25 % - 0,6 à 9 % des patients (206). Les différences n'apparaissent pas comme statistiquement significatives pour ces aminosides.

Plus récemment, Lerner et ses collègues (125) ont rapporté un dysfonctionnement au niveau de la VIIIème paire de nerfs crâniens chez 12 % des patients traités par la tobramycine et chez 3 % des patients traités par la netilmicine. Ces différences apparaissent, cette fois-ci, statistiquement significatives.

Les dommages vestibulaires peuvent apparaître lors d'une toxicité cochléaire ou indépendamment des mois après la fin d'un traitement par des aminosides.

--> Les symptômes cliniques incluent vertiges, ataxies, nystagmus (67, 156). Au contraire de la perte irréversible de la fonction cochléaire, la perte de la fonction vestibulaire peut être allégée par quelques compensations physiologiques.

En pratique, la gentamycine, la streptomycine et la dihydrostreptomycine sont le plus souvent associés à une toxicité vestibulaire. L'incidence de l'ototoxicité associée à la tobramycine est plus basse.

--> Les facteurs de risque ont été identifiés pour le développement de l'ototoxicité relative aux aminosides, incluant une administration de fortes doses journalières (quotidiennes), des traitements prolongés, l'existence d'une insuffisance rénale, des problèmes de surdité préalable et des traitements précédents ou concomitants par des médicaments ototoxiques comme les diurétiques de l'anse, les polymyxines.

Les autres facteurs associés à l'ototoxicité incluent une susceptibilité familiale, la grossesse et un accident au niveau auditif (traumatisme) concomitant. Une seule dose d'aminoside peut entraîner une ototoxicité si elle est suivie de l'administration de diurétiques de l'anse (196).

L'acide étacrynique a été associé à des surdités quand il est utilisé avec la streptomycine, la kanamycine, la gentamycine.

Le furosémide a été associé à des surdités quand il est associé à la kanamycine et à la gentamycine.

--> Histopathologiquement, les aminosides détruisent les cellules au niveau de l'aire sensitive au niveau de l'oreille interne. Les dysfonctionnements de l'audition résultent de la destruction de cellules au niveau de l'organe de Corti et il s'agit en général de la destruction de cellules dans la partie basale de l'organe de Corti. Au fur et à mesure que les lésions progressent il y a une destruction vers le sommet (196).

La toxicité au niveau de ces cellules semble corrélée à une forte concentration d'aminosides au niveau de la lymphe périphérique (72). Mais un autre mécanisme indépendant de la concentration peut aussi être à l'origine de la toxicité des aminosides.

Néomycine, tobramycine, gentamycine, kanamycine A apparaissent comme être toxiques au niveau des membranes qui contiennent des phospholipides en abondance par compétition avec le calcium pour se lier aux groupes phosphates (224).

Des études avec la kanamycine ont indiqué qu'il y a une diminution de l'activité respiratoire des cellules extérieures, une inhibition au niveau des hexoses monophosphates et une baisse de l'activité de l'adénine triphosphate au niveau du cortex cérébral (213).

## 7-VANCOMYCINE

--> La neurotoxicité auditive est la neurotoxicité la plus significative associée à l'utilisation de la vancomycine.

--> L'ototoxicité apparaît à des taux supérieurs ou égaux à 45 µg/ml mais peut être dans de rares cas observée à des taux inférieurs ou égaux à 30 µg/ml.

--> Il y a d'abord cliniquement une diminution de l'audition importante qui peut aller jusqu'à une surdité totale.

Le risque d'ototoxicité dû à la vancomycine apparaît plus important chez les personnes de 65 ans et plus, chez les patients recevant d'autres médicaments potentiellement ototoxiques et chez les patients ayant des insuffisances rénales.

Une mesure des taux dans le sérum a été réalisée chez des individus recevant de la vancomycine et on a noté un pic dans le sérum entre 30 et 40 µg/ml qui semble être maintenu.

## 8-ISONIAZIDE

Des névrites optiques ont été associées à l'utilisation d'isoniazide.

Ahmad et Clark ont étudié le cas d'une femme de 36 ans qui a développé une hypersensibilité à ce médicament, approximativement après un mois d'administration quotidienne de 300 µg/dose.

Les manifestations sont des rougeurs au niveau des yeux, des démangeaisons, des brûlures et une baisse de la vision due à une atteinte aiguë au niveau du nerf optique et des hémorragies sous conjonctivales.

L'acuité visuelle s'est améliorée après une période de deux mois après l'arrêt du traitement.

Des cas sévères de névrites optiques avec des atrophies au niveau du nerf optique ont été décrites souvent en association avec des neuropathies périphériques.

## 9-ETHAMBUTOL

Des études de la toxicité chez des singes ont montré que l'administration journalière de doses inférieures à 400 mg/Kg n'est pas associée à des effets malencontreux ; mais l'administration de fortes doses de 1200 à 1600 mg/Kg est associée à des troubles au niveau des reflexes, des incoordinations et des détresses respiratoires.

Un examen histopathologique des animaux traités a montré des dégénérescences au niveau du chiasma optique et des nerfs optiques.

Des animaux traités pendant plus de trois mois ont des dégénérescences au niveau de la formation réticulée et des desmyelinisations des fibres pyramidales. Des doses de 1200 mg/Kg peuvent entraîner des décès, une perte de la vision complète et des effets toxiques au niveau du système nerveux central.

Leibold a noté deux types de toxicité oculaire associés à l'ethambutol chez l'homme.

Des patients souffrant d'une toxicité centrale ou axiale ont une diminution de leur acuité visuelle et une perte de perception des couleurs (le vert est perçu comme blanc ou gris et le rouge comme rose).

Des patients souffrant d'une toxicité périaxiale ou périaxonale ont une acuité visuelle normale ou très peu diminuée, une distinction normale des couleurs et une légère diminution au niveau des champs visuels.

L'incidence de la toxicité centrale est de 20 % et de la toxicité périaxiale de 11 % chez 35 patients qui ont reçu de l'éthambutol à des doses supérieures à 35 mg/Kg pendant un minimum de 18 jours. Les manifestations de toxicité ont disparu plusieurs semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.

Une surveillance importante au niveau de la vision, de l'acuité visuelle, ect... doit être réalisée chez les patients qui reçoivent de l'éthambutol à des doses supérieures à 15 mg/Kg (examen avant de commencer le traitement et régulièrement pendant et après le traitement).

En effet, des accidents neurologiques répétés peuvent entraîner des dommages irréversibles au niveau du nerf optique.

## CII- ETUDE DE L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES

L'ototoxicité des aminosides varient de 2 à 25 % et l'incidence des accidents ototoxiques des aminosides est encore plus difficile à apprécier que celles des accidents nephrotoxiques. L'action s'exerce, selon les aminosides préférentiellement sur les récepteurs cochléaires ou sur les récepteurs vestibulaires et est d'intensité plus ou moins grande selon les différents aminosides.

Ainsi, la streptomycine atteint plutôt la fonction vestibulaire alors que le dihydrostreptomycine atteint plutôt la fonction auditive. La toxicité de la kanamycine et de l'amikacine est plus auditive que vestibulaire. La gentamycine et la tobramycine sont responsables d'autant d'atteintes auditives que vestibulaires.

L'atteinte vestibulaire même si elle peut entraîner des perturbations importantes de l'équilibre surtout chez le sujet âgé, soulève peu de problèmes en raison du phénomène normal d'habituation et de réversibilité. L'atteinte cochléaire est infiniment plus grave en raison des risques de surdité définitive et inappareillable.

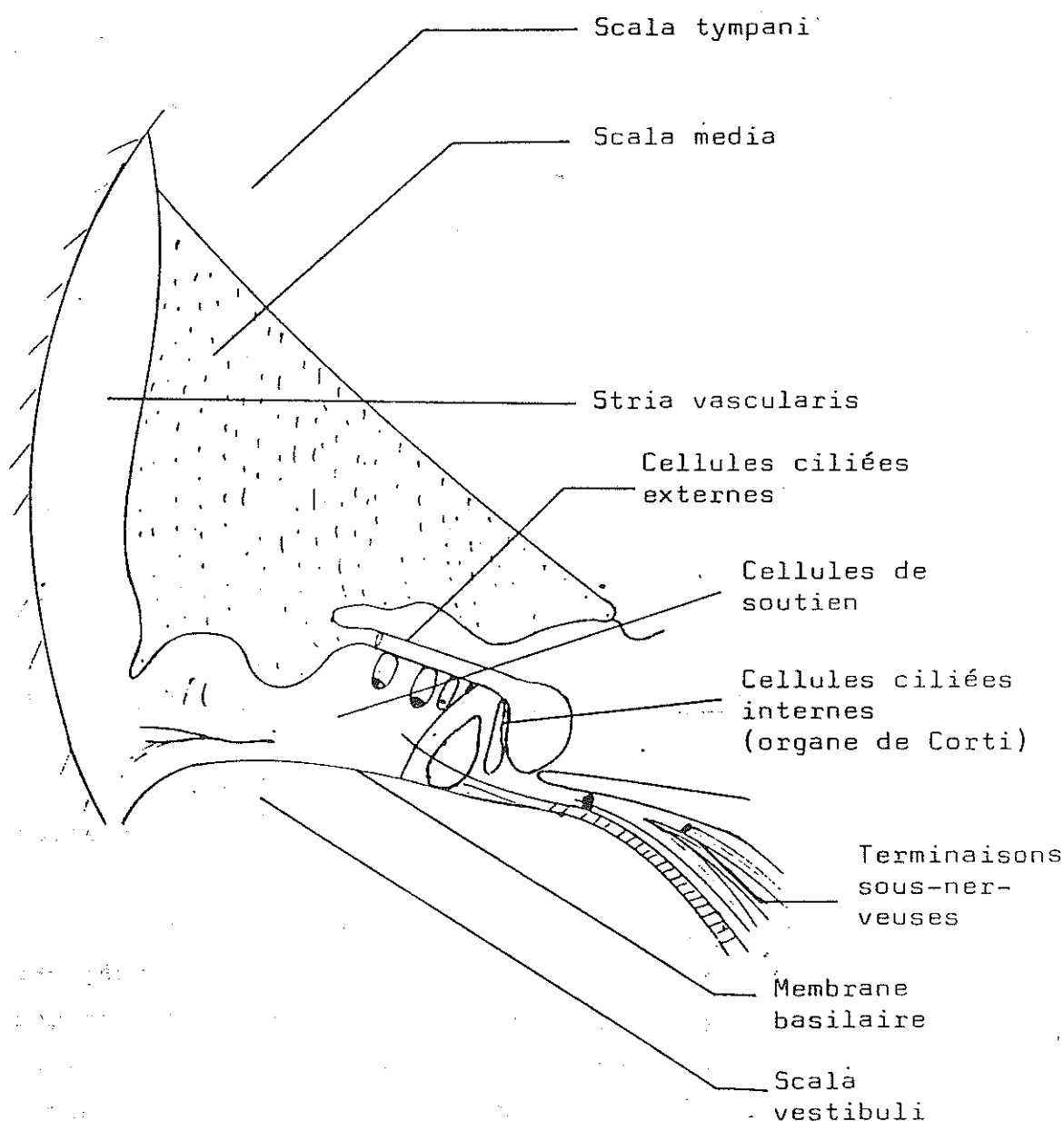


### 1-L'ATTEINTE COCHLEAIRE (188, 207)

La cochlée peut être considérée comme un tube rempli de liquide contenu dans une capsule osseuse.

Elle se divise en plusieurs compartiments : la scala media triangulaire qui contient l'endolymphe, l'organe de Corti qui repose sur la membrane basilaire et comprend une rangée de cellules ciliées internes et trois rangées de cellules ciliées externes, et les terminaisons nerveuses afférentes et efférentes.

La scala média est séparée des deux autres rampes, la scala tympanie et la scala vestibule qui contiennent la périlymphe. Il existe différents potentiels électrophysiologiques dont le potentiel N1 qui est la conséquence de l'excitation des fibres afférentes.



**schéma n° : coupe schématique du canal cochléaire et de l'organe de Corti**

a- Aspects cliniques :

L'atteinte cochléaire débutant dans les fréquences aiguës est irréversible, produisant une surdité dès qu'elle atteint les fréquences moyennes de la parole.

Cette atteinte cochléaire est très grave car les premiers signes fonctionnels sont tardifs, et de plus, l'enfant ne la signale jamais au début. Donc, l'attitude consistant à attendre l'apparition des premiers signes cliniques pour arrêter le traitement est inutile. Elle peut survenir pour des posologies minimales dans certains cas particuliers.

Les signes d'appels sont variables : déséquilibres, vertiges, bourdonnements d'oreilles, nystagmus spontané, acouphènes, surdité débutant sur les fréquences conversationnelles et les graves, traduisant une destruction irréversible des cellules sensorielles de l'organe de Corti.

Deux signes sont révélateurs : la baisse de l'acuité pour les fréquences de 8000 puis 4000 et l'abaissement du seuil douloureux de l'audition.

Cette atteinte peut être :

- précoce, souvent importante d'emblée et à dose minimale : ceci en cas d'insuffisance rénale ou par non respect des protocoles thérapeutiques ou en raison d'une fragilité cochléaire, antécédents de traitements ototoxiques, surdité préexistante, otites chroniques, malformations otologiques et fragilité cochléaire héréditaire de l'enfant décompensant à la moindre agression).

- ou très tardive : de 3 semaines à 6 mois après l'arrêt du traitement posant le problème d'un contrôle à distance.

Les lésions ne regressent pratiquement jamais et peuvent même être évolutives.

b- Aspects anatomiques et biochimiques :

--> Au niveau de l'oreille, ce sont les cellules ciliées externes de la base de la cochlée qui sont atteintes les premières.

--> Au niveau cellulaire, les appareils de Golgi des cellules ciliées sont remplacés par des lysosomes puis il se produit une lyse par éclatement du pôle apical.

--> Ces observations font évoquer une toxicité par action directe sur la synthèse protéique. L'aminoside se fixe sur la petite fraction des ribosomes. Il brouille la lecture des codons apportés par l'ARN messager (ARNm). Des acides aminés imprévus sont alors incorporés dans la chaîne peptidique et la protéine ainsi formée n'est pas fonctionnelle.

Cependant, cette théorie n'explique pas l'impact de ces produits sur la cochlée et le rein.

La majeure partie des aminosides ne pénètre pas directement dans le cytoplasme des cellules mais s'accumule sur les membranes plasmiques. Ils agissent au niveau des phospholipides membranaires et du transport actif du calcium. Le rein et la cochlée en sont riches. Au niveau des cellules ciliées externes, il a également été prouvée une action sur le métabolisme des hydrates de carbone. Au total, il semble que les aminosides agissent par déperdition énergétique et surtout par perturbation des transports membranaires actifs.

La fixation membranaire paraît être responsable de la pharmacocinétique.

Les études effectuées ont montré que l'élimination des aminosides est plus lente à partir de la périlymphe que du plasma. L'administration du produit à doses répétées entraîne une accumulation dans la périlymphe.

L'étude des concentrations endolymphatiques tend à prouver que celles-ci sont plus élevées sous perfusion continue que sous administration séquentielle.

#### c- Aspect électrophysiologique de l'ototoxicité :

L'étude électrocochléographique montre qu'une forte dose de kanamycine entraîne une diminution du potentiel d'action N1. Elle peut évoluer en trois phases : une première d'une durée de quelques jours avec altération des réponses puis une phase de récupération pouvant durer deux mois, enfin de nouveau une phase lente avec disparition définitive de l'onde N1.

On note aussi une augmentation de la latence de l'onde et une élévation du seuil auditif.

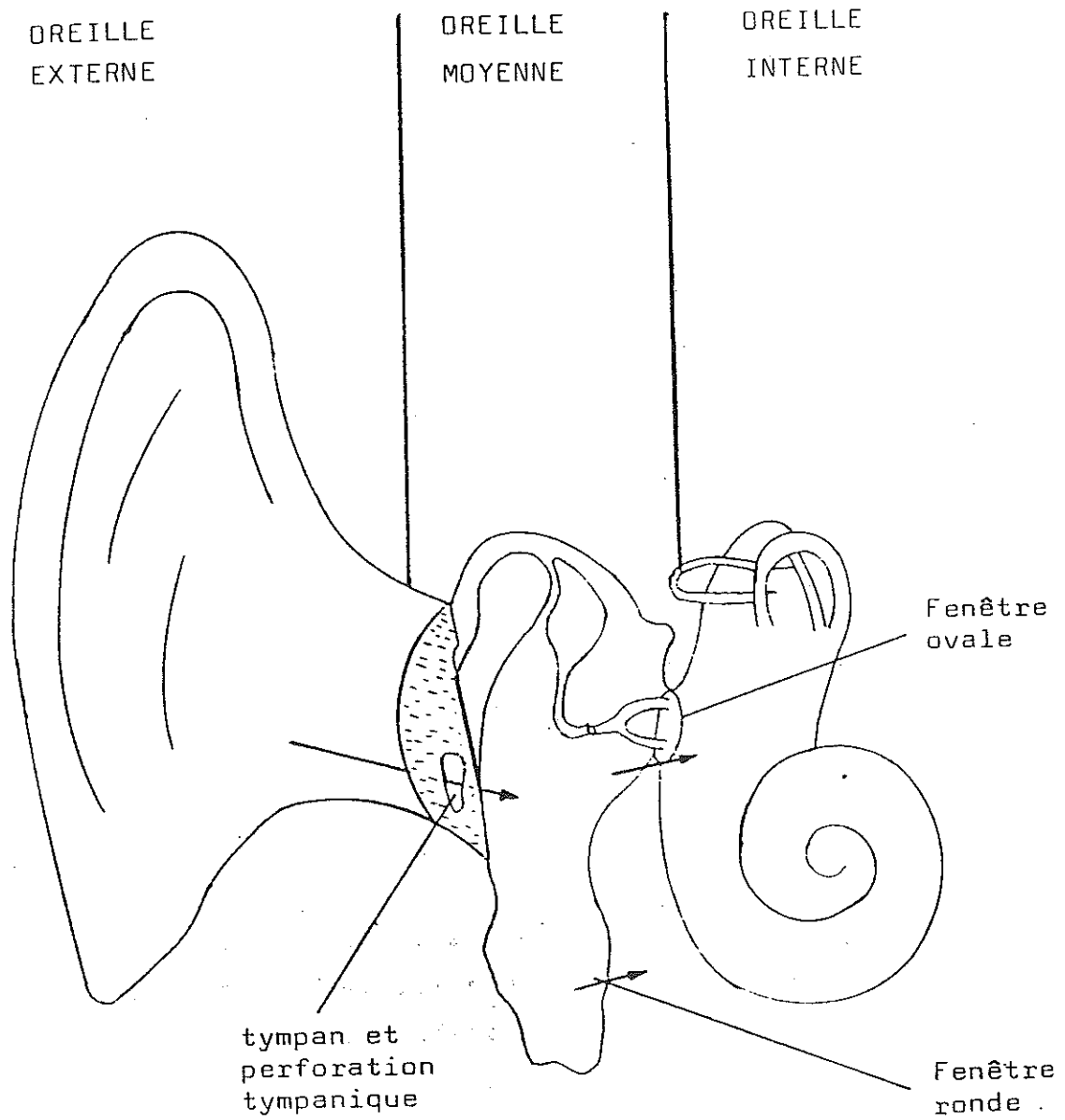
L'étude au niveau cérébral permet de constater qu'au début, l'atteinte prédomine sur les fréquences aiguës puis s'étend vers les graves.

#### d- Toxicité cochléaire par voie locale :

L'administration par voie locale dans l'oreille moyenne d'aminosides peut entraîner un phénomène ototoxique important.

La voie de pénétration vers la cochlée s'effectue directement à travers la fenêtre ronde. On peut penser d'une façon générale que le passage des aminosides (dans le cas de gouttes auriculaires souvent framycétine et néomycine) soit favorisé dans le cas d'une oreille moyenne saine, la muqueuse recouvrant les fenêtres étant alors très fines.

Lorsqu'il existe une otite chronique, l'épaisseur de cloison de la muqueuse, du fait de l'inflammation, serait susceptible de défendre les fenêtres. Le risque de pénétration augmente lors d'une administration prolongée lorsque la réaction inflammatoire diminue.



**schéma n° : Voies de pénétration des gouttes auriculaires  
dans l'oreille interne**  
d'après "ototoxicité des gouttes auriculaires" RENOU G. DE WAELE A.

## 2-L'ATTEINTE VESTIBULAIRE

--> Les atteintes vestibulaires s'observent le plus fréquemment après l'utilisation de sulfate de streptomycine.

--> La lésion de l'appareil vestibulaire est essentiellement périphérique. Les sensations vertigineuses sont peu marquées habituellement et vite remplacées par des troubles de l'équilibre à type d'instabilité à la station debout (signe de Romberg) et un important déséquilibre à la marche ; souvent s'y associe un nystagmus.

--> L'atteinte vestibulaire évolue en trois phases :

- une phase aigue vertigineuse,
- une phase où le syndrome labyrinthique est complet,
- une phase de récupération au bout de quelques mois.

--> Si la prise du médicament est interrompue assez tôt, les troubles ont tendance à régresser spontanément, mais cette régression est lente et peut entraîner une gêne fonctionnelle de plusieurs mois. Il persiste parfois un déficit et ce d'autant plus que le sujet est jeune : instabilité à la marche, à l'obscurité ou déficit uniquement instrumental.

--> Plus souvent, la gentamycine peut également donner cette atteinte vestibulaire.

## 3-ETUDE PARTICULIERE DE L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES CHEZ LE NOUVEAU NE (18)

--> L'administration de gentamycine, de netilmicine, d'amikacine, de tobramycine ou de streptomycine a été associée à des anomalies transitoires des potentiels évoqués auditifs (PEA) chez le nouveau né;

--> Les PEA sont physiologiquement caractérisés par une diminution post natale de la latence de l'onde V qui relève l'activation du colliculus inférieur.

--> Dès le cinquième jours de traitement, la latence de l'onde V est augmentée chez les enfants traités par aminosides comparativement à des nouveaux nés témoins. Cette différence semble significativement corrélée à la dose totale de gentamycine ou de tobramycine administrée, sans corrélation avec les taux sériques d'aminosides.

Chez l'adulte, on a vu que l'ototoxicité des aminosides est favorisée par la durée du traitement, la dose totale administrée, l'intensité de l'hyperthermie et la présence d'une bactériémie.

Chez les enfants traités par netilmicine ou amikacine en période néonatale, la fréquence des PEA normaux et analogues à celle d'une population témoin dès l'âge de 6 semaines et le reste à 6, 12 et 18 mois.

Les études conduites au delà du premier mois de vie n'ont pas permis de quantifier clairement le risque d'ototoxicité lié à l'administration préalable de netilmicine, d'amikacine, de kanamycine, de gentamycine ou de tobramycine en période néonatale.

En effet, l'évaluation du risque d'ototoxicité liée à l'administration d'aminosides chez le nouveau né est entravée par d'autres facteurs de risques fréquents associés (hypoxémie notamment) et par le faible nombre de sujets inclus dans les études (les études n'autoriseraient que l'identification d'un risque

majeur de surdité compte tenu d'un risque de déficit oto-cardiologique définitif évalué entre 2 et 4 % pour les enfants hospitalisés en unité de réanimation néonatale.

Enfin, la toxicité vestibulaire des aminosides administrés au nouveau né semble faible (gentamycine, kanamycine) ou absente (netilmicine).

Cependant les données disponibles sont très insuffisantes pour autoriser cette conclusion.

#### 4-DEUX EXEMPLES PARTICULIERS : ACCIDENTS NEUROSENSORIELS DUS A LA STREPTOMYCINE ET ACCIDENTS NEUROSENSORIELS DUS A LA GENTAMYCINE

##### a- Accidents neurosensoriels dus à la streptomycine : Atteinte cochléo-vestibulaire

--> La streptomycine semble avoir une toxicité élective pour l'appareil cochléo-vestibulaire et par contre une innocuité presque totale pour le restant du nevrax.

Causse et Goudet à travers différentes expérimentations animales ont montré sur la souris que les lésions initiales semblent toucher les troncs nerveux et que les altérations des noyaux cochléaires et vestibulaires (noyaux cochléaires centraux et vestibulaires inférieurs proche du plancher du quatrième ventricule) sont à interpréter comme des dégénération secondaires.

Le sulfate de streptomycine est essentiellement toxique pour le vestibule alors que la dihydrostreptomycine l'est surtout pour l'appareil cochléaire. L'acide panthoténique aurait un rôle protecteur pour l'appareil cochléo vestibulaire.

Certaines circonstances favorisent l'apparition de ces accidents :

- les doses totales élevées,
- les traitements au long cours,
- une fonction rénale déficiente,
- à tout cela s'ajoute une certaine susceptibilité individuelle.

D'une façon générale, les accidents sont tardifs et l'on remarque une proportionnalité entre leur apparition, la quantité du médicament et la durée du traitement. Ainsi, une forte cure comportant par exemple 3 cg de streptomycine par 24 heures n'est pas toxique si le traitement est bref mais lèse par contre le nerf optique 9 fois sur 10 si elle est poursuivie pendant plus de 30 à 40 jours. Un pareil taux poursuivi pendant six mois a 50 % de chance d'avoir des répercussions graves alors qu'une administration espacée même à de fortes doses évite ces accidents.

##### --> L'atteinte cochléaire : troubles de l'audition :

- Cette atteinte est très grave car les premiers signes fonctionnels sont tardifs et la lésion est souvent définitive. Ces premiers signes sont en général des bourdonnements d'oreille continus de tonalité basse.

La surdité est la complicité toxique majeure de la streptomycinothérapie car elle peut être totale, bilatérale ou définitive ; et il peut arriver qu'elle ne soit précédée d'aucun signe d'alarme.

- Seule l'audiométrie permet un dépistage précoce du déficit. Mais on en connaît la grande difficulté chez l'enfant en particulier les plus jeunes. Elle peut se faire chez le grand enfant par la méthode d'audiométrie vocale, dès l'âge de trois ans par certaines techniques psychogalvaniques, à partir de 18 mois par le réflexe d'orientation conditionnée.

- Deux signes sont révélateurs :

- . la baisse d'acuité pour les fréquences de 8000 et 4000,
- . l'abaissement du seuil auditif inconfortable.

- Cliniquement l'hypoacousie initiale se complète en quelques jours, c'est une surdité de perception qui porte surtout sur les fréquences hautes, elle est d'abord unilatérale mais alors très difficile à dépister.

- Les lésions ne régressent pratiquement jamais et peuvent être évolutive surtout si le traitement nocif a été trop énergique et suspendu trop tard ; la surdité s'accroît très rapidement et peut devenir totale (aérienne et osseuse). Les surdités ne sont améliorées par aucune thérapeutique. Elles sont inappareillables et irréversibles ou presque, selon le degré de l'atteinte anatomique cochléaire.

Chez le jeune enfant, cette surdité peut entraîner une involution du langage, voire même une surdi-mutité.

On remarque enfin que les accidents les plus graves à traitement égal, touchent surtout les méningitiques, cela laisse à penser que la méningite et l'antibiothérapie rachidienne doivent favoriser le neurotropisme de la drogue, toute question de sensibilité individuelle mise à part.

#### --> Les troubles de l'équilibre et les vertiges :

- Les troubles de l'équilibre sont les accidents neurotoxiques les plus fréquents. Peu de longs traitements laissent l'appareil vestibulaire indemne tout à fait.

Les vertiges et autres troubles subjectifs de l'équilibre attirent les premiers l'attention.

- Les vertiges sont plutôt des étourdissements, une sorte d'instabilité qui s'accompagne de maux de tête ; ceux-ci deviennent très pénibles dans les cas sévères et se compliquent de nausées et vomissements.

Le mouvement dépasse le but, l'image de l'objet semble continuer et l'individu ressent cette sensation de continuation qui pousse à tomber dans cette même direction. Ces troubles en général n'apparaissent qu'au mouvement mais il arrive aussi qu'ils deviennent permanents. Parfois, il peut exister une réelle ataxie, parfois suivre une ligne droite devient impossible.

- Cependant, il existe fréquemment en particulier chez l'enfant, une dissociation entre des troubles discrets de l'équilibre et une perturbation profonde des épreuves labyrinthiques.

#### --> Les signes lésionnels caractérisés :

- Le nystagmus spontané est un signe précoce, mais peu fréquent, habituellement bilatéral, il prédomine du côté le moins excitable, il est horizontal ou horizontal rotatoire.

- La déviation des index accompagne parfois le nystagmus et se fait en sens inverse. Les épreuves caloriques de Barany objectivent une hypoexcitabilité bilatérale mais inégale des deux labyrinthes. Les épreuves rotatoires sont superposables, les épreuves voltaïques sont par contre à peine troublées. Si le traitement continu, l'aréflexie aux épreuves labyrinthique se complète, l'aréflexie semble être la seule séquelle définitive puisque les troubles de l'équilibre les plus aigus semblent être, surtout dans le jeune âge, d'une réelle rééducation.

--> Les accidents oculaires :

L'administration de streptomycine à des doses fortes n'a jamais déterminé d'autres accidents nerveux qu'une atteinte de la VIIIème paire cranienne.

- On signale parfois des troubles visuels vagues, une difficulté de l'accomodation à distances différentes, et un flou des images lointaines. Cela s'atténue quand la vision et reposée.

**b- Toxicité neurosensorielle de la Gentamycine : (30)**

--> La gentamycine présente une toxicité importante pour l'oreille interne, les troubles de l'équilibre sont en général réversibles, mais les troubles de l'audition sont souvent définitifs.

--> Cette surdité s'établit insidieusement, un usage prolong e de la gentamycine nécessite une surveillance de l'audiogramme.

--> La toxicité de la gentamycine se manifeste par une destruction des cellules ciliées de l'organe de Corti de sorte que l'amplitude de l'influx nerveux est diminuée et l'audition alt eree. Elle est plus toxique que les autres aminosides.

--> D'après plusieurs expériences tel le reflexe du pavillon de l'oreille de Preyer chez le cobaye, une étude comparative de la gentamycine et de la n etromicine effectuée par Brumet et coll., il semble que la gentamycine entra ene la disparition de ce reflexe chez tous les animaux.

Une autre expérience a été réalisée, c'est également une étude comparative entre la gentamycine, la tobramycine et la n etromicine sur la réduction de la capacité cochléaire à fournir un potentiel de courant alternatif, entra enant un indice de toxicité important, cette expérience a été réalisée par Brumet et coll. Ils ont administr e par voie sous cutanée en essai comparatif de la n etromicine, de la gentamycine et de la tobramycine aux doses de 50, 100 et 150 mg/Kg/24 H pendant 28 jours à un lot de sept animaux. Brumet a montré que la n etromicine à des doses allant jusqu'à 150mg/Kg/24 H n'a pas altère la capacité cochléaire à fournir un potentiel de courant alternatif contrairement à la gentamycine et à la tobramycine qui elles ont altère cette capacité cochléaire à fournir un potentiel de courant alternatif.

La gentamycine est beaucoup plus toxique pour l'oreille que les autres antibiotiques auxquelles elle a été comparée.

--> L'atteinte vestibulaire : elle est la plus fréquente, vertiges giratoires, d esequilibres et nystagmus, régressent spontanément à l'arrêt du traitement, sinon la tolérance sera favorisées par une compensation vestibulaire centrale;

--> L'atteinte cochléaire plus rare est toujours plus grave, parfois annoncée par des bourdonnements et se caractérise par une surdité de perception endocochléaire bilatérale frappant d'abord les fréquences les plus aigües puis s'étendant aux fréquences conversationnelles.



Chez le jeune enfant, un tel déficit équivaut à une surdité mutité.

La survenue et l'évolution de ces accidents ne sont guère prévisibles. Des aggravations secondaires après l'arrêt du traitement sont même possibles notamment en cas d'insuffisance rénale;

--> L'ototoxicité et la néphrotoxicité de la gentamycine imposent les précautions suivantes :

- en cas d'insuffisance rénale, il ne faut utiliser la gentamycine qu'en cas de stricte nécessité en adaptant la posologie,

- compte tenu de la pharmacocinétique du produit, du mécanisme de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité, il faut éviter les traitements itératifs et/ou prolongés,

- l'association aux diurétique de l'anse et à tous les produits néphrotoxiques doit être évitée.

- en cas d'intervention chirurgicale il faut avertir l'anesthésiste réanimateur de la prise de cet antibiotique car la gentamycine peut potentialiser l'action des curares, des myorelaxants et de certains anesthésiques et il y a un risque de blocage neuromusculaire pouvant aller jusqu'à la paralysie respiratoire et éventuellement la mort.

#### c- Remarque :

Il faut enfin noter que l'ototoxicité de la néomycine est très supérieure à celle de la streptomycine et surtout de la dihydrostreptomycine. Elle est réservée à l'usage local. Son usage est toutefois à éviter sur de grandes surfaces cutanées irritées, sous pansement occlusif.

L'atteinte cochléaire est le risque le plus sérieux de la kanamycine surtout chez l'insuffisant rénal car l'élimination se fait par les urines.

Cette atteinte est directement en rapport avec la dose totale reçue.

## D- LES ATTEINTES NEUROMUSCULAIRE : BLOCS NEUROMUSCULAIRES (207)

### GENERALITES

--> Certains antibiotiques peuvent interférer avec la conduction neuromusculaire notamment les tétracyclines (oxytétracycline), les polymixines, les lincosanides, les aminosides.

--> Ils sont responsables de curarisation avec paralysie respiratoire notamment chez des sujets myasténiques ou insuffisants rénaux (l'existence d'une insuffisance rénale est un facteur favorisant aux doses thérapeutiques des antibiotiques). Des propriétés telles que l'activité polarisante de la plaque motrice, une baisse de la conduction présynaptique peuvent provoquer un bloc neuromusculaire.

- > Les conséquences cliniques peuvent être :
- un syndrome myastiforme transitoire,
  - une révélation ou aggravation d'une myasthénie connue comme risque de dépression respiratoire,
  - une curarisation prolongée (association à risque comme les curares)  
(IM = Interaction médicamenteuse).

#### D-I- TETRACYCLINES ET APPARENTES (27)

--> Cette famille d'antibiotiques qui agissent par inhibition de la synthèse des protéines produit cliniquement quelquefois de faibles blocs neuromusculaires.

--> Les blocs neuromusculaires produits par la tetracycline et l'oxytetracycline potentialisent les blocs neuromusculaires produits par la d-tubocurarine et l'ion magnésium  $Mg^{++}$  mais ne sont pas contre toute attente annulés par le calcium ou les anticholinestérasés.

--> Ces médicaments sont capables de bloquer la jonction neuromusculaire par un effet au niveau du post jonctionnel qui déprime la sensibilité du muscle à acétylcholine, c'est un effet identique à celui de la d-tubocurarine.

--> La minocycline, de structure proche de la tetracycline, produit une baisse dose dépendante de la contraction au niveau de préparations de muscle de lapin.

Cet effet est augmenté par une autre substance induisant un bloc neuromusculaire comme le pancuronium et annulé par le calcium et la neostigmine.

--> Les oxytetracyclines sont à l'origine de paralysies transitoires lors d'administrations en intra veineuse chez des patients ayant des myasthénies graves.

#### D-II- POLYMXINE B ET COLISTINE (POLYMXINE E)

--> La polymyxine B produit un bloc neuromusculaire non dépolarisé qui augmente le bloc neuromusculaire produit par le pancuronium, la succinylcholine, et la d-tubocurarine. La neurotoxicité se manifeste d'abord par un paralysie respiratoire prolongée après administration intra veineuse ou intrapéritonéale. La durée du bloc neuromusculaire sera prolongée si de fortes doses de l'antibiotique sont administrées. Le calcium antagonise partiellement le bloc neuromusculaire alors que les cholinestérasés peuvent soit antagoniser soit au contraire accentuer le bloc;

--> La colistine ou polymyxine E diffère de la polymyxine B par la substitution d'un résidu d-leucine par un résidu d-phénylalamine.

Plusieurs cas de blocs neuromusculaires avec des manifestations d'hypotonie et de dépression respiratoire ont été rapportés et certains se sont produits après une seule administration de cet antibiotique.

Mc Quiller et Engback ont examiné le mécanisme par lequel la colistine induit un bloc neuromusculaire en examinant des enregistrements intracellulaires de rat ayant eu le diaphragme bloqué par administration de d-tubocurarine. Il ont noté une diminution au niveau du potentiel de dépolarisation. Cet effet est attribué à une diminution au niveau du pool réellement utilisable d'acétylcholine, plutôt qu'à un changement au niveau de la libération d'acétylcholine. Il y aurait plutôt un blocage au niveau des récepteurs post synaptiques qu'une baisse de la taille du quantum. Il est difficile de réverser un bloc neuromusculaire induit par la colistine. L'utilisation de calcium ou de néostigmine entraîne une annulation partielle ou même aucune annulation du bloc.

### D-III- LINCOMYCINE

--> Un bloc neuromusculaire par la lincomycine a été rapporté en 1965 chez un lapin.

--> Des travaux ont ensuite confirmé que la lincomycine peut induire de faibles blocs neuromusculaires qui entraînent une dépression de la transmission neuromusculaire sur des préparations nerf-muscle de lapin durant une stimulation avec de hautes fréquences ou des fréquences intermittentes pouvant produire une tétanie.

--> Deux études chez des animaux ont montré que la lincomycine produit un bloc non dépolarisé qui est partiellement antagonisé par l'édrophonium mais pas par le calcium ou la néostigmine.

--> Des cas ont été rapportés où on voit que la lincomycine potentialise l'action de relaxants neuromusculaires comme le pancuronium et la d-tubocurarine.

--> La néostigmine et l'aminopyridine antagonisent le bloc en augmentant la libération d'acétylcholine au niveau de la terminaison du nerf moteur.

La néostigmine a un effet antagoniste supérieur à celui de l'aminopyridine.

### D-IV-CLINDAMYCINE

--> La clindamycine qui est le dérivé du desoxy 7-chloro-7 de la lincomycine est associée à des blocs neuromusculaires identiques à ceux observés avec la lincomycine.

--> Fogdall et Miller ont décrit le cas d'une femme de 54 ans qui a eu un bloc neuromusculaire identique à celui produit par le pancuronium après avoir reçu en intra veineuse 600 mg de phosphate de clindamycine.

L'inversion du bloc avec la néostigmine n'a pas marché mais tous les muscles ont retrouvé leur état initial 20 heures plus tard.

--> Avery et Finn ont décrit le cas d'une femme de 18 ans qui a eu une profonde détresse respiratoire avec paralysie des muscles respiratoires après avoir reçu 25 mg intra veineuse de succinylcholine le huitième jour d'un traitement intra veineux par de la clindamycine (600 mg toutes les 6 heures).

Des études au niveau des animaux ont permis de caractériser le bloc produit par la clindamycine.

--> Becker et Miller ont examiné les fonctionnements neuromusculaires au niveau d'une préparation muscle-nerf d'un cochon de Guinée lors de la présence de clindamycine seule et lors de l'addition de d-tubocurarine ou de pancuronium. Lorsque la concentration clinique au niveau du plasma de clindamycine a été atteinte, la contraction musculaire n'a pas été déprimée (10 à 40  $\mu\text{g/ml}$ ). Mais en présence de 40  $\mu\text{g/ml}$  de clindamycine, les effets de la d-tubocurarine ou du pancuronium qui induisent un bloc neuromusculaire ont été potentialisés. L'antagonisme par la néostigmine et le calcium est incomplet.

--> De même, Wright et Collier ont noté que la clindamycine ( $3,6 \times 10^{-3} \text{mol/l}$ ) avait un effet local anesthésique sur des préparations de nerf de grenouille.

--> Des concentrations plus basses de clindamycine ( $8 \cdot 10^{-4} \text{mol/l}$ ) diminuent la réponse de la préparation du nerf phrénique isolé lors de la stimulation directe du nerf ou du muscle.

--> Rubbo et ses collègues ont noté que de faibles concentrations de clindamycine ( $10^{-4}$  à  $10^{-5} \mu\text{g/ml}$ ) n'avaient pas d'effet sur la fréquence et l'amplitude des petits potentiels de dépolarisation. De plus fortes concentrations de clindamycine (2,5. 10.5  $\text{mg/ml}$ ) augmentent la fréquence des potentiels et diminuent l'amplitude des potentiels.

--> Les différentes études ont permis de conclure que la lincosamine et la clindamycine produisent des blocs neuromusculaires par une action au niveau post synaptique.

Mais à une forte concentration la clindamycine a un effet stimulant au niveau présynaptique au contraire la lincosamine a un effet dépresseur au niveau des terminaisons nerveuses.

## D-V- AMINOSIDES

--> Les blocs neuromusculaires sont un effet très connu lors de traitement par les aminosides. La néomycine, la streptomycine, la karamycine, la tobramycine, la gentamycine, l'amikacine et la netilmicine ont été associés à des blocs neuromusculaires.

--> Les manifestations de ses blocs sont des paralysies flasques, des détresses respiratoires par paralysie, une dilatation des pupilles, les réflexes peuvent être absents, diminués ou présents.

--> Des administrations intra péritonéales, intraveineuses, intramusculaires, orales, intrapleurales, topiques, intraluminales, rétro-péritonéales ont été associées à ces effets.

--> D'autre part, des insuffisances rénales, des maladies neuromusculaires, le botulisme, des anesthésies par l'éther, des hypocalcémies, la d-tubocurarine, la succinyl choline semblent augmenter le risque de bloc neuromusculaire induit par les aminosides.

--> Un bloc neuromusculaire doit être suspecté quand il y a un bloc neuromusculaire non dépolarisé prolongé après l'utilisation d'aminosides en dépit de l'utilisation d'anticholinestérases. L'électromyogramme peut montrer un bloc au niveau de la transmission neuromusculaire. Une diminution de l'amplitude musculaire est observée après des stimulations répétées de nerf.

Mais, les potentiels mesurant l'activité du nerf sont inchangés. Le bloc diffère de celui produit par la d-tubocurarine car le bloc est moins marqué lors de stimulations rapides et il n'y a pas de potentiel après la téτανisation.

--> les aminosides semblent différer dans leur mode de dépression de la jonction neuromusculaire.

- Les aminoside et la streptomycine inhibent la libération présynaptique de l'acétylcholine et diminuent la réponse à l'acétylcholine post synaptique.

-La néomycine et la streptomycine inhibent compétitivement les ions calcium au niveau de leurs récepteurs sur la membrane au niveau de la terminaison nerveuse.

- La obramycine exerce des effets présynaptiques prédominants au contraire de la nétilmicine qui agit au niveau post synaptique.

- La kanamycine produit le bloc neuromusculaire le moins important et la néomycine et la nétilmicine produisent le plus important.

--> Le gluconate de calcium et la néostigmine sont efficaces pour inverser la détresse respiratoire et la faiblesse musculaire dues aux aminosides.

Le gluconate de calcium est le traitement préférable car les effets de la néostigmine peuvent être variés

Une assistance respiratoire et des doses répétées de calcium sont utiles pour avoir une inversion complète du bloc neuromusculaire.

CHAPITRE IV

LES ACCIDENTS RENAUX

## CHAPITRE IV

### LES ACCIDENTS RENAUX

#### INTRODUCTION (76)

--> Les complications rénales des médicaments sont multiples et devant tout type d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, glomérulaire, tubulaire, interstitielle, vasculaire l'origine médicamenteuse doit être systématiquement suspectée.

Le rein a en effet de multiples fonctions et l'une d'entre elles est principalement une fonction d'élimination des déchets. Il a aussi un rôle déterminant dans l'homéostasie du milieu intérieur et il est capable de diluer ou de concentrer l'urine par rapport au plasma. Ce pouvoir de concentration particulier au rein peut avoir des conséquences néfastes lorsqu'il entraîne dans l'interstitium rénal une accumulation de substances toxiques.

Le rein étant un organe où s'effectuent de nombreuses transformations métaboliques, a besoin d'un apport sanguin normal, d'un apport suffisant de substances énergétiques, d'un apport indispensable en oxygène ; le rein est ainsi un organe sensible aux agressions extérieures. Un très grand nombre de médicaments peuvent provoquer des atteintes rénales.

--> Les néphropathies d'origine médicamenteuse peuvent ne se traduire que par une protéinurie, une hématurie microscopique, une cristallurie, mais elles peuvent aussi être à l'origine d'un syndrome néphrotique et elles sont assez fréquemment responsable d'une insuffisance rénale aiguë. Tous les éléments du parenchyme rénal peuvent être atteints : les glomérules, les vaisseaux, mais surtout les tubes et l'interstitium.

--> Les mécanismes de l'atteinte rénale sont soit une action toxique directe souvent en rapport avec une accumulation médicamenteuse soit un processus de nature immunoallergique avec des signes d'accompagnements qui surviennent en général alors que l'atteinte toxique directe est souvent peu parlante dans sa traduction clinique et biologique.

La place des anti-infectieux dans la survenue des néphropathies médicamenteuses est très grande.

Les accidents rénaux liés aux antibiotiques peuvent être classés en deux grandes catégories :

- les atteintes rénales de type tubulopathies toxiques aiguës que nous étudierons d'abord avec comme principaux responsables les aminoglycosides mais aussi les céphalosporines et d'autres antibiotiques comme les polymyxines, les vancomycines, le cotrimoxazole.

- puis, dans une deuxième partie, nous traiterons des néphropathies interstitielles où un mécanisme immunoallergique est vraisemblablement en cause et là il s'agira essentiellement des : Bêta-lactamines, méthicilline, ampicilline, rifampicine et sulfamides.

Il faut cependant noter qu'une telle séparation n'est pas vraiment possible et que bien souvent les lésions de nécrose épithéliale tubulaire côtoient infiltration et œdème interstitiel.

Enfin, il faut savoir qu'il est très important de connaître les circonstances favorisantes et les facteurs de risque notamment chez l'enfant, car en supprimant ces facteurs de risque il est possible de réduire la fréquence de ces néphropathie ou tout du moins de faire un diagnostic rapide de par leur connaissance et ainsi d'avoir une évolution franche et d'éviter une insuffisance rénale résiduelle.

Enfin nous étudierons brièvement les atteintes vasculaires et les lithiases médicamenteuses.

## A- LES TUBULOPATHIES TOXIQUES (27, 85, 88, 177, 186)

Les accidents toxiques sont dus à l'action directe de l'antibiotique sur la cellule ou les tissus.

En effet, l'antibiotique agit sur le métabolisme cellulaire des bactéries pour empêcher la vie ou la reproduction, de même, il est susceptible d'agir sur les cellules de tel ou tel organe ici donc du rein (de même pour le foie, le sang, le système nerveux).

Son action est souvent le résultat des phénomènes d'interférence ou de compétition dans les différents métabolismes au niveau des systèmes enzymatiques.

Les accidents toxiques sont précoces et dépendent généralement de la dose journalière et totale administrée donc de la durée de traitement;

La place de certains antibiotiques dans la survenue des néphropathies aiguës médicamenteuses par atteinte tubulaire qui sont en général dues à une action toxique directe, est très grande.

En effet, dans une enquête prospective menée dans 58 services de néphrologie français, 398 observations d'insuffisance rénale d'origine médicamenteuse ont pu être rassemblées. Dans 136 cas, un antibiotique était en cause et dans 107 cas il s'agissait d'un aminoglycoside.

Mais il faut noter qu'à coté des quelques familles d'antibiotiques responsables de ces atteintes rénales et que nous allons étudier, les antibiotiques sont dans l'ensemble peu toxiques pour le rein, encore moins chez l'enfant que chez l'adulte. Cependant l'existence d'une néphropathie antérieure modifie cette impression (88, 103).

La toxicité directe est donc favorisée par une détérioration antérieure des reins mais aussi par l'association de plusieurs antibiotiques à potentialité néphrotoxique ou par la prescription conjointe de diurétiques.

Généralement, les manifestations rénale sont variables : certaines sont discrètes avec albuminurie accompagnée de cylindrurie, leucocyturie ou hématurie microscopique voire macroscopique.



D'autres sont plus importantes et produisent des perturbations des épreuves fonctionnelles rénales :

- syndrome d'insuffisance tubulaire,
- élévation de l'azotémie,
- baisse des clairances rénales (créatinine endogène).

L'évolution peut se faire dans les cas extrêmes vers une véritable insuffisance rénale aigüe avec diurèse conservée ou anurie.

## A-I- LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX AMINOGLYCOSIDES (20, 75, 76, 77, 194).

### 1-GENERALITES

--> Tous les aminoglycosides sont potentiellement toxiques pour le rein.

Certains facteurs de risques sont communs à tous les aminoglycosides :

- non adaptation des doses en présence d'une insuffisance rénale,
- durée du traitement supérieure à 10 jours et/ou dose totale d'aminoglycosides élevée.

Les mesures générales de prévention de la toxicité sont les suivantes :

- Réduction de la dose totale et de la durée de traitement inférieure à 10 jours.
- Maintient d'une volémie correcte, apport en Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>.
- Adaptation des doses au poids, à la clairance de la créatinine.
- Surveillance de la créatinine, des concentrations plasmatiques en cas d'insuffisance rénale.
- Surveillance des médicaments susceptibles d'augmenter la néphrotoxicité des aminoglycosides (acides aminés, antimétabolites, amphotéricine B).
- Choix de l'aminoglycoside.
- Réduction du nombre d'injections quotidiennes.

La fréquence des atteintes rénales survenant lors des traitements par les aminoglycosides, selon les critères retenus dans les travaux expérimentaux et cliniques, selon l'aminoglycoside considéré, et selon les études varie entre 8 et 24 % des patients traités.

--> La néphrotoxicité est variables selon les aminosides.

- La kanamycine est peu néphrotoxique même pour un insuffisant rénal. Chez le nourrisson et le prématuré elle est parfaitement bien tolérée.

- En ce qui concerne la streptomycine et la dihydrostreptomycine ; leur atteinte rénale se traduit par une protéinurie, cylindrurie et une élévation de l'azotémie et de la créatininémie ; cependant la fréquence de ces troubles est faible du fait notamment de la purification accrue de ces antibiotiques. Un traitement prolongé justifie quand même une surveillance rénale attentive.

- La gentamycine fait partie des aminosides plus néphrotoxiques de même que la tobramycine, la nétilmycine et l'amikacine.

On note parfois une protéinurie et une leucocyturie sans atteinte profonde de la fonction rénale.

Les observations d'insuffisance rénale aiguë correspondent en générale à l'association avec un autre antibiotique ou anti-infectieux suspect de néphrotoxicité.

- Enfin la néphrotoxicité est extrêmement importante pour les aminosides ayant comme génine la désoxystreptamine substituée en position 5 et en position 6.

- La néomycine est très toxique pour le rein même pour des doses faibles et même chez un sujet dit à "reins sains", lorsqu'elle est employée par voie parentérale. Son emploi doit donc être uniquement local ou par voie orale du fait de sa faible absorption digestive.

- La paronomycine, la bacitracine, la tyrothricine, la framycétine pour des raisons identiques doivent être réservées à l'usage local uniquement.

**--> Enfin, avant d'étudier plus précisément la néphrotoxicité des aminosides il faut noter qu'elle est habituellement considérée comme réduite surtout chez le nouveau né mais aussi chez le petit enfant comparativement à l'adulte. (18)**

En effet l'accumulation des aminosides dans le cortex rénal est diminuée en période néonatale chez le nouveau né humain et l'accumulation corticale et la néphrotoxicité des aminosides ne semblent pas corrélés aux taux sériques des aminosides. Le faible débit plasmatique rénal peut limiter l'apport d'aminosides au cortex rénal du nouveau né et la réabsorption des aminosides au niveau du tubule contourné proximal serait alors le principal facteur de néphrotoxicité.

- Créatinémie et clairance de la créatinine :

Des études évaluant la fonction rénale par les concentrations plasmatiques de créatinine ont suggéré soit une faible toxicité soit une toxicité patente ; en fait :

. une élévation de la créatinine doit correspondre à une étape tardive de la néphrotoxicité des aminosides chez le nouveau né,

. l'administration de gentamycine ou d'amikacine au nouveau né s'associe à un ralentissement de la décroissance physiologique de la créatininémie et à un ralentissement parallèlement de l'augmentation physiologique de la clairance de la créatinine dans les premiers jours de la vie. L'administration continue de gentamycine augmente la néphrotoxicité des aminosides chez le nouveau né.

- Les marqueurs précoces :

Une augmentation de l'excrétion urinaire de marqueurs de la pénétration rénale des aminosides peut témoigner de leur pénétration dans le tubule proximal ( $\beta$ -2-microglobuline Muramidase) de leur effet sur la bordure en brosse (alamine aminopeptidase), de leur accumulation dans les lysosomes (NAG  $\beta$ -glucuronidase) (NAG = N acétyl- $\beta$ -D-glucosamidase).

--> L'excrétion urinaire de  $\beta$ -2 microglobuline est physiologiquement très variable d'un enfant à l'autre. Une augmentation de l'excrétion urinaire de  $\beta$ -2 microglobuline n'a été qu'inconstamment associée à l'administration de gentamycine.

--> L'excrétion urinaire de NAG est physiologiquement élevée en période néonatale comparativement aux autres âges. Elle est augmentée par l'administration de gentamycine, de tobramycine, de netilmicine;

(Mais l'augmentation est moins importante que chez l'adulte et est parfois non retrouvée pour la netilmicine ou l'amikicine).

La NAG inclut une fraction isoenzymatique NAGA issue de la fraction soluble du lysosome et une fraction NAGB liée à la paroi lysosomiale.

L'augmentation de l'excrétion de NAGB par la gentamycine et la netilmicine suggérerait une lésion lysosomiale témoin de la néphrotoxicité.

Enfin, la néphrotoxicité des aminosides chez le nouveau né pourrait être majorée par administration de vancomycine et d'indométacine.

## 2-ETUDE DE LA NEPHROTOXICITE DES AMINOGLYCOSIDES

### a- Caractéristiques de la néphropathie :

- Sa survenue est particulièrement insidieuse car aucun signe n'attire l'attention sur le rein, il n'y a ni œdème, ni hypertension artérielle, ni hématurie macroscopique, ni douleurs lombaires, ni oligo anurie.

- Un signe fréquemment présent est la polyurie due à un trouble de la concentration de l'urine. L'atteinte rénale est souvent découverte devant l'élévation de l'urée sanguine ou de la créatinine sanguine.

L'accident néphrotoxique se traduit par l'apparition le cinquième ou le sixième jour du traitement par aminoglycosides d'une protéinurie en général de type tubulaire (pauvre en albumine plus riche en globuline), d'une leucocyturie, d'une cylindrurie.

- On constate une augmentation de l'excrétion urinaire de certaines enzymes : Alanine aminopeptidase, gamma-glutamyl transférase, N acétyl- $\beta$ -D-glucosamidase ; et la diminution de la réabsorption tubulaire de la  $\beta_2$  microglobuline.

- Puis on note une diminution de la filtration glomérulaire avec pour conséquences l'augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine.

- Les examens histologiques du rein mettent en évidence d'intenses lésions tubulaires avec prédominance de lésions de la partie proximale du néphron. Les tubes ont perdu leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est nécrosé, souvent le tube est représenté par une lumière élargie, encombrée de vestiges cellulaires.

L'épithélium tubulaire est réduit à une fine bande cellulaire. Les membranes basales tubulaires persistent et la régénération cellulaire commence tôt, vers le 10ème-12ème jour permettant dans la majorité des cas la reconstruction de l'épithélium tubulaire.

La néphropathie secondaire à l'emploi des aminoglycosides est aiguë, d'évolution réversible et n'entraîne généralement pas de séquelles fonctionnelles ou anatomiques rénales.

- Quelques aspects particuliers peuvent être signalés : une glycosurie, une hyperphosphaturie, une élimination excessive d'acides aminés dans les urines peuvent être présents. Ces signes traduisent l'atteinte fonctionnelle de la partie proximale du néphron.

Dans quelques observations, il a aussi été signalé une fuite urinaire excessive de potassium ou de magnésium.

#### **b- Localisation de l'accumulation rénale des aminosides**

Ils s'accumulent préférentiellement dans les cellules ou dans l'interstitium cellulaire.

L'accumulation cellulaire de gentamycine par exemple au niveau du néphron se présente le long d'un tubule proximal.

Mais la toxicité cellulaire n'est pas directement liée à l'accumulation intracellulaire de la drogue ; les lésions semblent affecter plus le cortex superficiel que le cortex profond où règne la plus forte concentration en aminosides.

#### **c- Mécanismes de pénétration intracellulaire**

Les aminoglycosides ont un comportement particulier. Ce sont des molécules de petit poids moléculaire, basiques, hydrosolubles, peu liées aux protéines plasmatiques et non métabolisées. Ils sont facilement filtrés par les glomérules, réabsorbés dans la partie proximale du néphron et fortement accumulés dans le rein. Cette accumulation est 3 à 5 fois plus importante dans le cortex que dans la médullaire.

L'élimination de aminoglycoside du cortex rénal est très lente : 28 jours après injection unique, il persiste des concentrations tissulaires non négligeables. Après des injections répétitives d'aminosides il est noté une concentration progressivement croissante d'aminoglycosides dans le cortex rénal jusqu'à ce qu'un plateau soit atteint, témoignant de la saturation du processus de captation dans le tissu rénal. Ce plateau est en général obtenu vers le sixième jour de traitement.

Les aminosides (substance de faible poids moléculaire, non liées aux protéines) semblent éliminés essentiellement par un processus de filtration glomérulaire. En effet la clairance rénale de ces antibiotiques est très voisine de celle de la créatinine ou de l'inuline.

Le mécanisme de la pénétration intracellulaire tubulaire a été étudié grâce à l'emploi de méthodes autoradiographiques. Après injection de l'aminoglycoside marqué, il vient se fixer sur la membrane de la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire proximal puis il est incorporé dans une vésicule d'endocytose. Il se trouve dans la partie sous apicale de la cellule. Les vésicules apicales fusionnent ensuite les lysosomes. Les aminoglycosides se trouvent séquestrés dans les lysosomes ou ils vont être à l'origine de modifications d'activités de certaines enzymes.

Des études plus récentes avec des vésicules de bordure en brosse rénale ont montré une possibilité de pénétration pour les aminoglycosides au pôle apical par un système de transport luminal spécifique pour les polycations organiques distinct du phénomène d'endocytose (mais ceci n'a cependant pas été démontré

chez les mammifères). C'est cette voie de pénétration cellulaire dans la cellule tubulaire qui semble donc ne pas se faire par un mécanisme d'endocytose qui va favoriser le contact de l'aminoglycoside avec les éléments subcellulaires.

Les techniques d'autoradiographie ont montré que c'est très rapidement, quelques minutes après leur injection, que les aminoglycosides se fixent intensément sur les membranes des bordures en brosse des cellules épithéliales ceci sur des récepteurs spécifiques phospholipidiques.

L'affinité des récepteurs est variable suivant l'aminoglycoside, et par ordre croissant, on a : néomycine > nétilmicine > tobramycine > gentamycine > kanamycine > amikacine.

Enfin, des études ont aussi démontré un phénomène de compétition entre aminoglycosides et autres polycations type poly-L-Lysine ou polyamine.

#### d- Modifications enzymatiques

- Les aminoglycosides provoquent des modifications fonctionnelles et structurales des cellules tubulaires et entraînent une augmentation de l'excrétion urinaire des enzymes de la bordure en brosse, des lysosomes, du cytosol.

- Chez l'animal l'excrétion urinaire d'alanine-aminopeptidase, de gamma-glutamyl-transférase, de N acétyl- $\beta$ -D-glucosamidase augmente entre le 5<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour qui suivent l'administration d'aminoglycosides.

- Chez l'homme, cette augmentation est aussi notée mais elle ne prédit pas l'apparition ultérieure d'une néphrotoxicité. L'enzymurie étant influencée par de nombreux facteurs (volume urinaire, pH urinaire, élévation thermique, concentration en  $\text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$  dans l'urine, âge, sexe du malade, conditions hemodynamiques), elle ne pourra pas permettre par sa seule étude de prévoir l'atteinte rénale avec insuffisance rénale. Elle ne peut donc pas dans tous les cas être considérée comme un marqueur précoce de la néphrotoxicité.

#### e- Mécanisme de l'atteinte rénale (74)

--> Il semblerait que ce soit en provoquant des altérations membranaires (par interaction aminoglycosides et phospholipides ou aminoglycosides et cations ( $\text{Ca}^{++}\text{Mg}^{++}\text{K}^+$ )) que les aminoglycosides entraînent des altérations des fonctions cellulaires rénales.

- La membrane de la cellule épithéliale est constituée de phospholipides qui sont des régulateurs de la perméabilité de membrane et des récepteurs pour l'action de certaines hormones.

Les aminoglycosides se lient avec les phospholipides de la membrane extérieure de la cellule tubulaire proximale. Cette liaison favorise le déplacement d'ions calcium de ces lipides et in vitro les propriétés physiques d'un film mononucléaire de polyphospho-inositides s'en trouvent altérées.

- La membrane du lysosome est rendue plus perméable par l'action des aminoglycosides. Ceci peut avoir pour conséquence le passage plus important d'enzymes contenus dans les lysosomes qui ont un pouvoir cytotoxique et aussi de favoriser le transfert d'aminosides séquestrés dans les lysosomes vers le cytosol.

- La membrane des mitochondries peut aussi être atteinte. Dans une cellule les mitochondries ont pour rôle d'une part d'oxyder les substrats provenant du cycle de Krebs et d'autre part, de mettre en réserve l'énergie libérée par la phosphorylation de l'ADP qui deviendra l'ATP. La phosphorylation oxydative qui a lieu dans les mitochondries est essentielle pour le maintien d'une fonction tubulaire normale.

Il existe cinq états métaboliques de la mitochondrie correspondant à des intensités respiratoires différentes. Parmi ces états, on peut noter :

- . L'état 4 : en absence d'ADP dans le milieu la consommation d'oxygène est basse et la respiration correspond à l'état 4.
- . L'état 3 : en présence d'ADP la consommation en oxygène augmente et devient maximale et la respiration de la mitochondrie correspond à l'état 3.

D'après Weinberg et coll., la gentamycine provoque une augmentation de la perméabilité de la membrane interne des mitochondries pour tous les cations monovalents et notamment pour le potassium.

D'autre part, J.P. Bendirdjian a montré qu'il y a un phénomène de compétition entre la gentamycine et les ions  $Mg^{++}$  qui expliquerait la diminution de la respiration mitochondriale et l'augmentation de la perméabilité au potassium.

L'augmentation de la perméabilité provoque une augmentation de la respiration des mitochondries à l'état basal = état 4. Par contre, l'augmentation de l'accès de  $Na^+$  à travers la membrane interne de la mitochondrie favorise la diminution de la respiration maximale c'est à dire de l'état 3.

Donc le mécanisme d'action des aminosides sur la mitochondrie serait une stimulation de l'état 4 et une inhibition de l'état 3 de la respiration mitochondriale.

#### --> Action sur les ATP ases membranaires

Les aminoglycosides diminuent l'activité de la NA-K-ATP ase qui régule les gradients de cations à travers les membranes cellulaires et diminuent l'activité de l'adénylate-cyclase des membranes basolatérales des cellules tubulaires proximales.

#### --> Au niveau des ribosomes et du noyau

Les aminosides peuvent provoquer une atteinte primaire du noyau et des ribosomes. Ces antibiotiques perturbent la lecture du code génétique de la cellule. Cette hypothèse du trouble de la synthèse protéique élimine la possibilité d'un mécanisme osmotique. Il y aurait construction erronée de protéines par fixation de l'antibiotique sur le ribosome (sous unité 30 S) et l'accumulation de ces protéines erronées entrainerait une dégénérescence cellulaire.

En conclusion, on peut dire qu'en fait la néphrotoxicité des aminosides ne peut pas être expliquée par un seul mécanisme mais qu'elle résulte de l'imbrication de plusieurs phénomènes complexes plus ou moins bien connus.

#### f- Facteurs favorisant la néphrotoxicité des aminosides

La connaissance des facteurs de risque doit permettre d'être plus vigilant et de prendre des mesures permettant de diminuer la fréquence des atteintes rénales.

Les facteurs de risque peuvent être dus à l'antibiotique lui même : dose quotidienne, durée du traitement, choix de l'aminoglycoside, autres médicaments associés.

Mais aussi, il faut tenir compte des caractéristiques du malade notamment chez l'enfant : âge, sexe, état physique, état rénal, état infectieux, état hémodynamique, état de déshydratation, alimentation.

#### --> rôle des différents aminosides :

\* L'accumulation rénale intracorticale des aminoglycosides est variable selon l'aminoglycoside.

##### - Chez l'animal :

Chez le rat, des doses semblables de gentamycine et de tobramycine entraînent des lésions histologiques identiques mais l'uricémie et la créatininémie sont moins augmentées avec la tobramycine (177).

Le champ d'étude a été élargi à la gentamycine, tobramycine et nétilmicine et il a été constaté une urémie plus élevée chez le rat traité par 40 mg de gentamycine que chez ceux traités par la même dose de nétilmicine ou de tobramycine (177).

Cependant, c'est la tobramycine qui s'accumulerait le plus dans le cortex rénal. Il n'y aurait donc pas de relation directe entre la concentration corticale et la toxicité rénale.

La toxicité de sept aminosides a été comparée en se basant sur les variations d'osmolarité urinaire et l'augmentation de l'enzymurie : la gentamycine serait la plus néphrotoxique suivie par la sisomicine et la karamycine ; la tobramycine étant la moins néphrotoxique (133, 177).

Les études faites chez le rat ont montré que l'accumulation rénale de la gentamycine et de la nétilmicine n'était pas linéaire en fonction de la dose administrée et qu'il apparaissait une saturation du processus de captation ce qui n'est pas le cas pour la tobramycine.

##### - Chez l'homme :

De nombreuses études ont comparé la toxicité rénale de la gentamycine à celle d'autres aminosides :

. Des expériences ont montré que la gentamycine a une toxicité rénale plus marquée que la tobramycine (177).

Ces expériences reposent :

Sur la mesure de l'augmentation de la créatinémie qui témoigne de la diminution de la filtration glomérulaire.

Sur l'apparition d'une protéinurie ou d'une cylindrurie témoignant d'une atteinte tubulaire.

Sur la mesure de l'accumulation tissulaire de l'antibiotique.

. L'amikacine serait moins néphrotoxique que la gentamycine (177). toutefois la présence d'insuffisants rénaux parmi les sujets traités doit tempérer les conclusions.

. La sisomicine serait moins néphrotoxique que la tobramycine, elle même moins toxique que la gentamycine.

Les conséquences sur le choix d'un aminoside (177) sont que la plupart des auteurs optent pour la classification suivantes des aminosides du plus toxique pour le rein au moins toxique :

Néomycine  
Kanamycine et amikacine  
Gentamycine  
Tobramycine  
Sisomicine  
Netilmicine  
Streptomycine.

Mais pour choisir un aminoside il faut connaître non seulement son potentiel néphrotoxique (mais qui ne sera pas le plus déterminant chez l'individu sain car des études récentes ont montré que finalement il n'y aurait pas de différences significative) mais aussi la marge de sécurité entre la dose thérapeutique et la dose toxique et la nature du germe (utiliser l'aminoside ayant la plus basse CMI et la plus grande vitesse de bactéricidie).

D'autre part, chez l'homme il a été démontré que l'accumulation intracorticale pouvait être tout à fait différente selon le mode d'administration de l'aminoside.

La concentration corticale de l'amikacine est trois fois plus basse lorsqu'on l'administre par perfusion intraveineuse continue que lorsqu'on administre la même quantité d'antibiotique deux fois par jour.

Par contre pour la gentamycine ou la tobramycine les concentrations corticales sont de même importance quel que soit le mode d'administration.

Parmi les aminoglycosides celui qui a la plus faible capacité de capture par les cellules tubulaires est l'amikacine.

La gentamycine serait l'aminoside le plus toxique et l'amikacine le moins toxique pour le rein. Il a été aussi montré que c'est l'amikacine qui provoque le moins de modifications structurales et fonctionnelles lysosomiales (145).

En conclusion, Meyer qui a revu un grand nombre des études comparatives des aminosides a montré que malgré les différentes expériences il n'apparaît pas de différences significatives entre gentamycine ou nétilmicine ou tobramycine ou amikacine.

\* Le respect des doses quotidiennes proposées pour le traitement des infections sévères, la réduction de la durée du traitement sont des facteurs importants qui ont permis de diminuer la fréquence de la néphrotoxicité.

La réduction de la durée du traitement à 10 à 12 jours est possible car on dispose maintenant de nombreux autres antibiotiques permettant de prendre le relai.

\* Le mode d'administration doit aussi être pris en considération. On administrait en général les aminosides par voie intramusculaire en 2 ou 3 fois.



Mais des travaux expérimentaux montrent l'intérêt d'une administration des aminoglycosides en une seule injection intramusculaire.

Herscovici (97) a montré la meilleure tolérance rénale d'un traitement prolongé par gentamycine avec une seule injection intramusculaire plutôt qu'avec trois.

Pechere et coll. (166), ont montré que l'injection intramusculaire unique de la dose totale n'entraîne pas de toxicité chez l'homme. Mais la tolérance rénale et auditive d'une dose totale d'aminoglycoside injectée en une fois n'est pas encore clairement démontrée.

Pour le traitement des infections urinaires basses, l'administration d'aminoglycoside en une fois/24 heures est bien tolérée.

Des études prospectives, randomisées sont en cours, elles permettront de savoir si on peut effectivement administrer les aminoglycosides en intramusculaire une seule fois par jour.

\* Les médicaments associés :

Au cours des infections sévères, la prescription d'aminosides est souvent associée à celle d'autres antibiotiques, de diurétiques, d'antiinflammatoires etc... d'où l'importance de bien cerner les associations pouvant potentialiser l'action néphrotoxique des aminosides;

- Avec les céphalosporines :

L'association céphalotine-aminoglycosides semble entraîner une augmentation de la néphrotoxicité d'après de nombreux auteurs (69, 78, 172), mais d'autres ne constatent pas une potentialisation à condition que l'administration soit simultanée (177).

L'importance de potentialisation entre les céphalosporines et les aminoglycosides semble être influencée par la nature de l'aminoside et de la céphalosporine administrés et il est préférable de choisir une céphalosporine dépourvue de néphrotoxicité.

- Avec les diurétiques

L'association fréquente est furosémide et aminoglycoside. La néphrotoxicité de la gentamycine a semblé apparaître plus précocement et être plus intense lorsque du furosémide est prescrit en même temps. Le furosémide en soit ne semble pas potentialiser la néphrotoxicité de la gentamycine et il semble que ce soit la déplétion volémique qui puisse être dangereuse.

- L'amphotéricine B

Cet antifongique peut provoquer l'apparition de modifications fonctionnelles rénales (baisse de la filtration glomérulaire, acidose tubulaire rénale, hypokaliémie, Polyurie).

Chez certains malades l'administration de faibles doses d'amphotéricine B combinées à des doses usuelles de gentamycine a entraîné le développement rapide d'une insuffisance rénale. L'amphotéricine B diminuerait le contenu en stérols des membranes et favoriserait la pénétration en plus grande quantité des aminoglycosides.

L'hypokaliémie et l'acidose induites par l'amphotéricine B peuvent aussi favoriser le développement de la néphrotoxicité de l'aminoglycoside.

- Le captopril

Une augmentation de l'activité rénine plasmatique a été constatée lorsqu'apparaît l'insuffisance rénale aiguë provoquée par la gentamycine.

Il a ainsi été étudié l'action de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et de gentamycine.

Luft et coll. (133) ne notent aucune modification de la toxicité rénale lorsque sont donnés soit trois jours avant soit en même temps le captopril et la gentamycine.

Schot et coll (198) constatent un effet protecteur du captopril et notent en présence de l'association une moindre baisse de la filtration glomérulaire et du coefficient de filtration. Ces résultats apparemment discordant sont difficiles à interpréter car les mêmes doses n'ont pas été administrées aux animaux et des animaux de souches différentes ont été utilisés.

- Les AINS

La polyurie, la diminution de sensibilité tubulaire à l'action de la vasopressine, phénomènes précoces de la néphrotoxicité des aminoglycosides seraient contemporaines d'une forte élévation de l'excrétion urinaire de prostaglandines E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) alors que la diminution de la filtration glomérulaire au moment où apparaît un déséquilibre entre une activité rénine plasmatique élevée et une baisse de production des prostaglandines PGE<sub>2</sub>.

Assael et coll. (15) constatent chez l'homme une aggravation de l'atteinte rénale provoquée par la gentamycine alors que Carbon et coll. (46) ne notent pas cet effet lorsqu'un anti inflammatoire non stéroïdien est présent.

- Ciclosporine

L'association ciclosporine-gentamycine pourrait être néphrotoxique alors que les associations : cefotaxime, cefuroxime, cefradine et cyclosporine ne le seraient pas.

- Vancomycine

Chez le rat, l'administration de 200 mg/Kg de vancomycine pendant 17 jours n'entraîne pas d'atteinte rénale, la tobramycine à la dose de 80 mg/Kg/j provoque une insuffisance rénale. Celle-ci est plus fréquente si les deux antibiotiques sont associés.

--> Rôle du terrain :

Il s'agit de l'analyse du rôle des facteurs dépendants du malade.

- L'âge :

Une étude rétrospective sur un petit nombre de patients avait affirmé que la néphrotoxicité des aminoglycosides était plus fréquente chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Mais une étude plus récente sur 3000 malades traités par tobramycine n'a pas fait apparaître une plus grande fréquence de néphrotoxicité chez les sujets âgés.

La surveillance du traitement comporte des dosages des concentrations sanguines d'aminoglycosides et des ajustements posologiques sont fait pour que les concentrations sanguines restent comprises entre certaines limites ; les doses sont alors calculées en fonction de la clairance de la créatinine ainsi il se peut que l'accumulation corticale d'aminoglycosides soit évitée chez la personne âgée.

D'autres études faites chez le lapin ont mis en évidence une différence de comportement entre les lapins jeunes et les lapins adultes. Il en avait peut être déduit trop hâtivement une certaine protection contre la néphrotoxicité des aminoglycosides pour des jeunes enfants.

Mais Maillie (137) injectant de la gentamycine, de la nétilmicine, de l'amikacine à des femelles de rats Wistar gestantes, constate chez les nouveaux nés une baisse de la clairance de la créatinine dose-dépendante et antibiotique dépendante. La diminution de la fonction rénale apparait après traitement par gentamycine et nétilmicine et non après injection d'amikacine.

--> L'état pathologique :

- Les troubles hydroélectrolytiques et la déshydratation

La déplétion sodée, l'acidose métabolique et la déshydratation favorisent la néphrotoxicité des aminoglycosides qu'elle soit induite par le régime ou favorisée par le traitement diurétique pour la déplétion sodée.

La déplétion sodée est souvent associée à une hypovolémie. La déplétion potassique de même que la déplétion en magnésium favorisent la néphrotoxicité. Un examen volémique, une surcharge en sodium ou en potassium ont des effets inverses.

La polyurie peut exercer un effet protecteur en prévenant l'obstruction tubulaire par les cylindres de cellules desquamées.

Une supplémentation du régime en calcium diminue la néphrotoxicité.

- L'ischémie rénale

Adelman a étudié l'élimination et l'accumulation de la gentamycine chez le chien ayant une sténose unilatérale de l'artère rénale. L'ischémie rénale ne modifie pas les capacités de réabsorption tubulaire de la gentamycine. La diminution de l'élimination rénale est directement proportionnelle à la charge filtrée.

- L'obstacle sur la voie excrétrice (195)

Après avoir provoqué un obstacle sur l'uretère, certains auteurs ont constaté une forte accumulation corticale et ont craint une plus intense atteinte rénale. Cette idée a été récemment critiquée, le risque ne semble pas rénal mais plutôt auditif du fait d'un retard de l'élimination de l'antibiotique.

- La pyélonéphrite aigüe

Chez des animaux rendus pyélonéphritiques la néphrotoxicité de la gentamycine est accrue (25). Les concentrations de gentamycine dans le cortex et dans le médullaire rénale sont plus élevées chez les animaux atteints de pyélonéphrite.

- La septicémie

L'endotoxine ou des produits de nature bactérienne libérés au cours du traitement antibiotique peuvent intervenir pour expliquer cette grande sensibilité aux aminoglycosides en présence d'une infection.

Tune et coll. (217) ont montré qu'une endotoxine induite chez le lapin favorisait une plus grande néphrotoxicité des antibiotiques.

#### - L'insuffisance rénale préexistante

Un plus grand risque de néphrotoxicité aurait été constaté chez les malades atteints d'insuffisance rénale modérée. En effet, une insuffisance rénale peut entraîner des modifications de la pharmacocinétique des aminosides (pics sériques augmentés en raison d'une élimination diminuée par rapport à l'individu normal).

Smith et coll. (206) ont montré qu'en tenant compte du degré de l'insuffisance rénale pour déterminer la dose d'antibiotique à injecter on n'observe pas une plus grande fréquence de néphrotoxicité chez les patients ayant initialement une insuffisance rénale.

Reymann et coll (185) aboutissent à la même conclusion.

#### - Le diabète

Teixera et coll. (214) constatent que les rats rendus diabétiques résistent à l'action néphrotoxique de la gentamycine. Le rein du rat diabétique accumule moins d'aminoglycosides que le rein du rat normal. Le traitement par l'insuline restaure la sensibilité du rein aux aminoglycosides. Le diabète semble modifier les phospholipides de la bordure en brosse de la cellule tubulaire proximale et il en résulterait une moins grande accumulation d'aminoglycosides dans le cortex rénal.

### g- La prévention de la néphrotoxicité

- Il faut reconnaître les sujets susceptibles de développer des complications rénales : les insuffisants rénaux, les personnes âgées, les personnes ayant subi une agression rénale d'origine diverse.

- Il faut savoir surveiller fréquemment la fonction rénale par des dosages de créatininémie et par des mesures de clairance. On peut également effectuer des dosages de l'alanine amino-peptidase ou des Bêta 2 microglobulines qui sont aussi révélatrices de l'atteinte rénale.

Plusieurs paramètres sont utilisés :

. Proténuurie, leucocyturie et cylindrurie : ces anomalies apparaissent avant la diminution de la filtration glomérulaire. Néanmoins on les rencontre fréquemment en dehors de toute réduction de filtration ce qui les rend peu fiables.

. Filtration glomérulaire : on surveille : la créatininémie et la clairance de la créatinine endogène, de l'insuline, de l'EDTA marqué. Ces facteurs permettent de dépister un début d'insuffisance rénale. Ces dosages ne sont pas dépourvus d'intérêt puisqu'ils peuvent refléter des lésions évolutives, malgré l'arrêt du traitement, compte tenu de la forte accumulation rénale des aminosides.

. Bêta 2 microglobuline : cette protéine de faible poids moléculaire est présente à l'état normal dans le sérum et subit une filtration glomérulaire et une réabsorption tubulaire. S'il existe une atteinte glomérulaire son taux sérique augmente. Si c'est une atteinte tubulaire c'est son élimination qui sera modifiée. Sa mesure bien que n'étant pas entrée dans la routine serait peut être un moyen plus fin d'appréciation que celle de la créatininémie et du pouvoir de filtration glomérulaire. L'augmentation de l'élimination urinaire de Bêta 2 microglobuline pourrait représenter un témoin précoce de néphrotoxicité.

. Enzymurie : elle apparaît vers le troisième jour de traitement par les aminosides. Il y a une élévation de l'élimination urinaire de certains enzymes de la bordure en brosse ou des lysosomes du tube proximal (alanine aminopeptidase Bêtaglycuronidase). Néanmoins, ce phénomène se rencontre chez des individus traités ne présentant pas d'accidents rénaux et de plus l'enzymurie est influencée par le nyctémère et de nombreux autres facteurs ce qui rend aléatoire l'interprétation des faits cliniques.

## A-II- LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX CEPHALOSPORINES

Les céphalosporines dans leur ensemble présentent un risque de toxicité faible. On a pu observer liés à l'administration de certains antibiotiques de cette famille : des nécroses tubulaires aiguës surtout mais aussi des néphrites interstitielles aiguës d'origine immunoallergique. Mais les nécroses tubulaires aiguës sont les atteintes rénales les plus répandues avec les céphalosporines et elles surviennent principalement avec la cefaloridine qui s'est avérée la plus toxique des céphalosporines.

### 1-GENERALITES

--> Des études ont montré que plusieurs antibiotiques appartenant à cette famille ont provoqué des atteintes rénales avec nécrose aiguë à la partie proximale du néphron (il s'agit surtout de molécules de troisième génération). Cette insuffisance rénale est en générale liée à l'administration de fortes doses.

Mais toutes ces études ont bien mis en évidence que la toxicité rénales des céphalosporines est très variable d'une molécule à l'autre et que comme nous l'avons dit précédemment cette toxicité est suffisamment fréquente et importante pour qu'on en limite l'usage lorsqu'il s'agit de la cefaloridine, beaucoup moins fréquente et moins sévère lorsqu'il s'agit de la cefalotine et très rare pour d'autres, voire même inexistante pour certaines molécules.

--> Les céphalosporines se comportent comme des bases organiques et sont éliminées par voie rénale selon un processus de sécrétion localisée dans le segment proximal du néphron.

Les céphalosporines sont activement transportées du pôle latérobasale de la cellule tubulaire par le système de transport des anions puis passent par diffusion de la cellule tubulaire vers la lumière. Pour certaines, c'est cette diffusion qui se fait mal et il en résulte une accumulation intracellulaire. La cefaloridine qui présente une forte néphrotoxicité est accumulée dans les cellules tubulaires proximales ceci associé à une faible sécrétion luminale qui entrainerait une haute concentration corticale inhibant la respiration mitochondriale (27).

### 2-CARACTERISTIQUES DE LA NEPHROPATHIE

--> L'administration de fortes doses provoque chez l'homme l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée en général et dont l'atteinte

se manifeste seulement par une protéinurie réversible ou plus rarement oligurique notamment avec la céfaloridine ce qui justifie dans 50 % des cas une épuration extra-rénale. Il n'y a pas d'hématurie macroscopique, pas d'œdème, pas d'hypertension artérielle.

--> Les études histologiques montrent la présence d'une nécrose tubulaire sans œdème et sans infiltration interstitielle.

--> L'évolution est en général favorable et même si elle nécessite une épuration extra rénale elle ne laisse en général pas de séquelles. Mais la gravité de l'atteinte due à la cefaloridine peut parfois conduire à la mort.

--> Un tableau identique peut être observé après administration de très fortes doses de céfalotine. Mais la céfalotine est cependant moins toxique que la cefaloridine. Elle induit par surdosage une insuffisance rénale chronique, parfois anurique.

--> Il peut en être de même avec la céfazoline mais la fréquence de l'atteinte rénale est très faible pour cette céphalosporine ; seule son administration à très forte dose 24 g/j peut éventuellement provoquer une insuffisance rénale aigüe.

--> Des études précises n'ont pas été faites pour connaître le potentiel néphrotoxique de toutes les céphalosporines. Cependant, l'attention a été attirée sur le potentiel néphrotoxique de cette famille d'antibiotiques puisque les premières molécules utilisées en thérapeutique : cefaloridine et cefalotine pouvaient être à l'origine d'une nécrose tubulaire aigüe.

Cefalexine, céfamandole et céfapirine semblent très peu néphrotoxiques (24).

La céfaloglycine semble chez le cobaye être aussi néphrotoxique que la cefaloridine mais cela ne paraît pas avoir été le cas chez le lapin (216).

--> Des tests de toxicité comparés chez l'animal de plusieurs céphalosporines ont donné les résultats suivants : cefaloridine puis cefazoline puis cefalotine puis cefoxitine, cefamandole, cefotaxime, cefsulodine (toxicité décroissante). Ces résultats seraient extrapolables à l'homme.

### 3-MECANISME DE LA NEPHROTOXICITE

--> le mécanisme intime de l'action cellulaire des céphalosporines est mal connu. Certaines paraissent néphrotoxiques parce que leur concentration intracellulaire est trop élevée, d'autres provoquent des modifications tubulaires sans que l'on puisse démontrer une accumulation intracellulaire. La cefaloridine s'accumule dans les cellules tubulaires proximales par exemple alors que la céfaloglycine ne s'accumule pas à ce niveau.

--> Le système MFO = mixed function oxydase joue peut être un rôle dans le développement de l'atteinte rénale.

Chez le rat et la souris en employant deux inhibiteurs de ce système on constate une diminution de la néphrotoxicité de la cefaloridine.

Le système MFO entraîne la formation de métabolites hautement réactifs de la cefaloridine par époxydation de la molécule (135). Cette hypothèse n'est cependant pas retenue par tous les auteurs car le métabolite réactif n'a pas été identifié.

--> Le glutathion joue un rôle important comme détoxifiant. Il se conjugue avec des métabolites réactifs et en diminue ou en abolit la toxicité. Si le contenu en glutathion diminue, le processus de conjugaison est moins efficace et des métabolites réactifs peuvent alors agir sur des macromolécules cellulaires provoquant des lésions cytotoxiques.

On connaît certaines molécules qui sont capables d'entraîner une déplétion tissulaire en glutathion et de provoquer des lésions cellulaires par exemple : le chloroforme, l'adriamycine, l'acetaminophène, la bromobenzine.

Kuo et hook ont montré que la céfaloridine était capable de réduire le contenu en glutathion du cortex rénal (115).

La céfaloridine diminue la respiration mitochondriale et réduit la synthèse d'ATP. La concentration faible d'ATP dans la cellule tubulaire est peut être à l'origine d'une diminution de la synthèse du glutathion. Une déplétion tissulaire en glutathion favorise une augmentation de la peroxydation lipidique. Récemment, ce phénomène de peroxydation a été mis en évidence dans le cortex rénal.

#### 4-FACTEURS DE RISQUE

--> Les facteurs de risque concernant la néphrotoxicité des céphalosporines n'ont pas été précisés comme ceux concernant la toxicité des aminosides. Cependant l'un de ces facteurs a été bien identifié : il s'agit de la dose quotidienne car les insuffisances rénales aiguës survenant en cours de traitement l'ont été après administration de très fortes doses.

--> Il faut noter aussi la possible potentialisation des aminoglycosides par la céfaloridine ou la céfalotine.

--> Il a été prouvé que l'administration d'une faible dose soit de céfazoline, de cefalexine, soit de benzyl-pénicilline ou d'ampicilline pouvait protéger de l'action néphrotoxique de la céfaloridine alors que les concentrations dans le cortex rénal de cet antibiotique n'avaient pas été diminuées par la co-administration des autres (218).

--> Enfin, il faut noter que l'obstacle sur la voie excrétrice entraîne une augmentation de la toxicité rénale de la céfaloglycine, du cefaclor mais non de la céfaloridine ou de la céfazoline.

#### 5-CONCLUSION

La céfaloridine est une céphalosporine de première génération responsable lorsque la posologie dépasse 4 à 6 g/j de nécroses tubulaires par toxicité directe. Le mécanisme lésionnel résulterait d'une agression oxydative. C'est pourquoi, cette céphalosporine n'est que peu ou plus utilisée.

Les autres céphalosporines sont rarement néphrotoxiques notamment chez l'enfant. Elles sont parfois responsables d'une insuffisance rénale aiguë réversible (cefalotine, cefalexine). Ce risque est plus élevé en cas de surdosage ou d'association de la céphalosporine avec un aminoside.

Ces accidents rénaux des céphalosporines sont plus fréquents chez les sujets âgés ou en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Le mécanisme est habituellement une nécrose tubulaire mais une néphrite interstitielle allergique comme nous le verrons dans le chapitre suivant est possible.

Parmi les céphalosporines récentes, seules la ceftazidime doit faire l'objet d'un ajustement de la posologie en fonction de la fonction rénale.

### A-III- LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX ANTIBIOTIQUES

Les atteintes tubulaires bien que principalement dues aux deux classes d'antibiotiques précédemment étudiées (aminosides-céphalosporines) peuvent aussi être observées après l'administration de polymyxines ou de tétracyclines ou de vancomycine.

#### 1-LES POLYMYXINES

##### a- Généralités :

--> Les polymyxines sont des antibiotiques polypeptidiques qui peuvent être responsables d'accidents d'intolérance avant tout rénaux et neurologiques. Les accidents sont à craindre chez l'insuffisant rénal aigu et surtout chronique, à chaque fois que la posologie est importante et le traitement prolongé.

--> Il faut savoir que le surdosage est à l'origine de la majorité des accidents. Il peut s'agir d'un taux sérique excessif obtenu à partir de doses quotidiennes trop élevées, plus souvent par accumulation progressive. Dans cette deuxième circonstance, la fixation des polymyxines au niveau des phospholipides de certains tissus, pourrait favoriser cette accumulation difficile à déceler car elle ne modifie pas le taux sérique. Ceci explique la difficulté d'adapter la posologie chez l'insuffisant rénal et la surveillance clinique et biologique qui doit accompagner tout traitement.

--> L'élimination des polymyxines étant principalement rénale et dépendant du filtrat glomérulaire le dosage de la créatinine ou l'élévation de la clairance à la créatinine en sont le meilleur moyen d'appréciation.

--> Il faut noter enfin que les enfants ont une bonne tolérance à l'inverse des personnes âgées qui ont souvent une filtration glomérulaire abaissées et chez lesquelles il faut réduire la posologie.

Mais à propos de la colistine ou polymyxine E, certains auteurs ont montré une plus grande fréquence d'accidents chez les obèses. Il faudra donc avoir une attention particulière lors de l'administration de polymyxine à un enfant présentant un surpoids.

Les auteurs en attribuent la responsabilité à un surdosage latent des obèses lorsque la posologie est évaluée par Kg de poids corporel. La demi vie des polymyxines est indépendante de la dose administrée et leur élimination dépend de la filtration glomérulaire, donc du volume circulant qui n'est pas fonction du poids mais de la surface corporelle. L'établissement de la posologie suivant la surface corporelle notamment chez l'enfant sera donc plus rationnelle.

##### b- Accidents rénaux des polymyxines

--> Seules les polymyxines B et E (ou colistine) sont utilisées en thérapeutique sous forme de sulfate ou de méthane sulfonate.

--> La polymyxine B entraîne régulièrement une insuffisance rénale si le traitement est assez prolongé, c'est pourquoi cet antibiotique n'est plus utilisé par voie parentérale (9).



La polymyxine B est donc peu utilisée donc la fréquence des atteintes rénales est faible. La polymyxine B provoque chez l'animal une protéinurie et une cylindrurie discrète.

A la dose de 2,5 mg de polymyxine B par Kg par jour la protéinurie et la cylindrurie apparaissent entre le cinquième et le dixième jour, les délais variant suivant les auteurs.

Aux doses de 3 mg/Kg ou plus, la filtration glomérulaire diminue, l'azotémie s'élève, ces signes allant en s'aggravant avec la poursuite du traitement.

Chez l'insuffisant rénal, en l'absence de précautions, des taux sériques élevés et de façon prolongée sont à l'origine d'accidents nerveux et néphrotoxiques.

--> Du fait de son emploi beaucoup plus large, les accidents rénaux par le méthane sulfonate de colistine ou polymyxine E sont plus nombreux dans la littérature alors que sa tolérance est meilleure du moins aux posologies moyennes.

Chez un sujet aux reins antérieurement sains aux doses de 2 à 5 mg/Kg/jour (79) (0,7 à 2,3 mg/Kg pour Koch) il n'est observé aucune modification. Il semble en fait y avoir de grandes variations individuelles et on a pu observer une chute de la clairance à la créatinine pour des doses de 1 mg/Kg et ceci dès les premiers jours de traitement.

A des doses élevées 10 mg/Kg/24 heures le méthane sulfonate de colistine ou polymyxine E entraîne après 6 à 10 jours une néphropathie interstitielle aiguë avec insuffisance rénale, polyurique ou oligoanurique.

L'apparition de l'insuffisance rénale est toujours imprécise, marquée par un simple fléchissement de la courbe de diurèse survenant vers le sixième ou dixième jour de traitement.

La rétention d'urée ou de créatinine est déjà patente.

Des troubles neuropsychiques précèdent habituellement les signes rénaux de 24 à 72 heures : paresthésies des extrémités et de la région péribuccale dans 50 % des cas, vertiges moins fréquents et dans quelques cas agitation, désorientation temporo spatiale, hypotonie généralisée avec hyporéflexie tendineuse.

L'insuffisance rénale, une fois constituée, demeure cliniquement asymptomatique, sans œdème ni hypertension artérielle.

La taille des reins est augmentée, parfois considérablement.

L'atteinte interstitielle, constante, varie suivant la date de l'examen histologique.

Au début l'interstitium est élargi, œdématisé, largement infiltré de cellules d'aspect polymorphe avec prédominance d'éléments lymphoplasmocytaires, formant des foyers plus denses autour des vaisseaux sans polynucléaires ni amas bactériens. Certains tubes ont un épithélium aplati, les lumières contenant quelques cylindres.

Les autres structures ont conservées une morphologie normale. L'absence de polynucléaires et de destruction des structures rénales oppose ces cas aux pyélonéphrites microbiennes.

Après le premier mois, l'interstitium est moins large, l'infiltration cellulaire clairsemée et l'œdème remplacé par une sclérose peu envahissante.

Dix à douze mois après, le parenchyme redevient strictement normal à moins que ne persiste une sclérose interstitielle modérée. Une insuffisance rénale résiduelle n'a été qu'exceptionnellement signalée.

En cas d'insuffisance rénale antérieure les taux plasmatiques de colistine sont très supérieurs à ceux des sujets à fonction excrétrice normale et l'accumulation du médicament favorise alors l'atteinte rénale. Il s'agit d'un surdosage par baisse de la filtration glomérulaire. Ces observations suggèrent que la néphrite interstitielle due à la colistine est directement liée à la toxicité rénale du médicament. Cependant le mécanisme exact de la néphrotoxicité est inconnu. Tout au plus peut-on imaginer qu'il y aurait inhibition de la synthèse des polynucléotides des membranes cellulaires tubulaires rénales car c'est l'action reconnue des antibiotiques polypeptidiques.

Enfin, certains médicaments en dehors de ceux connus pour leur propre néphrotoxicité pourraient potentialiser l'effet toxique des polymyxines. La céfalotine associée semble augmenter le pouvoir néphrotoxique de la polymyxine E par un mécanisme inconnu qui interfère probablement avec l'élimination de la polymyxine.

## 2-LES TETRACYCLINES

Les tétracyclines ne sont néphrotoxiques expérimentalement que pour des doses très élevées et prolongées. L'effet antianabolique des tétracyclines qui se manifeste est responsable d'une pseudonéphrotoxicité, celle-ci est moins nette avec les produits plus récents. Des tubulopathies surviennent dans des circonstances particulières et l'insuffisance rénale aigüe est maintenant très rare.

### a- Effet antianabolique :

Cet effet des tétracyclines est bien connu, leur prescription chez des malades ayant une insuffisance rénale en particulier entraîne une élévation de l'urée sanguine. Celle-ci est due à l'action antianabolique des tétracyclines naturelles qui n'existe pas chez les tétracyclines semi-synthétiques dont l'élimination rénale est aussi beaucoup plus faible. Cette élévation de l'urée sanguine est transitoire, isolée, sans élévation de la créatinine.

L'effet antianabolique protéique dû à leur mécanisme d'action par diminution de l'incorporation des acides aminés aux cours de la synthèse protéique qui entraîne une accumulation de déchets azotés responsables d'une augmentation de l'urée et de l'azotémie extrarénale, est maximum chez l'insuffisant rénal car il y a accumulation de tétracyclines et l'effet antianabolique est corrélié à la concentration sérique de la tétracycline.

Ces données intéressent surtout la tétracycline et l'oxytétracycline. Pour la minocycline et la doxycycline, c'est un peu différent. La doxycycline s'élimine en grande partie par voie digestive, elle diffuse bien notamment dans la bile et ne s'accumule pas dans l'organisme.

C'est la cycline de choix si on doit utiliser un produit de cette famille chez un insuffisant rénal car sa demi vie est à peine modifiée. Son association avec des drogues potentiellement néphrotoxiques doit être prudente. Une association particulièrement dangereuse est l'association tétracycline-méthoxyfluorane qui est un anesthésique. Elle fait courir des risques importants d'insuffisance rénale aigüe par précipitation intratubulaire de cristaux d'oxalate de calcium.

Les tétracyclines peuvent aussi entraîner une excrétion exagérée de sodium, facteur d'insuffisance rénale fonctionnelle.

**b- Diabète insipide néphrogénique :**

La déméclocycline peut provoquer un diabète insipide néphrogénique (204).

Les troubles de la capacité de concentration se manifestent par un syndrome polyuropolydipsique avec hypotonicité des urines résistant à l'action de l'ADH, réversible une semaine après l'arrêt du traitement.

Ceci est dû à une interférence de la drogue sur la formation de l'AMP cyclique dans les cellules du tube distal, expliquant l'inhibition de l'action de l'ADH.

Ceci a été utilisé pour faire disparaître l'hyponatrémie observée en cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH. Les doses de 600 à 1200 mg/j normalisent la concentration plasmatique de sodium en dix à vingt jours.

Cet effet est réversible après l'arrêt du médicament.

Les autres tétracyclines n'induisent pas de diabète insipide néphrogénique vrai chez l'homme mais déterminent une discrète altération de la capacité de concentration urinaire par le même mécanisme.

**c- Syndrome de FANCONI :**

L'absorption de tétracyclines périmées a été rendue responsable d'atteintes tubulaires (tubulopathie proximale) type FANCONI avec protéinurie, glycosurie, aminoacidurie, hypercalciurie, hyperphosphaturie et microsurie.

Cette atteinte rénale est réversible, disparaissant en trois ou quatre semaines après l'arrêt de la prise médicamenteuse (83).

Il a été démontré que cet effet était dû à l'action de produits de dégradation des tétracyclines : épi-anhydrotétracycline, anhydrotétracycline.

Mais le mode de fabrication des tétracyclines ayant été modifié ce type de complication n'est plus observé actuellement.

**d- Divers :**

--> une seule observation de néphrite interstitielle aiguë provoquée par la minocycline a été rapportée. L'étude en immunofluorescence a mis en évidence des dépôts d'immunoglobulines A (IgA) le long de la bordure en brosse du tube proximal ainsi que sur certaines artérioles.

--> Enfin il faut signaler les exceptionnelles et gravissimes insuffisances rénales aiguës associées à une insuffisance hépatique aiguë chez des femmes enceintes ayant reçu des tétracyclines par voie intraveineuse, -bien que ceci ne concerne pas les enfants-.

**3-LA VANCOMYCINE**

--> Du point de vue chimique et effets secondaires, la vancomycine ressemble au groupe des aminosides.

--> Cliniquement c'est un antibiotique de secours dans les septicémies à staphylocoques et streptocoques qui résistent aux traitements classiques, mais il est difficilement toléré.

--> Si on dépasse des concentrations de 25  $\mu\text{g/ml}$  les risques d'atteinte rénale sont non négligeables. L'insidence de la toxicité rénale est de 5 % environ lorsque la vancomycine est utilisée en monothérapie mais il existe une synergie dans la toxicité lors de l'emploi concomitant d'aminosides l'insidence s'élève alors à 35 %, ou lors d'une insuffisance rénale préexistante.

L'arrêt de l'aminoside permet la normalisation de la créatinémie en 3 à 6 jours. Mais cette toxicité synergique n'est pas retrouvée chez 10 enfants traités par Swinney et d'autres auteurs (180). Dans ces dernières études, les taux sériques de vancomycine et d'aminosides sont surveillés et les posologies rapidement adaptées. Cette stratégie permet de réduire la néphrotoxicité en maintenant à la vallée des taux sériques de vancomycine entre 5 et 10  $\text{mg/ml}$  et au pic entre 20 et 40. En règle général, la néphrotoxicité de la vancomycine est devenue inhabituelle depuis la purification du produit.

## B- LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES

Les atteintes interstitielles sont le plus souvent dues à un mécanisme immuno-allergique alors que les atteintes tubulaires sont plutôt secondaires à une action toxique directe sur la cellule tubulaire.

Plus de 70 médicaments peuvent être tenus pour responsables de ce type d'atteinte, les plus fréquemment en cause sont les Bêta-lactames, méthicilline, ampicilline et autres dérivés de la pénicilline, les sulfamides et la rifampicine.

Pour les autres médicaments seules quelques observations sont rapportées par médicaments et l'atteinte rénale est un peu anecdotique.

La fréquence de ce type d'atteinte rénale est inconnue.

Dans une série d'insuffisances rénales aiguës étudiées par Richet et coll. (187) l'atteinte interstitielle médicamenteuse ne dépassait pas 4 % des cas où une étude histologique rénale avait été réalisée.

Pour Linton et coll. (130), la fréquence pourrait atteindre jusqu'à 8 % des cas.

Dans une étude plus récente réalisée sur 398 cas d'insuffisance rénale aiguë médicamenteuse une atteinte interstitielle aiguë est identifiée chez 17 malade ayant eu une étude histologique rénale.

### B-I- LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO ALLERGIQUES DUES A LA PENICILLINE ET A SES DERIVES

#### 1-GENERALITES

--> Les altérations rénales provoquées par les médicaments sont multiples et la part jouée par les phénomènes immuno-allergiques y est relativement importante, ce qui n'est pas surprenant étant donné l'importance reconnue aux phénomènes immunitaires dans la plupart des néphropathies.

--> A l'exception de l'anse de Henlé, toutes les parties du néphron peuvent être endommagées par un ou plusieurs antibiotiques. Le tubule proximal, lieu d'une intense réabsorption est particulièrement vulnérable.

--> Les néphrites interstitielles immuno-allergiques apparaissent avec de nombreuses pénicillines mais les tableaux cliniques les plus complets et les plus fréquents sont dus à la méthicilline.

D'autres pénicillines (Pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, oxacilline, carbenicilline) peuvent également provoquer l'apparition de tels symptômes, néanmoins les tableaux sont rarement aussi complets et sérieux qu'avec la méthicilline bien que les lésions histologiques restent identiques (113).

--> Les mécanismes généraux de ces néphrites interstitielles aiguës immuno-allergiques restent hypothétiques. Il existe des arguments prônant la mise en jeu d'une immunité humorale mais il ne faut pas non plus écarter la possibilité de mise en jeu d'une réaction de type cellulaire. On pourrait avancer l'hypothèse que ces manifestations rénales font partie des hypersensibilités de type III, qu'elles peuvent survenir lorsque des haptènes médicamenteux se lient à des protéines tissulaires spécifiques.

Il y aurait formation d'anticorps qui réagiraient directement avec les protéines et apparition d'une maladie auto-immune. Par ailleurs, la capacité que peut avoir un tissu à fixer un complexe antigène-anticorps déjà formé, prédispose ce tissu à une dégradation de nature immunologique.

--> En résumé, les pénicillines agissent essentiellement au niveau du rein par conflit immuno-allergique. Elles sont principalement responsables de néphropathies interstitielles mais il faut noter qu'on peut aussi observer des tubulopathies responsables de troubles hydroélectrolytiques et acidobasiques.

## 2-METHICILLINE ET NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES

--> L'atteinte néphro-allergique que la méthicilline entraîne constitue une atteinte particulière avec un tableau clinique souvent caractéristique. Il n'existe pas de rapport entre la dose du produit et le type d'accident. Il s'agit en effet, de sujets traités par des doses normales de méthicilline pendant en moyenne 15 jours pour un syndrome septicémique ; le traitement semblant donner satisfaction et l'apyrexie ayant été obtenue.

Elle se manifeste alors par de nouveaux signes qui apparaissent : nouvelle élévation thermique cette fois associée à une éruption cutanée, apparition d'une hématurie macroscopique indolore, avec oligurie voire anurie, leucocyturie et protéinurie peu abondante.

Une éosinophilie sanguine et urinaire peut être retrouvée. Tous ces signes ne sont présents que dans environ 30 % des cas et le diagnostic de néphropathie interstitielle est alors plus difficilement évoqué. Elle s'accompagne de signes évoquant l'hypersensibilité, hyperthermie avec frissons, rashes morbilliformes ou plutôt scarlatiniformes.

Ces signes disparaissent après l'arrêt du traitement. Quelques jours plus tard, l'insuffisance rénale aigüe est constatée. Elle est plus souvent à diurèse conservée qu'oligoanurique.

Elle peut nécessiter le recours à des épurations extrarénales. Les reins sont augmentés de taille sur les tomographies ou à l'échographie et ceci en l'absence d'obstacle sur les voies excrétrices.

--> Parfois en cas de tubulopathie distale on peut observer au premier plan, avec une acidose, une hyperkaliémie, une fuite sodique urinaire et une insuffisance rénale modérée (27).

--> Seul l'examen histologique permet de confirmer le diagnostic de néphrite interstitielle aigüe. L'examen histologique rénal met en évidence une large infiltration interstitielle composée de lymphoplasmocytes et d'éosinophiles. Des granulomes à cellules épithélioïdes interstitiels ont pu être observés dans quelques rares cas.

Les granulomes épithélioïdes interstitiels peuvent entraîner une insuffisance rénale résiduelle.

--> L'évolution de la néphrotoxicité est en règle générale favorable après l'arrêt du traitement. Il faut noter que la reprise de méthicilline ultérieurement provoque une rechute.

La prednisolone pourrait hâter la guérison ou éviter la persistance de séquelles rénales particulièrement dans les formes comportant des granulomes épithélioïdes (150).

--> Les études immunologiques ont mis en évidence la présence de l'haptène déméthoxyphényl pénicilloyl et des dépot d'IgG linéaires le long de la membrane basale glomérulaire.

Des anticorps anti-membrane tubulaire ont été retrouvés dans le sang de certains malades (123, 142). Ces anticorps réagissent avec les membranes basales tubulaires du rein humain normal et du rein de singe.

L'évolution suggère que l'haptène de la méthicilline est lié à des protéines de structure du rein plutôt qu'à des complexes antigènes-anticorps.

La pathogénie de ce type d'atteinte rénale n'est pas parfaitement élucidée.

Border et coll. ont suggéré que l'haptène, le diméthoxyphénylpénicilloyl, éliminé par les cellules tubulaires, se combinait aux protéines constituant la membrane basale tubulaire donnant ainsi naissance à un composé immunogénique. Ce composé susciterait la formation d'anticorps de type IgG ou IgE qui en présence de complément seraient responsables des lésions tubulo interstitielles.

Il est aussi possible que la formation d'anticorps antimembrane basale soit provoquée par une lésion tubulaire due à un autre mécanisme.

### 3-PENICILLINE ET AUTRES DERIVES DE LA PENICILLINE

#### a- La pénicilline G :

La pénicilline G est employée depuis très longtemps et on constate que le nombre des atteintes interstitielles secondaires aux traitements par cet antibiotique est très restreint. Les symptômes cliniques et les lésions histologiques sont identiques à ce qui a été décrit pour la méthicilline. Chez tous les malades ayant eu une néphrite interstitielle aiguë la pénicilline a été prescrite à dose importante de 12 à 60 millions d'unités pendant une durée de 7 à 21 jours.

Les modifications de la température suivent aussi une élévation biphasique, l'élévation thermique disparaissant du fait de l'action antibactérienne puis réapparaissant au moment où se manifestent les signes immuno-allergiques. L'éruption cutanée (rash scarlatiforme, morbilliforme, plus ou moins prurigineux), l'hématurie macroscopique sont aussi des signes fréquemment cités. Peu d'examens en immunofluorescence ont été effectués.

Il est parfois retrouvé de rares dépôts granuleux de C3 le long du tube et quelques dépôts d'IgG dans l'interstitium. Un anti-sérum de lapin à la pénicilline G se fixe abondamment sur l'interstitium et les membranes basales tubulaires et glomérulaires.

#### b- Autres dérivés de la pénicilline :

D'assez nombreux cas de néphrites interstitielles aiguës ont été décrites après emploi d'ampicilline (117, 130), d'oxacilline (9, 215), de carbenicilline (190, 10), de nafcilline (159) ou d'amoxicilline (8).

Des réactions croisées avec une autre pénicilline ou même avec une céphalosporine ont été rapportées (7).

Il faut quand même signaler que dans ces observations les signes cliniques et biologiques pouvant évoquer des phénomènes d'hypersensibilité sont souvent moins francs que dans les cas d'atteintes dues à la méthicilline.

**c- Les troubles électrolytiques dus à certains dérivés de la pénicilline :**

--> Une hypokaliémie avec alcalose métabolique peut survenir au cours de traitements par certaines pénicillines : carbénicillines (9 à 19 %), pénicilline G, ticarcilline et plus rarement amoxicilline.

Les mécanismes de cette hypokaliémie sont probablement multiples.

La carbenicilline se comporte comme un anion non résorbable pouvant modifier la charge électrique du tube distal et entraîner une fuite urinaire en potassium. Celle-ci entraîne une redistribution du potassium dans les différents secteurs de l'organisme. Un supplément de potassium suffit à corriger l'hypokaliémie. Les manifestations de cette hypokaliémie peuvent être soit purement biologiques soit plus rarement organiques avec troubles du rythme cardiaque.

--> on peut noter des cas d'hypernatrémie et d'hyperkaliémie après administration trop rapide de pénicilline sodée à forte dose ou de pénicillinate de potassium qui apporte des ions potassium.

--> Il faut en effet savoir que la pénicilline G sodique à forte dose et les carboxypénicillines apportent une charge sodée importante : la pénicilline contient 1,7 mEq de sodium par million d'unités, la carbenicilline 4,8 mEq/g et la ticarcilline 5,2 mEq/g.

Les ureïdopénicillines contiennent moins de sodium : la mezlocilline 1,8 mEq/g et la piperacilline 1,98 mEq/g.

La pénicilline G potassique contient 1,5 mEq de potassium par million d'unités et peut à forte dose ou chez l'insuffisant rénal favoriser une hyperkaliémie.

**d- L'imipénème :**

L'imipénème nouvelle Bêta-lactamine appartenant au groupe des carbapénèmes est métabolisé par une enzyme de la bordure en brosse du tubule rénal.

Certains métabolites de l'imipénème sont néphrotoxiques à forte dose chez l'animal (104, 157).

L'imipénème est commercialisé en association avec un inhibiteur de cette enzyme, la cilastatine.

Celle-ci prévient le risque toxique de l'imipénème et permet d'augmenter la concentration urinaire de la molécule active.

Avec le recul de quelques années, l'association imipénème-cilastatine ne semble pas néphrotoxique chez l'homme.



## B-II- LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO ALLERGIQUES DUES A LA RIFAMPICINE

### 1-GENERALITES

--> La rifampicine peut être responsable de deux types d'accidents sévères :  
 - des accidents hépatiques que nous étudierons dans un autre chapitre,  
 - des accidents de traitements interatifs et intermittents : les accidents d'hypersensibilité.

--> Les accidents d'hypersensibilité ont en effet surtout été observés lors de prises intermittentes de rifampicine (moins de deux prises par semaine) avec des posologies élevées supérieure à 1200 mg.

Ces accidents sont variés : purpura thrombopénique, anémies hémolytiques, "flux syndrome" association malaise général, frissons, céphalées, myalgies, et surtout oligoanurie par nécrose tubulaire aigüe que nous allons étudier particulièrement dans ce chapitre.

Il faut noter qu'en général ce type d'accident survient quelques heures après la prise de la rifampicine et qu'il nécessite un traitement symptomatique et impose l'arrêt définitif du médicament. Ces accidents coïncident avec l'apparition d'anticorps sériques anti-rifampicine, leur mécanisme est immuno-allergique.

Malgré leur certaine rareté, ces accidents justifient de n'utiliser la rifampicine qu'à bon escient, d'éviter les fortes doses et les traitements interatifs, de toujours rechercher l'éventualité d'une prise antérieure avant toute prescription.

Si cet antibiotique a déjà été ingéré par le patient, il est souhaitable de rechercher dans son sérum l'existence d'anticorps anti-rifampicine et de ne reprendre le traitement que sous surveillance médicale stricte pendant 48 heures.

### 2-ETUDES DES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES DUES A LA RIFAMPICINE

#### a- La clinique :

--> Un grand nombre d'insuffisances rénales aigües secondaires à un traitement par rifampicine a été rapporté (47, 106).

Il est difficile de connaître actuellement la fréquence de cette complication car la symptomatologie de l'atteinte rénale est bien connue et les observations ne sont plus rapportées. Cette insuffisance rénale aigüe anurique survient dans des conditions particulières : après un temps de latence de quelques heures.

--> Après la prise de l'antibiotique apparaissent divers symptômes : malaise, fièvre, frissons, douleurs lombaires, hématurie macroscopique, un érythème, il peut aussi exister des myalgies et des troubles digestifs à type de diarrhées et vomissements, l'éosinophilie est présente. Plus rarement, il a été constaté une hémolyse avec hémoglobinurie, une thrombopénie ou une cytolyse hépatique. L'insuffisance rénale aigüe est de type oligurique ou à diurèse conservée.

## b- Les mécanismes et l'évolution :

--> Les études histologiques rénales ont montré que deux aspects peuvent être observés :

- soit une néphrite interstitielle aiguë mais l'infiltration reste modérée, moins importante que celle habituellement présente lors des atteintes rénales secondaires au traitement par la méthicilline : infiltration contenant peu d'éosinophiles, accompagnée d'atrophie tubulaire focale.

- soit au contraire un aspect de néphropathie tubulaire où la nécrose tubulaire est plus étendue et où la participation interstitielle est plus discrète.

--> Les études en immunofluorescence sont dans un grand nombre de cas négatives. Quelques rares dépôts de C3, C4 ont été retrouvés le long des membranes tubulaires, de façon encore plus exceptionnelle il a été signalé le présence de dépôt C3 et d'immunoglobulines dans le mésangium glomérulaire ou dans la paroi de quelques artérioles (112).

--> L'évolution de la néphropathie est habituellement favorable, la persistance d'une insuffisance rénale modérée a cependant été signalée (111). Il est difficile de savoir si la prescription de corticoïdes a favorisé la régression des lésions.

Les circonstances de survenue de ces atteintes rénales sont assez particulières : le traitement ayant été institué dans la majorité des cas en raison d'une tuberculose.

Le schéma d'administration a souvent été particulier : prise de 600 à 1800 mg une fois par semaine ou prise de 1200 mg deux fois par semaine pendant une période de 1 à 6 mois. Dans ces cas, l'insuffisance rénale est de courte durée et il n'a pas été nécessaire de recourir à des méthodes d'épuration extrarénale.

Plus souvent, il s'agit d'un traitement discontinu, ainsi un traitement continu tous les jours a été poursuivi pendant une période de 3 à 12 mois puis il a été interrompu pour une durée variable de 4 jours à 9 mois et il a été repris. C'est alors quelques heures ou quelques jours après cette reprise de la rifampicine, qu'apparaissent les signes d'intolérance et que se déclare une insuffisance rénale aiguë sévère et de longue durée nécessitant souvent le recours aux moyens d'épuration extra-rénale. Presque tous les patients récupèrent ultérieurement une fonction rénale normale, mais dans quelques cas des séquelles rénales ont été observées (176).

Il n'existe aucune preuve que la corticothérapie ait une influence bénéfique.

--> Des anticorps anti-rifampicine sont fréquemment mis en évidence dans le sérum de ces malades par le test de l'antiglobuline.

Ces anticorps sont de type IgG et/ou IgM et ne réagissent qu'en présence du médicament. Ils ne disparaissent qu'après plusieurs mois.

Les malades ayant un traitement discontinu par la rifampicine ont un taux d'anticorps beaucoup plus élevé que ceux recevant un traitement quotidien et sont particulièrement exposés au risque d'insuffisance rénale aiguë.

Il est possible qu'au cours de traitements quotidiens, la formation continue et une faible quantité de complexes immuns empêcheraient une élévation franche du taux des anticorps anti-rifampicine libres dans le sérum et en conséquence l'apparition de manifestations cliniques d'intolérance.

D'où d'un point de vue pratique il faut éviter les traitements intermittents et la détermination du taux sérique des anticorps anti-rifampicine est conseillée lorsque cet antibiotique doit être repris quelques semaines ou quelques mois après l'arrêt d'un traitement continu.

Il faut enfin mentionner l'existence d'exceptionnelles formes d'insuffisances rénales avec protéinurie de chaînes légères survenant au cours de traitements par la rifampicine.

Il est possible que la rifampicine interfère avec la synthèse de chaînes lourdes et provoque une accumulation de chaînes légères d'immunoglobulines.

Dans certaines circonstances cette élimination de chaînes légères peut être néphrotoxique (227).

### B-III- LES NEPHRITES INTERSTITIELLES DUES AUX SULFAMIDES

#### 1-LES CRISTALLURIES

--> Dans les années qui ont suivi l'introduction des sulfamides en thérapeutique de nombreuses observations d'anurie ont été rapportées. Ces anuries étaient pour la plupart secondaires à la précipitation des sulfamides anciens peu solubles au niveau intratubulaire et intraurétérale.

Ceci se traduisait par des douleurs, une hématurie et une anurie avec insuffisance rénale aiguë.

Ces précipitations étaient favorisées par une diurèse trop faible et par la nature peu soluble des sulfamides et s'observaient surtout avec la salazosulfapyridine et la sulfadiazine.

La solubilisation des cristaux à titre préventif ou curatif peut être obtenue par une hydratation alcaline permettant de maintenir une diurèse suffisante.

Ces accidents sont devenus très rares aujourd'hui à cause de l'alcalinisation systématique au cours d'une sulfamidothérapie et surtout de l'utilisation de sulfamides plus récents et plus solubles tel le cotrimoxazole.

Il faut noter que la sulfadiazine longtemps abandonnée est de nouveau beaucoup utilisée pour le traitement de la toxoplasmose cérébrale des malades atteints du SIDA, il faudra donc veiller au cours de son utilisation à maintenir une bonne hydratation.

Enfin même avec des molécules récentes telles que le cotrimoxazole on peut observer des oliguries avec cristalluries conduisant à une altération de la fonction rénale, ceci étant favorisé par la déshydratation, l'hypoalbuminémie augmentant la quantité de drogue libre filtrée par le rein.

Au total, on peut prévenir ces accidents de néphrotoxicité par cristallurie en évitant l'emploi des sulfamides en cas d'allergie et en assurant une bonne diurèse.

L'insuffisance rénale n'est pas une contre indication à condition d'adapter la posologie au degré de filtration glomérulaire.

Néanmoins, le cotrimoxazole doit être évité dans l'insuffisance rénale avancée car il accroît l'anémie par son action antioxydante.

Les sulfamides retard, éliminés dans les urines à faible concentration n'entraînent pas de cristalluries.

## 2-L'INSUFFISANCE RENALE PAR MECANISME IMMUNO-ALLERGIQUE

--> A l'opposé de ce qui a été décrit précédemment certaines insuffisances rénales aigües sont survenues en l'absence de tout obstacle sur la voie excrétrice.

--> Les signes d'accompagnement : sensation de malaise général, élévation thermique, frissons, éruption cutanée maculopapuleuse, arthralgies ou myalgies évoquent une réaction d'intolérance médicamenteuse. Deux à trois jours après ces symptômes apparaît une insuffisance rénale aigüe non oligo anurique. Ces observations ont été rapportées trois à sept jours après l'administration de sulfathiazole ou de sulfadiazine.

--> L'examen histologique rénal a mis en évidence des lésions importantes touchant les tubes et l'interstitium. Contrairement à ce qui est observé dans la majorité des néphropathies aigües tubulaires d'origine médicamenteux. Des lésions tubulaires sont étendues à la presque totalité des néphrons. Les cellules épithéliales des tubes contournés proximaux et distaux de même que celles de l'anse de Henlé sont nécrosées, les lumières tubulaires sont remplies de débris cellulaires et de cylindres.

L'interstitium est toujours anormal, infiltré d'œdème et d'éléments cellulaires polymorphes. Il a aussi été noté la présence de granulomes.

Les lésions histologiques ne portent pas exclusivement sur les reins : elles sont aussi retrouvées dans la peau, le foie, le poumon. Dans certaines observations il est même constaté des lésions vasculaires proches de celles de la périartérite noueuse.

--> Plus récemment ont été décrites des observations de néphropathies interstitielles aigües après traitement par le cotrimoxazole (association de sulfaméthoxazole et triméthoprime) (117, 130, 205).

Les néphrites interstitielles aigües d'origine immuno-allergique sont les accidents rénaux les plus fréquents dus au cotrimoxazole. On note souvent les mêmes signes précurseurs avec une particulière fréquence de signes cutanés. Il s'agit le plus souvent d'une éruption cutanée banale et rarement d'un syndrome de Stevens-Johnson. Par ailleurs, une atteinte rénale peut s'accompagner d'un lupus ou d'une vascularite. L'insuffisance rénale est à diurèse conservée parfois oligurique, elle débute souvent par des douleurs abdominales ou lombaires et nécessite souvent une épuration extrarénale.

Elle s'accompagne d'une faible protéinurie, d'une leucocyturie, et d'une hématurie microscopique.

L'examen histologique rénal met en évidence une infiltration interstitielle diffuse avec de nombreux éosinophiles et lymphoplasmocytes.

L'évolution n'est pas toujours simple, elle a été fatale au moins dans une observation (205) et peut laisser une insuffisance résiduelle. Il est aussi possible que l'insuffisance rénale aigüe vienne plus facilement compliquer une insuffisance rénale chronique alors que l'on n'a pas pris la précaution de diminuer la dose de cotrimoxazole à administrer.

--> Enfin, il faut noter qu'on peut observer de fausses insuffisances rénales, le cotrimoxazole chez des patients à fonction rénale normale peut entraîner une

ascension de la créatininémie de l'ordre de 2,5 à 3 mg/l et une diminution de la clairance à la créatinine de l'ordre de 30 %, une augmentation de la natriurèse d'environ 20 % mais pas de modifications significatives de l'azotémie.

En fait ces variations ne s'accompagnent pas d'une diminution de la filtration glomérulaire. Elles sont dues à une inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine par le triméthoprime, alors que le sulfaméthoxazole n'a aucun effet. Cependant aucune néphrotoxicité n'a été rapportée avec le triméthoprime employé seul.

--> On peut noter aussi pour terminer qu'en cas d'insuffisance rénale, certains sulfamides antibactériens ont été à l'origine de rares cas d'hypoglycémie (12).

#### B-IV- LES NEPHRITES INTERSTITIELLES DUES AUX QUINOLONES

--> L'acide nalidixique, l'acide pipémidique, la fluméquine sont très employés mais il n'a pas été rapporté d'observations d'insuffisances rénales aiguës consécutives à l'emploi de ces antibiotiques.

--> D'exceptionnelles insuffisances rénales aiguës ont été rapportées après l'administration d'acide piromidique (87, 191). Dans deux observations les lésions histologiques rénales étaient de type nécrose tubulaire aiguë avec œdème interstitiel modéré.

Dans une autre observation l'aspect était celui d'une néphrite interstitielle aiguë avec une très importante infiltration cellulaire.

--> De nouvelles quinolones, les fluoroquinolones avec la norfloxacin, la pefloxacin, l'enoxacin, l'ofloxacin et la ciprofloxacine sont de plus en plus prescrites compte tenu de leur large spectre d'activité.

La tolérance de ces médicaments est habituellement jugée satisfaisante, les effets secondaires les plus fréquemment cités sont les troubles digestifs, neurologiques, cutanés ou cardiovasculaires.

Des manifestations rénales paraissent exceptionnelles.

De rares cas d'observation d'augmentations modérées et transitoires de la créatininémie ont été observés avec les fluoroquinolones.

Il a été signalé, à l'occasion d'un traitement par la ciprofloxacine, une hématurie microscopique avec cylindres hématiques constatés chez un patient à trois reprises sans que l'on puisse mettre en évidence une cristallurie responsable (86). Mais il faut noter que la ciprofloxacine à forte dose est responsable de cristallurie chez l'animal avec risque d'insuffisance rénale.

La fréquence de l'insuffisance rénale lors de traitements par la ciprofloxacine serait d'environ 0,1 % chez l'homme. La ciprofloxacine est exceptionnellement responsable d'hématurie microscopique.

Il a été rapporté l'observation d'une femme de 75 ans traitée pour une infection urinaire par deux fois 400 mg de norfloxacin chez laquelle est apparue une insuffisance rénale à diurèse conservée au cinquième jour de traitement.

L'étude histologique rénale a mis en évidence une importante infiltration œdémateuse et cellulaire de l'interstitium sans éosinophilie accompagnée d'une atrophie tubulaire focale. L'évolution a été rapidement favorable (36).

## C- LES ATTEINTES VASCULAIRES ET LES LITHIASES MEDICAMENTEUSES DUES A DES ANTI-INFECTIEUX

### C-I- LES ATTEINTES VASCULAIRES

--> Elles sont peu fréquentes et elles ne sont évoquées que si des signes extra-rénaux sont présents.

--> Les angéites touchant les petits vaisseaux et pouvant être responsables d'insuffisance rénale aigüe ont été essentiellement décrites au cours des traitements par pénicilline, ampicilline et méthicilline qui sont responsables de 20 à 35 % des vascularites iatrogènes, et au cours des traitements par les sulfamides.

--> L'atteinte rénale est caractérisée par un syndrome néphrotique avec : protéinurie, hématurie microscopique, hypertension artérielle, élévation plus ou moins importante de la créatinine sanguine.

--> Les signes extra-rénaux peuvent être des signes cutanés (éruption, nécrose localisée), des douleurs abdominales, des atteintes pancréatiques, des manifestations articulaires (arthralgies) ou pulmonaires, des altérations de l'état général.

--> Les études histologiques mettent en évidence des nécroses fibrinoïdes de l'intima et de la média des petites artères et des artères de moyen calibre avec des infiltrats cellulaires périartériels.

La lumière vasculaire est en partie obstruée par des dépôts de fibrine. L'hypertension artérielle est très fréquente, elle peut avoir le caractère d'une hypertension artérielle très sévère, rapidement associé à une insuffisance rénale progressive.

--> Le traitement comporte l'arrêt de l'antibiotique responsable et l'administration de fortes doses de corticoïdes. Mais le pronostic est sombre, le décès est directement lié à la vascularite systémique dans 84 % des cas.

### C-II- LES LITHIASES MEDICAMENTEUSES (déjà traités dans le B/)

--> La lithiase urinaire est fréquente, plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Mais elle s'observe surtout après 40 ans et elle ne concerne pas l'enfant.

--> Les sulfamides : ils sont connus comme pouvant être générateurs de cristallurie et de lithiase urinaire du fait de leur faible solubilité. Les sulfamides utilisés à l'heure actuelle pouvant être responsables de lithiase sont : la

sulfapérine, la sulfaguanidine, la sulfadiazine. Il s'agirait dans ces cas d'une sursaturation urinaire due à la faible solubilité des métabolites N-acétylés de ces sulfamides.

--> Les quinolones : des cas de lithiases ont été rapportés avec la fluméquine et l'acide oxolinique. Ceci demeure cependant exceptionnel, compte tenu de la très grande prescription de ces produits.

## **D- CONCLUSION : COMMENTAIRE GENERAL SUR LES ATTEINTES RENALES MEDICAMENTEUSES**

### **D-I- FREQUENCE DES ATTEINTES RENALES AIGÜES MEDICAMENTEUSES**

L'incidence des insuffisances rénales aigües secondaires à l'administration de médicaments a augmenté au cours de ces 20 dernières années. Le nombre de médicaments répertoriés dépasse la centaine ; 25 % des causes insuffisances rénales aigües sont toxiques.

Kleinknecht et coll. ont récemment publié les résultats d'une enquête prospective menée pendant 1 an dans 58 services de néphrologie français.

398 observations d'insuffisance rénale aigüe d'origine médicamenteuse ont ainsi été regroupées.

Les insuffisances rénales aigües sont dues en première intention aux antibiotiques, 136 observations soit 34,2 % de la totalité des cas et les aminoglycosides sont cités 107 fois soit 78,7 % des cas.

L'enquête menée par Kleinknecht et coll. a montré que 259 malades ont guéri sans séquelles rénales mais que 93 ont conservé une insuffisance rénale chronique et 50 sont décédés soit une mortalité de 13 %.

Des facteurs de risque sont bien identifiés : âge avancé, sévérité de l'insuffisance rénale aigüe, présence d'une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale préalables.

### **D-II- MECANISMES DES ATTEINTES RENALES MEDICAMENTEUSES**

Connaître le ou les mécanismes de ces atteintes rénales c'est la possibilité de prévoir les attitudes thérapeutiques pour prévenir l'apparition de ces complications.

Les atteintes rénales médicamenteuses répondent à deux grands types de mécanismes :

- des atteintes toxiques directes,
- des atteintes de nature immunologique.

## 1-NEPHROPATHIES DUES A DES MECANISMES TOXIQUES

--> Les médicaments pouvant agresser les cellules rénales peuvent le faire par l'intermédiaire de nombreux mécanismes et peuvent agir en de multiples sites.

--> L'atteinte des membranes est fréquente, le toxique intervenant sur les phospholipides de membrane. Les phospholipides de membrane jouent un rôle important pour assurer les propriétés de perméabilité des membranes et pour permettre l'activité normale d'enzymes membranaires telles que les Na-K-ATPase.

Les médicaments peuvent agir en augmentant l'activité phospholipidase des membranes et en empêchant la reconstruction normale des membranes. De nombreux travaux expérimentaux ont montré que lors d'une agression cellulaire, toxique ou ischémique, une modification cellulaire précoce et fréquente était l'accumulation de calcium dans la cellule et la mitochondrie. Les anomalies d'une augmentation de calcium intracellulaire peuvent être décrites au niveau de la membrane plasmique, des mitochondries, du réticulum endoplasmique, du cytosquelette.

Les modifications du fonctionnement mitochondrial sont très néfastes pour la vie de la cellule.

L'augmentation du calcium intracellulaire peut modifier les propriétés de perméabilité de la membrane interne des mitochondries et ainsi modifier le gradient électrochimique existant de part et d'autre de cette membrane.

Cette perturbation va diminuer les capacités de phosphorylation oxydative des mitochondries. Les troubles de perméabilité de la membrane interne des mitochondries entraînent une fuite d'enzymes et une perte de nucléotides.

Des études précises ont corrélé les concentrations rénales et mitochondriales en calcium avec les modifications fonctionnelles et structurales de la cellule tubulaire épithéliale et des mitochondries (101, 283).

Chez des rats traités par gentamycine, l'apparition de la nécrose cellulaire, de l'insuffisance rénale est corrélée avec une très nette augmentation du calcium dans le cortex et dans les mitochondries du rein.

Les produits de dégradation des phospholipides membranaires lèsent la membrane interne des mitochondries et jouent un rôle dans l'accumulation intramitochondriale du calcium.

--> Le métabolisme intracellulaire des médicaments, en particulier sous l'effet du système MFO du réticulum endoplasmique, entraîne la formation de métabolites réactifs.

Ces métabolites sont toxiques pour la cellule, de même que les radicaux libres. L'ion superoxyde est normalement formé au cours de réactions d'oxydation mais les superoxydes dismutases catalysent leur conversion en hydrogène peroxyde et en oxygène puis en H<sub>2</sub>O et O<sub>2</sub> sous l'action de catalases. L'ion superoxyde surtout si il est formé au sein de membranes peut aboutir à la formation de radical hydroxyl sous l'action de la réaction d'Haber-Weiss (101).

Il en résulte une peroxydation lipidique. Les membranes des mitochondries et du réticulum endoplasmique sont riches en acides gras non saturés, la peroxydation lipidique aboutit à la détérioration oxydative de lipides poly-insaturés et il en résulte de dramatiques modifications de la structure et la fonction des membranes.



Ces manifestations sont d'autant plus importantes que le toxique réduit les concentrations corticales rénales en glutathion qui est un système de protection ayant capacité de détoxifier les métabolites actifs. Une peroxydation lipidique pourrait être l'un des mécanismes de toxicité de la céphaloridine (116).

--> Le toxique peut aussi avoir son action propre sur la respiration mitochondriale sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir le rôle de métabolites réactifs ou de radicaux libres :

Gentamycine, céfaloridine, céfaloglycine, céfalexine inhibent l'état 3 de la respiration mitochondriale.

Les modifications de la membrane lysosomiale participent aussi à la toxicité cellulaire. Les phospholipides membranaires peuvent être modifiés et il peut en résulter une augmentation de perméabilité de la paroi lysosomiale, cela a été démontré pour les aminoglycosides. Cette augmentation de perméabilité favorise l'extraction d'enzymes lysosomiales qui peuvent être très agressives pour les autres constituants de la cellule.

L'accumulation par endocytose de médicaments ou toxiques dans les lysosomes peut modifier les activités des cathepsines, des phospholipases, des sphingomyélinases et favoriser des phospholipidases.

Ceci a été amplement démontré pour la gentamycine. Ainsi, de multiples mécanismes d'action sont possibles pour un médicament néphrotoxique.

Et ces mécanismes demeurent encore en partie incomplètement expliqués.

## 2-NEPHROPATHIES DUES A DES MECANISMES IMMUNOLOGIQUES

--> Des atteintes rénales provoquées par des médicaments peuvent être secondaires à des mécanismes immunologiques.

Des atteintes glomérulaires, interstitielles, tubulaires, vasculaires peuvent être dues à ce type de mécanisme : les résultats des études expérimentales ont largement contribué à la connaissance de ces effets secondaires des médicaments.

--> Les néphropathies tubulo-interstitielles peuvent être d'origine immunologique. Ce type de néphropathies peut compliquer chez l'homme diverses maladies auto-immunes (143).

--> Plusieurs protocoles expérimentaux peuvent être réalisés, reproduisant des atteintes rénales tubulo-interstitielles comparables à celles observées chez l'homme. L'antigène responsable peut être un antigène de structure du rein, un antigène de la membrane basale ou un antigène extérieur (et cela peut être un médicament).

Dans le cas de la méthicilline, il a été mis en évidence lors des études en immunofluorescence, la présence de l'haptène diméthoxyphényl pénicilloyl et des dépôts linéaires d'IgG le long de membranes basales tubulaires.

Des anticorps anti-membrane basale tubulaire ont été retrouvés dans le sang de certains malades ayant une néphropathie interstitielle due à la méthicilline. Ces anticorps réagissent avec les membranes basales tubulaires du rein humain et du rein de singe.

L'évolution suggère que l'haptène de la méthicilline est lié à des protéines de structure du rein plutôt qu'à des complexes antigène-anticorps. Il est possible que l'haptène, le diméthoxyphényl pénicilloyl éliminé par sécrétion tubulaire, se combine aux protéines constituant la membrane basale tubulaire et donne naissance à un composé immunogénique qui susciterait la formation d'anticorps de type IgG ou IgE qui en présence de complément pourrait être responsable de lésions tubulo-interstitielles.

### D-III- PEUT-ON PREVENIR L'ATTEINTE RENALE MEDICAMENTEUSE ?

1-L'atteinte de nature immunologique est imprévisible ; une première manifestation impose l'arrêt définitif du médicament, une deuxième prescription entraînant habituellement la récurrence de l'atteinte rénale et cette deuxième manifestation pouvant être plus sévère que la première.

2-Pour les atteintes rénales dues à un mécanisme de toxicité directe, des facteurs prédisposants ont été mis en évidence et des actions préventives sont possibles.

--> l'état d'hydratation est un élément majeur influençant la survenue d'une détérioration de la fonction rénale après une agression néphrotoxique. L'effet protecteur d'un apport de chlorure de sodium a été constaté dans de nombreux modèles expérimentaux d'insuffisance rénale aiguë toxique.

Le rôle de l'hydratation est essentiel pour prévenir l'apparition de la néphrotoxicité de certains médicaments.

Les diurétiques ont aussi été prescrits dans certains cas pour prévenir l'apparition d'insuffisance rénale aiguë.

Le mannitol a été le premier diurétique utilisé.

Le furosémide a aussi été très largement utilisé mais il n'a pas été démontré que le furosémide offrait un bénéfice par rapport à la seule hydratation pour prévenir une atteinte rénale aiguë toxique.

Le furosémide augmente le volume urinaire, augmente le flux sanguin rénal, diminue la réabsorption tubulaire du sodium et ainsi diminuerait la consommation d'énergie et protégerait la cellule tubulaire des effets de l'anoxie.

Comme pour d'autres médicaments à action préventive, le furosémide serait capable de prévenir un déficit fonctionnel rénal sans amélioration des altérations structurales.

--> Plus récemment un effet protecteur des inhibiteurs des canaux calciques a été mis en évidence lors d'expérimentations et aussi en situation thérapeutique.

Le verapamil peut diminuer la néphrotoxicité de la gentamycine et de la ciclosporine.

L'inhibition du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou par des antagonistes des récepteurs à angiotensine II permet aussi de prévenir certaines insuffisances rénales aiguës toxiques.

CHAPITRE V

LES ACCIDENTS PULMONAIRES

CHAPITRE VLES ACCIDENTS PULMONAIRES**INTRODUCTION (4, 5, 6, 85, 88, 94, 100, 160, 194)**

La première partie de ce chapitre sera consacrée aux effets secondaires des médicaments qui entraînent des altérations du tissu pulmonaire lui-même alors que la deuxième partie étudiera les effets secondaires des médicaments sur les centres respiratoires, le larynx, les bronches, les muscles respiratoires ; ces secondes manifestations se situant dans un contexte bien différent des premières.

Avant d'aborder plus précisément le problème des pleuropneumopathies médicamenteuses il faut noter qu'elles sont difficiles à cerner car elles reposent sur des critères souvent fragiles et ont trait à des cas dans lesquels plusieurs thérapeutiques sont simultanément administrées, d'où la difficulté de leur identification.

**A- LES PATHOLOGIES PULMONAIRES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE****A-I- TABLEAU GENERAL DES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES****1-LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES DU POU MON MEDICAMENTEUX**

--> Les signes d'appel sont variables d'un patient à l'autre mais on peut schématiquement distinguer trois éventualités.

--> Dans la plus grande majorité des cas, une dyspnée d'effort s'installe très progressivement chez des sujets longuement traités antérieurement pour une maladie chronique connue. Elle s'accroît régulièrement avec une toux discrète non productive et des douleurs thoraciques intermittentes. Parallèlement, on note souvent un amaigrissement qui peut être accompagné d'asthénie et de fièvre à 38°C.

--> Moins fréquemment, c'est au cours d'un bilan général (surveillance de la maladie au long cours) que le médecin découvre des images anormales sur la radiographie pulmonaire.

--> Enfin, très rarement, un accident aigu se produit sous forme d'une pneumopathie interstitielle hypoxémiant ou d'un œdème pulmonaire non cardiogénique.

--> Dans les trois circonstances une part primordiale revient à l'interrogatoire du patient et/ou de l'entourage et à la notion d'administration au long cours d'un médicament. Seule la connaissance de l'existence du poumon médicamenteux peut inciter le pneumologue à préciser cette dernière notion en

faisant détailler la nature de la maladie au long cours, la nature du ou des médicaments prescrits, leur voie d'administration, leur posologie quotidienne, leur longueur d'administration antérieure pour le calcul éventuel de la dose totale cumulée.

## 2-LA CLINIQUE ET LA RADIOLOGIE DU POUMON MEDICAMENTEUX

### a- La pneumopathie interstitielle :

C'est le tableau le plus fréquemment rencontré.

- L'examen clinique est assez pauvre en renseignements. Il montre simplement et de façon inconstante quelques râles crépitants diffus ou prédominants aux bases. De rares malades présentent des réactions d'hypersensibilité de type immédiat comme des rashes cutanés, des rhinites, des conjonctivites. Plus rarement encore on peut observer un hippocratisme digital avec une petite cyanose.

- L'examen radiologique : Dans les cas typiques, il montre une réticulo-micronodulation d'où le nom de pneumopathie interstitielle, les images étant diffuses dans les deux champs pulmonaires.

Mais dans de nombreux cas on observe des opacités non homogènes prédominant d'un côté ou au niveau d'un lobe. L'absence d'adénopathies médiastinales est presque toujours vraie sauf dans certaines étiologies mais qui ne concernent pas les antibiotiques ou les anti-infectieux. L'absence d'image de perte de substance du parenchyme pulmonaire est constante.

Enfin, dans quelques rares observations dues à la nitrofurantoïne, l'alvéolite existe mais est radiologiquement invisible (d'où alors l'importance majeure des données de l'exploration fonctionnelle respiratoire et du lavage broncho-alvéolaire).

Un autre tableau radiologique est parfois réalisé : celui d'une fibrose pulmonaire radiologiquement patente avec des signes de rétraction et des petites images polykystiques.

### b- Les épanchements pleuraux vrais :

On les rencontre assez fréquemment. Ils sont en général associés aux images de pneumopathies interstitielles décrites dans le a-. Ces épanchements peuvent être unilatéraux ou bilatéraux à prédominance droite ou gauche.

Leur ponction ramène un liquide soit clair soit hémorragique dont la formule cytologique est mixte rarement éosinophilique.

### c- L'œdème pulmonaire non cardiogénique :

Il comporte toute la symptomatologie aiguë des œdèmes pulmonaires. Il y a toujours des râles crépitants, l'expectoration est fréquemment mousseuse, rarement hémoptoïque.

Les opacités radiologiques sont du type alvéolaire, largement étendues avec un bronchogramme aérien, tandis que les explorations cardiologiques permettent d'affirmer la normalité des paramètres hémodynamiques.

Un traitement mettant en œuvre la déplétion hydrique et parfois la ventilation assistée sous pression positive permet généralement la disparition rapide de cet accident aigu.

### 3-L'EVOLUTION

--> Les pneumopathies médicamenteuses interstitielles évoluent habituellement vers la guérison en 1 à 2 mois dans la mesure où le médicament responsable a été identifié, qu'on a arrêté son action, et qu'un traitement corticoïde a été prescrit.

--> Mais s'il existe une fibrose patente les anomalies cliniques, radiologiques et fonctionnelles vont persister dans le cadre d'une insuffisance respiratoire chronique irréversible ; et dans ce cas un ralentissement cardiaque droit peut apparaître et entraîner un décès dans quelques cas.

--> Les pleurésies vraies ont en général une évolution favorable vers la résolution pratiquement complète avec parfois quelques séquelles pleurales radiologiquement indélébiles. Par contre, les rétrécissements pleuraux associés à l'atteinte parenchymateuse régressent rarement.

--> Enfin les œdèmes pulmonaires ont une évolution favorable à condition qu'un traitement correct soit appliqué.

## **A-II- ELEMENTS DE DIAGNOSTIQUE DU POU MON MEDICAMENTEUX**

### 1-LES CRITERES RADIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Ces deux critères explicités précédemment ont une grande importance même si le fait d'observer une pneumopathie interstitielle chez un patient absorbant un médicament depuis plusieurs mois ou années ne peut pas suffir à affirmer le poumon médicamenteux mais néanmoins, le médecin ne doit pas être étonné par la notion d'administration antérieure souvent très longue d'un médicament avant l'apparition des altérations pulmonaires. A partir de là une enquête doit éliminer les autres causes possibles de pneumopathie interstitielle ceci en s'aidant des autres moyens d'investigation complémentaire que nous allons étudier.

### 2-L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

Les données de l'exploration fonctionnelle respiratoire bien que non spécifiques, représentent un élément diagnostique de valeur venant confirmer les orientations de la clinique et de la radiologie.

Dans les cas les plus typiques, on retrouve constamment les caractéristiques suivantes :

---> le syndrome restrictif est patent : les débits pulmonaires sont respectés alors qu'on enregistre une diminution des volumes et notamment de la capacité vitale. Mais une étude plus fine des débits pulmonaires à bas volume peut montrer une diminution de ces débits reflet d'une atteinte bronchiolaire distale associée.

--> La gazométrie détecte un certain degré d'hypoxie qui peut descendre jusqu'à des chiffres de 5,32 à 6,65 KPa (40 à 60 mm de Hg) avec hypo ou normocapnée et pH normal.

--> La diminution de la capacité de diffusion des gaz est un signe quasi constant avec une amputation patente allant jusqu'à 50 ou 60 % et exprimée par le DLCO et par la KCO.

Ce signe témoigne de l'atteinte interstitielle et est relativement précoce. Son délai de retour à la normale après arrêt du médicament et thérapeutique appropriée est parfois très long de l'ordre de 12 à 24 mois.

Enfin, actuellement il semble qu'on doive substituer à la mesure de la capacité de diffusion des gaz celle de la  $PaO_2$  d'effort et du gradient alvéolo-artériel : la diminution de la première et l'élargissement du second paraissent refléter, de façon bien plus fidèle que la KCO, l'infiltration septale et l'installation éventuelle d'un processus fibrosant.

--> La compliance pulmonaire quelle que soit la technique de sa mesure est toujours diminuée. C'est un signe constant et il met de nombreux mois à disparaître.

Si les chiffres de la compliance sont très abaissés lors d'une pneumopathie interstitielle il faut soupçonner l'existence d'une fibrose pulmonaire déjà installée même si les images radiologiques classiques de la fibrose ne sont pas encore apparues.

A un stade tardif, le tableau fonctionnel est celui d'un syndrome mixte, restrictif et obstructif contemporain d'une insuffisance respiratoire patente avec hypertension artérielle pulmonaire et retentissement sur le cœur droit.

### 3-LA BIOLOGIE

#### a- Les données biologiques :

Les données de la biologie sont d'un intérêt majeur.

--> Ces données biologiques sont dominées par les résultats immunologiques que ceux-ci soient souvent positifs comme dans les cas d'hypersensibilité ou qu'ils soient négatifs comme dans l'éventualité d'un mécanisme toxique ou autre.

- Les formules et numérations sanguines ne montrent qu'une banale mais inconstante hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile. Pour certains médicaments, notamment les antibiotiques, une éosinophilie dans le sang périphérique et les crachats sont signalés permettant alors de parler de pneumopathie éosinophilique.

- La vitesse de sédimentation horaire est presque toujours accélérée mais de façon modérée.

- Les recherches de bacille de Koch sont négatives.

- Des titres plus ou moins élevés d'anticorps antinucléaires ont été mentionnés lors de pneumopathies médicamenteuses secondaires à l'administration de médicaments réputés à l'origine de lupus induit.

- La fibroscopie bronchique ne fait qu'objectiver un certain degré de congestion de la muqueuse bronchique.

- Les tests cutanés aux différents pneumoallergènes usuels sont négatifs.

- L'intradermo réaction à la tuberculine est très souvent négative.

--> Mais l'obtention des données immunologiques que nous allons voir ultérieurement se heurte à des difficultés.

Elle nécessite d'abord l'identification par le clinicien du médicament responsable éventuel ou d'une solide présomption de la relation cause à effet entre la prise médicamenteuse et la pneumopathie.

Elle nécessite aussi la possibilité de solubiliser le médicament soupçonné pour pouvoir réaliser les tests immunologiques.

#### **b- Les tests cutanés :**

Il faut noter qu'en matière de poumons médicamenteux ces tests ont une fréquente négativité.

Néanmoins, on peut attribuer une valeur de présomption à un test intradermique ou sous cutané effectué à l'aide d'une solution rigoureusement titrée et comportant induration et érythème entre la sixième et la dixième heure. S'y associe dans de rares occasions une réaction immédiate dans les premières minutes dont la signification physiopathologique est à prendre en compte surtout si le patient a déjà présenté des manifestations extraréspiratoires sous formes de rashes, de conjonctivites ou de rhinites (ces phénomènes témoignent de la mise en jeu d'une hypersensibilité impliquant le système IgE-basophiles).

Mais étant donné l'incertitude de leurs résultats, ces tests cutanés lorsqu'ils sont négatifs ne sauraient soit éliminer une pneumopathie d'hypersensibilité médicamenteuse soit affirmer une fibrose iatrogène, d'emblée installée à la suite d'un mécanisme toxique ou autre.

#### **c- Les tests sanguins :**

Ils apportent des bases diagnostiques ayant une valeur d'orientation.

--> Il est rare que les dosages d'IgE totales et encore moins d'IgE spécifiques fournissent des résultats élevés ou que le test de dégranulation des basophiles humaines TDBH en présence de médicament soit positif. De même que pour les tests cutanés l'inconstante réponse du TDBH ne permet pas en cas de résultat négatif de rejeter le diagnostic de pneumopathie immunologique ou d'affirmer la fibrose pulmonaire par mécanisme toxique.

--> Pour des raisons liées à la structure chimique relativement simple de nombreux médicaments il est difficile de démontrer la présence dans le sérum des malades d'anticorps précipitants spécifiques de type IgG à l'aide des techniques classiques d'Ouchterlony, de Grabar, ou celles plus récentes immunoenzymatiques ou par électro-immunodiffusion.

--> On peut enfin réaliser des tests d'hypersensibilité cellulaire *in vitro* en pratiquant sur les lymphocytes périphériques mis en présence d'une solution du médicament soupçonné un test de transformation lymphoblastique : mais ce test est rarement positif même dans les pneumopathies possédant toutes les caractéristiques d'une alvéolite allergique. De plus, on sait que ce test recouvre en réalité non seulement les hypersensibilités à médiation cellulaire mais également les autres hypersensibilités à médiation humorale.

--> Beaucoup plus de valeurs s'attachent à la mise en évidence dans le cas d'une granulomatose allergique, de la sécrétion de lymphokines par les lymphocytes périphériques du patient mis en contact du médicament incriminé à



différentes concentrations par la technique de la chambre de migration à partir d'un tube capillaire ou par celle de la migration des leucocytes du malade à partir de micro-gouttes d'agarose en milieu contenant ou non le médicament.

Dans les cas favorables on observe alors une inhibition de la migration des leucocytes, de signification diagnostique certaine surtout si elle est supérieure à 20%. Quand à l'étude des sous-populations lymphocytaires dans le sang périphérique grâce aux anticorps monoclonaux, elle n'a pas pour l'instant apporté de renseignements précis.

#### d- Les lavages alvéolaires :

Ils semblent offrir actuellement des résultats particulièrement significatifs.

--> L'étude biochimique fournit d'abord un résultat négatif en montrant un niveau normal de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, argument intéressant, parmi d'autres éléments pour éliminer la sarcoïdose à l'origine de la pneumopathie interstitielle.

--> Par ailleurs dans l'avenir, dans la mesure où on a à faire à une pneumopathie médicamenteuse par hypersensibilité le dosage des phospholipides alvéolaires pourra fournir des résultats significatifs en objectivant une diminution considérable du taux de la phosphatidyl-choline à l'instar de ce qui est enregistré dans les autres pneumopathies d'hypersensibilité liées à l'environnement.

--> L'étude cytologique paraît déterminante et de réalisation aisée suivant la technique de Reynolds. Les résultats en sont différents selon qu'on a à faire à une pneumopathie médicamenteuse d'hypersensibilité ou à une pneumopathie par médicament fibrosant d'emblée.

--> Dans le cas des pneumopathies médicamenteuses par hypersensibilité par exemple à la nitrofurantoïne le nombre des cellules retirées par lavage est 5 à 10 fois plus élevé que chez un sujet normal (cellularité normal global se situe autour de  $150.10^3$ cell/ml (non fumeur) et de  $450.10^3$ cell/ml (fumeur). Parmi ces cellules, on trouve un haut pourcentage de lymphocytes allant de 40 à 80 % et de grande valeur diagnostique.

Au sein des lymphocytes, le pourcentage de lymphocytes T normalement prédominant de l'ordre de 70 % est encore plus accentué. Enfin cette augmentation des lymphocytes porte à la fois sur les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T suppresseurs ; cependant, l'augmentation plus importante de ces derniers explique l'inversion du rapport lymphocytes T auxiliaires / lymphocytes T suppresseurs avec un chiffre abaissé autour de 0,30 à 0,60 contrastant avec les chiffres normaux de l'ordre de 2. Cette constatation est retrouvée aussi bien dans les pneumopathies par hypersensibilité d'origine médicamenteuse que dans les pneumopathies par hypersensibilité liées à l'environnement. L'inversion de ce rapport s'oppose à l'augmentation de ce paramètre dans les sarcoïdoses.

--> Par contre, lorsqu'il s'agit d'une fibrose pulmonaire médicamenteuse installée d'emblée, on observe une hypercellularité mais dans ce cas le pourcentage de lymphocytes est normal tandis que celui des polynucléaires non altérés est élevé, se situant entre 10 et 40 % bien différent de celui de 1 à 2 % enregistré chez le sujet normal.

#### e- Le test de provocation respiratoire :

C'est le dernier élément positif ou négatif du diagnostic immunologique.

Dans le cas d'une pneumopathie médicamenteuse par hypersensibilité il a sans conteste une très grande valeur. La façon la plus simple de le réaliser est, après une interruption de l'administration du médicament présumé responsable pendant 3 mois par exemple, d'en reprendre la prescription pendant une période de longueur variable non codifiée et laissée à l'appréciation du clinicien.

Un tel test cependant ne doit être effectué que si le médicament est jugé absolument indispensable ; car la pratique de ce test est difficile voire dangereuse et il doit toujours être effectué en milieu hospitalier sous surveillance attentive. La positivité du test de provocation est souvent décisive.

Cliniquement, de façon semi retardée, on enregistre alors une reproduction des divers symptômes de la maladie de même qu'on retrouve les différentes altérations du syndrome fonctionnel respiratoire.

Dans certaines observations on assiste à la réapparition radiologique des opacités pulmonaires ; biologiquement on peut noter une leucocytose avec polynucléose dans le sang périphérique.

C'est essentiellement l'étude du liquide de lavage alvéolaire qui apparaît déterminante si elle découvre une augmentation de la cellularité totale et une nouvelle augmentation du pourcentage des lymphocytes, parallèlement aux anomalies de la répartition des sous populations lymphocytaires précédemment décrites. D'où l'intérêt de coupler le test de provocation respiratoire à l'étude cytologique du liquide de lavage alvéolaire en vue du diagnostic de ces pneumopathies d'hypersensibilité médicamenteuses ; cette utilisation peut en cas de résultat positif éviter dans bien des cas le recours à la biopsie pulmonaire devant un certain nombre de pneumopathies interstitielles.

Dans le cas d'une fibrose médicamenteuse installée d'emblée le test de provocation respiratoire n'est d'aucune utilité. En effet, la suspension du traitement n'entraîne nullement dans ce cas, même si une corticothérapie est simultanément prescrite, une régression des signes cliniques, radiologiques et fonctionnels.

Il serait donc impossible de juger de leur recrudescence par l'administration itérative du médicament responsable.

### 4-L'HISTOLOGIE

#### a- La microscopie optique :

Elle a permis de décrire trois types d'altérations histologiques.

--> Tout d'abord, les images évoquent une pneumopathie d'hypersensibilité par suite de granulomes, centrés par des cellules géantes et comportant une infiltration cellulaire par des lymphocytes, des plasmocytes, quelques éosinophiles et une couronne de cellules épithélioïdes ; la nécrose caséuse est absente. Mais en général, les descriptions sont moins caractéristiques, les cellules mononucléées absentes mais l'infiltrat lymphocytaire est plasmocytaire et quelques groupements éosinophiliques sont généralement considérés comme l'équivalent d'un granulome typique.

Parallèlement, tous les auteurs soulignent la fréquence de l'hypertrophie des pneumocytes granuleux réalisant de véritables bourgeons d'alvéolite végétante.

Cette description est très voisine de celle rencontrée au cours de sarcoïdoses donc l'argument histopathologique n'est ici qu'un des éléments parmi d'autres venant à l'appui du diagnostic de pneumopathie d'hypersensibilité d'origine médicamenteuse.

--> L'histologie peut aussi permettre de constater l'existence d'une fibrose diffuse avec infiltration septale par des cellules de divers types : macrophages, fibroblastes, monocytes, polynucléaires.

Les septa interalvéolaires sont également épaissis du fait des dépôts de trousseaux de collagène irrégulièrement disposés tandis que les cavités alvéolaires elles-mêmes contiennent des cellules inflammatoires avec des macrophages et des polynucléaires.

Cette description affirme simplement la fibrose pulmonaire diffuse interstitielle non spécifique. Celle-ci peut soit s'être installée d'emblée soit être le résultat final d'une longue évolution antérieure d'une granulomatose pulmonaire immunologique.

Les deux processus peuvent avoir été initiés par des médicaments, car certains agissent par l'intermédiaire d'une granulomatose d'hypersensibilité tandis que d'autres peuvent être à l'origine des lésions de fibrose par un mécanisme toxique opérant d'emblée.

--> Enfin, des descriptions du tissu pulmonaire peuvent associer de façon mal détaillée des éléments appartenant aux deux catégories histologiques précédentes.

#### **b- La Microscopie électronique :**

Elle n'a pas encore apporté d'éléments décisifs lorsqu'elle a été appliquée aux échantillons de tissu pulmonaire des pneumopathies médicamenteuses. Les descriptions sont très peu nombreuses et rejoignent les éléments déjà connus de la morphologie et de la structure des fibroses pulmonaires ou des alvéolites d'hypersensibilité.

Dans cette dernière éventualité, on a décrit l'existence de corps pseudo-myéliniques, très opaques aux électrons dans les cellules géantes, de constatation non décisive.

#### **c- L'étude en immunofluorescence des biopsies pulmonaires :**

Elle a, en revanche, un intérêt certain mais, là aussi, les publications sont rares. Cependant, la constatation de dépôts granuleux d'immunoglobulines dans les membranes basales des capillaires et des alvéoles serait un argument en faveur de la nature immunologique de la pneumopathie, d'autre part, la détection à ces mêmes endroits, de troisième fragment du complément, a pu permettre d'aller dans le même sens.

### A-III- EFFETS SECONDAIRES PLEURO-PULMONAIRES DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

Mise à part le cas particulier des pneumopathies à la nitrofurantoïne, les accidents pulmonaires sous l'effet des anti-infectieux sont rares ; il s'agit de pneumopathies interstitielles allergiques en relation avec les sulfamides et les Bêta-lactamines principalement, ainsi que les cyclines et les macrolides quelquefois.

Il est cependant fort probable que ce risque d'effet secondaire pleuropulmonaire soit sous évalué : car certains antibiotiques comme les Bêta-lactamines sont systématiquement proscrits chez les sujets ayant présenté déjà un terrain immunoallergique ; par ailleurs ces thérapeutiques sont prescrites en contexte fébrile si bien que la majoration de la fièvre ou sa reprise risquent d'être interprétées comme un échec thérapeutique aboutissant à l'arrêt du traitement antibiotique en cours.

#### 1-LA NITROFURANTOÏNE ET SES DERIVES

La nitrofurantoïne très efficace dans diverses infections urinaires est connue depuis 1955 comme étant à l'origine de nombreuses pneumopathies. C'est ainsi qu'en Suède on a recensé, de 1966 à 1976, 389 pneumopathies aiguës et 49 pneumopathies chroniques liées à l'administration de ce médicament.

La fréquence des réactions pleuropulmonaires iatrogènes a été estimée à un cas pour 40 000 doses de nitrofurantoïne. A l'inverse, n'ont été recensées que 73 pneumopathies de ce type en Grande-Bretagne entre 1964 et 1980 et 14 cas de ce type au Pays-Bas entre 1975 et 1980. De toute façon, la nitrofurantoïne est, de beaucoup, le traitement anti-infectieux le plus fréquemment incriminé à l'origine du poumons médicamenteux.

Elle réalise essentiellement deux grands tableaux assez différents selon leurs aspects, aigu ou chronique.

#### a- La pneumopathie aiguë :

--> Elle est la réaction la plus fréquemment rencontrée et elle survient au cours du premier mois de traitement à la posologie habituelle de 50 à 200 mg/jour. Elle s'observe volontiers chez des sujets atopiques ou ayant déjà présentés des réactions d'hypersensibilité à la nitrofurantoïne, aux sulfamides ou à la pénicilline.

--> Cliniquement les signes apparaissent en moyenne 12 jours après le début du traitement mais peuvent survenir deux heures après une seule prise en cas de cures antérieures.

On note alors fièvre et signes fonctionnels respiratoires banaux parfois accompagnés de signes extra-respiratoires comme un rash, des arthralgies, des vomissements ou une hypotension tandis que des râles crépitants sont souvent perçus.

--> Les images radiologiques sont celles d'une pneumopathie interstitielle prédominante aux bases qu'accompagne une réaction pleurale dans 15% des cas.

On doit souligner cependant que chez 10 à 15% des patients la radiographie pulmonaire reste normale alors que la clinique et l'exploration fonctionnelle décelent la réaction pulmonaire aiguë.

--> Cette exploration fonctionnelle respiratoire ne fait que retrouver les signes habituels des pneumopathies interstitielles dont l'abaissement majeur de la capacité de diffusion.

--> Histologiquement on découvre une réaction inflammatoire interstitielle avec quelques éosinophiles, une alvéolite macrophagique et parfois des granulomes.

--> L'arrêt de la nitrofurantoïne entraîne une disparition des signes cliniques en 48 heures, des images radiologiques en quelques semaines et des perturbations fonctionnelles respiratoires en un à deux mois. L'hyperéosinophilie périphérique peut persister ou apparaître pendant la convalescence. L'efficacité de la corticothérapie d'appoint n'est pas démontrée.

--> On peut d'autre part souligner une observation d'hémorragies intra-alvéolaires diffuses d'évolution fatale en sept jours par insuffisance respiratoire aiguë rapportée à ce médicament ; la survenue de cette hémorragie est imputée à la nitrofurantoïne par analogie avec certaines données expérimentales.

#### **b- La pneumopathie chronique :**

Elle est plus rare et survient au cours d'un traitement prolongé par le nitrofurantoïne de plusieurs mois ou années électivement chez les sujets âgés bien qu'elle ait été signalée chez l'enfant.

Le début en est insidieux par des signes fonctionnels respiratoires, sans fièvre ni signes extra-respiratoires. L'aboutissement en est une insuffisance respiratoire avec opacité de type interstitiel bilatérales, prédominant aux bases et syndrome restrictif.

Histologiquement on note une fibrose septale et une ballonnisation des pneumocytes granuleux ; on a signalé dans de rares cas, une très importante desquamation épithéliale alvéolaire.

A l'arrêt du médicament, on peut observer une régression des signes cliniques, radiologiques et fonctionnels respiratoires, peu influencé par la corticothérapie : très rarement la guérison est complète.

#### **c- Les mécanismes invoqués à l'origine de ces pneumopathies sont au nombre de deux :**

--> Dans les formes aiguës on admet un mécanisme d'hypersensibilité étant donné les différents signes cliniques énumérés ainsi que la positivité parfois signalée des tests de transformation lymphoblastique, de la recherche de MIF (migration inhibitory factor) et/ou d'anticorps spécifiques ; dans quelques observations les tests de provocation volontaires ou non ont été positifs.

- Les formes chroniques fibrosantes seraient l'évolution ultime de ces formes aiguës : on a pu également dans ces cas, observer des tests de transformation lymphoblastiques positifs et divers auto anticorps.

--> On a aussi discuté l'intervention d'un mécanisme toxique direct en se fondant sur les résultats d'études expérimentales chez l'animal ou des recherches faites chez l'homme.

- Des pneumopathies dues à la furazolidone dérivé de la nitrofurantoïne ont été rapportées. Après son ingestion pendant 4 à 5 jours sont apparues deux pneumopathies aiguës hypoxémiantes fébriles avec éosinophilie retardée et d'évolution rapidement et complètement favorable à l'arrêt du médicament. La corticosensibilité dans un cas, la positivité du test de transformation lymphoblastique dans l'autre sont en faveur d'un mécanisme d'hypersensibilité.

## 2-LES SULFAMIDES

Ils sont responsables de quelques observations de pneumopathies mais c'est le plus souvent, la salazosulfapyridine qui est en cause.

### a- La salazosulfapyridine :

Elle est composée de sulfapyridine, de l'acide 5-aminosalicylique et est prescrite dans les rectocolites hémorragiques parfois en association avec la corticothérapie, laquelle est susceptible de masquer une éventuelle réaction médicamenteuse. Quelques dizaines d'observations ont été publiées.

--> Cliniquement : ces réactions pleuro pulmonaires surviennent chez des sujets ayant présenté des rashes, ou des œdèmes de Quincke à l'aspirine et apparaissent un à dix mois après le début du traitement à des doses de 1,5 à 6 grammes par jour.

On observe alors des signes généraux et fonctionnels respiratoires, des opacités parenchymateuses diffuses prédominantes aux sommets et une hyperéosinophilie.

--> Histologiquement il s'agit d'une pneumopathie interstitielle aspécifique avec dans un cas une bronchiolite oblitérante associée.

--> L'évolution est variable quand le diagnostic est précoce l'arrêt du médicament permet une régression complète de la pneumopathie. Lorsque le diagnostic est tardif, les manifestations cliniques peuvent s'aggraver pendant 1 à 2 mois malgré l'arrêt du traitement et la corticothérapie n'évite pas les séquelles.

On a observé, au cours d'un diagnostic très tardif un décès.

--> Les divers auteurs, insistent sur la prudence avec laquelle on doit incriminer ce médicament, la pneumopathie pouvant résulter de causes diverses. Certes, on peut s'aider de la positivité du test d'inhibition de la migration des Leucocytes en présence du médicament. L'argument décisif est la positivité du test de réintroduction.

### b- Les autres sulfamides :

--> Des observations beaucoup plus rares de pneumopathies ont été rapportées avec la sulfadiméthoxine, la sulfachrysoïdine, le sulfanilamide. Ce

dernier produit a provoqué une pneumopathie diffuse éosinophilique alors qu'il était incorporé à une crème vaginale appliquée après le traitement sulfamidé d'une infection urinaire ; pneumopathie résolutive à l'arrêt du traitement.

--> Signalons également une observation d'un infiltrat pulmonaire à la sulfamétopyrazine après 9 jours de traitement chez un asthmatique, infiltrat ayant disparu dès la suspension thérapeutique.

--> Enfin, le cotrimoxazole paraît être à l'origine de deux pneumopathies hypoxémiantes fébriles dont une avec éosinophilie. L'évolution a été favorable et le test de réintroduction s'est révélé être positif chez un de ces deux malades.

### 3-LES BÊTA-LACTAMINES

Le nombre d'observations publiées est là encore très faible. En effet, les manifestations respiratoires de l'allergie aux Bêta-lactamines avec alvéolite sont un phénomène assez rare dont les formes cliniques peuvent se diviser en deux parties. Les formes aiguës comportent des signes généraux marqués à type de fièvre, malaise, asthénie ; on note souvent par ailleurs des éruptions cutanées variées, des douleurs thoraciques et une dyspnée intense. Les formes chroniques peuvent être dues soit à la répétition d'épisodes aiguës d'alvéolite, soit survenir à bas bruit à l'occasion de l'absorption prolongée d'un de ces antibiotiques. Elles comportent une atteinte plus marquée de l'état général, des troubles fonctionnels respiratoires dominés par la dyspnée.

#### a- La pénicilline :

Elle peut être à l'origine d'infiltrats labiles fébriles hyper-éosinophiliques accompagnés d'urticaire après 7 à 12 jours de traitement par la pénicilline et d'évolution toujours résolutive.

On a même observé une pneumopathie diffuse hypoxémiante éosinophilique après injection intra musculaire de benzathine, benzylpenicilline : le lavage alvéolaire montrait une cellularité de  $228.10^3$  cell/ml dont 64 % d'éosinophiles.

Le traitement pénicillinique peut induire de tels accidents quelle que soit la voie d'administration (orale, musculaire, intrabronchique ou rectale). On a signalé la positivité des test cutanés avec la péniciloïl polylysine et du test de transformation lymphoblastique en présence de pénicilline G.

#### b- L'ampicilline :

Celle-ci paraît exceptionnellement responsable de tels accidents. Elle l'a été dans le cas d'une pneumopathie hypoxémiante diffuse avec rashes, fièvre à 39°C et hyperéosinophilie ; tous les signes sont survenus au septième jour du traitement.

L'insuffisance respiratoire aiguë a nécessité, malgré l'arrêt du traitement, le recours à la ventilation contrôlée et à la corticothérapie qui ont permis la guérison.

Le test cutané à l'ampicilline était positif et la biopsie pulmonaire transbronchique compatible avec un mécanisme d'hypersensibilité.

#### 4-LES CYCLINES

Le nombre d'observations publiées est ici encore encore plus réduit.

Dans l'une la tétracycline a paru responsable de la pneumopathie hypoxémiant éosinophilique avec rashes cutanés mais non fébrile qui a régressé à l'arrêt de la tetracycline. Le test de réintroduction avait été positif.

Dans deux autres observations la minocycline était à l'origine d'une pneumopathie interstitielle survenue à la quatrième semaine de traitement avec rash, fièvre et hyperéosinophilie, ces signes ayant disparus à l'arrêt du médicament conjointement à la prescription de corticoïdes.

#### 5-LES MACROLIDES

Une seule observation semble avoir été enregistrée sous forme d'une insuffisance respiratoire aigüe après ingestion de deux tablettes de stéarate d'érythromycine (1). Le stéarate d'érythromycine est un des antibiotiques les moins toxiques parmi ceux qui sont disponibles actuellement. Des réactions d'hypersensibilité telles que l'asthme et des œdèmes angioneurotiques ont été signalés mais sont extrêmement rares.

Le cas observé est celui d'un homme de 60 ans souffrant d'une insuffisance respiratoire sévère après ingestion de deux tablettes de stéarate d'érythromycine pour un problème de fièvre et d'inflammation laryngée.

--> Rapidement après l'absorption de l'antibiotique le patient a présenté une dyspnée sévère. Lors de l'admission aux urgences, son état a été jugé sévère avec cyanose et engorgement veineux au niveau du nez. La pression sanguine était de 160/90 mm Hg et les pulsations de 100/minute. Il présentait des râles étendus au niveau des deux poumons lors de l'inspiration et de l'expiration et un œdème laryngée. Une atelectase complète du poumon gauche a été trouvée. Il s'agissait d'une pneumopathie diffuse accompagnée d'un œdème laryngée et d'une pleurésie. Le traitement institué fut des inhalations de tetrahydroptalate de prednisolone de sodium.

Mais l'état du patient s'est aggravé dramatiquement et il y a eu une expansion presque complète du poumon atelectasique (au niveau du poumon gauche). Un traitement intraveineux par perfusion du sel de sodium du tetrahydroptalate de prednisolone a alors été entrepris.

4 heures environ après le début de ce traitement la cyanose et la détresse respiratoire ont régressé puis disparu. Les résultats hématologiques, biologiques, microbiologiques sont rentrés dans des valeurs normales.

Le patient a continué à être traité par de la prednisolone par voie orale avec des doses décroissantes puis a pu rapidement rentrer chez lui.

--> Une étude immunologique a été faite. Le sérum de ce patient a été conservé à -20°C et a été utilisé sous deux formes :

- a l'état normal,



- après chauffage à 56°C pendant 4 heures.

Les médicaments suivants ont été testés :

- Lactobionate d'erythromycine intra veineux,
- Tablettes orales de stéarate d'érythromycine,
- Chlorhydrate de lincomycine
- Oxytetracycline.

Un test de dégranulation des basophiles a été réalisé en incubant des cellules de rats avec le sérum du patient et les différents antigènes ; la présence d'anticorps réagissant devant entraîner la dégranulation des cellules basophiles en présence de l'antigène correspondant.

Des résultats positifs ont été obtenus dans les expériences de dégranulation des cellules basophiles en utilisant un sérum frais du patient et le lactobionate d'erythromycine ainsi qu'avec le stéarate d'erythromycine.

Des résultats négatifs ont été obtenus avec le même sérum quand les antigènes utilisés dans la réaction ont été l'oxytetracycline et la lincomycine.

Le chauffage du sérum du patient à 56°C pendant 4 heures pour détruire les réagines a aboli les résultats positifs avec l'erythromycine. Par contre, lorsque du complément de cobaye a été rajouté, la capacité du sérum chauffé a entraîné la dégranulation des cellules basophiles n'a pas été rétablie.

Des anticorps qui sensibilisent les cellules basophiles contre l'érythromycine ont été détectés dans le sérum du patient. Leur labilité à la chaleur et le fait que l'apport du complément n'a pas rétabli l'activité du sérum dans les tests de dégranulation des cellules basophiles a mené à la conclusion que ces anticorps sont des immunoglobulines de la classe des IgE.

Le sérum du patient non chauffé ou chauffé, préincubé avec l'erythromycine a retenu l'épreuve de dégranulation des cellules basophiles au même degré alors qu'un sérum normal humain n'a aucun effet semblable. Comme l'activité des anticorps de la classe IgE est labile à la chaleur la présence d'un anticorps stable à la chaleur d'une autre classe d'immunoglobuline a été suggérée ; il s'agirait d'anticorps spécifiques antiérythromycine IgG.

Ces études impliquent aussi qu'une réaction allergique de type I, mais aussi probablement de type III auraient provoqués cet accident respiratoire aigu.

## 6-LE NIRIDAZOLE

Une seule observation détaille le cas d'une pneumopathie interstitielle diffuse hyperéosinophilique survenue au sixième jour d'un traitement par le niridazole à raison de 12,5 mg/Kg/j et d'évolution favorable.

La reprise ultérieure du médicament a entraîné une heure après l'ingestion un bronchospasme sévère et des opacités pulmonaires diffuses.

Il aurait été observé plusieurs cas identiques (12 environ).

## **B- LES AUTRES PATHOLOGIES ENTRAINEES PAR LES ANTI-INFECTIEUX AU NIVEAU DES ALVEOLES PULMONAIRES**

(En dehors des atteintes du parenchyme pulmonaire et de la plèvre).

### **B-I- LES HYPOVENTILATION ET APNEES PAR ATTEINTE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE**

#### **1-GENERALITES**

L'atteinte de la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice se traduit par une paralysie touchant d'abord la face, le pharynx, le larynx, les muscles respiratoires puis les autres muscles.

L'atteinte respiratoire en fait toute la gravité. Ces paralysies neuromusculaires ont été principalement signalées au cours de l'utilisation d'aminoglycosides comme la gentamycine ou la polymyxine.

On distingue en fait :

- Les produits acétylcholino compétitifs : les antibiotiques aminosides peuvent dans certaines conditions empêcher la dépolarisation de la plaque motrice. Administrés à tort chez des sujets porteurs de myasthénies, ils ont pu entraîner ou prolonger la période d'apnée. La colistine, la polymyxine B et les tétracyclines ont pu également aggraver une myasténie.

- les produits acétylcholinomimétiques : ils peuvent également dépolariser la plaque motrice ; c'est le cas de la colistine et de la polymyxine B qui peuvent provoquer une apnée en surdosage par intraveineuse ou s'il existe une insuffisance veineuse.

#### **2-LA TOXICITE NEUROMUSCULAIRE A RETENTISSEMENT RESPIRATOIRE DUE AUX AMINOSIDES**

De nombreux cas d'insuffisance respiratoire secondaire à l'administration de néomycine, de streptomycine ou de gentamycine ont été rapportés dans la littérature. Les autres antibiotiques du groupe peuvent aussi avoir une telle toxicité à un degré très inférieur.

Les premières manifestations cliniques apparaissent 2 à 3 heures après l'administration de l'antibiotique par voie intra péritonéale chez des patients curarisés et se caractérisent par des troubles de la fonction respiratoire pouvant aller jusqu'à l'apnée. Il y a potentialisation de l'action des bloqueurs de la plaque motrice par les aminosides. Ils possèdent cependant une toxicité propre neuromusculaire mais les doses capable de provoquer un blocage sont de trente à cinquante fois supérieure à celles utilisées en thérapeutique, alors qu'en association avec la D-tubocurarine ou la succinyl-dicholine, les doses pouvant induire les troubles sont celles utilisées en thérapeutique. Le mode d'action des aminosides sur la jonction neuromusculaire est double. Ils agissent d'une part sur l'élément présynaptique en diminuant la libération d'acétylcholine et d'autre part sur l'élément post synaptique en diminuant la sensibilité de la membrane postsynaptique au neuromédiateur.

Ces effets s'expliquent par la compétition entre l'ion calcium et l'antibiotique pour l'occupation des récepteurs situés sur la membrane nerveuse de l'élément présynaptique. La fixation du calcium sur ces sites entraîne la libération du neuromédiateur secondairement à une augmentation de l'influx calcique vers le neuroplasma.

Cet effet toxique est lié à la présence des noyaux streptidine et streptamine dans la molécule d'antibiotique.

## **B-II- LES BRONCHOCONSTRICTIONS ET ASTHMES MEDICAMENTEUX**

La bronchoconstriction a lieu soit :

- Par un mécanisme anaphylactique :

La bronchoconstriction peut être discrète au second plan d'une réaction anaphylactique ou au contraire au premier plan quelques fois même seule manifestation.

Tous les produits allergisants sur le mode anaphylactique peuvent être incriminés, notamment les pénicillines.

- Par un mécanisme irritatif ou sensibilisant direct :

Certaines inhalations ou prises nasales peuvent provoquer des crises de bronchoconstriction : aérosol de polymyxine B.

Mais les asthmes médicamenteux dus aux antibiotiques sont principalement des asthmes par hypersensibilité médicamenteuse.

Ce type d'accident survient généralement dans le cadre de réactions immunitaires de type I mais il peut aussi s'agir quelques fois de réactions de type III. Les médicaments anti-infectieux en sont une cause importante dominés par les pénicillines dont 14 % des accidents sont des crises d'asthme et par les sulfamides.

Dans la statistique de Miller qui porte sur 740 patients ayant une allergie respiratoire, 132 intolérances médicamenteuses sont rapportées dont 59 % en rapport avec la pénicilline et 14 % avec les sulfamides.

Le risque est moindre avec les céphalosporines mais une allergie croisée due au noyau commun Bêta-lactamine est possible.

Des asthmes ont de même été rattachés à des traitements par : érythromycine, spiramycine, cyclines, néomycine, streptomycine, griseofulvine, isoniazide, ethionamide.

Mais l'asthme est surtout une manifestation respiratoire importante lors de l'allergie aux Bêta-lactamines.

Le bronchospasme participe souvent au syndrome du choc anaphylactique humain.

En dehors de ce cas, il peut s'associer à de l'urticaire, ou à un œdème angioneurotique.

La crise d'asthme paraît relativement quand même peu fréquente à moins que le médicament ne soit administré sous forme d'aérosol.

C'est une affection caractérisée par des excès de dyspnée expiratoire et de suffocation.

CHAPITRE VI

LES ACCIDENTS CARDIAQUES

## CHAPITRE VI

### LES ACCIDENTS CARDIAQUES

Les accidents observés au niveau cardiaque après l'administration d'antibiotiques sont très rares et ne concernent que la voie intraveineuse. Ils sont imputables principalement à deux familles d'antibiotiques, d'une part aux lincosanides avec la lincomycine et la clindamycine ; d'autre part à un antibiotique de la famille des macrolides : l'érythromycine.

Les incidents observés dans les deux cas sont des troubles du rythme ventriculaire.

On peut aussi noter que le chloramphénicol, antibiotique phénicolé, peut lui aussi avoir une cardiotoxicité qui entre dans le cadre d'un syndrome bien connu : "le syndrome gris toxique".

### A-LES ACCIDENTS CARDIAQUES DUES AUX LINCOSANIDES

(17)

La lincomycine et la clindamycine sont deux antibiotiques originaux par leur structure chimique mais que leur spectre antibactérien et leur mode d'action apparentent aux macrolides et aux synergistines.

Ces deux antibiotiques sont utilisés en général pour le traitement d'infections à cocci à gram positifs, staphylocoques, streptocoques (à l'exception du groupe D), pneumocoques, à bacille à gram positif : corynebactéries, bordetella et parmi les anaérobies, les clostridies et certaines souches de Bacteroïdes, les mycoplasmes et les chlamydiaes.

Le spectre de la clindamycine inclut en plus : les gonocoques, Haemophilus influenzae, Bacteroïdes fragilis. La clindamycine qui est un dérivé semi-synthétique est plus fréquemment prescrit que la lincomycine à cause de son activité anti-bactérienne plus large et de sa toxicité générale inférieure.

Les accidents les plus graves observés avec cette famille d'antibiotiques sont digestifs à type de diarrhées et colites aiguës et seront étudiées dans le chapitre VIII.

D'autres types d'effets indésirables ont été observés plus rarement avec les lincomycines ; ce sont : des accidents allergiques : éruption cutanée, urticaire, fièvre ; des accidents hématologiques : leucopénies, neutropénie, hyperéosinophilie et des accidents cardiaques.

En effet, environ cinq cas d'arrêts cardiaques ont été observés chez des adultes après l'administration de clindamycine, certains irréversibles. Dans toutes les observations on peut noter que la dose de clindamycine administrée était élevée et que la voie choisie était une injection intra veineuse directe.

Des études chez l'animal ont montré qu'une administration rapide de clindamycine à très forte dose entraînait immédiatement une hypotension, une arythmie supra ventriculaire, des contractions ventriculaires anormales suivies de fibrillation ventriculaire puis d'un arrêt cardiaque (57).

Tous les cas d'accidents observés montrent que les effets cardiaques ne correspondent pas à une hypersensibilité à l'antibiotique ou à un de ces métabolites car les patients tolèrent bien des administrations intraveineuse très lentes. Les arrêts cardiaque observés sont dus dans tous les cas à une administration trop rapide.

La voie veineuse doit donc être obligatoirement utilisée sous forme de perfusions lentes, les lincosanides étant diluées dans un soluté glucosé ou de chlorure de sodium isotonique de telle façon que la dose administrée ne dépasse pas 25 mg/kg/heure. Depuis plus de 15 ans ces recommandations étant suivies aucun nouveau cas d'arrêt cardiaque irréversible dû à une administration de lincosanides n'a été publié.

## B-LA TOXICITE CARDIAQUE DE L'ERYTHROMYCINE

### **B-I-GENERALITES**

L'érythromycine est le premier antibiotique de la famille des macrolides isolé en 1952 d'une culture de streptomyces erythreus. Son spectre antibactérien représente le spectre type des macrolides et est relativement étroit.

Il comprend les cocci à gram positifs (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques), les cocci gram négatifs (méningocoques, gonocoques), les bacilles à gram positifs (bacille diphtérique, listeria, bacille du charbon...), les bacilles anaérobies strictes (clostridium, actamycos, mycoplasmes, rickettsiales chlamydiae). Les bacilles à gram négatifs sont naturellement résistants aux macrolides.

Cependant le spectre de l'érythromycine présente deux caractéristiques ; en effet legionella et campylobacter jejuni sont très sensibles à cet antibiotique.

Avant d'étudier la toxicité cardiaque de l'érythromycine, il faut parler de pharmacocinétique, car c'est sous forme de lactobionate d'érythromycine que la plupart des accidents ont été observés.

Seule l'érythromycine base a une activité antibactérienne. Mais cet antibiotique est difficile à administrer sous cette forme du fait de son insolubilité en milieu aqueux et de sa dégradation en milieu acide car sa formule chimique comporte un sucre aminé, la désosamine, qui lui confère son caractère basique. Pour pallier ces inconvénients, deux types de préparations ont été mis au point :

- des esters avec le groupe hydroxy de la désosamine : propionate, éthylsuccinate. L'estolate d'érythromycine qui était également un ester a lui été supprimé du fait de sa toxicité hépatique ;
- des sels acides avec l'atome d'azote de la désosamine : stéarate, lactobionate.

Dans l'organisme l'hydrolyse des esters ou des sels acides libère l'érythromycine base.

Cependant l'absorption de ces préparations est très irrégulière, pouvant être faible ou nulle chez certains sujets. La prise d'aliments joue également un rôle important. Le lactobionate d'érythromycine uniquement à la disposition des hôpitaux s'administre par voie intra-veineuse et est la forme responsable d'une cardiotoxicité.

## B-II- OBSERVATIONS

### 1-CHEZ L'ADULTE

Plusieurs observations de troubles du rythme ventriculaire ont été rapportés dans la littérature après administration chez des adultes, de lactobionate d'érythromycine en bolus ou en perfusion (82, 102, 110, 134).

Le rôle de l'érythromycine à l'origine des troubles du rythme repose dans la plupart de ces observations sur l'absence d'étiologies habituelles, notamment métaboliques comme l'hypokaliémie ou toxiques et sur la chronologie des faits électrocardiographiques.

En effet, il se produit un allongement très important de l'espace QT suivi d'extra systoles ventriculaires, puis d'accès de torsades de pointes survenant au décours de la perfusion d'érythromycine et cédant en général en quelques heures à son arrêt. Les torsades de pointe constituent un trouble du rythme cardiaque grave, entraînant un arrêt circulatoire éventuellement responsable de syncopes et même de mort subite en cas de dégénérescence en fibrillation ventriculaire ; ce qui reste exceptionnel lors de torsades de pointe induites par le lactobionate d'érythromycine.

Sur le plan électrophysiologique, ce trouble du rythme particulier répond à un mécanisme de micro-retentrée secondaire à une désynchronisation diffuse et majeure de la repolarisation ventriculaire ; c'est pourquoi il s'associe constamment à un allongement très important de l'intervalle QT sur le tracé électrocardiographique (151), qui est le témoin de cette désynchronisation de la repolarisation ventriculaire et qui constitue l'argument diagnostique essentiel.

Il faut noter que dans la plupart des cas rapportés les patients ne recevaient aucun traitement ambulatoire chronique et ne présentaient aucun contexte pathologique susceptible d'être à l'origine d'une déplétion potassique ; les torsades de pointe ont donc pu être directement imputable à l'injection en bolus ou en perfusion de lactobionate d'érythromycine.

Le profil évolutif reliant la prise de l'antibiotique aux troubles de l'électrocardiogramme semble superposable à la pharmacocinétique du produit.

Les anomalies apparaissent en effet toujours après une administration par bolus intraveineux d'érythromycine ; elles sont retardées d'environ 15 minutes après perfusion lente et sont nettement en retard lorsque l'administration du produit est effectuée per os.

Une étude électrophysiologique (175) que nous développerons à la fin de ce chapitre, avec enregistrement des potentiels de faisceau de His avant et après administration intraveineuse de lactobionate d'érythromycine a permis de démontrer que cette molécule a un effet pro-arythmogène qui détermine un allongement de l'espace QT et des périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires de façon identique à ce qui est constaté avec les anti-arythmiques du groupe I de Vaughan - Williams. De plus, les anomalies électrophysiologiques sont plus marquées après administration en bolus qu'en perfusion lente.

L'analyse de toutes les observations publiées plaide en faveur d'un mécanisme multifactoriel car trois cas sont associés à une ventilation artificielle pouvant démasquer une kaliopénie sous-jacente, et certains de ces cas sont associés à une cardiopathie sévère préalablement traitée par des médicaments potentiellement générateurs de troubles du rythme ou de la conduction.

Dans le cas rapporté par Freedman et coll (82), lors d'un traitement per os, un syndrome de QT long chronique peut aussi en partie expliquer la survenue d'une telle complication, malgré un taux sérique d'érythromycine moindre que celui obtenu après administration intraveineuse.

Donc même s'il semble établi que l'érythromycine peut induire la survenue de torsades de pointes, toujours précédées d'un allongement de l'espace QT et d'une ou plusieurs extrasystoles ventriculaires initiatrices à couplage long, il faut garder à l'esprit que ce ne sont que des accidents rares, dans des contextes souvent de réanimation, avec des observations qui associent en général plusieurs facteurs favorisants : cardiopathie sous-jacente, ventilation mécanique, traitement hypokaliémant ou syndrome de QT long chronique, qui doivent être recherchés et qui justifient une surveillance accrue pour détecter précocement l'allongement de QT qui impose l'arrêt du traitement.

Des apports supplémentaires de potassium et de magnésium semblent prévenir efficacement de tels accidents. Enfin, ces observations montrent que le lactobionate d'érythromycine ne doit jamais être injecté en bolus par voie intraveineuse mais doit toujours être perfusé en 30 à 60 minutes.

## 2-CHEZ L'ENFANT

De nombreuses observations concernant la cardiotoxicité du lactobionate d'érythromycine ont été rapportées chez l'adulte par contre, chez l'enfant, un seul cas a été publié où l'injection d'érythromycine semble être à l'origine du décès d'un nouveau né de 9 jours (29).

### Observation :

Enfant né à terme  
Poids 3450 g.

A J4 Polypnée modérée à 55/min avec écoulement nasal, les bruit du cœur sont réguliers.

Il n'y a pas d'hépatomégalie.

A la radiographie thoracique, il existe une distension pulmonaire modérée et un discret épaississement péribronchique.

La silhouette cardiaque est normale.

Le pH est à 7,33 ; la pCO<sub>2</sub> à 46 mmHg,

La calcémie à 2,25 mmol/l, la kaliémie à 4,50 mmol/l.

Le traitement comporte initialement une kinésithérapie respiratoire, une humidification par aérosol d'air, une antibiothérapie par ampicilline (75 mg/Kg/12h) et ceftazidime (50 mg/Kg/12 h).

A J5 Dans l'hypothèse d'une infection à Chlamydia, du lactobionate d'érythromycine par voie intraveineuse (120 mg/Kg/12 h) est associé.



Le diagnostic d'infection néonatale à Chlamydia sera par la suite infirmé par la négativité des sérologies chez la mère et chez l'enfant ainsi que par la négativité du prélèvement pharyngé chez l'enfant.

A J9 Alors que l'enfant était redevenu eupnéique, il présente dans les deux minutes suivants la sixième injection d'érythromycine une grande pâleur, un vomissement, une bradycardie à 30/min puis un arrêt respiratoire.

Malgré une réanimation immédiate associant désobstruction, intubation, ventilation manuelle, massage cardiaque externe isoprénaline intratrachéale (0,25 ml) bicarbonate de sodium (10 mEq en intraveineuse), l'inefficacité cardiocirculatoire se prolonge.

A la quinzième minute l'équipe dispose d'un moniteur cardiaque avec écran qui montre qu'il existe des troubles majeurs du rythme cardiaque à type de torsades de pointes. A la trentième minute, l'enfant est placé sous ventilation contrôlée mécanique. Les pouls commencent à être perçus, irréguliers vers 90/min mais le temps de recoloration est à 6,5 et la pression artérielle au brassard reste imprenable.

Le pH est à 7,44 avec une  $PCO_2$  à 39 mmHg, la calcémie est à 2,28 mmol/l, la kaliémie : 6 mmol/l. La radiographie thoracique est considérée comme normale, l'index cardiothoracique est à 0,48.

Sur l'électrocardiogramme (ECG) il existe :

un rythme ventriculaire à 85 battements par minute.

un bloc auriculoventriculaire du second degré,

un allongement net de l'espace QT à 460 ms.

D'autres tracés montrent un aspect de bloc de branche intermittent, des accès de torsades de pointes, des troubles du rythme ventriculaire polymorphe. Le tracé encéphalographique est plat. La condition hémodynamique reste médiocre malgré une amélioration transitoire après administration intraveineuse de 150 mg de gluconate de calcium. Le décès survient dans les heures suivantes.

L'observation décrit une inefficacité cardiocirculatoire faisant immédiatement suite à une injection d'érythromycine. Cette inefficacité cardiocirculatoire est la conséquence d'un allongement de l'espace QT compliqué d'accès de torsades de pointes.

Un syndrome de QT long chez un nouveau né peut être acquis ou congénital. Acquis il est le plus souvent secondaire à des désordres métaboliques graves (hypocalcémie, hypokaliémie) ; il peut aussi apparaître lors d'atteintes sévères du système nerveux central et il est certain qu'au moment de l'électrocardiogramme, le nouveau né présentait une souffrance cérébrale majeure.

Le syndrome de QT long congénital regroupe le syndrome de Jerwell Lange et Nielsen, autosomique récessif, caractérisé par l'association à un surdité de perception, et le syndrome de Romano Ward autosomique dominant à pénétrance variable.

Mais l'interrogatoire n'a retrouvé aucune notion de surdité, de syncope ou de malaise dans la famille. L'électrocardiogramme des parents est normal. Mais en l'absence d'électrocardiogramme préalable chez le nouveau né on ne peut pas éliminer tout à fait totalement un syndrome de QT long congénital.

Quoi qu'il en soit, la coïncidence entre l'injection de lactobionate d'érythromycine et la survenue des troubles du rythme est très évocatrice du rôle de ce médicament.

Comme dans les observations de la littérature chez l'adulte l'administration intra veineuse de lactobionate d'érythromycine a provoqué un allongement de l'espace QT avec extrasystoles ventriculaires polymorphes et torsades de pointes. Ces anomalies survenant dans les deux minutes suivant une injection intraveineuse directe ou à la 45ème minute d'une perfusion lente sur une heure d'érythromycine. Chez ce nouveau né l'absence de manifestations cliniques lors des cinq premières injections peut s'expliquer par la nécessité d'une accumulation et d'une imprégnation préalables.

Aucune étude pharmacologique n'a été effectuée chez le nouveau né et aucun autre cas pédiatrique n'a été rapporté.

L'utilisation de l'érythromycine chez le nouveau né doit imposer un certain nombre de précautions :

- la voie intraveineuse ne doit être envisagée qu'en cas de contre indication de la voie digestive,
- la voie intraveineuse directe est formellement interdite,
- la perfusion lente du produit doit se faire sur une période d'au moins 60 minutes,
- la surveillance de l'électrocardiogramme doit être systématique quelque soient les modalités d'administration,
- enfin, la présence d'un allongement de l'espace QT doit limiter grandement les indications de l'érythromycine.

### 3-ETUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES EFFETS DE L'ERYTHROMYCINE INJECTEE PAR VOIE INTRA VEINEUSE (175, 211)

Une telle étude a été réalisée chez 22 patients adultes, afin de mettre en évidence le mécanisme proarythmogène de cette molécule.

Ponsonnaille et son équipe ont pris comme point de départ la constatation que la mécanisme habituel d'induction des torsades de pointes par les molécules antiarythmiques est un allongement de l'espace QT souvent associé à une hypokaliémie ou à une bradycardie. Ils ont alors recherché par une étude des effets électrophysiologique sur le tissu myocardique, si l'érythromycine injectée par voie veineuse pouvait avoir des effets indésirables sur les paramètres de conduction intracardiaque et les périodes réfractaires.

L'étude a été réalisée chez 22 patients adultes hospitalisés pour le diagnostic étiologique de malaise ou syncope et soumis à un examen électrophysiologique systématique, pour la mise en évidence d'une éventuelle maladie du sinus ou d'un trouble de conduction auriculoventriculaire paroxystique.

**a- La population :**

Elle est constituée de 16 hommes et de 6 femmes qui ont un âge moyen de 61,3 ans (de 20 à 80 ans). L'électrocardiogramme basal est normal dans 11 cas, pathologique 11 fois.

Le motif d'hospitalisation est une syncope dans 17 cas et un malaise atypique dans 5 cas.

Selon le mode d'injection de l'érythromycine Ponsonnaille a divisé la population en deux sous groupes :

Groupe I (n = 11) : injection en bolus intraveineux rapide (1 mn).

Groupe II (n = 11) : injection en perfusion lente (20 mn).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux populations étudiées. A l'état basal, l'étude électrophysiologique donne les conclusions suivantes :

- examen normal : 9
- maladie du sinus : 2
- bloc auriculoventriculaire : 5
- hyperréflexivité vagale : 2
- tachycardie paroxystique : 4.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux sous groupes quand à la période sinusale, la durée du temps de conduction sous-hisien (HV), l'espace QRS, l'espace QT. Aucun patient n'a reçu avant l'étude de médicament présentant des effets antiarythmiques.

**b- Etude électrophysiologique :**

Les analyses électrocardiographiques sont réalisées par Ponsonnaille et son équipe à l'aide d'un appareil multipistes Elma Schonander à inscription par jet d'encre. Les mesures sont pratiquées sur un papier à vitesse de déroulement de 100 mm/s. Les enregistrements endocavitaires sont réalisés à l'aide de 3 électrodes USCI introduites par voie fémorale:

- une électrode bipolaire pour le ventricule droit,
- une électrode bipolaire pour le faisceau de His,
- une électrode quadripolaire pour l'oreillette droite.

La stimulation est réalisée à l'aide d'un appareil Savita, à une intensité triple du seuil et pour une largeur d'impulsion de 1 ms.

Les paramètres étudiés sont :

- Période sinusale (P),
- Temps de conduction sino auriculaire (SA),
- Temps de conduction nodal (AH),
- Temps de conduction sous-hisien (HV),
- Temps de conduction auriculo ventriculaire (QRS)
- QT corrigé selon la formule de bazett ( $QTC = QT/RR$ ),
- Temps de récupération du sinus corrigé (TRSC),
- Point de Wenckebach antérograde (PLWA),
- Point de Wenckebach rétrograde (PLWR).

L'étude des périodes réfractaires est conduite selon la méthode des extrasystole sur un rythme imposé : le cycle imposé pour la mesure des périodes réfractaires est égal à 90 % de la longueur du cycle sinusal basal :

-  $S_1, A_1, H_1, V_1$  correspondent au dernier stimulus prématuré et aux réponses qui le suivent.

-  $S_2, A_2, H_2, V_2$  correspondent au stimulus prématuré et aux réponses qui le suivent.

- La période réfractaire effective auriculaire droite (PREA) correspond au plus long intervalle  $S_1-S_2$  pour lequel  $S_2$  n'est pas suivi de  $A_2$ .

- La période réfractaire fonctionnelle de l'oreillette (PRFA) est le plus court intervalle  $A_1-A_2$  enregistré.

- La période réfractaire effective du nœud AV (PREAV) est le plus long intervalle  $A_1-A_2$  pour lequel  $A_2$  n'est pas suivi de  $H_2$ .

- La période réfractaire fonctionnelle du nœud auriculo-ventriculaire (PRFAV) est le plus court intervalle  $H_1-H_2$  enregistré.

- La période réfractaire His-Purkinje (PRFHP) est le plus long espace  $H_1-H_2$  pour lequel  $H_2$  est suivi d'un allongement de  $H_2-V_2$  ou d'un élargissement de QRS.

- La période réfractaire effective du ventricule droit (PREVD) correspond au plus long intervalle  $S_1-S_2$  pour lequel  $S_2$  n'est pas suivi de  $V_2$ .

- La mesure du temps de conduction sino auriculaire (SA) est selon la méthode de Strauss :

$$SA = \frac{A_2 A_3 - A_1 A_1}{2}$$

### c- Les résultats :

--> Le lactobionate d'érythromycine est injecté par voie intra veineuse à la posologie de 10 mg/Kg de poids (posologie moyenne de 708 mg) :

- dans le Groupe I, le produit dilué dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée est injectée rapidement (en moins d'une minute) afin d'obtenir un pic sérique élevé,

- dans le Groupe II, l'injection est réalisée en perfusion continue dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée en 20 minutes à la seringue électrique.

--> Une étude des paramètres électrophysiologiques est alors pratiquée dès la fin de l'injection et à la cinquième, quinzième et vingtcinquième minute suivante.

--> L'analyse des résultats en fin d'injection est d'interprétation difficile car concomitante d'une bouffée vasomotrice fréquente et, en particulier à ce stade, l'accélération de la fréquence sinusale ne peut être retenue comme significative de l'effet propre de l'érythromycine.

--> Ponsonnaille a donc choisi d'analyser les résultats à la cinquième minute où l'effet est maximal.

==> Action à l'étage sinusale :

L'érythromycine raccourcit significativement la période sinusale P de 856,3 à 771,8 ms dans le Groupe I et de 923,6 à 832,7 ms dans le Groupe II où la tolérance clinique et hémodynamique à l'injection est toujours parfaite. Ce résultat peut évoquer d'après Ponsonnaille un effet vagolytique de l'érythromycine.

Le temps de conduction sino-auriculaire (SA) n'est pas modifié. Le temps de récupération du sinus corrigé (TRSC) n'est pas modifié par l'injection rapide ou lente d'érythromycine.

==> Action à l'étage nodal :

L'espace AH (conduction nodale) n'est pas modifié de manière sensible par l'érythromycine (léger raccourcissement non significatif). Il n'existe pas de variation du point de Luciani - Wenckebach antérograde ou rétrograde. Cette absence d'effet à l'étage nodal va à l'encontre d'un effet vagolytique qui avait fait envisager à Ponsonnaille le raccourcissement de la période sinusale.

==> Action à l'étage sous-hisien :

L'espace HV est allongé dans le Groupe I de 46,8 à 52,2 ms mais à l'inverse il n'est pas modifié dans le Groupe II. La durée du QRS est allongée significativement dans le groupe I de 99,5 à 102,7 ms. Il n'est pas modifié dans le groupe II.

Dans le Groupe I l'espace QT est allongé de 368,1 à 388,1 ms et QTC de 398,9 à 441,1 ms alors que dans le Groupe II l'allongement de QT est plus modéré de 365,4 à 374,9 ms mais l'allongement de QTC est aussi significatif de 383,3 à 416,0 ms. Cet allongement de QT et de QTC par l'érythromycine s'accompagne, dans les deux cas, de l'apparition de salves d'extrasystoles ventriculaires. L'onde T ne paraît pas modifiée morphologiquement.

==> Les périodes réfractaires :

La période réfractaire effective de l'oreillette droite s'allonge de 250,9 à 290,0 ms dans le Groupe I et la période réfractaire fonctionnelle de l'oreillette s'allonge aussi significativement dans le Groupe I de 280 à 317,2 ms alors que ces périodes ne sont pas modifiées ou non significativement dans le Groupe II.

A l'étage nodal, les périodes réfractaires effectives et fonctionnelles du nœud auriculo-ventriculaire ne sont pas modifiées dans les deux sous groupes.

La période réfractaire effective du ventricule droit est allongée de 267,2 à 287,2 ms dans le Groupe I mais n'est pas modifiée significativement dans le Groupe II.

==> L'étude de constantes telles que la kaliémie ou le pH sanguin après injection intraveineuse rapide de l'érythromycine n'a pas montré de modifications sensibles : la kaliémie a varié entre 3,76 et 3,73 mEq/l et le pH entre 7,41 et 7,36.

==> Enfin, en ce qui concerne la tolérance, elle a été excellente dans le Groupe II mais une sensation de chaleur généralisée, brève et transitoire, avec malaise a été ressentie dans le Groupe I.

--> Les résultats de l'étude menée par Ponsonnaille et son équipe montrent que le lactobionate d'érythromycine injecté par voie veineuse rapide détermine des modifications significatives des paramètres électrophysiologiques du tissu cardiaque chez l'homme.

Les effets les plus caractéristiques concernent la période sinusale qui est raccourcie, la conduction à l'étage sous-hisien, et les espaces QT et QTC qui sont allongés, ainsi que les périodes réfractaires de l'oreillette droite et du ventricule droit. Ces modifications ont permis à Ponsonnaille d'effectuer un rapprochement avec les effets constatés lors de l'injection de molécules antiarythmiques du groupe IA de la classification de Vaughan - Williams telles que la quinidine, la procainamide, la disopyramide.

Il a envisagé de réaliser une étude complémentaire sur les potentiels d'action monocellulaires pour expliquer cette parenté dans les effets électrophysiologiques et mettre en évidence une action du lactobionate d'érythromycine sur les canaux sodiques rapides.

L'injection intraveineuse lente en perfusion continue de cette molécule détermine elle aussi, un allongement de QT et de QTC, mais par contre les effets sur la conduction sous-hisienne (espace Hv et QRS) ne sont pas significatifs.

La différence entre les deux modes d'injection serait liée d'après Ponsonnaille au taux sérique du produit. L'injection intraveineuse de 500 mg d'érythromycine rapide chez l'homme détermine à la troisième minute un taux sérique moyen de 45,8 µg/ml (56). A l'inverse, après perfusion lente de 500 mg d'érythromycine, le taux sérique moyen ne dépasse pas 10 µg/ml à la fin de la perfusion (71).

Il estime donc que le taux sérique obtenu à la fin d'une injection intraveineuse rapide d'érythromycine est de cinq fois supérieur à celui obtenu après perfusion lente du produit.

L'étude de la kaliémie et du pH sanguin après injection intraveineuse ne varie pas de manière sensible dans cette étude. Ponsonnaille a donc éliminé une baisse sensible de la kaliémie ou une alcalose pour expliquer les phénomènes électrophysiologiques.

Il a donc conclu que le lactobionate d'érythromycine injecté par voie veineuse rapide a pu déterminer la survenue de torsades de pointes car l'analyse des effets électrophysiologiques de cette molécule sur les tissus myocardiques montre qu'à posologie élevée elle allonge les espaces QT et QTC de l'électrocardiogramme et les périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires droites pour des taux sériques anormalement élevés. A l'inverse, en perfusion continue lente ou par voie orale le lactobionate d'érythromycine ne présente pas d'effet proarythmogène significatif.

#### En conclusion :

On peut dire que la survenue de torsades de pointes avec le lactobionate d'érythromycine reste relativement exceptionnelle.

Le mode de prescription recommandé en perfusion continue ou lente permet de mettre à l'abri du risque arythmogène.

Il semble, à l'opposé, raisonnable d'éviter l'utilisation de cette molécule en injection rapide.

Enfin, parallèlement, la perfusion d'une posologie élevée doit être prudente en cas d'hypokaliémie ou d'utilisation concomitante de molécules proarythmogènes reconnues.

**C-LA TOXICITE CARDIAQUE DU CHLORAMPHENICOL (33, 44, 64, 180, 200)**

Des dysfonctionnements cardiaques avec collapsus cardio vasculaire ont été rapportés dans de nombreuses publications comme imputables au chloramphénicol, antibiotique phénicolé dont la toxicité hématologique a été abordée dans le chapitre II.

Ces symptômes cardiaques correspondent à une autre forme de la toxicité du chloramphénicol et font partie intégrante d'un syndrome toxique appelé "le syndrome gris du prématuré et du nourrisson" dont les premiers cas ont été décrit en 1959 chez des enfants prématurés.

Mais de nombreux autres cas ont été rapportés par la suite surtout chez des nourrissons mais aussi chez des adultes après administration de posologies excessivement élevées ou qui souffrent d'un dysfonctionnement de la fonction hépatique. Il s'agit d'un accident grave du chloramphénicol exceptionnel aujourd'hui car les conditions de survenue sont bien connues et car le chloramphénicol n'est plus utilisé chez les nourrissons.

"Le syndrome gris" a été observé chez des nouveaux nés et particulièrement chez des prématurés après l'administration de fortes doses de chloramphénicol : supérieures à 100 mg/kg/24 h par voie parentérale.

Les premiers signes cliniques apparaissent 3 à 4 jours après le début du traitement par cet antibiotique. Ce syndrome toxique se manifeste par des vomissements et un refus de la succion, une hypothermie, une distension abdominale et l'émission de selles vertes diarrhéiques. Il se manifeste une détresse respiratoire avec des périodes de cyanose. L'aggravation est rapide avec apparition d'hypotonie, une coloration gris cendrée des téguments, une chute importante de la température et une hypotension. Le pronostic est le plus souvent défavorable et le décès par collapsus cardiovasculaire est fréquent. Ce syndrome correspond à une acidose métabolique réfractaire associée à une hypotension, un coma et une élévation des transaminases sériques.

Lors du dosage sanguin de l'antibiotique on note des taux de plus en plus élevés au fur et à mesure de la répétition des doses.

L'explication de ce fait est que le nouveau né et le prématuré ont une immaturité enzymatique, ce qui entraîne un déficit des moyens de détoxification en particulier par glycuronoconjugaison dû à l'immaturité de la glycuronyl transférase hépatique. Il en résulte donc une accumulation excessive du chloramphénicol libre.

On peut donc rapprocher de ce syndrome des manifestations toxiques similaires observées chez le grand enfant, l'adulte ou le vieillard, soit à la suite d'un surdosage, soit par suite d'une déficience des moyens de détoxification : déficit congénital en glycuronyl transférase ou insuffisance hépatique.

A partir d'une concentration sérique d'environ 75  $\mu\text{g/ml}$ , le chloramphénicol entraîne une déficience au niveau des phénomènes respiratoires des mitochondries dues à l'inhibition de la synthèse du cytochrome oxydase et de la production d'ATP.

Le chloramphénicol interfère au niveau du transport des électrons au niveau des mitochondries, exposant les tissus musculaires notamment, comme le cœur à une hypoxie et à une acidose.

Il y a inhibition de la synthèse des protéines actives dans les métabolismes aérobies car la concentration de la plupart des enzymes mitochondriaux est diminuée ; ce qui entraîne une déficience des phosphorylations oxydatives et petit à petit un épuisement des sources d'énergie intracellulaire. Les métabolismes anaérobies sont donc favorisés. Il y a accumulation d'acide lactique, d'acides aminés dans le plasma et d'ammoniaque avec une auto-intoxication due à l'hyperaminoacidurie. Il faut quant même noter que la dépression au niveau cardiaque due à de fortes concentrations en chloramphénicol peut être réversible ceci se produisant si la concentration sérique du chloramphénicol peut être diminuée rapidement.

Le syndrome gris du nouveau né peut être traité en réalisant des exsanguino-transfusions ou en utilisant des méthodes de transfusion passant sur colonnes de charbon actif afin de diminuer le plus rapidement possible la concentration en chloramphénicol dans le sérum. Ceci après arrêt immédiat de l'administration du chloramphénicol et traitement symptomatique du collapsus, de l'hyperthermie et de tous les symptômes présentant un danger immédiat.

Actuellement le chloramphénicol n'est plus employé chez le prématuré, le nourrisson et pendant la grossesse car on avait également pu observer des cas de syndrome gris chez des nouveaux nés dont les mères avaient été traitées par cet antibiotique durant le dernier trimestre de la grossesse.

Son emploi, a cause de ses toxicités reste réservé au traitement d'infections graves telles que les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes avec une surveillance hématologique qui s'impose (NFS - évaluation des réticulocytes) et une surveillance rapprochée de la concentration sanguine avec une administration progressive jusqu'à la dose maximale qui ne devra pas dépasser deux grammes chez l'adulte et une durée de traitement qui sera limitée à moins de trois semaines.



CHAPITRE VII

LES ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES

## CHAPITRE VII

### LES ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES

#### A-LA TOXICITE DES QUINOLONES (21, 51, 54, 164, 170, 183)

Les accidents rhumatologiques sont représentés essentiellement par la toxicité des quinolones.

#### A-I-GENERALITES

Cette nouvelle famille d'antibiotiques connaît un extraordinaire développement chez l'adulte notamment les nouvelles quinolones mais l'usage en pédiatrie doit faire l'objet d'une surveillance attentive dans des indications restreintes et très ciblées.

Les nouvelles quinolones sont représentées par les analogues structuraux de l'acide nalidixique, les fluoroquinolones qui sont soit déjà commercialisées (pefloxacine, ofloxacine, ciprofloxacine...) soit en cours de développement chez l'adulte.

Ces molécules par rapport à la molécule mère apportent un spectre plus large comparable aux céphalosporines de troisième génération les plus performantes, des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus basses, une pharmacocinétique intéressante avec une bonne absorption digestive, une faible fixation aux protéines, une demi-vie longue, et surtout une excellente diffusion tissulaire et cellulaire.

Malheureusement, cette classe thérapeutique est contre-indiquée chez l'enfant depuis la découverte de la toxicité de ces molécules chez les sujets immatures en expérimentation animale ; en effet comme nous allons le décrire ultérieurement l'administration à des animaux immatures s'accompagne de lésion du cartilage des grosses articulations porteuses à type de décollement, géodes, avec histologiquement une dégénérescence des chondrocytes ; à l'arrêt du traitement un processus de réparation survient et dure 10 à 12 semaines.

Cette toxicité a été retrouvée chez l'enfant aussi bien dans la mucoviscidose que dans d'autres affections mais les manifestations articulaires sont le plus souvent régressives à l'arrêt du traitement.

Avant de décrire cette atteintes articulaires on peut rappeler que les effets indésirables des quinolones ne se résument pas aux atteintes articulaires.

Les autres effets indésirables chez l'enfant concernant l'acide nalidixique sont des hypertensions intracrâniennes régressives à l'arrêt du traitement et des

acidoses métaboliques chez le nouveau né et le nourrisson. D'autres effets indésirables sont décrits chez l'adulte mais doivent être connus si l'on désire utiliser ces antibiotiques chez l'enfant :

- Il s'agit de la toxicité neurologique avec insomnie ou somnolence, euphorie ou anxiété et quelques fois un syndrome confusionnel ou des convulsions. Le mécanisme invoqué de cette toxicité serait une interaction de cette famille d'antibiotiques avec les gamma récepteurs.

- La toxicité digestive qui représente un des effets indésirables les plus fréquents des quinolones à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales.

- Des réactions cutanées et notamment la photosensibilisation qui est très fréquente et qui entraîne la nécessité impérative d'avertir les patients.

- Des anomalies biologiques à trois niveaux :

- . hématologiques avec leucopénie, eosinophilie, anémie, thrombocytose.

- . hépatiques avec augmentation des transaminases.

- . Rénales avec augmentation de la créatininémie, de l'uricémie, de la cristallurie.

- Des effets indésirables bactériologiques car le principal inconvénient bactériologique des quinolones est la possibilité de résistances par mutation chromosomique intéressant le plus souvent la cible de ces molécules : ADN gyrase. La résistance est d'autant plus à craindre qu'il s'agit de *Pseudomonas aeruginosa* ou de staphylocoques, que l'inoculum bactérien est élevé, qu'il existe un corps étranger, que l'index inhibiteur est faible.

Enfin, on peut noter des interactions médicamenteuses : les quinolones diminuent la clairance de la théophylline et de la caféine donc il est nécessaire d'adapter la posologie de ces produits pour éviter les surdosages.

Des convulsions ont été signalées lors de l'association avec le fénbufen (AINS) et l'énoxacine.

Enfin, les pansements gastriques diminuent l'absorption des quinolones.

Devant l'ensemble des effets indésirables décrits notamment la toxicité pour les cartilages articulaires des sujets immatures se pose la question de l'utilisation des quinolones chez l'enfant et de leurs indications.

Mais ces molécules bactéricides ont un spectre extrêmement large comprenant notamment *Pseudomonas aeruginosa*, les staphylocoques et de nouvelles molécules encore plus prometteuses sont en cours d'étude ou de mise sur le marché.

D'autre part, les caractéristiques pharmacocinétiques de ces molécules sont très favorables : administration per os, demi vie longue, faible fixation aux protéines et surtout excellente diffusion tissulaire au niveau des os du liquide céphalo rachidien, de la lumière bronchique, des valves cardiaques et cellulaires. Il y a donc différentes circonstances où des quinolones ont été prescrites chez l'enfant :

- Dans la mucoviscidose (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meti-R).

- Infections osseuses (*Staphylococcus aureus* meti-R, *Pseudomonas aeruginosa*, enterobactéries).

- Infections au niveau du liquide céphalo rachidien (Enterobactéries, Staphylocoques meti-R).

- Endocardites (*Staphylococcus aureus* meti-R tolérant).
- Septicémies par translocation a entérobactéries résistant cliniquement à l'imipenem.
- Infections ou suites de traitement d'enfant en aplasie thérapeutique.

Mais un obstacle de taille à l'utilisation de ces molécules chez l'enfant demeure, il s'agit de l'absence de données pharmacologiques chez l'enfant : en effet, les seules données concernant l'ofloxacine et la ciprofloxacine sont chez les grands enfants ou adolescents atteints de mucoviscidose, or dans cette affection la pharmacocinétique du médicament ne peut être extrapolée sans risque au reste de la population pédiatrique.

Les quinolones peuvent donc être utilisées chez l'enfant à chaque fois que le bénéfice attendu devient supérieur au risque théorique d'atteinte articulaire.

Elles doivent être réservées aux infections graves :

- . terrain (mucoviscidose, néoplasie),
- . bactéries responsables (*Pseudomonas aeruginosa*, staphylocoques meti-R, entérobactéries résistantes).
- . sites de l'infection (os du liquide céphalo rachidien, lumière bronchique, valve cardiaque).

Mais il faut toujours garder à l'esprit que la contre indication de principe chez l'enfant doit persister du fait de la toxicité sur les cartilages articulaires des sujets immatures.

## A-II-DESCRIPTION DE LA TOXICITE ARTICULAIRE DES QUINOLONES EN EXPERIMENTATION ANIMAL

L'acide nalidixique a été découvert en 1958 et mis sur le marché en France en 1962. Ce produit a été largement prescrit chez l'enfant sans que sa toxicité articulaire au niveau des cartilages ne soit mise au premier plan. Avant sa commercialisation aucune expérimentation animale n'avait recherché une toxicité cartilagineuse. Mais dans les années 1977-1978 les premières études expérimentales des différentes quinolones alors sur le marché ont décrit cette atteinte qui a ensuite été retrouvée pour les nouvelles quinolones. Seul le cartilage articulaire est touché, il n'y a pas de lésions de cartilages de conjugaison de la trachée ou des bronches sauf chez le rat femelle.

Les animaux adultes quelque que soient les espèces et les conditions expérimentales ne présentent pas de lésions des cartilages articulaire par contre ces lésions apparaissent chez les animaux immatures mais certaines espèces sont peu sensibles (ex : souriceau) d'autres très sensibles (chien beagle).

Cliniquement les articulations les plus touchées sont les articulations porteuses notamment les genoux, les animaux présentent des difficultés à se mouvoir, des manifestations douloureuses à la mobilisation des articulations, éventuellement un gonflement articulaire.

Macroscopiquement la surface articulaire présente des tâches blanchâtres, des bulles ou des érosions à bords déchiquetés, les éléments ayant un diamètre de 1 à 4 mm.

On note dans quelques cas un épanchement articulaire secondaire.

En microscopie optique c'est essentiellement la couche intermédiaire qui est touchée, avec œdème de la substance fondamentale, raréfaction des chondrocytes qui sont devenues volumineux. L'atteinte de la couche superficielle n'est que secondaire. Enfin, la couche profonde germinative n'est qu'exceptionnellement atteinte et de façon punctiforme.

L'atteinte de la synoviale est inconstante et secondaire, elle est le siège d'un œdème avec prolifération cellulaire mais avec peu de cellules inflammatoires.

En microscopie optique certains chondrocytes sont le siège d'une nécrose parcellaire cytoplasmique avec des lésions des organes cellulaires et d'une vacuolisation.

Les lésions semblent réversibles à l'arrêt du traitement et la récupération fonctionnelle serait complète dans la plupart des cas expérimentaux.

### A-III-LA TOXICITE ARTICULAIRE DES QUINOLONES CHEZ L'HOMME (21, 51, 54)

La première description d'atteinte articulaire des quinolones a été faite par Bayley en 1972 qui a décrit une polyarthrite diffuse et fébrile chez une jeune femme de 22 ans qui prenait de l'acide nalidixique (50).

Depuis l'introduction de nouvelles quinolones, quelques cas d'arthralgies et d'arthrites ont été décrits avec : la péfloxacin (53), l'ofloxacin (108), la ciprofloxacine (21). L'ofloxacin apparaîtrait moins toxique pour les cartilages articulaires que la pefloxacin.

La toxicité articulaire consiste le plus souvent en des arthralgies qu'en des arthrites, touchant les grosses articulations des membres inférieurs, genoux surtout, de façon unie ou bilatérale apparaissant après un délai variable de 5 jours à plusieurs semaines après le début du traitement.

L'intensité de l'atteinte est variable, souvent des douleurs modérées, parfois intenses et qui entraînent une impotence fonctionnelle sévère.

Les signes régressent en quelques jours ou quelques semaines après l'arrêt du traitement. Le mécanisme de la toxicité articulaire des quinolones est mal connu. Une réaction immunoallergique est très peu vraisemblable car il y a absence de fièvre, d'éruption, de prurit, de syndrome inflammatoire.

Une toxicité directe des quinolones ou de leurs métabolites est plus probable, favorisée par la concentration élevée de ces molécules dans les os et le cartilage en particulier dans la substance fondamentale, une dose élevée, et une durée de traitement prolongée jouent un rôle favorisant dans la genèse des lésions.

On a pensé aussi que la maladie sous-jacente pouvait favoriser la survenue de l'atteinte articulaire car de nombreuses atteintes articulaires ont été décrites chez les malades atteints de mucoviscidose dont on sait qu'elle peut s'accompagner d'arthralgies et d'arthrites.

Mais en fait l'atteinte articulaire de la mucoviscidose est très différente de celle décrite pour les quinolones.

C'est dans cette maladie de plus que les fluoroquinolones ont été le plus utilisées chez l'enfant.

Enfin, des arthrites et arthralgies dues aux quinolones ont été retrouvées en dehors de cette maladie.

## B-LES AUTRES ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES DUS AUX ANTI-INFECTIEUX

On peut quand même noter que de nombreuses thérapeutiques peuvent provoquer l'apparition d'effets indésirables d'expression articulaire ou osseuse et que parmi ces thérapeutiques on peut retrouver dans quelques cas d'autres classes d'antibiotiques que les quinolones étudiées précédemment mais ceci est extrêmement rare.

### **B-I-LES MALADIES SYSTEMIQUES INDUITES**

#### 1-LE LUPUS INDUIT (147)

Les lupus induits représentent environ 10 % de l'ensemble des maladies lupiques.

La liste des médicaments inducteurs comprend actuellement des antibiotiques, des antiparasitaires, des psychotropes et antidépresseurs, des hypotenseurs, des antiarythmiques, des Bêta-bloquants, des traitements antirhumatismaux de fond, etc...

Le mécanisme de l'induction d'un lupus par thérapeutique demeure inconnu. L'action immunogène des médicaments en cause semble dépendre dans certains cas de groupes chimiques précis dont l'acétylation provoque la disparition du pouvoir inducteur.

L'induction du lupus dépend de l'accumulation dans l'organisme du produit inducteur, qui est fonction de la dose administrée, de la durée du traitement et du phénotype acétyleur lent ou rapide des patients. Mais d'autres facteurs prédisposants liés au terrain génétique interviennent très probablement.

Le tableau clinique du lupus induit est très voisin de celui du lupus spontané et des formes identiques peuvent être observées dans les deux cas.

Cependant, statistiquement des différences notables existent, avec une plus grande rareté, variable selon les médicaments, de certaines manifestations dans le lupus induit : fièvre, signes cutanés, ulcérations bucales, hépatomégalie, splénomégalie, atteintes musculaires et du système nerveux central, atteinte rénale.

Le tableau biologique du lupus induit est également très voisin de celui du lupus spontané mais statistiquement, anémie, leucopénie, thrombopénie, facteurs rhumatoïdes, anticoagulants circulants, hypocomplémentémie, cryoglobulinémie apparaissent plus ou moins rares, selon les médicaments, dans le lupus induit.

Les cellules LE et surtout les anticorps antinucléaires peuvent être considérés comme constants avec pour ces derniers généralement une très forte positivité et une fluorescence de type homogène. La recherche des anticorps anti DNA natif est en règle négative et celle des anticorps antihistones très fréquemment positive (96 % contre 35 % dans le lupus spontané).

L'évolution des lupus induits est caractérisée par la régression des symptômes, à la suite de l'arrêt de la thérapeutique. Les symptômes cliniques disparaissent en quelques jours à quelques mois. Il est nécessaire dans 10 % des cas de mettre en œuvre un traitement par les corticoïdes. Les symptômes biologiques régressent plus lentement en quelques mois ou années.

## 2-LES VASCULARITES PAR COMPLEXES IMMUNS

De nombreux médicaments ont pu être considérés comme responsables de différents types de vascularites médicamenteuses telles que la périartérite noueuse, les angéites d'hypersensibilité, le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch, etc...

La liste de ces médicaments comprend des antibiotiques tels que des sulfamides, la pénicilline mais aussi des hydantoïnes, des antityroïdiens de synthèse, des diurétiques, la quinine, l'aspirine, l'alpha méthyl dopa, etc...

Par ailleurs, ont été rapportés plusieurs observations d'angéites graves à la suite de vaccinations polyvalentes et de désensibilisations chez de grands allergiques.

La présence de complexes immuns circulants et de dépôts d'immunoglobulines et de complément dans les parois vasculaires joue très vraisemblablement un rôle fondamental dans le déterminisme de ces vascularites.

## 3-LA LYMPHADENOPATHIE ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE

Le rôle déclenchant allergique d'un médicament est invoqué dans environ un tiers des cas des lymphadénopathies angio-immunoblastiques.

De très nombreux médicaments peuvent être en cause notamment des antibiotiques, des anti-épileptiques, des anti-inflammatoires, des anti-rhumatismaux.

L'expression clinique en est polyviscérale. Les manifestations articulaires y sont observées dans 15 % des cas à type d'arthralgies ou plus rarement d'arthrites.

La maladie peut se limiter pendant plusieurs mois à une polyarthrite inaugurale, séronégative, d'allure rhumatoïde mais non destructrice. L'évolution en est grave avec une médiane de survie de deux ans en raison des risques infectieux et surtout de survenue d'un lymphome malin.

L'arrêt d'un médicament considéré comme inducteur a pu permettre d'obtenir une rémission complète.

## B-II-LES ALGODYSTROPHIES REFLEXES IATROGENES

Quatres types de traitements peuvent être impliqués dans la survenue d'une algodystrophie reflexe :

les barbituriques,  
l'isoniazide et l'éthionamide,  
l'iode radiocatif.

La physiopathologie de cette complication demeure inconnue mais la sommation des facteurs étiologiques paraît jouer un rôle déterminant : association de deux médicaments inducteurs ou d'un médicament inducteur et d'un facteur pathologique étiologique.

La durée du traitement et la posologie totale ne sont pas en cause, car la date d'apparition de la complication articulaire est variable de quelques jours à quelques années.

Par contre, si la complication peut apparaitre avec des doses faibles, elle semble plus fréquente et favorisée par l'utilisation de doses fortes.

Le tableau clinique est celui des algodystrophies réflexes en général avec néanmoins un certain nombre de particularités : localisation aux membres supérieurs, atteinte bilatérale fréquente, brièveté de la phase initiale, précocité et importance des phénomènes de capsulite rétractile, discrétion de la déminéralisation osseuse épiphysaire, évolution toujours favorable à quelques exceptions près (61).

## B-III-LES HYPERURICEMIES ET LA GOUTTE

Plusieurs médicaments possèdent une action hyperuricémiante par exemple certains diurétiques pour lesquels elle est très marquée, l'augmentation de l'uricémie pouvant atteindre 40 mg/l.

Certains antituberculeux : l'ethambutol (myambutol\*) et le pyrazinamide (pirilène\*) ont aussi une action hyperuricémiante qu'on peut noter bien qu'elle soit moins importante (de l'ordre de 25 mg/l).

L'hyperuricémie provoquée par ces médicaments est dans tous les cas la conséquence d'une réduction de l'uricémie. Les mécanismes sont plus ou moins établis : pour l'éthambutol diminution de la clairance de l'acide urique.

Il faut noter que contrairement aux diurétiques, les antituberculeux hyperuricémiants ne peuvent qu'aggraver une goutte préexistante et en précipiter les accès. Ceci est donc fort improbable chez l'enfant.



CHAPITRE VIII

LES ACCIDENTS DIGESTIFS

CHAPITRE VIIILES ACCIDENTS DIGESTIFS

(66)

**INTRODUCTION**

Les médicaments dans leur ensemble, et notamment les anti-infectieux, étant très souvent administrés par voie orale, il n'est pas étonnant d'observer que les troubles fonctionnels digestifs soient très souvent mentionnés au paragraphe des effets secondaires. Les manifestations digestives sont les plus fréquentes des effets indésirables des anti-infectieux.

La plupart de ces effets indésirables au niveau du tractus digestif existent quelque que soit l'antibiothérapie choisie et sont donc peu spécifiques ; ils sont très variables dans leur expression clinique, le plus souvent bénins, à type de nausées, vomissements, diarrhées et sont rapidement résolutifs. Ils ne doivent cependant pas être négligés car ils retentissent sur l'observance en diminuant l'adhésion au traitement.

D'autres effets secondaires digestifs sont beaucoup moins fréquents mais présentent un caractère de gravité très important comme les ulcérations œsophagiennes ou l'entéro-colite et peuvent être plus spécifique de certaines antibiothérapies.

On peut noter que les accidents graves, heureusement assez exceptionnels sont observés dans la même proportion chez l'enfant et l'adulte. Par contre, sur le plan digestif, les antibiotiques sont beaucoup mieux tolérés chez l'enfant et les accidents bénins à type de symptomatologie gastrique, de diarrhée simple d'évolution favorable ou les complication buccopharyngées et œsogastriques sont très rares chez l'enfant.

Les effets indésirables digestifs, mise à part quelques symptômes digestifs bénins qui apparaissent quelques fois en tout début de traitement et cèdent spontanément après quelques jours, surviennent principalement avec des doses importantes et prolongées. S'ils sont observés pour la majorité d'entre eux après uen administration orale, la voie parentérale est parfois mise en cause. Les mécanismes sont équivoques, impliquant bien sûr un effet irritant au niveau des muqueuses digestives mais aussi des modifications de la flore intestinale saprophyte.

**A-LES LÉSIONS AU NIVEAU BUCCO-ŒSOPHAGIEN****A-I-LES COMPLICATIONS BUCCO-PHARYNGEES**

(58, 88, 109, 226)

--> Ces complications donnent lieu à diverses sensations désagréables telles qu'une sécheresse buccale ou xérostomie qui peut être responsable de nombreuses complications bucco-dentaires : caries et candidoses buccales, d'une dysphagie, d'une soif.

Elle peuvent s'objectiver par une rougeur de la cavité buccale, une modification de l'aspect de la langue, de la couleur dentaire.

--> Les tétracyclines (58, 88, 226) peuvent provoquer des dépôts sur les os et les dents et persister pendant des semaines sur les os et des dents où elles sont mises en évidence par une fluorescence jaune brillante. Elles peuvent s'y incorporer. La fixation ne dépend pas de l'activité cellulaire et se fait sur l'hydroxyapatite qui est un phosphate de calcium par complexation avec les ions calcium. Sur les os la fixation se fait principalement sur les os en croissance et inhibe la croissance de ceux-ci ce qui peut provoquer des malformations ou des retards de développement. Au niveau dentaire, il se produit un défaut de constitution avec hypoplasie de l'émail dentaire, déformation des bords libres des dents et coloration jaune claire au début, qui semble pouvoir disparaître lentement si le dépôt au niveau des dents (mais pas au niveau des os) a été réalisé in utéro mais qui au contraire chez le jeune enfant fonce à mesure que l'enfant grandit, sous l'effet de la lumière qui permet la photooxydation de la tétracycline. L'émail est tâcheté ; la dentine est le siège de dépôts linéaires, jaunes marrons, parallèles à la jonction dentine-émail. Cette coloration touche la dentition de lait essentiellement, mais aussi la denture définitive, les premières molaires se minéralisant de la naissance jusqu'à l'âge de 9 ou 10 ans. Cependant l'émail des dents définitives étant plus épais et plus foncé que celui des dents de lait, la coloration est moins visible.

La dose totale administrée et le nombre de traitements semblent jouer un rôle plus important que la durée totale du traitement dans l'intensité de la coloration. Enfin, l'oxytétracycline est la doxycycline paraissent moins susceptibles de colorer les dents que la tétracycline. Des anomalies des canines et des molaires liées à une hypoplasie de l'émail sont plus rares.

Afin d'éviter ce type d'effets indésirables et surtout les problèmes au niveau de la croissance osseuse, les tétracyclines sont désormais contre-indiquées chez l'enfant de moins de huit ans et chez la femme enceinte car chez le fœtus et le prématuré, les dépôts de tétracyclines sur les os inhibent la croissance de ceux-ci et la prise chez la femme enceinte peut colorer la denture lactéale de l'enfant ; le risque étant à considérer durant le deuxième et surtout le troisième trimestre de la grossesse durant lequel se fait la minéralisation dentaire.

La minocycline a été plus récemment incriminée à l'origine d'une pigmentation dentaire chez de jeunes adultes traités pendant des périodes plus ou moins longues, la plus courte étant de quatre semaines seulement. Des différences ont cependant été noté dans la pigmentation par la minocycline : alors que la pigmentation due à la tétracycline débute au tiers gingival de la dent, celle liée à la minocycline commence sur les racine (174).

Au niveau de la cavité buccale les tétracyclines peuvent être également responsables de stomatites plutôt rencontrées chez l'adulte et qui sont le fait d'une réaction d'hypersensibilité dans le cas des tétracyclines mais qui peuvent être le fait d'une action toxique directe dans le cas d'autres antibiotiques comme la clindamycine Dalacine\* par exemple. L'aspect est celui d'un érythème non spécifique.

Plus rares mais beaucoup plus graves sont les localisations au niveau buccal du syndrome de Steven-Johnson que l'on peut rencontrer par exemple avec les sulfamides antibactériens et qui peuvent être un des symptômes de ce syndrome qui se généralise à l'ensemble de l'individu touché.

On peut enfin noter que de nombreux agents antiparasitaires et antimicrobiens peuvent être responsables d'une perte de goût : Ampicilline, céfamandole, lincomycine, streptomycine, tétracycline, ethambutol, griséofulvine, métronidazole, amphotéricine.

## A-II-LES COMPLICATIONS ŒSOPHAGIENNES (109)

Les accidents dus aux antibiotiques sont rares à ce niveau notamment chez l'enfant. Des effets indésirables à type de dysplasie, pyrosis, nausées, douleurs épigastriques peuvent concerner tous les antibiotiques y compris les tuberculostatiques B.

Par contre les ulcérations au niveau de l'œsophage qui ont une fréquence très faible, inférieure à 1 %, ne se rencontrent principalement qu'avec les cyclines notamment le chlorhydrate de tétracycline ou les gélules de doxycycline Vibramycine\* ou plus rarement avec la clindamycine Dalacine\*, la pénicilline V, le cotrimoxazole Bactrim\*.

Les circonstances d'ingestion du médicament en cause sont très stéréotypées : le sujet a dégluti le comprimé ou la gélule à sec ou avec très peu d'eau, le plus souvent le soir au coucher et parfois en décubitus. C'est pourquoi pour éviter la survenue de lésions œsophagienne des précautions élémentaires peuvent être rappelées notamment chez l'enfant : il ne faut jamais donner un comprimé ou une gélule sans faire boire ; l'ingestion de liquide devant être suffisamment abondante. Il ne faut jamais coucher l'enfant juste après l'ingestion c'est à dire si possible chez l'adulte et chez l'enfant éviter le décubitus immédiat.

Ces mesures préventives tant chez l'enfant que chez l'adulte sont d'autant plus importantes qu'il existe des troubles moteurs œsophagiens et/ou un reflux gastro-œsophagien.

Le tableau clinique associe de façon variable brûlures retrosternales, dysphagie, pyrosis, tous les signes apparaissant en général dans les premiers jours de traitement.

Avec tous les antibiotiques pouvant être responsables, l'examen endoscopique, s'il est fait, montre une ou plusieurs ulcérations alors groupées de façon circonférentielles, irrégulières, siégeant le plus souvent au niveau de l'emprunte aortique dans l'œsophage moyen. Un cas d'œsophagite associé à l'ulcération a été décrit (26).

L'évolution clinique et endoscopique est presque toujours favorable en quelques jours à quelques semaines. L'évolution vers la sténose œsophagienne qui peut se rencontrer exceptionnellement avec d'autres médicaments comme le chlorure de potassium n'a jamais été observée avec des antibiotiques.

La stase du médicament au niveau de l'œsophage et l'action locale toxique du produit sont les deux mécanismes mis en jeu dans la survenue de tels accidents.

Les ulcérations œsophagiennes induites par les tétracyclines prises en particulier à jeun ou le soir au coucher, éventuellement sans liquide sont maintenant bien connues et bien documentées notamment avec la tétracycline (49), la méthylénecycline (161) et surtout la doxycycline (23). Les symptômes comme nous l'avons décrit précédemment surviennent quelques heures après la prise d'antibiotiques, ils sont fait d'une douleur rétrosternale vive, d'un pyrosis, d'une dysphagie, d'une odynophagie progressive et l'endoscopie montre une érosion ou une ulcération plane unique ou multiple, de contour irrégulier, géographique.

La radiographie de l'œsophage en double contraste met également en évidence de manière indiscutable la lésion au niveau de l'œsophage. L'évolution, sous traitement antiacide, se fait en un à trois jours vers la guérison.

L'ulcération semble secondaire au pH acide des tétracyclines et en particulier de la doxycycline en solution aqueuse. On peut mentionner que dans un cas d'œsophagite ulcérée secondaire à la prise de méthylénecycline (161) une colonisation mycélienne de la lésion a été vue à la fibroscopie ; mais sa survenue paraît exceptionnelle, alors que les mycoses digestives, bucales et anales dont nous parlerons dans un autre paragraphe, sont connues, lors de traitements prolongés par les tétracyclines.

## **B-LES DIVERSES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DUES AUX ANTIBIOTIQUES ET AUX ANTI-INFECTIEUX**

### **B-I-LES SYMPTOMATOLOGIES DIGESTIVES BENIGNES**

Avec tous les antibiotiques, même les mieux tolérés et qui présentent peu d'effets secondaires les manifestations d'intolérances digestives bénignes sont de loin les plus habituelles, elles sont d'autant plus élevées que la dose administrée quotidiennement est forte en général ou que la durée du traitement est prolongée. Ces troubles digestifs mineurs sont des épigastralgies, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, quelque fois une anorexie modérée et un ballonnement abdominal.

La tolérance est variable d'un sujet à l'autre, selon l'âge de l'individu, suivant les molécules. Dans certains cas par exemple avec les synergistines : virginiamycine et pristinamycine, ou l'acide fusidique la prise de l'antibiotique en milieu de repas permet d'éviter ou tout du moins de diminuer ce type d'effet indésirable. Mais la consigne d'administrer les antibiotiques au cours des repas ne doit pas être généralisée car certains antibiotiques ont une meilleure disponibilité à jeûn.

Exceptionnellement sévères ces symptômes disparaissent toujours dès l'arrêt du médicament mais nécessitent rarement cette interruption de traitement. Cependant cette symptomatologie digestive bénigne en soit ne doit pas être totalement être négligée car elle retentit sur l'observance.

## B-II-LES COMPLICATIONS INTESTINALES

### 1-GENERALITES

L'homme dispose de différents moyens pour se défendre des agressions bactériennes qui débutent dès sa naissance. Il possède notamment ses défenses immunitaires qui le préservent de toute prolifération bactérienne à l'intérieur de son corps. Il existe un système lymphoïde associé au tube digestif qui est un constituant important de la première barrière de défense contre une multitude d'agressions bactériennes, virales, parasitaires ou alimentaires ; ceci étant dû à sa richesse en éléments cellulaires et à sa position. Toute altération de ce système complexe peut entraîner des manifestations pathologiques (14).

Au niveau de l'écosystème hôte flore microbienne du tube digestif certaines bactéries exercent également un effet de barrière microbiologique qui s'oppose à la prolifération de bactéries exogènes dans la lumière du tube digestif. De nombreuses études ont été faites surtout chez le nouveau né et l'enfant afin de déterminer quelles sont les bactéries responsables de l'effet de barrière, quels sont les mécanismes de l'effet de barrière, et quelles sont les conséquences de l'administration de certains antibiotiques (19, 37, 80, 119, 120, 182).

Ces études ont permis de définir un profil bactérien physiologique de la flore intestinale chez l'enfant hospitalisé.

Le voici à titre d'exemple : une flore sous dominante est constituée des espèces suivantes : Klebsiella, Enterobacter, Enterobactéries diverses, Pseudomonas, Staphylocoques, qui ne dépassent jamais le seuil de  $10^7$  g/g (germes / gramme de selle) ; une flore dominante dont le taux dépasse généralement  $10^7$  g/g de selle et constitué d'Escherichia coli ( $10^6$  à  $10^9$  g/g), de streptocoques D ( $10^4$  à  $10^8$  g/g) et d'anaérobies stricts ( $10^6$  à  $10^{10}$  g/g). En dessous de ce taux de  $10^7$  le potentiel enzymatique et toxinique que représentent ces bactéries est insuffisant pour jouer un rôle pathogène chez l'hôte.

L'étude séquentielle a montré le caractère stable de cette flore.

Chez un même enfant le taux de chaque espèce bactérienne varie peu et rares sont les germes qui apparaissent au cours de l'hospitalisation. Il semble que le développement des différentes populations de l'écosystème intestinal ne se fasse pas de façon autonome mais soit le résultat d'un équilibre entre les différentes espèces présentes et l'influence du biotope constitué par l'hôte.

Il existerait donc une repression de la taille des populations par l'ensemble de l'écosystème et notamment par les autres populations bactériennes, c'est cela qui représente l'effet barrière.

Tous les antibiotiques ont parmi leurs effets indésirables une action qualitative sur l'écosystème microbien intestinal : sélection des germes résistant à l'antibiotique administré et éventuellement résistant à d'autres antibiotiques si la résistance est conférée par un plasmide. La conséquence en est une modification de la pathologie infectieuse : développement d'infection à bactéries opportunistes

et résistantes. En complément de cette action qualitative des études de type épidémiologique ont montré l'influence des antibiotiques sur la fréquence des surinfections en milieu hospitalier.

L'administration d'antibiotiques modifie d'autre part non seulement la nature des germes mais aussi leur quantité, provoquant parfois une augmentation de la population microbienne. Dans certaines circonstances une relation entre la pullulation microbienne dans la flore fécale et la survenue d'infections septicémiques a été mise en évidence.

Les antibiotiques ont une action inégale sur les différents agents saprophytes ou pathogènes qui colonisent l'organisme humain : initialement, ce sont les germes les plus sensibles qui sont détruits, d'abord les hôtes occasionnels que sont les germes pathogènes puis la flore saprophyte obligatoire. Alors qu'ils cohabitent jusque là sans dommage, des germes saphrophytes ou peu pathogènes peuvent produire des infections rebelles ou récidivantes en particulier chez le nouveau né et constituer un danger redoutable. Les modalités mêmes du traitement antibiotique sont susceptibles de favoriser les souches résistantes : traitement trop prolongé, posologie insuffisante, utilisation réitérée du même antibiotique, mauvais choix de l'antibiothérapie.

L'administration des antibiotiques se heurte donc au problème des résistances bactériennes ou mycobactériennes existant d'emblée ou apparaissant en cours de traitement ; les bactéries peuvent ainsi acquérir deux types de résistances :

- résistance par mutation chromosomique qui est ensuite transmise à la descendance,
- résistance extrachromosomique ou plasmidique la plus fréquente ; due à un plasmide, support de résistance à plusieurs antibiotiques et de contamination extensive des autres espèces microbiennes qui deviennent à leur tour multirésistantes.

Ces complications intestinales qui correspondent donc à des modifications de la flore intestinale entraînent des réactions en chaîne, une substitution de certaines espèces microbiennes. L'apparition de souches résistantes se manifestent le plus souvent au niveau clinique par des diarrhées simples d'évolution en général favorable.

Chez l'adulte, la flore totale est très appauvrie en particulier la flore colibacillaire normale. Il est fréquent de constater la présence de levures chez l'enfant ; les modifications sont voisines mais souvent moins accusées au niveau de l'appauvrissement de la flore totale.

Cependant, chez le nouveau né (19) c'est l'antibiothérapie par voie orale et parentérale avec une excrétion intestinale sous forme active qui peut donc perturber l'écosystème microbien intestinal. Si elle a comme conséquence positive une diminution ou une disparition des germes sensibles qui peut constituer un effet favorable, à l'inverse, elle peut entraîner un déséquilibre de la flore voire une pullulation microbienne et constituer un risque majeur de septicémie.

L'antibiothérapie peut être le seul facteur causal d'une pullulation microbienne. Toutefois, des troubles digestifs : diarrhées, stase se comportent comme des facteurs adjuvants et augmentent le risque infectieux. En l'absence de troubles digestifs antérieurs, un météorisme abdominal et/ou des vomissements peuvent être contemporain de la phase de pullulation.

Cet effet appartient à tous les antibiotiques ayant une action sur la qualité de la flore fécale. Il peut être remarqué même dans les cas où la flore sensible persiste. Il porte préférentiellement sur certaines variétés de germes en fonction des antibiotiques ; par exemple Staphylocoques et Proteus pour la colistine, Klebsielles pour l'ampicilline et la pristinamycine. Il n'est pas particulier à une tranche d'âge mais le risque septicémique secondaire à une pullulation est plus important chez le nouveau né ; ceci est expliqué par l'immaturité des défenses immunitaires locales et générales. Ce risque est d'ailleurs important chez l'enfant immuno-déprimé, y compris dans les troubles immunitaires d'origine nutritionnelle. Toutefois, ce risque existe aussi chez l'enfant plus âgé et il est aggravé par une pathologie digestive préexistante.

L'importance, la nature et les conséquences du déséquilibre de l'écosystème microbien intestinal sont très variables. La perturbation de l'équilibre microbien entraîne une disparition de "l'effet de barrière" qui réprime la pullulation bactérienne, en particulier des entérobactéries et des anaérobies.

Plusieurs mécanismes concernant ces perturbations ont été proposés. Des gîtes microbiens inaccessibles à l'antibiotique présent dans la lumière intestinale sont évoqués dans les salmonelloses. Des facteurs physico-chimiques locaux : variation du pH, anaérobiose, peuvent expliquer une inactivité in vivo de l'antibiotique. Une interaction avec les particules alimentaires qui inactivent l'antibiotique par absorption est connue par exemple pour la colistine per os.

La concentration d'un antibiotique dans la lumière intestinale peut expliquer la disparition de germes résistants in vitro. Par exemple, les concentration d'érythromycine dans les fécès sont de 10 à 100 mcg/ml et donc de 10 à 100 fois supérieurs à la concentration minimale inhibitrice des entérobactéries. D'autres études ont montré que la production de Bêta-lactamase pourrait expliquer une inactivité locale des ampicillines et la persistance, voire la pullulation, de germes sensibles à ces antibiotiques.

Dans tous les cas, le risque est l'induction d'une septicémie par translocation d'une espèce microbienne ayant pullulée dans la lumière digestive. Cette translocation est favorisée par l'absence de facteur humoral spécifique local IgA et l'immaturité immunitaire cellulaire et humorale (IgG d'origine maternelle).

La mise en évidence des effets des antibiotiques sur l'écosystème bactérien intestinal a permis de proposer une stratégie d'utilisation des antibiotiques afin d'éviter au maximum le risque de septicémie secondaire notamment chez le nouveau né car le concept qu'une pullulation bactérienne intestinale, causée dans de nombreux cas par une antibiothérapie, est un facteur essentiel dans la survenue des septicémies secondaires en réanimation est bien établi.



--> Les antibiotiques ne doivent être utilisés que quand ils sont indispensables : quand l'antibiothérapie n'est pas formellement indiquée, la règle d'abstention se trouve renforcée d'un argument supplémentaire. Toutefois, une suspicion d'infection implique la mise en œuvre d'une antibiothérapie alors que les signes cliniques et biologiques sont peu spécifiques d'une origine bactérienne.

--> Les conséquences de cette antibiothérapie de première intention doivent être surveillées, en particulier les modifications de l'équilibre bactérien intestinal. Ainsi la pénicilline G et l'ampicilline induisent électivement une pullulation des *Klebsiella*, le cefotaxime celle des bacilles pyocyaniques. Ce dernier de plus, n'est pas actif sur les *Listeria* et est moins actif que l'ampicilline sur les streptocoques, ceci à titre d'exemple.

L'extension de cette surveillance doit se faire à la période prénatale. Une antibiothérapie maternelle de type ampicilline par exemple risque de perturber la cinétique d'établissement de la flore intestinale du nouveau né.

--> Dans tous les cas, il faut prescrire préférentiellement une antibiothérapie ne modifiant pas l'équilibre de la flore intestinale. Quand à la décision de poursuivre l'antibiothérapie d'une infection néonatale, suspectée initialement mais non confirmée par les prélèvements bactériologiques, elle doit prendre en compte le risque infectieux induit par le traitement. L'arrêt de l'antibiotique après 48 à 72 heures doit être décidé dans la plus part des cas.

--> Chez l'enfant comme chez le nouveau né, le traitement idéal est celui qui est actif sur la septicémie et sur la pullulation microbienne intestinales qui est à son origine.

--> Enfin, le recours à l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants ayant des troubles du transit digestif doit tenir compte du fait que l'association de la pullulation à un trouble du transit digestif, stase ou diarrhée, augmente très fortement le risque infectieux ceci étant peut être dû à une diminution de l'immunité locale antibactérienne ou à la dénutrition. Et donc si le traitement de la stase ou de la diarrhée constitue toujours l'objectif prioritaire, le choix de l'antibiotique doit se faire en tenant compte du risque d'effet secondaire. On peut noter que quelquefois, les effets adverses peuvent être utilisés comme effets bénéfiques si par exemple une céphalosporine comme le cefoperazone est employée dans la "décontamination" bactérienne du tube digestif, avant certaines thérapeutiques immuno-suppressives.

La surveillance qualitative et quantitative de la flore microbienne intestinale d'après les nombreuses études qui ont été faites permet donc d'évaluer l'importance des variations induites par l'antibiothérapie chez l'enfant en particulier. Leur reconnaissance permet de définir un profil du risque infectieux dont l'antibiothérapie peut être la seule cause.

De telles études paraissent indispensables dans l'expérimentation de tout nouvel antibiotique en particulier en pédiatrie.

## 2-ANTIINFECTIEUX IMPLIQUES DANS LES COMPLICATIONS INTESTINALES

--> Les antibiotiques les plus particulièrement responsables de ces troubles intestinaux sont les lincosanides, les Bêta-lactamines avec surtout l'ampicilline par voie orale, les tétracyclines et dans une moindre proportion les sulfamides antibactériens, les fluoroquinolones, les imidazolés, les synergistines, les aminosides en association, la rifampicine ; c'est à dire tous les antibiotiques à large spectre.

a- Les Bêta-lactamines : leur administration orale peut provoquer des nausées, des épigastralgies voire une diarrhée ; la tolérance est variable d'un sujet à l'autre, suivant les molécules. La fréquence des diarrhées coliques nécessitant l'arrêt de la prescription peut être une des raisons conduisant à diminuer l'utilisation par voie orale de l'ampicilline. L'administration de céphalosporines à forte sécrétion biliaire, en particulier moxalactam, ceftriaxone, cefopérazone, s'accompagne de diarrhées dans environ un quart des cas (158).

La recto colite pseudomembraneuse que nous étudierons plus particulièrement avec les lincosanides, est la forme la plus grave de ces diarrhées : l'ampicilline et ses dérivés (y compris l'association à l'acide clavulanique) en sont en ce qui concerne les Bêta-lactamines les agents étiologiques majeurs (229).

Mais quelques cas ont été décrits avec des céphalosporines : le latamoxef et même l'imipenem.

Cette recto colite est due à la prolifération d'une souche de "clostridium difficile" qui sécrète une entérotoxine cytotoxique. Elle se traduit par une diarrhée fécale, douloureuse, fébrile entraînant une déshydratation et des troubles hydroélectrolytiques. Le pronostic est fonction de la précocité de l'arrêt de l'antibiotique, de l'âge, du terrain et de la maladie sous-jacente. Enfin, l'utilisation de Bêta-lactamines peut conduire à des effets indésirables indirects : la surinfection, favorisée par l'administration à doses élevées d'antibiotique. L'élimination de la flore pathogène et saprophyte permet la pullulation d'une flore plus résistante et opportuniste, germes dits de troisième génération : Staphylocoques dorés, Entérobactériacés, Pseudomonas aeruginosa, levures. Ces possibilités conditionnent certains principes valables aussi avec les autres antibiotiques :

- pas d'utilisation systématique de molécules à large spectre,
- pas d'association inutile,
- pas de traitement trop fort ni trop long.

### b- Les tétracyclines

Les tétracyclines sont habituellement considérées comme des antibiotiques bien tolérés. Les incidents ou accidents qui peuvent leur être imputés concernent principalement le tube digestif par une action directe qui tient à une irritation de la muqueuse, à la largeur de leur spectre aboutissant à une modification de la flore, au développement de levures. Les autres accidents tiennent à une action toxique par accumulation du produit.

Ce sont les antibiotiques qui entraînent le plus de troubles digestifs lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

Au niveau du tractus digestif supérieur on observe des lésions de stomatites, de brûlures œsophagiennes avec parfois des ulcérations, des nausées, des vomissements, des épigastralgies déjà citées.

Le retentissement sur le tube digestif inférieur se traduit par une diarrhée soit isolée, soit associée à des signes généraux apparaissant dans les premiers jours suivant le début du traitement et de gravité variable : fièvre, hypotension voire état de choc. La survenue d'un iléus paralytique avec météorisme est plus rare ; il témoigne d'une atteinte de l'intestin grêle dans le cadre du syndrome du colon toxique. On peut citer les entérocolites qui ont été décrites, en général, à *Clostridium difficile*. Elles surviennent surtout après chirurgie intestinale.

### c- Les lincosanides (165)

--> Comme la plupart des antibiotiques, les macrolides apparentés ou lincosanides peuvent entraîner des diarrhées bénignes, cédant à l'arrêt du traitement, possiblement rattachées aux perturbations de la flore intestinale. Mais l'accident majeur est représenté par la colite pseudo membraneuse (41, 92).

Presque tous les agents antibactériens peuvent induire l'apparition d'une rectocolite pseudomembraneuse, cependant, la lincomycine et la clindamycine administrées en monothérapie ou en association sont mises en cause dans 95 % des cas. On peut noter aussi que si les lincosanides sont le plus souvent responsables de colite pseudo membraneuse chez l'adulte, on peut observer cet accident chez l'enfant après administration de ces deux antibiotiques, mais aussi après administration de tétracyclines, de chloramphénicol, de céphalosporines, d'ampicilline et encore plus rarement de sulfamides.

Les colites aiguës induites par les lincomycines se caractérisent par l'apparition d'une diarrhée aqueuse, profuse, parfois sanglante dans un contexte de douleurs abdominales, ballonnements, nausées, vomissements, fièvre. Ces signes surviennent le plus souvent entre 8 et 10 jours après le début de l'administration de l'antibiotique ; la voie orale paraît la plus souvent en cause mais la voie parentérale peut l'être aussi. La posologie ne joue aucun rôle. Il ne semble pas y avoir de facteur favorisant lié à l'âge ou au sexe ; la grossesse pourrait être un facteur aggravant. Il faut faire particulièrement attention chez le nouveau né, car l'évolution peut se faire très rapidement vers la déshydratation, l'hypoprotidémie, voire même la péritonite ou la septicémie, si l'antibiothérapie est poursuivie.

Sinon, l'évolution spontanée est en général favorable avec l'arrêt de l'antibiotique, la diarrhée se poursuivant quelques semaines ; mais des cas mortels ont été rapportés ainsi que des cas de rectites prolongées.

La rectoscopie est l'examen fondamental pour confirmer le diagnostic. Elle montre une muqueuse congestive, recouverte par endroits de dépôts sous forme de plaques surélevées jaunâtres, adhérentes à la muqueuse, bordées d'un liseré hémorragique ou des lésions nodulaires. Cet aspect définit la colite pseudo membraneuse qui peut s'étendre à tout le côlon et à l'intestin grêle. L'examen biopsique montre une nécrose glandulaire avec un exsudat fibrinoleucocytaire.

La responsabilité du *clostridium difficile*, bacille anaérobie à gram positif et de sa toxine est aujourd'hui bien établie dans le déclenchement de la colite pseudo membraneuse. Il existe en réalité deux toxines, la A est responsable d'une réaction inflammatoire et hémorragique de la muqueuse colique, la B est cytopathogène. La réaction locale qui se produit conduit à des modifications de la muqueuse intestinale identiques à celles entraînées par une ischémie aiguë.

C'est par modification de la flore que clostridium difficile se développerait, libérant son entérotoxine. La recherche de clostridium difficile peut être faite, la présence de toxines dans les filtrats de selles pouvant être affirmée par mise en évidence d'un effet cytotoxique sur des cultures de tissu.

Les mesures thérapeutiques consistent avant tout à arrêter toute administration de lincosanides. La cholestyramine, résine échangeuse d'ions, n'a qu'une efficacité inconstante. On l'utilise à la dose de 4g, 3 à 4 fois par jour.

La vancomycine per os (500 mg 4 fois par jour pendant 10 jours) paraît la mesure la plus efficace et la plus rapide pour traiter cette complication. Le métronidazole et la bacitracine ont également été utilisés.

### 3-LES MALABSORPTIONS

--> On peut citer dans les atteintes intestinales graves les malabsorptions.

En effet les médicaments et donc certains antibiotiques peuvent perturber l'absorption d'un autre médicament administré simultanément par voie orale et aussi interférer avec l'absorption de nutriments essentiels à notre organisme. Lorsqu'ils sont ingérés, les aliments subissent en premier lieu des phénomènes de digestion sous l'influence de l'acidité gastrique et des enzymes pancréatiques ou intestinaux, puis sont seulement absorbés par la muqueuse digestive.

Les troubles intestinaux secondaires à la prise prolongée d'antibiotiques à large spectre sont généralement attribués à une perturbation de l'écologie microbienne intestinale, cependant des études expérimentales attribueraient également un rôle important à l'irritation muqueuse directe et aux perturbations des enzymes digestifs. La néomycine est l'antibiotique qui produit le plus large spectre de malabsorption (91, 132).

Une stéatorrhée de 20 mg/jour est observée après un traitement de 10 jours avec 3 grammes par jour de néomycine. Cette dose provoque par ailleurs un abaissement de la cholestérolémie et une chute d'environ 30 % des taux de carotène et de vitamine A. L'absorption de la vitamine K est également réduite, ce qui peut se traduire par un allongement du temps de Quicke. La néomycine ne perturbe pas la lipase pancréatique, elle lie fortement les selles biliaires et de ce fait perturbe la phase de digestion intraluminaire des graisses. Mais cet effet n'est pas quantitativement suffisant pour expliquer la stéatorrhée observée. Elle agit donc directement sur l'absorption des graisses à travers la muqueuse intestinale. Les mécanismes mis en jeu seraient une inhibition de la formation des micelles et une toxicité directe sur les entérocytes.

La néomycine réduit aussi l'adsorption des disaccharides sucrose et lactose. Elle réduit l'activité des disaccharidases qui hydrolysent les disaccharides pour qu'ils puissent être absorbés. Cet antibiotique réduit aussi l'absorption des monosaccharides notamment du glucose et du xylose. Cette malabsorption des sucres est réversible à l'arrêt du traitement, comme celle des graisses. Enfin la néomycine provoque aussi une malabsorption des protéines, de la vitamine B12, du fer et des acides aminés.

D'autres antibiotiques peuvent produire des malabsorptions du même type que celles de la néomycine mais à un moindre degré, il s'agit par exemple de la kanamycine.

Les tétracyclines peuvent provoquer une stéatorrhée. Elles perturbent aussi l'absorption des disaccharides, notamment du lactose. Certains produits, surtout les produits laitiers, diminuent l'absorption digestive des tétracyclines. Elles se combinent avec les cations bi ou trivalents, tels que  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{+++}$  et forment des complexes qui sont très peu résorbés. L'association immédiate Fer-tétracyclines est à déconseiller ; il faut attendre un délai de deux heures entre la prise des deux produits.

Cette interaction des tétracyclines avec les ions métaux n'est pas seulement due à la chélation mais aussi à un blocage d'absorption au niveau des muqueuses sous l'effet des tétracyclines car cette inhibition de l'absorption du fer par exemple s'observe même lorsque les tétracyclines sont injectées par voie parentérale. Cet effet peut être la conséquence d'une synthèse déficiente des protéines responsables du transport du fer à travers les muqueuses. Il ne s'observe chez l'homme qu'après une prise importante très supérieure à 1 g de tétracyclines administrée simultanément.

Des anémies mégaloblastiques avec déficience en folates peuvent survenir après un traitement prolongé aux tétracyclines.

Le chloramphénicol peut diminuer aussi l'absorption des disaccharides comme le lactose par exemple ; ceci par inhibition de l'activité des disaccharidases. Certains auteurs ont aussi observé qu'il produit une accélération du péristaltisme intestinal. Cet effet sur la motricité intestinale peut aussi expliquer les phénomènes de malabsorption observés.

En théorie chez tous les patients soumis à un traitement de longue durée par l'un de ces antibiotiques, il serait donc prudent de pratiquer une investigation périodique de l'état nutritionnel.

Néanmoins dans nos pays, des carences nutritionnelles d'origine médicamenteuse s'observent surtout lors de traitements de longue durée et chez des sujets dénutris ou qui ont des besoins accrus comme la femme enceinte. Enfin ces manifestations ont été essentiellement décrites pour des antibiotiques déjà anciens et moins utilisés actuellement.

#### 4-LES MYCOSES DIGESTIVES

--> Le dernier des accidents graves dus aux antibiotiques au niveau digestif et l'apparition d'une mycose.

Les mycoses digestives sont assez banales lorsqu'elles se manifestent par un simple muguet mais elles peuvent devenir graves.

Certains agents mycologiques peuvent apparaître comme pathogènes lorsque survient un déséquilibre chez l'hôte provoquant des conditions opportunes. La rupture de l'équilibre flore commensale-champignons induite par les antibiotiques à large spectre comme l'ampicilline, les tétracyclines, le chloramphénicol par exemple, favorise très souvent la prolifération des candidoses à *Candida albicans*, saprophyte habituel du tube digestif. Il y a une prolifération anormale qui peut se produire au niveau de la bouche, du tube digestif, du vagin, des voies urinaires ou respiratoires. Ainsi on peut observer une atteinte de l'oropharynx avec une dysphagie due au muguet, une langue noire, éventuellement des vomissements ou un refus alimentaire mais aussi des candidoses anorectales et/ou vulvovaginales.

Les candidoses gastriques ou les péritonites à candida sont plus exceptionnelles.

La septicémie à candida albicans dont l'origine digestive est certaine, est peut être plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte car l'infection à candida garde depuis l'avènement des antibiotiques sa prédilection pour l'enfant.

D'une manière générale les candidoses disséminées, les formes septicémiques ne s'observent guère que sur un terrain particulier : nourissons affaiblis, infections bactériennes graves ou tenaces, hémopathies, leucoses aigües et pancytopénies chez l'enfant.

il est difficile d'apprécier la responsabilité respective de chacun des antibiotiques à large spectre. Le problème majeur reste cependant celui de la transformation en germe pathogène du candida albicans saprophyte.

### C-UNE CURIOSITE : LES PSEUDO LITHIASES VESICULAIRES DUES A LA CEFTRIAXONE ROCEPHINE\* (199)

La ceftriaxone est une céphalosporine qui a une forte activité antimicrobienne et une longue demi vie ce qui permet une seule administration par jour même dans les infections sévères ou elle est très souvent utilisée.

La première observation d'une précipitation au niveau vésiculaire lors d'un traitement par cet antibiotique a été faite par hasard en 1986 lors d'une échographie abdominale effectuée pour surveiller un abcès au niveau de la rate. Une étude a été faite en 1987 au niveau de la "division of paediatric infectious diseases and paediatric radiology, département of paediatrics university of Bern, Berne, Switzerland" chez tous les enfants traités par ceftriaxone qui ont été suivis par des échographies abdominales. Elle a permis de mettre en évidence une pseudo lithiase vésiculaire chez plus de 40 % des enfants traités par de fortes doses de ceftriaxone car présentant des infections graves.

Enfin, environ une vingtaine de cas semblables chez des patients âgés de 16 mois à 77 ans ont été signalés au fabricant;

Cette pseudo lithiase vésiculaire est le plus souvent asymptomatique et peut passer inaperçue à moins qu'une échographie abdominale ne soit faite. Elle s'accompagne dans de rares cas de nausées, vomissements, douleurs abdominales, quelques diarrhées.

La ceftriaxone a une forte excrétion biliaire et peut ainsi sédimenter dans la bile et entraîner ces pseudo lithiases. On peut observer également des lithiases urinaires accompagnant ces lithiases biliaires. Les marqueurs biochimiques ne mettent pas en général en évidence une cholestase. Cette pseudo lithiase vésiculaire est totalement réversible à l'arrêt des antibiotiques et ne crée aucun dommage ni au niveau hépatique, ni au niveau pancréatique. Cependant, elle pourrait avoir des conséquences graves chez des adultes ou des enfants ayant des antécédents ou des prédispositions pour des maladies hépatiques ou pancréatiques, connues ou inconnues et elle impose dans ces cas un suivi thérapeutique régulier notamment par des échographies abdominales et des examens biochimiques appropriés ou le choix d'un autre traitement antibiotique.

**D-LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES ET DES ANTISEPTIQUES UTILISES EN TANT QUE THERAPEUTIQUE GASTRO ENTEROLOGIQUE C'EST A DIRE EN TANT QUE DESINFECTANTS INTESTINAUX (63, 65, 121, 208)**

Certains antibiotiques comme l'ampicilline, les tétracyclines, les lincosanides, utilisés dans le traitement des colonisations bactériennes chroniques du grêle peuvent être responsables de colites pseudo-membraneuses telles que nous les avons décrites précédemment dans ce chapitre.

Le métronidazole Flagyl\* peut être responsable des effets indésirables suivants : effet antabuse, sensation de goût métallique dans la bouche, état nauséux, neuropathie périphérique essentiellement sensitive. Cette atteinte neurologique est présente chez un malade sur deux en cas de fortes doses (12 à 20 mg/kg/jour) ou à partir d'une dose cumulative de 30 g. Cette atteinte neurologique, en rapport avec une dégénérescence axonale, est réversible dans la plupart des cas.

Les sulfamides comme la sulfaguanidine peuvent entraîner des accidents allergiques et un déficit en vitamine K. Le succinyl sulfathiazol peut lui aussi provoquer des accidents allergiques et des déficits en vitamines K et B en cas de traitement prolongés.

La salazopyrine est responsable d'un grand nombre d'effets indésirables qu'on peut diviser en effets de nature idiosyncrasique et en effets dose-dépendants. Les effets de nature idiosyncrasique comprennent les rashes cutanés, l'agranulocytose, les manifestations pulmonaires, les syndromes lupiques, les pancréatites et les diarrhées sanglantes. Les rashes cutanés sont le plus souvent non spécifiques et réalisent exceptionnellement un syndrome de Lyell. Les agranulocytoses sont un accident grave. L'imputabilité de la salazopyrine dans la survenue des manifestations pulmonaires à type d'alvéolite fibrosante et d'infiltrats parenchymateux disparaissant à l'arrêt du traitement est moins certaine. Les syndromes lupiques associant fièvre, éruption maculo-papuleuse, hépatite nécrosante et granulomateuse ont été décrits avec la salazopyrine et sont les témoins probables d'une réaction allergique générale.

Pancréatites et diarrhées sanglantes restent d'interprétation difficile. Les effets indésirables dose-dépendants comprennent des troubles digestifs et hématologiques : nausées et vomissements surviennent surtout chez les acétylateurs lents et leur fréquence est liée au taux plasmatique de sulfapyridine.

L'hémolyse avec présence de corps de HEINZ est fréquente surtout chez les sujets ayant un déficit globulaire en G 6-PD. L'anémie mégalo-blastique est secondaire à une malabsorption des folates dont le mécanisme exact est mal connu.

La réduction des doses de salazopyrine et la surveillance clinique et hématologique des patients lors des traitements au long cours est la meilleure prévention des effets indésirables liés à la dose.

Dans les antiseptiques utilisés comme désinfectants intestinaux, les dérivés halogénés, les hydroxyquinoléines, ont été responsables au Japon dès 1952 d'une neuromyopathie subaigüe avec névrite optique. 10 000 cas ont été recensés au Japon et ont conduit à l'interdiction de vente de ces produits depuis 1970. En France, cette complication semble exceptionnelle puisque seulement 13 cas ont été rapportés jusqu'à ce jour. Elle est aussi très rare dans les autres pays d'Europe, aux États-Unis et en Australie.

Le tableau clinique comprend deux phases successives : une phase digestive tout d'abord avec des troubles digestifs à type de diarrhée ou de douleurs abdominales et des manifestations aiguës : douleurs, diarrhées parfois sanglantes, association douleur-diarrhée. Ces symptômes durent environ 8 jours. Ils sont suivis deux semaines à trois mois plus tard par la deuxième phase qui est neurologique : neuropathie périphérique, essentiellement sensitive, syndrome médullaire cordonal postérieur et pyramidal, névrite optique rétrobulbaire présente seulement environ une fois sur trois. L'évolution des troubles se fait vers l'amélioration dans 60 % des cas, la non-régression ou l'aggravation dans 40 % des cas. Les paresthésies résiduelles touchent 93 % des sujets atteints. Parmi les dérivés halogènes des hydroxyquinoléines, la chloroiodoquine est la forme la plus répandue ; le terme "clioquinol" est l'appellation internationale de ce produit. Il existe un certain nombre de facteurs favorisant la survenue de ce syndrome : insuffisance hépatique, insuffisance rénale. L'utilisation des dérivés de l'hydroxyquinoléine doit se faire en cure brève, n'excédant pas sept jours, à posologie maximale de 600 mg/24 heures, réduite en cas d'insuffisance rénale. Cela étant, tenant compte du rapport bénéfices/risques des traitements à base de clioquinol, le fabricant (Ciba - Geigy) a décidé de retirer complètement du marché toutes les préparations orales à base de clioquinol. Les autres dérivés des hydroxyquinoléines ne sont pas neurotoxiques. Une seule observation a été rapportée chez un patient ayant consommé pendant quatre ans un dérivé méthylé et bromé des hydroxyquinoléines l'intétrix\*.



CHAPITRE IX

LES ACCIDENTS HEPATIQUES

## CHAPITRE IX

### LES ACCIDENTS HEPATIQUES

#### Généralités :

Le foie joue un rôle central dans la biotransformation c'est à dire dans le métabolisme de détoxification et dans l'élimination de très nombreux médicaments.

En effet, les hépatocytes possèdent un système enzymatique complexe, capable de transformer des agents pharmacologiques liposolubles en composés hydrosolubles qui peuvent être éliminés par voie biliaire ou urinaire.

Le foie est donc un organe cible de la pathologie iatrogène ; le diagnostic "d'hépatite iatrogène" est quelquefois difficile à poser car les atteintes d'origine non médicamenteuses, virales en particulier sont assez fréquentes et présentent des tableaux cliniques, histologiques et biologiques semblables à certaines formes d'atteinte médicamenteuse. Mais en ce qui concerne les anti-infectieux, les effets indésirables hépatiques sont bien répertoriés aujourd'hui et sont imputables principalement à certains macrolides : troléandomycine, sels d'érythromycine, à certaines thérapeutiques antituberculeuses : isoniazide, rifampicine, pyrazinamide.

Cependant, il apparaît que l'élimination des médicaments peut être ralentie au cours des maladies du foie, les accidents d'origine iatrogène sont donc plus fréquents chez les patients atteints d'hépatopathie aigüe ou chronique que chez les sujets sains. Et parmi les facteurs favorisant, l'apparition d'une hépatopathie iatrogène, l'âge et l'alcool en sont les deux principaux, le métabolisme étant altéré avec l'âge et la polymédication des personnes âgées multipliant les risques d'intoxication médicamenteuse.

Les accidents hépatiques médicamenteux sont donc rares chez l'enfant .

Le but de ce chapitre est de présenter :

les mécanismes de toxicité médicamenteuse au niveau hépatique puis les différentes lésions hépatiques qu'on peut observer et enfin les anti-infectieux responsables de ces accidents hépatiques.

NB :

Dans ce chapitre, un antibiotique appartenant à la famille des macrolides : la troléandomycine est très souvent citée car responsable de nombreux accidents hépatiques. Il faut souligner que cet antibiotique a été supprimé dans le courant de l'année 1992.

## A-LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES HEPATITES MEDICAMENTEUSES (95, 162, 201, 212)

Quel que soit le type de lésion observée, quatre mécanismes sont proposés pour expliquer les hépatopathies médicamenteuses avec une prédilection pour le mécanisme immunitaire qui est le plus fréquemment démontré notamment avec certains macrolides ou quelquefois l'isoniazide. La toxicité métabolique c'est à dire due à des métabolites réactifs par anomalies du métabolisme du médicament est plus souvent incriminé que l'hépatotoxicité directe intrinsèque. On l'observe notamment avec l'isoniazide et quelquefois l'érythromycine, le chloramphénicol, la pénicilline. Enfin, l'interférence avec le métabolisme de la bilirubine est plus rarement suggérée.

Il est probable que plusieurs de ces mécanismes interviennent en même temps.

### **A-I-LES MECANISMES IMMUNITAIRES DE L'HEPATOTOXICITE MEDICAMENTEUSE (221)**

Un mécanisme immunitaire est parfois invoqué à l'origine de certaines hépatites médicamenteuses sur la base des données cliniques, biologiques et/ou anatomopathologiques suivantes :

- association à des manifestations évoquant une hypersensibilité : élévation thermique, éruption cutanée, prurit, adénopathies.
- hyperéosinophilie sanguine et parfois élévation des concentrations sériques d'IgE.
- présence d'auto-anticorps.
- infiltration des espaces portes et/ou des lobules hépatiques par des cellules mononuclées et/ou des polynucléaires éosinophiles.

Ces manifestations ne se produisent que chez un petit nombre de sujets : les hépatites dues à une réponse immune anormale vis à vis du médicament apparaissent lors de l'administration de médicaments apparemment bien tolérés par la majorité des sujets traités.

Ces accidents sont décelés après la commercialisation du produit, il n'y a pas de parallélisme entre la dose administrée et la sévérité des lésions mais la gravité est accrue si il y a eu sensibilisation antérieure.

Il est difficile d'aborder ce problème d'hépatotoxicité médicamenteuse par mécanisme immunitaire pour deux raisons essentielles :

- la méconnaissance de l'antigène effectivement en cause pour déclencher les réactions immunes qui aboutissent à l'hépatite.
- La responsabilité vraisemblable dans la majorité des cas de mécanismes immunitaires à médiation cellulaire dont l'exploration est infiniment plus délicate que celle des mécanismes humoraux impliquant des anticorps.

Ces réactions indésirables résultent :

- soit d'un processus de défense immunitaire,

- soit des conditions pathologiques acquises par le sujet et qui altèrent la phase pharmacocinétique ou pharmacodynamique du médicament.

- soit des disparités dans les possibilités de métabolisation du médicament,  
- soit d'une perturbation génétique de la phase métabolique ou pharmacodynamique du médicament.

**Quels sont les mécanismes immunologiques effectivement impliqués dans l'hépatotoxicité médicamenteuse ?**

--> Les arguments qui permettent d'incriminer un mécanisme immun à médiation humorale lors des accidents d'hépatotoxicité médicamenteuse sont très rares.

La survenue concomitante d'éruptions urticariennes, l'élévation des éosinophiles sanguines, la (rare) positivité d'un test de dégranulation des basophiles humains évoquent parfois la participation de phénomènes d'IgE dépendants. Cependant, le rôle d'un tel mécanisme d'hypersensibilité immédiate dans le déclenchement des anomalies hépatiques elles-même n'a jamais pu être démontré. La possibilité de lésions hépatiques expérimentales par localisation ou formation in situ de complexes immuns dans les sinusoides hépatiques ou les canaux biliaires est très anciennement connue. Ces lésions sont attribuées à un phénomène d'Arthus (Type III de Gell et Coombs).

De plus, la localisation hépatique de complexes immuns dans un foie lésé par un médicament hépatotoxique est susceptible d'aggraver considérablement les lésions déterminant une nécrose hépatocellulaire extensive, une infiltration de polynucléaires neutrophiles et de cellules mononuclées ainsi que des thromboses dans le système veineux centro lobulaire. Dans ce cas une réduction des capacités fonctionnelles des cellules de Kupffer préalablement lésées par le toxique pourrait expliquer le dépôt préférentiel de complexes immuns et leur nocivité dans le foie. Les lésions initialement déterminées dans le foie pourraient relever de l'intervention de métabolites réactifs ; la production secondaire d'anticorps spécifiques contre ces métabolites serait responsables d'une aggravation des lésions surtout si la prise du médicament est poursuivie rendant possible la formation de complexes immuns en excès d'antigènes. La possibilité d'un tel mécanisme est suggérée par des observations cliniques : baisse du complément par consommation, élévation des immunoglobulines sériques dans une seconde phase hépatites médicamenteuses graves ou secondairement aggravées par exemple.

Mais la difficulté d'identifier la molécule réellement antigénique et de la déceler au sein des complexes immuns circulants ou fixés n'a pas permis de démontrer la réalité d'une telle hypothèse.

--> Les arguments les plus solides militent en faveur de l'intervention préférentielle des mécanismes immuns de type cellulaire dans l'hépatotoxicité médicamenteuse.

Ces arguments sont surtout indirects et reposent sur la mise en évidence d'une sensibilisation lymphocytaire vis à vis du médicament incriminé. Les tests les plus couramment réalisés sont :

- le test de transformation lymphoblastique (TTL) qui explore la prolifération lymphocytaire après culture pendant 3 à 5 jours de lymphocytes périphériques du malade en présence du médicament.

- le test de migration des leucocytes (TML) qui explore la production par les lymphocytes incubés en présence du médicament, d'une lymphokine inhibant la migration des cellules phagocytaires du sang circulant (macrophage inhibiting factor MIF). Ce deuxième test est plus complexe que le premier et dépend de l'intégrité des mécanismes effectués : état fonctionnel des phagocytes.

Par l'utilisation de l'un de ces tests une sensibilisation lymphocytaire est démontrée vis à vis de très nombreux médicaments et notamment parmi les anti-infectieux : ampicilline, dxacilline, josamycine, sels d'érythromycine TAO, streptomycine, isoniazide, etc...

Des arguments indirects en faveur d'un mécanisme impliquant l'immunité cellulaire sont également apportés par la démonstration, au cours de certaines hépatites médicamenteuses d'une élévation de la  $\beta_2$  microglobuline qui témoigne d'un processus de prolifération lymphocytaire et par la présence dans le foie de véritables granulomes. Cette lésion anatomopathologique est lorsqu'elle n'est pas directement due à la résorption d'un corps étranger classiquement considérée comme le témoin d'une réaction tissulaire d'hypersensibilité retardée. La responsabilité d'un certain nombre de médicaments à l'origine de granulomatose hépatique est certaine, on peut citer par exemple l'isoniazide.

--> En conclusion, un certain nombre de médicaments sont actuellement connus pour induire la présence de divers auto anticorps dans le sérum des malades traités : l'apparition de signes évoquant une "auto immunisation" est d'ailleurs reproductible expérimentalement.

L'intérêt des manifestations auto immunitaires lors d'hépatotoxicités médicamenteuses tient à la confusion diagnostique que peut entraîner leur présence avec d'autres maladies chroniques du foie accompagnées d'auto anticorps comme l'hépatite chronique active auto immune ou la cirrhose biliaire primitive et leur possible implication dans la pathogénie de l'hépatite qui se présente alors souvent comme une hépatite subaigüe sévère ou une hépatite chronique active.

Des auto anticorps antinoyaux peuvent survenir lors de la prise d'isoniazide. Il s'agit d'anticorps antinoyaux totaux, beaucoup plus rarement d'anti-ADN natifs. Les médicaments responsables d'hépatites aigües ou chroniques sont en général associés à la présence d'auto anticorps dont les types les plus communs sont des anticorps antinoyaux et anticorps antimuscles lisses, ainsi que des anticorps anti-ADN natifs dont la présence est relativement fréquente mais transitoire.

La sanction thérapeutique quelque soit le mécanisme en cause, réside le plus souvent en la seule suppression de la prise médicamenteuse.

Le caractère indispensable d'un médicament, anti-infectieux en particulier et/ou une polysensibilisation peuvent rendre cette suppression impossible. Un essai de désensibilisation a été fait en 1985 par Smith et Newton pour un médicament appartenant à une autre famille thérapeutique que les antibiotiques, la carbamazépine responsable d'hépatite, chez un enfant également sensibilisé à la phénytoïne et au valproate de sodium. le succès de cet essai est encourageant dans la mesure où il ouvre la voie vers un traitement "préventif" spécifique, autorisé par la nature immunologique des manifestations hépatiques observées.

## A-II- L'HEPATOTOXICITE DIRECTE, L'HEPATOTOXICITE PAR METABOLITES CHIMIQUEMENT REACTIFS ET PAR ANOMALIES DU METABOLISME DES MEDICAMENTS

Les hépatites par toxicité répondent à certains critères qui les caractérisent par rapport aux hépatites par mécanisme immunoallergique :

--> L'hépatite est liée à la dose administrée : effets constants et proportionnels aux doses : plus la dose est élevée plus la fréquence de l'hépatite est grande.

--> Elle survient après un délai d'administration comparable chez les individus et reproductible chez l'animal ; la période de latence est courte et constante entre la prise de la drogue et son action toxique ; l'hépatite récidive lors de la réadministration de la même posologie, mais ne récidive pas lors de l'administration ultérieure d'une dose faible de médicament.

--> L'hépatite ne s'accompagne d'aucune manifestation clinique ou biologique d'hypersensibilité. Les anomalies histologiques sont toujours identiques pour un même produit.

### 1-LA TOXICITE DIRECTE

La toxicité directe peut être définie comme une agression directe de la cellule par le médicament lui même ou un de ses métabolites stables, il s'agit alors de toxicité métabolique stable dont les caractères sont habituellement les mêmes que ceux observés lorsque le médicament est lui même toxique.

L'atteinte de la structure précède l'atteinte fonctionnelle. L'atteinte hépatique est cytotoxique et consiste en une stéatose et une nécrose.

En fait, seuls de très rares médicaments susceptibles d'être directement hépatotoxiques restent commercialisés. Mais depuis les travaux de Brodie, Gillette et Mitchell en 1975, est apparu le concept de lésions tissulaires en particulier hépatiques, dues à la fixation covalente des métabolites réactifs.

### 2-L'HEPATOTOXICITE PAR METABOLITES CHIMIQUEMENT REACTIFS

--> Une des fonctions du foie est de permettre la transformation de médicaments liposolubles en composés hydrosolubles. La plupart des médicaments sont liposolubles afin de traverser les membranes cellulaires. Pour être éliminés dans l'urine ou la bile ils doivent donc être métabolisés en substances plus hydrosolubles. Ce métabolisme peut comporter deux types de biotransformation : des réactions de conjugaison et/ou des réactions d'oxydation catalysées par le cytochrome P-450, une hémoprotéine enzymatique située au niveau du réticulum endoplasmique. L'activité du cytochrome P-450 est remarquablement peu spécifique : il existe de nombreuses isoenzymes qui ont une affinité différente pour divers substrats. Ces isoenzymes peuvent oxyder la plupart des médicaments et permettre leur élimination. Cependant, l'oxydation de certains médicaments par le cytochrome P-450 peut conduire à la formation de métabolites réactifs, instables, hautement toxiques. Le métabolite, étant instable, réagit le plus souvent à l'endroit même où il est formé c'est à dire principalement au niveau du foie, en particulier au niveau de la région

centrolobulaire hépatique où la concentration en cytochrome P-450 est particulièrement élevée : le foie est donc le site privilégié des agressions toxiques dues à des métabolites réactifs.

L'activation métabolique et la toxicité dépendent en définitive de la structure chimique du médicament et de facteurs liés à l'hôte = activité du cytochrome P-450, mécanisme de protection intracellulaire. L'activité du cytochrome P-450 dépend de facteurs génétiques, de facteurs sexuels, de l'exposition à des agents augmentant (inducteurs) ou dominant (inhibiteur) son activité, de facteurs nutritionnels : la dénutrition en particulier protidique, diminue les capacités de métabolisme hépatique de nombreux médicaments.

--> Mais en dépit de l'importante réactivité de ces métabolites, une toxicité est rarement observée car il existe des mécanismes de protection.

Une cytotoxicité n'apparaît que lorsque les mécanismes de défense cellulaire ont été déplétés. Pour protéger leur intégrité structurale face à la production de superoxydes et de peroxydes les cellules vivantes en aérobiose ont élaboré un système antioxydant constitué par plusieurs enzymes : superoxyde dismutases, catalases, peroxydases, et essentiellement le glutathion-péroxydase.

L'un des mécanismes de protection le plus important est en effet représenté par le glutathion qui peut se conjuguer spontanément avec les métabolites réactifs et protéger les cellules hépatiques.

Si les systèmes de défense sont débordés (hyperproduction ou défaut d'élimination) la neutralisation des radicaux libres peut faire appel à d'autres éléments cellulaires "piégeurs de radicaux libres" : ce sont surtout des substances d'origine exogène, apportées par l'alimentation végétale (vitamines : vitamines E, vitamine A, vitamine C).

--> L'hépatotoxicité des métabolites réactifs : Par les différents mécanismes de protection intra cellulaire l'hépatocyte est en général protégée contre les métabolites réactifs et seule une faible proportion de métabolites se fixe sur les macromolécules.

Une toxicité peut apparaître lors d'un surdosage thérapeutique, lorsque le cytochrome P-450 est particulièrement actif (constitution génétique particulière), lors de l'ingestion conjointe d'un inducteur enzymatique ou lorsque les mécanismes de protection sont déplétés (jeûne, dénutrition). Dans tous les cas où la formation de métabolites réactifs dépasse les capacités de défense, une hépatite toxique peut apparaître.

D'autre part, la fixation de métabolites sur les macromolécules, bien que faible, peut entraîner une réaction immunitaire cytotoxique et une hépatite allergique selon les mécanismes vus dans le paragraphe I. Ces hépatites médicamenteuses dues à des métabolites réactifs peuvent être de tous type histologique : hépatite aigüe cytolytique, cholestatique, mixte, stéatose, hépatite granulomateuse, lésions vasculaires, hépatite chronique, cirrhose, tumeurs.

Parmi les médicaments hépatotoxiques connus pour être transformé en métabolites instables on peut citer : le chloramphénicol, la pénicilline, le nitrofurantoïne mais surtout la troléandomycine et l'érythromycine et l'association isoniazide-rifampicine.

--> La meilleure compréhension des mécanismes d'hépatotoxicité par des métabolites réactifs et des moyens de protection cellulaire a eu d'importantes implications cliniques :

- certains analogues structuraux d'un médicament conservent l'activité thérapeutique mais ne forment pas ou peu de métabolites toxiques. C'est le cas des macrolides. Certains sont transformés en métabolites réactifs d'autres non.

- La prescription de médicaments potentiellement inducteurs du cytochrome P-450 peut majorer l'hépatotoxicité d'un médicament transformé en métabolite réactif : c'est le cas des hépatites dues à l'association isoniazide-rifampicine.

- Certains protecteurs cellulaires peuvent être administrés dans les heures suivant l'ingestion de doses massives d'un médicament transformé en un métabolite réactif et semble prévenir l'apparition d'hépatites fulminantes.

### 3-LA TOXICITE PAR ANOMALIES DIRECTES DU METABOLISME DES MEDICAMENTS

Le métabolisme des médicament étant sous la dépendance de système enzymatiques microsomaux des cellules hépatiques, si l'un de ces systèmes présente des anomalies, ceci aura pour conséquence de freiner, voire de stopper le métabolisme d'une drogue et d'entraîner une augmentation de la concentration sanguine et donc de sa toxicité, ceci :

- lorsqu'il y a un déficit en certains enzymes comme dans l'immaturation hépatique du nourrisson ou dans les déficits congénitaux en certains enzymes,

- lorsqu'il y a des anomalies dans le système de détoxification hépatique comme dans la cirrhose alcoolique. Ces anomalies du métabolisme des drogues seraient sous la dépendance de facteurs génétiques.

### **A-III-LES INTERFERENCES AVEC LA BIODISPONIBILITE DE LA BILIRUBINE**

Certains médicaments peuvent ralentir la captation de la bilirubine par l'hépatocyte. La rifampicine et les rifamycines par exemple agissent par compétition avec un transporteur transmembranaire ou cellulaire qui est une protéine qui normalement, assure le transport de la bilirubine aux microsomes où elle est glycurono-conjuguée. Ces troubles sont en général modérés, rapidement réversibles et decelables par l'épreuve de la bromo sulfone phtaleine (B.S.P.)

D'autres substances peuvent agir comme des inhibiteurs non compétitifs de l'U.T.P. glucuronyl transférase, responsable dans le réticulum endoplasmique de la conjugaison de la bilirubine libre.

Enfin, il peut y avoir interférence avec l'excrétion canaliculaire par diminution du flux biliaire ou par altération de la perméabilité de la membrane canaliculaire ; c'est un des mécanismes de la cholestase intra-hépatique.



## B-LES PRINCIPALES LESIONS HEPATIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE (95, 122, 149, 162)

Une classification anatomoclinique des lésions hépatiques médicamenteuses distingue quatre types de lésions : les atteintes aiguës, les atteintes chroniques des hépatocytes, les atteintes vasculaires, les tumeurs.

Les atteintes aiguës hépatocytaires comportent la stéatose, la nécrose, la granulomatose ; les atteintes cholestatiques comportent la cholestase pure et les hépatites cholestatiques. Les atteintes chroniques peuvent être distinguées également en hépatocytaires comportant stéatose et fibrose, troubles du stockage des lipides, hépatites chroniques persistantes ou actives, cirrhoses et cholestases.

Ces anomalies vasculaires médicamenteuses comportent la thrombose des veines sus-hépatiques, la maladie veino occlusive, la péliose, la dilatation sinusoidale, la fibrose périsinusoïdale et la sclérose hépatoportale. Les tumeurs sont bénignes (adénome) ou malignes (carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, angiosarcome). En pratique bien souvent ces lésions élémentaires sont associées en syndromes anatomocliniques différents selon le médicament en cause, ou selon le mode d'utilisation du médicament.

### B-I-L'ETUDE ANATOMOCLINIQUE

#### 1-LES ATTEINTES AIGUES DU FOIE

##### a- Les lésions hépatocellulaires

##### ==> La stéatose hépatique :

--> Elle est caractérisée par une surcharge du cytoplasme des hépatocytes par des triglycérides et se présente sous deux aspects principaux :

- soit tout le cytoplasme est occupé par une large vésicule de graisse : c'est la stéatose macrovésiculaire,

- soit le cytoplasme est occupé par de fines gouttellettes qui ne repoussent pas le noyau : c'est la stéatose microvésiculaire.

Ces stéatoses peuvent être pures ou associées à de la nécrose avec dans ce cas observation de cellules inflammatoires. Rarement les hépatocytes stéatosiques peuvent communiquer entre eux, se grouper en amas donnant lieu à de véritables formations graisseuses pouvant être reconnues en tomodynamométrie.

--> Les principaux antiinfectieux qui peuvent entraîner une stéatose hépatique sont :

Oxacilline BRISTOPEN\* Tétracycline TETRACYCLINE\*

Rifampicine RIFADINE\* Isoniazide RIMIFON\*.

--> Signes cliniques :

On observe un gros foie à bord arrondi et élastique. Plus rarement, lorsque la stéatose est isolée on peut observer un ictère de type cholestatique ou des signes cliniques d'encéphalopathie (ex : tétracyclines). Dans les stéatoses médicamenteuses, les manifestations immuno-allergiques sont absentes.

--> Manifestations biologiques :

Les anomalies sont fonction de l'intensité de la stéatose et de son association éventuelle à la nécrose. En cas de stéatose peu importante l'augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines et celle des gamma GT sont habituellement les seuls signes. L'augmentation modérée de l'activité sérique des transaminases traduit une nécrose associée. Exceptionnellement des signes d'insuffisance hépatocellulaire peuvent être observés.

La stéatose n'est reconnue formellement qu'à l'examen histologique du foie, cependant un aspect "brillant" du foie en échographie ou une baisse de la densité du foie au scanner sont en faveur d'une stéatose.

==> La nécrose hépatique :

--> Les atteintes hépatiques mineures correspondent à des anomalies de l'hépatocyte traduisant une souffrance modeste : il s'agit d'hépatocytes bi ou trinoclées nombreux, éventuellement géants, de ballonnisation cytoplasmique ou de l'existence de corps acidophiles. Ces aspects sont souvent cliniquement latents et biologiquement tout se résume à une élévation inconstante et habituellement modérée des transaminases avec des phosphatases alcalines quelques fois augmentées.

--> La nécrose hépatique médicamenteuse est notamment due aux anti-infectieux suivant :

Sulfadiazine Adiazine\* Antrima\* Sulfaméthoxazole BACTRIM\*

Oxacilline BRISTOPEN\* Sulfadoxine FANSIDAR\*

Isoniazide RIMIFON\*, et est souvent grave.

Elle est plus souvent diffuse au cours des atteintes médicamenteuses avec signes immunoallergiques et inversement sa localisation dans la région centrolobulaire s'inscrit en faveur d'une toxicité par métabolites chimiquement réactifs, la nécrose y est prédominante.

Une forme majeure de nécrose hépatique médicamenteuse est la nécrose en pont, unissant soit deux régions centrolobulaires, soit deux espaces portes, soit une région centrolobulaire à un espace porte. L'association à la nécrose d'une infiltration de l'espace porte par des cellules inflammatoires et/ou des polynucléaires éosinophiles de même que l'existence d'un granulome, suggère un mécanisme immunoallergique, une infiltration par des polynucléaires neutrophiles s'inscrit au contraire en faveur d'un mécanisme toxique.

--> Signes cliniques :

Ils dépendent de la sévérité de l'atteinte histologique : ils peuvent manquer ou ne pas attirer l'attention sur le foie : anorexie, asthénie, nausée... ou bien être évocateurs d'une atteinte hépatique : ictère, encéphalopathie. L'existence d'une fièvre, d'éruptions cutanées diverses, de douleurs articulaires, sont en faveur d'une hépatite immunoallergique. Lorsque la nécrose est étendue, le pronostic est sévère avec une mortalité qui peut atteindre 50 % des cas.

--> Données biologiques :

Le signe le plus caractéristique est une élévation des transaminases du sérum qui n'est que très grossièrement parallèle à l'intensité de la nécrose. La bilirubine conjuguée, les phosphatases alcalines et les gamma GT sont également

élevées mais dans de moindre proportions. Des transaminases normales associées à une bilirubine élevée et à un effondrement des taux de prothrombine sont parfois observées au cours des hépatites fulminantes médicamenteuses. Une hyperéosinophilie sanguine et/ou des auto-anticorps suggèrent une hépatite immunoallergique.

==> La granulomatose hépatique :

--> La granulomatose est observée assez fréquemment avec les anti-infectieux cités dans le paragraphe sur la nécrose hépatique. Les granulomes sont constitués de lymphocytes, histiocytes, plasmocytes et leur richesse en polynucléaires éosinophiles est évocatrice de leur origine médicamenteuse. Ils n'évoluent jamais vers la nécrose et sont susceptibles de régresser totalement après arrêt du médicament responsable. Ils peuvent siéger dans toutes les parties du lobule hépatique mais la localisation péricholangiolaire est évocatrice d'une origine médicamenteuse.

--> Les signes cliniques sont soit absents soit ceux d'un tableau immuno-allergique.

--> Biologiquement tout peut être observé de l'absence de signe à la cholestase anictérique. D'autres modifications biochimiques telles que des cytolyse lorsqu'elles sont observées sont le fait d'une nécrose associée.

**b- Les lésions cholestatiques :**

--> Les cholestases médicamenteuses pures sont rares et peuvent parfois ne pas entraîner de modifications visibles en microscopie optique.

--> Les anti-infectieux comme la troléandomycine, et l'érythromycine causent habituellement une hépatite cholestatique où s'associent des dépôts biliaires, voire de véritable bouchons dans les canalicules, prédominant dans la région centrolobulaire à une nécrose modérée et à une infiltration portale par des cellules mononucléées et des polynucléaires éosinophiles. Bien souvent, cholestase marquée et nécrose hépatique d'origine médicamenteuse coexistent et on parle d'hépatite mixte.

--> Signes cliniques :

Ils associent un ictère avec un prurit. Les signes immunoallergiques rares dans les formes cholestatiques pures sont volontiers observés au cours des formes mixtes. Les formes cholestatiques sont habituellement de bon pronostic, leur mortalité est estimée à moins de 1 % mais leur évolution est volontier prolongée au delà de six mois (ex : troléandomycine associée à un contraceptif oral, érythromycine...).

L'exemple type de la cholestase aigüe médicamenteuse est fournie par les ictères dus à l'association troléandomycine-œstroprogestatifs que nous étudierons dans le troisième paragraphe.

--> Données biologiques et morphologiques :

Il existe un contraste entre une bilirubine ; des phosphatases alcalines et une gamma GT élevées, et des transaminases normales ou modérément augmentées.

Les causes de cholestases extra hépatiques doivent être éliminées par l'échographie, le tubage biliaire à la recherche de cristaux microscopiques de cholestérol ou de bilirubinate de calcium et dans les cas les plus difficiles par la cholangiographie rétrograde endoscopique.

## 2-LES ATTEINTES CHRONIQUES DU FOIE

### a- Les fibroses :

--> La fibrose est portale et périportale, mais ces lésions peuvent s'associer à deux autres anomalies beaucoup plus caractéristiques.

--> L'hyperplasie et l'hypertrophie des cellules de Ito, qui sont observées constamment en microscopie optique standard, ou mieux sur tissu hépatique frais non fixé au microscope à fluorescence ; une autofluorescence spontanée de la région périsinusoïdale traduit l'accumulation du médicament dans les cellules de Ito.

--> La fibrose périsinusoïdale qui est soit isolée, soit associée à une fibrose portale et périportale, ou à une cirrhose.

--> Un gros foie est associé huit fois sur dix à des signes cliniques d'hypertension portale : grosse rate, hémorragie digestive, ascite.

--> La biologie hépatique n'est pas d'une grande aide et peut même parfois être normale.

### b- Les lésions médicamenteuses simulant l'hépatite alcoolique :

--> Certaines lésions hépatiques médicamenteuses associent une stéatose, des corps de Mallory, et un infiltrat portal à polynucléaires neutrophiles et réalisent le tableau histologique d'une hépatite alcoolique.

Cette hépatite est parfois associée à une fibrose où à une cirrhose, mais surtout de façon presque toujours constante à une phospholipidose caractérisée en microscopies électronique par l'existence intralysosomiale de structures lamellaires, disposées de façon parallèle ou concentrique, d'aspect pseudo-myélinique.

Ces lésions qui ne s'observent pas que dans le foie, sont provoquées par des drogues ou médicaments qui possèdent une structure amphiphile, traversent la membrane du lysosome par leur pôle liposoluble, et s'accolent intimement aux phospholipides lysosomiaux, leur liaison empêchant leur dégradation.

Mais cette anomalie lysosomiale si elle est une condition nécessaire au diagnostique pourrait dans certains cas, n'être qu'un marqueur de l'accumulation hépatique d'un médicament car des anomalies lysosomiales analogues ont été observées en l'absence de toute lésion de type hépatite alcoolique.

Le diagnostique est souvent évoqué dès l'étape clinique à cause du tableau associant amaigrissement important, polyradiculo-névrite, troubles de l'équilibre, hypoglycémie ; l'exploration fonctionnelles hépatique montre une cytolyse modérée. Quelquefois les signes cliniques des pseudo hépatites alcooliques sont plus discrets ; ils se limitent à un gros foie et à une augmentation modérée des transaminases, mais contrairement à l'hépatite alcoolique, l'élévation de l'ASAT ne prédomine pas sur celle de l'ALAT.

Le pronostic est difficile à établir, la régression des lésions n'est pas obligatoire, et l'évolution vers une cirrhose est possible même après arrêt définitif du traitement.

### c- L'hépatite chronique :

--> Elle est définie histologiquement et son diagnostic est confirmé par la ponction-biopsie hépatique. Elle revêt, lorsqu'elle est due aux médicaments, la forme d'une hépatite chronique active, plutôt que celle d'une hépatite chronique persistante.

L'hépatite chronique active est définie par l'association de trois lésions : l'inflammation, la nécrose et la fibrose. Un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire occupe tous les espaces portes et tend à envahir le lobule, en dépassant la première lame d'hépatocytes limitant l'espace porte, appelée lame bordante.

La nécrose peut être parcellaire ; quelques îlots d'hépatocytes nécrosés sont entourés de lymphocytes et plasmocytes définissant le "pice meal necrosis" ou bien la nécrose est importante, confluyente dite en pont et relie une zone centrolobulaire à un espace porte ou deux espaces portes entre eux ; une fibrose portale abondante tend à envahir le lobule hépatique et à le découper en nodules, annonçant l'évolution vers une cirrhose.

#### --> Les signes cliniques :

Ils associent une asthénie, une anorexie, un amaigrissement et des arthralgies, à des signes plus spécifiquement d'origine hépatique tels qu'un gros foie, un ictère, des angiomes stellaires, et éventuellement une lame d'ascite;

#### --> Les données biologiques :

L'hypertransaminasémie est constante mais parfois modérée. Elle s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie due à une augmentation prédominante des immunoglobulines IgG. La bilirubinémie est plus ou moins augmentée, la crase sanguine est normale ou altérée en fonction du degré de l'atteinte hépatique.

L'existence d'auto-anticorps : anti-ADN, anti muscles lisse, antiréticulum endoplasmique est très évocatrice d'une hépatite chronique active.

### d- La cirrhose :

Elle associe nécrose hépatocytaire, fibrose disséquante, mais surtout des nodules de régénération dont la présence est indispensable au diagnostic.

Avec l'hépatite fulminante, la cirrhose est une des conséquences les plus graves des atteintes hépatiques médicamenteuses. Elle est le terme évolutif de trois situations : l'hépatite chronique active, la fibrose isolée, les lésions simulant l'hépatite alcoolique.

La cirrhose peut dans de rares cas prendre l'aspect d'une cirrhose biliaire primitive c'est à dire d'une cholangite chronique destructive, non suppurative.

## 3-LES LÉSIONS VASCULAIRES

Les trois types de lésions vasculaires que peuvent causer les médicaments sont la thrombose des grosses veines sus-hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari, l'occlusion des veines centrolobulaires ou maladie veino occlusive et la dilatation des sinusoides ou péliose. Les anti-infectieux, sont moins souvent responsables de ces types de lésions hépatiques.

a- La thrombose des veines sus-hépatiques :

--> Elle donne un tableau de syndrome de Budd-Chiari aigu ou chronique selon que les veines sus-hépatiques sont obstruées complètement ou incomplètement et selon la rapidité d'installation de cette thrombose.

Cependant un syndrome de Budd-Chiari aigu ne correspond pas obligatoirement à la thrombose simultanée de toutes les veines sus-hépatiques, et peut ne se révéler que lors de la thrombose complète de la dernière veine sus-hépatique restée libre après des épisodes successifs d'occlusion des autres veines, ayant pu passer inaperçus.

Les lésions hépatiques secondaires à la thrombose des veines consistent en une congestion et une nécrose centrolobulaire particulièrement observées au cours des formes aiguës. L'existence d'une fibrose centrolobulaire et de nodules de régénération périportaux caractérise le syndrome chronique de Budd-Chiari.

--> Signes cliniques :

Le syndrome aigu se manifeste par des douleurs abdominales, une distension de l'abdomen, un gros foie douloureux, et une ascite plus ou moins important.

Le syndrome chronique plus fréquent ressemble à une cirrhose avec ascite mais l'absence d'étiologie pour une cirrhose, la richesse en protéines du liquide d'ascite, les immunoglobulines normales ou peu augmentées, doivent faire évoquer le diagnostic. Les transaminases sériques, élevées seulement lorsqu'elles sont dosées précocement, sont normales ou peu augmentées. La bilirubine est souvent normale ou peu élevée.

--> Les examens complémentaires :

Morphologiquement, l'échographie montre l'absence des veines sus-hépatiques, parfois une dilatation du tronc de la veine porte et une hypertrophie du lobe caudé. L'angioscanner confirme l'hypertrophie du lobe caudé, l'absence d'opacification des grosses veines sus-hépatiques et l'existence d'une circulation collatérale. Il révèle surtout une stagnation du produit de contraste dans le foie traduisant un obstacle au retour veineux.

--> Le syndrome aigu de Budd-Chiari évolue en quelques semaines ou quelques mois, dans 8 cas sur 10, vers la mort, par insuffisance hépatique, collapsus ou insuffisance rénale. Le traitement médical utilise l'héparinothérapie, le traitement chirurgical consiste en une anastomose mésentérico-cave.

--> L'origine médicamenteuse du syndrome de Budd-Chiari a été démontrée pour les contraceptifs oraux combinés surtout mais aussi pour quelques autres médicaments. Il a été suggéré, mais non démontré que certains médicaments transformés par le foie en métabolites chimiquement réactifs pourraient se concentrer dans la région centrolobulaire périveinulaire et léser immédiatement l'endothélium des veines sus-hépatiques, ce qui pourrait favoriser la formation d'une thrombose d'extension progressive.

b- La maladie veino-occlusive :

--> Elle est caractérisée par l'existence d'une occlusion non thrombotique, plus ou moins complète des veines centrolobulaires et sublobulaires c'est à dire des plus petites branches des veines sus-hépatiques, par un tissu conjonctif lâche en position sous-endothéliale. Cette obstruction s'accompagne d'une nécrose hémorragique centrolobulaire.

--> Le diagnostic, voisin de celui du syndrome de Budd-Chiari doit être évoqué devant un tableau clinique associant gros foie d'apparition rapide, ascite et ictère. L'échotomographie affirme la liberté des grandes veines sus-hépatique, l'angioscanner montre une stase du produit de contraste dans le foie traduisant un obstacle au retour veineux.

--> La forme aiguë évolue soit vers la mort par insuffisance hépatocellulaire, soit vers la guérison, soit vers la chronicité avec constitution d'une fibrose puis d'une cirrhose;

### c- La péliose :

Elle se caractérise par une dilatation des sinusoides hépatiques, pouvant aboutir à de véritables cavités remplies de sang dont la taille varie de quelques dixièmes de millimètres à quelques millimètres de diamètre.

L'affection se traduit par un gros foie, associé ou non à des signes d'hypertension portale. L'aspect purpurique du foie en laparoscopie permet d'évoquer le diagnostic.

## 4-LES TUMEURS BENIGNES

--> Les tumeurs bénignes sont représentées par les adénomes et comme les lésions vasculaires étudiées précédemment elles ne concernent que très rarement des traitements par anti-infectieux. Ce sont des tumeurs bénignes du foie, habituellement uniques, volontiers encapsulées, dont la taille varie de 1 à 15 cm de diamètre. Leur caractérisation principale est l'hyper vascularisation, expliquant leur complication majeure : l'hémopéritoine par la rupture dans la cavité péritonéale.

--> Cliniquement, l'adénome peut être latent lorsque sa taille reste inférieur à 5 cm, il est alors souvent découvert lors d'une échographie. Lorsque sa taille est plus volumineuse, il peut être évoqué par la palpation d'une tumeur ferme, indolore, arrondie. Rarement un tableau de douleur hépatique qui peut correspondre à une hémorragie tumorale, ou à un hémopéritoine va révéler la tumeur.

--> L'exploration fonctionnelle hépatique est habituellement normale, ainsi que le taux sérique d'alpha-fœto-protéine. L'échographie montre une masse solide non liquidienne. L'angioscanner montre une masse iso ou hypodense, avec une prise très précoce du produit de contraste, marqué par un maximum à 30 secondes.

L'angiographie montre habituellement une tumeur hypervascularisée qui refoule les branches artérielles intra-hépatiques.

--> L'arrêt du médicament responsable peut être suivi d'une régression. Cependant, lorsqu'il y a menace de rupture et en particulier lorsque la tumeur est douloureuse, l'exérèse hépatique est nécessaire.

## 5-LES TUMEURS MALIGNES

Elles sont très rarement provoquées par des anti-infectieux.

a- **Le carcinome hépatocellulaire** : est une tumeur maligne due à la dégénérescence des hépatocytes. Elle a la particularité d'envahir les veines du foie et peut causer des syndromes de Budd-Chiari par thrombi néoplasiques dans les veines sus-hépatiques ou des thromboses portales.

Les carcinomes se développent le plus souvent sur foie cirrhotique.

Les carcinomes hépatocellulaires d'origine médicamenteuse prennent souvent un aspect particulier appelé carcinome fibrolamellaire, ils peuvent survenir sur foie sain, être mieux circonscrits et énucléables chirurgicalement et donneraient moins de métastases.

--> **Cliniquement** : le signe d'appel est un syndrome tumoral, un gros foie régulier ou irrégulier, une douleur de la région hépatique, une ascite sanglante.

La symptomatologie tumorale peut dans certains cas être marquée par des signes cliniques de la cirrhose qui sont au premier plan.

--> Les examens complémentaires montrent un syndrome inflammatoire biologique, une cholestase ictérique ou non ; un taux d'alpha-fœtoprotéine supérieur à 500 mg/ml est très évocateur.

--> Le diagnostic repose sur les données de l'échographie avec ponction guidée pour étude cytologique et sur l'aspect hypervasculaire au scanner et/ou à l'angioscanner.

b- **L'angiosarcome** : est une tumeur exceptionnelle développée à partir de cellules de Kupffer, et des cellules endothéliales ; une fibrose hépatique est surtout associée en cas de cause toxique ou médicamenteuse et rend compte de l'hypertension portale. Le pronostic de ces tumeurs est très défavorable avec une médiane de survie de 13 mois.

## B-II-PRESENTATIONS CLINIQUES

### 1-LES HEPATITES AIGUES

Elles sont les plus fréquentes. Elles peuvent être cytolytiques, cholestatiques ou mixtes.

#### a- **Les formes cytolytiques** :

Elles ne dépendent ni de la dose ingérée, ni de la durée du traitement. L'accident hépatique peut même survenir 10 à 20 jours après l'arrêt de la dernière prise médicamenteuse. La cytolyse consiste en des altérations hépatocytaires importantes, entraînant la libération et le passage dans le sang de certains constituants spécifiques des cellules hépatiques. Les formes cytolytiques des hépatites médicamenteuses résultent soit d'un effet provoqué par des substances possédant une toxicité directe pour le parenchyme hépatique, soit d'un phénomène de sensibilisation immunitaire. L'apparition de l'ictère peut être précédée par une asthénie, une anorexie, des vomissements, des douleurs abdominales parfois violentes. L'ictère est souvent associé à un gros foie sensible et s'accompagne de nécroses hépatiques qui simulent de près l'effet du virus de l'hépatite. La grande ressemblance entre ces deux formes de toxicité



médicamenteuse et l'hépatite virale a d'ailleurs suggéré qu'il pourrait s'agir d'une sensibilisation au virus, provoquée par le médicament. C'est une ponction biopsie qui peut montrer la nécrose qui prédomine dans l'espace centrolobulaire et un infiltrat inflammatoire de l'espace porte, comportant parfois des éosinophiles.

--> La biologie montre :

- des signes de cytolyses et d'altération de la perméabilité membranaire :
  - . avec surtout une augmentation nette du taux des transaminases (TGO-TGP),
  - . une augmentation du fer sérique,
  - . une augmentation de l'ornithine carbamyl transférase (OCT) ainsi que d'autres enzymes hépatocytaires.
  - . une augmentation de la vitamine B12 ;
    - ainsi que des signes d'insuffisance hépatocellulaire discrets :
      - . l'albumine et la préalbumine sont normales ou faiblement diminuées (abaissées dans les cas sévères),
      - . baisse du taux de cholestérol estérifié,
      - . baisse des facteurs de la coagulation synthétisés par le foie (Temps de Quicke discrètement augmenté),
      - . augmentation des Gamma-globulines, surtout les IgG et parfois les IgM ;
        - ainsi qu'un syndrome de rétention biliaire :
          - . avec élévation plus ou moins marquée de la bilirubine libre qui prédomine sur la conjuguée, élévation du taux des sels biliaires et élévation des phosphatases alcalines.

--> L'évolution est globalement plus mauvaise que pour les formes cholestatiques avec une mortalité qui varie de 10 à 20 %. Les cas mortels sont surtout observés lors d'une réintroduction accidentelle du médicament incriminé et dans un cas d'hépatite cytolitique, il est condamnable d'effectuer une réadministration à visée diagnostique.

--> La guérison des formes bénignes se fait sans séquelles hépatiques avec régression des altérations fonctionnelles et une normalisation des perturbations biologiques ; tandis que la guérison des formes sévères peut se faire au prix d'une cirrhose séquellaire.

#### **b- Les formes cholestatiques :**

--> L'hépatite cholestatique est l'expression la plus commune de l'effet indésirable exercé sur le foie par l'ensemble des médicaments.

--> La cholestase est définie par un déficit de l'excrétion biliaire dans le duodénum. Il existe deux grands types étiologiques :

- la cholestase par obstruction mécanique, généralement des voies biliaires extrahépatiques ;
- la cholestase intrahépatique où il n'existe pas de blocage anatomique apparent.

La cholestase intrahépatique provoquée par les médicaments peut être attribuée soit à un trouble de la formation dans les cellules épithéliales, soit à une altération de la perméabilité des voies biliaires intrahépatiques. Les images de dilatation des canalicules observés en microscopie électronique au cours des ictères médicamenteux, pourraient en effet constituer la manifestation réactionnelle d'une stagnation d'un flux biliaire anormalement épais. La sécrétion hépatocyttaire peut être directement mise en course.

La cholestase médicamenteuse pourrait donc relever de causes différentes, notamment d'une perturbation des mécanismes biochimiques de la formation des constituants biliaires, d'un déficit de leur diffusion transmembranaire ou d'un ralentissement "mécanique" de la sécrétion hépatobiliaire.

--> Sur le plan clinique : elles sont caractérisées par un ictère discret et souvent un prurit intense qui peut durer pendant plusieurs semaines ou mois. Dans un grand nombre de cas des signes dits allergiques précèdent ou accompagnent l'ictère : fièvre, rashes cutanés prurigineux ou non, éosinophilie sanguine voire adénomégalie.

Le foie est peu augmenté, sa coloration est soit normale (claire), soit avec une pigmentation verdâtre qui lui donne un aspect tigré ou moucheté.

--> Sur le plan biologique on note : une augmentation du taux sérique de la bilirubine conjuguée, des acides biliaires et des phosphatases alcalines, de la 5'-nucléotidase et de la leucine-amino-peptidase. Les gamma-glutamyl-transpeptidases sont augmentées et sont considérées comme le test le plus sensible et le plus précoce. Les transaminases sont augmentées, quelquefois de façon importante.

--> L'examen histologique met en évidence une stase biliaire souvent centrolobulaire, caractérisée par des bouchons biliaires ou thrombi biliaires dans les canalicules intracellulaires. La répartition des bouchons bilieux est variable. En général les hépatocytes sont normaux. Les cellules de Küpffer sont souvent hyperplasiées et chargées de bile. A ce tableau caractéristique de cholestase pure, peuvent s'associer des manifestations d'hypersensibilisation. Cette forme est assez fréquente. Dans ce cas, l'examen histologique permet d'observer une infiltration des espaces portes et périportaux par des lymphocytes, des monocytes et des éosinophiles. Le lobule est rarement atteint.

--> En microscopie électronique, il peut exister :

- une dilatation des canalicules biliaires dont la lumière est encombrée d'un matériel granulo-filamentaire ;
- une rarefaction ou une disparition des microvillosités avec tuméfaction de certaines d'entre elles qui peuvent même obstruer la lumière des canalicules ;
- un épaississement du réseau microfilamentaire péricanalaire.

--> L'évolution est presque toujours favorable. Les cas mortels sont exceptionnels et ne sont pas la conséquence directe de l'atteinte hépatique. L'ictère peut être toutefois de longue durée. En général l'évolution est inférieure à deux mois mais parfois, l'évolution se fait vers une hépatite aigüe prolongée cholestatique.

#### c- Les formes mixtes :

Très souvent, au cours des hépatites médicamenteuses, cholestase et cytolyse coexistent, et l'évolution de ces formes peut rejoindre soit celle des formes cholestatiques soit celle des formes cytolytiques.

#### d- Les hépatites fulminantes :

Elles sont fréquentes avec certains médicaments mais sont très rares avec les anti-infectieux. Elles peuvent parfois survenir de façon non prévisible ou être favorisées par la poursuite d'un traitement en dépit de la survenue d'une augmentation très importante des transaminases ou lors d'une réintroduction inopinée du médicament.

Ces formes peuvent être rapprochées des hépatites subaigües nécrosantes mortelles en quelques semaines.

## 2-LES HEPATITES CHRONIQUES ET LES CIRRHOSSES

--> Les médicaments susceptibles d'engendrer des hépatites chroniques et des cirrhoses figurent parmi ceux qui donnent des hépatites aigües. On peut citer notamment dans les anti-infectieux l'isoniazide. De plus, leur liste recoupe assez largement celle des médicaments dont la toxicité hépatique est due à des métabolites chimiquement réactifs.

--> La variabilité de l'atteinte hépatique (hépatite aigüe ou chronique) tient à des facteurs extérieurs et à d'autres propres à l'individu :

- parmi les facteurs extérieurs, la prise prolongée du médicament est le facteur principal. Ceci se manifeste pour l'isoniazide dans le traitement de la tuberculose,

- parmi les facteurs individuels pouvant favoriser les hépatites chroniques et les cirrhoses médicamenteuses, deux semblent importants : l'un métabolique et l'autre immunologique.

Certains médicaments causent une hépatite chronique par l'intermédiaire de métabolites chimiquement réactifs. Il est raisonnable de penser qu'un médicament ne donnera pas assez de métabolites chimiquement réactifs pour entraîner une hépatite aigüe ou fulminante, mais suffisamment pour donner une hépatite asymptomatique qui pourra se pérenniser. Un mécanisme immunologique pourrait aussi expliquer le caractère chronique de l'atteinte hépatique. La réaction immunologique de l'organisme à la libération dans le sang de complexes métabolites réactifs macromolécules hépatocytaires pourrait dans de très rares cas continuer à aggraver le foie en dépit de l'arrêt du médicament.

Toujours en faveur d'un mécanisme immunologique, on peut constater que les hépatites chroniques médicamenteuses s'accompagnent souvent de perturbations non spécifiques de l'immunité : autoanticorps par exemple.

## 3-LES PATHOLOGIES DE SURCHARGE : LA STEATOSE

--> Elle se caractérise par l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes. On observe en microscopie électronique deux types de stéatose comme nous l'avons décrit dans les études anatomocliniques.

--> Aucun mécanisme commun ne permet d'expliquer les différents types de stéatoses observés en pathogénie ou induits expérimentalement, ce qui fait émettre diverses hypothèses pathogéniques qui pourraient se compléter ce sont notamment :

- La mobilisation des graisses de dépôt, la stéatose s'accompagne d'une augmentation importante des triglycérides périphériques par lipolyse du tissu

adipeux. Par ailleurs des observations chez l'animal ont montré qu'une perfusion riche en acides gras non estérifiés précurseurs des triglycérides sur un foie isolé, aboutissait à une surcharge lipidique dans cet organe.

- La néosynthèse hépatique : l'augmentation du taux des acides gras non estérifiés par augmentation de la synthèse aboutit à une stéatose.

- La diminution du taux dit de l'A.T.P. provoque une baisse de la synthèse protéique. Il semble que ces deux perturbations du métabolisme de l'hépatocyte aboutissent à la stéatose par le même chemin.

- L'inhibition de la synthèse des protéines hépatiques : certaines substances inhibent de façon directe la synthèse des protéines. Cette inhibition peut se faire à différents niveaux, par exemple au niveau de la traduction ou au niveau de la transcription.

- La peroxydation des lipides : il s'agit d'une simple hypothèse fondée sur le fait que l'on a observé une prévention de certaines stéatoses par des antioxydants (tocophérol).

- L'inhibition de la sécrétion extra-hépatique des lipoprotéines qu'il s'agisse de la cause ou de la conséquence de la stéatose, s'observe dans la plupart des surcharges lipidiques expérimentales. En pathologie la stéatose induite par les tétracyclines s'accompagne d'une baisse de la sécrétion hépatocyttaire des triglycérides.

--> Les symptômes cliniques de la stéatose médicamenteuse sont discrets ; ils se limitent à une hépatomégalie modérée et à un subictère ou ictère fruste. L'anémie est fréquente, ainsi que la polynucléose neutrophile.

--> Les perturbations biochimiques sont assez superposables à celles constatées dans les cholestases intra-hépatiques anictériques.

--> Le foie est uniformément augmenté de volume, de couleur brun pâle à jaunâtre (chamois), à bord émoussé, à surface lisse dans son ensemble, présentant parfois de légères dépressions ou des épaissements capsulaires grisâtres.

--> L'évolution de la stéatose est bénigne si l'on supprime l'agent responsable et avant que ne soient installées des lésions irréversibles. Un syndrome de stéatose maligne peut s'observer lorsque la stéatose a entraîné des perturbations métaboliques profondes avec une grande insuffisance hépatique. Il évolue vers le coma avec issue fatale. On peut l'observer dans l'intoxication alcoolique aiguë et dans la stéatose de la grossesse chez la femme ayant absorbée de fortes doses de tétracyclines.

#### 4-LES HEPATITES GRANULOMATEUSES

- Le plus souvent latentes, ces hépatites peuvent se manifester par une baisse de l'état général, un fébricule, parfois un ictère et une hépatomégalie.

- Les examens biologiques les plus fréquemment perturbés sont les phosphatases alcalines (augmentation), les gamma G.T. (augmentation).

- Il y a des granulations de taille variable de 1 à 3 mm de diamètre, de couleur claire blanchâtre, en nombre variable à la surface du foie.

- L'étude histologique montre la présence de cellules géantes plurinuclées, se regroupant en amas, associées ou non à des cellules mononuclées ou des polynucléaires. Ces granulomes s'observent soit dans les lobules hépatiques, soit dans les espaces portes.

- L'évolution se fait exceptionnellement vers la fibrose.

- Avant d'incriminer une étiologie médicamenteuse il convient d'éliminer :

. une affection générale : sarcoïdose, maladie de Hodgkin, granulomatose de

Wegener ...etc

. une affection bactérienne ou virale : surtout tuberculose ou brucellose mais aussi mononucléose infectieuse, cytomégalovirose...

. une parasitose : bilharziose, ascaridiose, distomatose...

. une mycose.

## 5-LES AUTRES ATTEINTES HEPATIQUES

### a- Les lésions vasculaires :

--> La péliose hépatique :

--> Elle est définie par l'histologie qui montre la présence de dilatations disséminées dans les capillaires sinusoides du foie. Les hépatocytes sont soit normaux soit atrophiés, en voie de dégénérescence acidophile et les travées hépatiques disloquées.

Les lésions les plus précoces consistent en petits foyers de nécrose parenchymateuse détruisant hépatocytes et réticulum, secondairement envahis par le sang des sinusoides voisins. Puis, se développe une dilatation sinusoidale considérable, parfois pseudokystique.

--> Cliniquement on observe une hépatomégalie, associée parfois à un ictère et à des signes d'insuffisance hépatocellulaire. On note à la surface d'un foie augmenté de volume, la présence de tâches de sang.

--> Les signes biologiques sont :

. une vitesse de sédimentation légèrement accélérée,

. des gamma-globulines élevées,

. les facteurs de coagulation en baisse.

--> L'évolution peut se faire vers la régression si l'on arrête le traitement, ou vers des complications comme la cancérisation.

--> La thrombose des veines sus-hépatiques ou syndrome de Budd-Chiari :

--> Les lésions du syndrome de Budd-Chiari sont dues à l'obstruction des veines sus-hépatiques et se manifestent par des dilatations des sinusoides et une nécrose des hépatocytes prédominant dans les régions centrolobulaires. Si le malade passe cette phase aigüe, il se constitue une fibrose à prédominance centrolobulaire, évoluant vers une cirrhose.

--> Cliniquement deux tableaux peuvent se présenter :

. L'un aigu, avec des douleurs abdominales, une distention rapide de

l'abdomen, un gros foie douloureux et une ascite plus ou moins importante, parfois associée à un ictère et à un commencement de diarrhées. Il existe souvent une hypotension artérielle et une oligurie. L'évolution est souvent fatale.

. L'autre chronique, le plus souvent dominé par l'ascite et l'hépatomégalie souvent douloureuse. Le foie est de couleur violacée. Le diagnostic repose sur les examens radiographiques vasculaires.

#### **b- Les pathologies tumorales hépatiques induites par les médicaments :**

--> Les pathologies tumorales hépatiques induites par les médicaments sont surtout des tumeurs bénignes.

--> L'adénome et l'hyperplasie nodulaire focale s'observent à un moindre degré. Ces deux formes de lésions représentent 75 % des cas de tumeurs malignes du foie mais elles ne surviennent pratiquement jamais avec les anti-infectieux (les médicaments les plus fréquemment mis en cause sont les œstrogénostatifs).

L'hyperplasie nodulaire focale est plus souvent asymptomatique que l'adénome. Le diagnostic est scintigraphique et artériographique. Le fait le plus frappant est la quasi constance du phénomène d'infarcissement et les hémorragies sous capsulaires qui expliquent la fréquence des ruptures intrapéritonéales. D'autre part, ces proliférations sont le plus souvent limitées, pouvant être pédiculées. La teinte en général marron claire de l'adénome est souvent marquée par le développement, à sa périphérie, d'une hypervascularisation considérable.

--> L'adénome est constitué d'hépatocytes normaux ou sub-normaux, disposés en travées plus ou moins épaisses et irrégulières. Il est dépourvu de triades portales et de veines centrolobulaires. Il est irrigué par des artéioles et drainé par des veines dont les parois sont épaisses. Les canaux biliaires peuvent être absents. Il peut être ou non encapsulé. L'hyperplasie nodulaire focale est caractérisée par l'existence d'une zone centrale de fibrose stellaire dont les prolongements découpent la tumeur en nodules plus ou moins nettement individualisés.

L'association, chez un même malade porteur, d'un adénome et d'une hyperplasie nodulaire focale, suggère qu'il existe une relation entre ces deux types de tumeurs. L'hyperplasie nodulaire focale pourrait résulter de remaniements architecturaux de l'adénome, remaniements pouvant être dus à des hémorragies intratumorales.

--> Les carcinomes hépatocellulaires sont également exceptionnels avec les anti-infectieux. On note des douleurs abdominales, parfois de la fièvre avec altération de l'état général mais aussi une hépatomégalie. On observe la présence d'une tumeur multicentrique, mal limitée, molle, de couleur jaunâtre, ou le plus souvent polychrome.

La tumeur est constituée de cellules polymorphes, imitant la structure de travées cellulaires, de cellules géantes et de cellules multinuclées avec souvent d'importantes anomalies nucléaires. Les cellules malignes sont parfois le siège d'une stéatose ; parfois, elles contiennent des pigments biliaires. Enfin, il existe un certain degré d'atrophie par compression du tissu hépatique avoisinant.

### B-III-TRAITEMENT ET PREVENTION

--> Le traitement curateur des hépatites médicamenteuses est simple. Il faut arrêter définitivement le médicament que l'on soupçonne. Ainsi au cours d'une hépatite aigue bénigne, cette seule mesure est suffisante mais la guérison peut être longue à obtenir, surtout en cas de formes cholestatiques, et des délais de 4 à 6 mois sont parfois observés. La même attitude doit être appliquée aux hépatites chroniques et aux cirrhoses médicamenteuses. Exceptionnellement et lorsque les hépatites chroniques médicamenteuses s'accompagnent de signes immuno-allergiques (rash cutané, hyperéosinophilie, fièvre, auto-anticorps), il peut être justifié de prescrire des corticoïdes selon le schéma utilisé dans les hépatites chroniques immunologiques.

--> La prévention des hépatites médicamenteuses repose sur les conseils suivants :

- Lorsque l'on a le choix entre deux médicaments, il faut éviter celui qui fait courir un risque d'hépatite sévère.

- Il faut éviter autant que possible certaines associations médicamenteuses, comme l'administration simultanée de troléandomycine et de contraceptifs oraux susceptibles d'entraîner des ictères cholestatiques avec prurits bénins mais prolongés.

- Il faut éviter la réintroduction d'un médicament dont on soupçonne la toxicité. Sinon on fait courir le risque non négligeable d'un nouvel accident médicamenteux plus grave que le premier.

- Il faut éviter d'attribuer, à tort, à une maladie traitée de façon prolongée, des symptômes aussi peu caractéristiques qu'une asthénie, ou des nausées, qui peuvent être les premiers signes cliniques d'une hépatite médicamenteuse. Il faut savoir être en alerte et dépister l'origine médicamenteuse ; par exemple, de telles manifestations chez un malade atteint de tuberculose ne doivent pas être mises systématiquement sur le compte de la maladie car elles peuvent être les seuls témoins d'une hépatite à l'isoniazide.

- Il faut être particulièrement vigilant chez les sujets à risque élevé : sujets âgés, sujets polymédicamentés, sujets atteints d'une affection hépatique ou ayant des antécédents d'hépatite médicamenteuse, sujets alcooliques chroniques.

### C-LES PRINCIPAUX ANTI-INFECTIEUX HEPATOTOXIQUES

(34, 84, 167, 194, 212)

Le premier mécanisme d'hépatite induite par les antibiotiques est la toxicité directe de l'antibiotique pour les hépatocytes.

Le deuxième mécanisme est un mécanisme allergique. Dans ce cas, l'intensité de l'hépatite n'est pas forcément liée à la dose de l'antibiotique. Ces hépatites allergiques s'accompagnent volontiers de signes d'hypersensibilité : fièvre, éruption cutanée, éosinophilie.

Dans certains cas, enfin, ce sont les métabolites hépatiques de l'antibiotique qui exercent un effet toxique, soit direct, soit allergique. Les médicaments

inducteurs du cytochrome P450 augmentent le risque toxique en augmentant la métabolisation de l'antibiotique. L'hépatite peut être cholestatique, cytolytique ou mixte. Les lésions peuvent être aiguës, subaiguës ou chroniques. Des stéatoses ou des granulomatoses hépatiques induites par les antibiotiques ont été décrites.

### **C-I-LES HEPATITES DUES A DIVERS DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE ET A LA TROLEANDOMYCINE (93, 95, 167, 168, 212)**

Il faut rappeler avant de commencer ce paragraphe que l'antibiotique appartenant à la famille des aminosides appelé troléandomycine a été supprimé au cours de l'année 1992. Il est cependant cité de nombreuses fois car il a été responsable dans les années précédant sa suppression de nombreux accidents.

--> Les macrolides sont une vieille famille d'antibiotiques ayant en commun leur structure chimique, leur mode d'action et leur spectre antibactérien relativement étroit, ne touchant pas les entérobactéries à quelques exceptions près.

En dehors des fréquents phénomènes d'intolérance digestive bénigne et de réactions allergiques, les macrolides sont des antibiotiques en général dépourvus de toxicité et dans l'ensemble bien tolérés.

La toxicité hépatique consitue un accident plus rare mais beaucoup plus sévère due à certains macrolides. De plus l'association des macrolides et plus particulièrement de la troléandomycine à certains médicaments, a conduit à des effets secondaires graves : ischémies distales, syndrome cerebelleux, ictère, mais ce cas de figure n'a pratiquement jamais été rapporté chez le nouvea-né ou l'enfant sauf dans les cas d'association à la rifampicine.

#### **1-QUELS SONT LES MACROLIDES RESPONSABLES D'UNE HEPATOTOXICITE ?**

--> Les effets secondaires hépatiques des macrolides sont bien connus. L'estolate d'érythromycine, aujourd'hui retiré du commerce, a été longtemps considéré comme le seul dérivé hépatotoxique. Plus récemment, il a été démontré que divers autres dérivés de l'érythromycine entraînaient également des hépatites. Ce sont des esters ou sels d'érythromycine.

Des cas d'hépatite clinique ont été rapportés après administration d'éthylsuccinate d'érythromycine ou de propionate d'érythromycine, dont la fréquence absolue est cependant inconnue.

L'estolate d'érythromycine lorsqu'il était encore commercialisé a été beaucoup plus fréquemment hépatotoxique que les autres dérivés.

De très rares observations d'élévation des transaminases ont également été rapportées il y a quelques années lors de la prise de stéarate d'érythromycine.

Ce sont plus encore exceptionnellement les molécules d'érythromycine base qui peuvent être responsables de ces accidents.

Le triacetyloléandomycine ou troléandomycine peut entraîner également des anomalies biologiques hépatiques et même des hépatopathies présentant un caractère similaire avec celles dues aux sels d'érythromycine ; mais dans ce derniers cas la fréquence des accidents est surtout augmentée lors de l'association troléandomycine-contraceptifs oraux qui est formellement contre-indiquée.



Les atteintes hépatiques dues aux autres dérivés et notamment aux nouveaux macrolides sont encore plus exceptionnelles ; la clindamycine peut entraîner une discrète élévation des transaminases ; des observations isolées ont été rapportées avec la josamycine ce qui ne semble pas le cas avec la spiramycine, la midécamycine et la roxithromycine.

## 2-CARACTERISTIQUES DES HEPATITES DUES PRINCIPALEMENT A TROIS SELS D'ERYTHROMYCINE ET A LA TROLEANDOMYCINE

--> Il s'agit en général d'une "hépatite aigüe" cholestatique mixte.

--> Ces hépatites surviennent également dans les deux sexes. Il a été constaté à plusieurs reprises que les hépatites à l'estolate d'érythromycine sont plus rares chez l'enfant que chez l'adulte. Cette protection cependant n'est que partielle et plusieurs observations d'hépatites à l'estolate ou à l'éthylsuccinate d'érythromycine concernaient des enfants.

--> Dans un quart des cas des antécédents allergiques divers sont notés chez des malades : près de la moitié de ces antécédents concernent des réactions allergiques à la pénicilline. Cette fréquence élevée pourrait être, cependant, surestimée car chez des sujets auxquels on aurait normalement prescrit une pénicilline, la notion d'allergie à cet antibiotique conduit à utiliser à la place de l'érythromycine. L'érythromycine est donc particulièrement utilisée chez les sujets allergiques à la pénicilline.

--> L'intervalle entre le début du traitement lors d'une première administration et le début des premiers signes cliniques est de dix jours environ.

--> Les signes cliniques sont faits de douleurs abdominales fréquentes, diffuses ou localisées à l'épigastre ou à l'hypocondre droit. Elles s'associent parfois à des douleurs thoraciques. Elles sont suivies un à trois jours plus tard, par l'apparition d'un ictère. Une fièvre est observée en général. Le prurit, plus rare, n'est présent que dans un quart des cas. L'hépatomégalie inconstante chez l'adulte est fréquente chez l'enfant associé ou non à une splénomégalie.

--> Les désordres biochimiques sont surtout représentés par une élévation modérée des transaminases, de l'ordre de huit fois la limite supérieure de la normale en moyenne, qui s'accompagne d'une élévation également modérée des phosphatases alcalines. Une hyperéosinophilie sanguine est fréquente.

--> Les tests immunologiques comme la recherche d'anticorps antinucléaires, antimuscles lisses, anti mitochondries, anti-microsomes de foie et de rein, anti-cellule pariétale gastrique sont négatifs. Le taux de complément et de ses fractions C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> est dans la limite de la normale. La recherche de dépôts hépatiques d'immunoglobulines ou de complément est négative. Les tests de transformation lymphoblastique des lymphocytes en présence d'érythromycine sont également en général négatifs. Cependant ces diverses observations n'éliminent pas une cytotoxicité lymphocytaire dirigée contre des antigènes tissulaires modifiés par la présence d'un "métabolite de l'érythromycine".

--> La biopsie hépatique montre une cholestase d'intensité variable prédominant dans la région centrolobulaire, accompagnée fréquemment d'un infiltrat inflammatoire portal et lobulaire comportant souvent des éosinophiles. Une nécrose hépatocytaire focale, en règle très modérée, peut être observée.

Ces diverses lésions permettent de classer ces hépatites dans le cadre des hépatites médicamenteuses mixtes, principalement cholestatiques et modérément cytolytiques.

--> L'évolution est en général favorable à l'arrêt du traitement. Dans la grande majorité des cas les signes cliniques disparaissent en deux semaines ou moins. Cependant le retour à la normale de tous les tests fonctionnels hépatiques demande plusieurs semaines. Il n'y a en principe ni évolution cirrhogène ni décès. La réadministration du même dérivé de l'érythromycine entraîne constamment une récurrence de l'hépatite alors que l'administration d'un autre dérivé est suivie d'une récurrence très précoce ou est quelques fois bien tolérée.

--> Le mécanisme de ces accidents n'est pas univoque ; l'élévation isolée des transaminases est fréquente au cours des traitements par l'érythromycine et serait liée à la dose administrée. In vitro, l'incubation d'hépatocytes en présence de divers dérivés de l'érythromycine entraîne une libération des aminotransférases dans le milieu d'incubation. Ces diverses observations évoquent un phénomène toxique à l'origine de l'élévation isolée des aminotransférases.

Au contraire plusieurs arguments lors de l'observation des hépatites cliniques suggèrent que le mécanisme fait intervenir un processus immuno-allergique avec métabolite réactif. Elles sont assez rares et ne sont pas clairement reliées à la dose administrée. Elles surviennent dans un délai compatible avec un phénomène d'immunisation, s'accompagnant fréquemment de signes d'hypersensibilité et récidivent précocement lors d'une deuxième administration.

Ce mécanisme par métabolites chimiquement réactifs découle des faits suivants.

Chez tous les sujets la troléandomycine et l'érythromycine sont transformés en métabolites réactifs dits instables par le cytochrome p-450. Ce métabolite peut soit se fixer sur le fer du cytochrome P-450 et former un complexe stable et inhiber ainsi son activité ; soit former une liaison covalente avec les protéines lorsque le glutathion est déplété. Chez quelques sujets, la formation de complexes métabolite-protéines pouvait être suffisante pour entraîner, par un mécanisme toxique la nécrose de quelques hépatocytes traduite par une élévation isolée des transaminases. Cette nécrose hépatocytaire infraclinique pourrait libérer dans la circulation des constituants hépatocytaires modifiés par la présence de métabolites. Chez de rares sujets, ces néo-antigènes hépatiques entraîneraient une réaction immunitaire cholestatique et cytotoxique et de ce fait l'apparition d'une hépatite clinique.

L'inhibition du cytochrome P-450 par un métabolite réactif de la troléandomycine pourrait expliquer les hépatites dues à l'association de cet antibiotique et des œstrogènes oraux. L'inhibition d'une isoenzyme du cytochrome P-450 diminuerait l'oxydation des œstrogènes, favorisant donc leur conjugaison et leur effet cholestatique. Par ailleurs, la liaison covalente de métabolites réactifs, de l'érythromycine et de ses dérivés sur les protéines hépatiques permet d'expliquer la survenue d'hépatites observées avec ces macrolides. Au contraire, d'autres macrolides comme la midécamicine, la spiramycine, la roxythomycine ne forment pas de métabolites réactifs et n'entraînent ni interaction médicamenteuse ni hépatite.

## C-II-L'HEPATOTOXICITE DES ANTITUBERCULEUX (45, 59, 81, 131, 194)

### 1-ISONIASIDE ET RIFAMPICINE

#### a- Présentation des ces deux antituberculeux :

##### --> La rifampicine :

La rifampicine est un dérivé d'hémisynthèse obtenu après extraction de la rifamycine SV de *Streptomyces mediterranei*.

Elle a un spectre large qui couvre la plupart des mycobactéries. Elle a une action bactéricide sur les agents intra- ou extra-cellulaires de la tuberculose. Sa diffusion tissulaire est excellente. Elle est métabolisée au niveau hépatique où elle subit une désacétylation. L'élimination de la rifampicine et de ses métabolites est biliaire à 70 % et rénale à 30 %. Seule la rifampicine subit un cycle entéro-hépatique expliquant la longue durée d'action du médicament. L'élimination biliaire se fait en compétition avec la bilirubine. La fréquence globale des accidents avec la rifampicine aux posologies habituelles ne dépasse pas 4 % en dehors des interactions médicamenteuses.

##### --> L'isoniazide (INH)

C'est le dérivé hydrazine de l'acide isonicotinique. Son spectre est restreint aux agents de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*, *africanum* et *bovis*) sur lesquels il exerce une action bactéricide. Sa diffusion est excellente aussi bien dans le milieu intra cellulaires qu'extra cellulaires ; ainsi, il est actif sur les germes intramacrophagiques. Son métabolisme est hépatique. La première étape est une réaction d'acétylation dont la vitesse est génétiquement déterminée. Il existe, ainsi, des acétyleurs rapides (transmission autosomale dominante, 70 % des Asiatiques) et des acétyleurs lents (transmission autosomale récessive, 60 % des Blancs et des Noirs). Les métabolites de l'acétyl INH sont hépatotoxiques. L'INH est également métabolisée en hydrazones qui semblent toxiques pour le système nerveux central et périphérique. L'élimination de l'INH et de ses métabolites est urinaire pour 75 à 95 %.

##### --> Association des médicaments antituberculeux :

Etablie depuis longtemps, la nécessité d'une association médicamenteuse reste, malgré l'activité des médicaments antituberculeux actuels, aussi impérative. Les raisons qui avaient conduit à imposer cette attitude restent en effet toujours aussi valables : crainte d'une résistance (primaire lors d'un premier traitement, secondaire ou acquise lors d'une rechute chez un malade déjà traité antérieurement), crainte d'une sélection de bacilles mutants-résistants. A ces raisons majeures s'associe la nécessité d'agir sur l'ensemble des bacilles contenus dans les lésions tuberculeuses.

#### b- Les accidents hépatiques :

##### --> La rifampicine lorsqu'elle est utilisée seule a peu de toxicité hépatique.

D'une façon générale, quatre facteurs favorisent la survenue de complications hépatiques sous rifampicine : le grand âge, une affection préexistante du foie ou des voies biliaires, l'éthylisme et l'apport simultané d'autres médicaments hépatotoxiques ou inducteurs microsomaux.

La connaissance de ces facteurs guide les précautions d'emploi. Une hypertransaminasémie isolée, précoce, survenant dans les premières semaines de traitement est observée chez 10 à 15 % des sujets traités. Le plus souvent asymptomatique, elle régresse spontanément que la rifampicine ait ou non été arrêtée. Quelques fois elle impose l'arrêt de la rifampicine. Le pronostic est toujours rapidement favorable mais une rechute s'est produite 5 fois sur 7 à la reprise de ce médicament.

La prise de rifampicine peut aussi entraîner une augmentation de la bilirubine totale, sans conséquences cliniques. Ce médicament entre en effet en compétition avec la bilirubine et la bromosulfone phtaleine (BSP) au niveau de la captation par l'hépatocyte. Le phénomène est réversible à l'arrêt du traitement ; il s'ensuit qu'une épreuve à la bromosulfonephtaleine (BSP) est sans valeur chez un malade traité par la rifampicine.

Les hépatites imputables à la rifampicine utilisée seule sont très rares. Elles surviennent dans les deux premiers mois entre le huitième et le cinquante et unième jour.

#### --> L'isoniazide (INH)

Il y a un contraste évident entre la multiplicité des effets secondaires de l'INH et la bonne tolérance d'ensemble de ce médicament utilisé très largement depuis environ trente ans.

C'est dire que la plupart des effets secondaires sont rares sinon exceptionnels, surtout depuis que les doses d'INH utilisées ont été réduites. Les troubles hépatiques sont en fait le seul effet secondaire fréquent et gênant de l'INH.

Connue de longue date, cette hépatotoxicité n'avait guère retenu l'attention jusqu'à l'introduction de la rifampicine. Il est alors apparu que l'association INH-rifampicine entraînait une augmentation importante du nombre des ictères chez les sujets traités. Au début, ces troubles hépatiques ont été attribués à la rifampicine, ce qui paraissait logique puisque c'est lors de son association à l'INH que le pourcentage de cytolyse a augmenté. Rapidement des doutes ont été émis sur sa responsabilité directe. Il a été observé qu'en monothérapie la rifampicine est pratiquement dépourvue de toxicité hépatique. D'autre part, il a été remarqué que la survenue des ictères était liée aux posologies élevées d'INH. Actuellement l'interprétation de la cytolyse hépatique est beaucoup plus claire. L'hépatotoxicité de l'INH a été largement confirmée par son emploi à une grande échelle en monothérapie dans un but de chimioprophylaxie :

19 cas d'hépatites avec 2 décès sur 2231 sujets et 114 hépatites avec 13 décès sur 13838 patients traités par INH en monothérapie ont été rapportés dans deux séries différentes (146, 152).

Une élévation isolée modérée (inférieure à trois fois la normale) des transaminases apparaît dans 7 % des cas avec l'INH seul et dans 7 à 20 % des cas quand il est associé à la rifampicine.

La fréquence d'apparition d'une hépatite est de 0,5 à 1 % avec l'INH seul et de 4 % lors de l'association avec la rifampicine. Cette association peut induire une hépatite fulminante 1 fois sur 1000.

Certains facteurs sont prédisposants : l'âge (en dessous de 20 ans, l'hépatite est exceptionnelle, sa fréquence augmente considérablement avec l'âge) ; l'existence d'une hépatopathie préexistante (cirrhose, éthyliisme chronique) ; l'association aux inducteurs enzymatiques (rifampicine, barbituriques, anesthésiques généraux volatils) ; une posologie élevée.

Le délai d'apparition est très variable très court ou au contraire très retardé : l'hépatite survient le plus souvent après un ou deux mois de traitement.

Cliniquement, biologiquement et histologiquement, cette hépatite est comparable à une hépatite virale. Elle peut être révélée par des troubles gastro-intestinaux ou un syndrome pseudo-grippal. On peut parfois observer une fièvre, un rash cutané, une hyperéosinophilie qui font discuter une origine allergique. On retrouve une hépatomégalie plus ou moins sensible, une splénomégalie, un ictère.

L'évolution est le plus souvent favorable à l'arrêt du traitement, mais elle est quelquefois mortelle. Le mécanisme de l'hépatotoxicité de l'INH a été démontré. L'INH n'est pas directement hépatotoxique mais c'est un de ses métabolites, l'acétylhydrazine ou un de ses dérivés qui se fixe sur les macromolécules du foie entraînant des lésions de stéatose et de nécrose. Comme nous l'explicitons dans la suite du chapitre, le rôle de la rifampicine est lié à ses propriétés d'induction enzymatique. Celle-ci entraîne une augmentation de la production des dérivés toxiques.

Beaucoup d'études ont été effectuées pour déterminer si la vitesse d'acétylation intervenait dans la fréquence des réactions hépatiques. Il est aujourd'hui acquis qu'en fait la vitesse d'acétylation de l'INH modifie peu le risque toxique.

Il est recommandé de ne pas dépasser la posologie quotidienne de 5 mg/Kg et d'adapter cette posologie en fonction de la concentration sérique d'INH mesurée une dizaine de jours après le début du traitement.

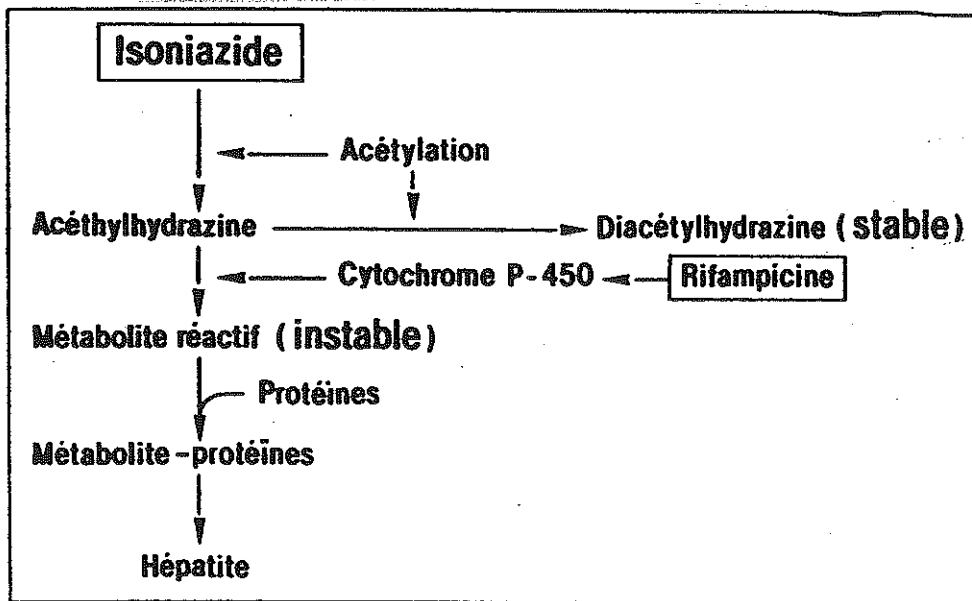
#### --> L'association INH-rifampicine :

La toxicité hépatique de l'association INH-rifampicine se traduit le plus souvent par une élévation des transaminases dans environ 30 % des cas. Celle-ci reste souvent modérée et disparaît en quelques semaines sans que l'on ait à modifier le traitement. Parfois l'élévation est importante, progresse et une hépatite clinique peut survenir dans 5 à 8 % des cas. Cette hépatite survient en générale beaucoup plus tôt qu'avec l'INH seule. Le risque d'hépatite est plus important chez les alcooliques, chez les sujets ayant une hépatopathie et chez les sujets âgés.

La survenue rare toujours précédée d'une élévation franche des transaminases d'un ictère grave ou d'une hépatite fulminante avec de nombreux décès a en générale une explication : le sexe féminin est un facteur de risque, le surdosage en INH due à des posologies élevées, la prescription simultanée de substances ayant un effet inducteur enzymatique. Le rôle néfaste du phénobarbital et des anesthésies générales (utilisation d'halotane par exemple) a été souligné. Il faut toujours arrêter l'INH une semaine avant une anesthésie générale réalisée avec des anesthésiques volatils halogénés. Il faut attendre quelques jours après cette anesthésie avant d'introduire ou de réintroduire l'INH. D'une manière générale il faut éviter tous les médicaments qui par un quelconque mécanisme ont une hépato-toxicité.

Histologiquement, la lésion prédominante est une nécrose hépatocytaire, centrolobulaire contrastant avec l'hépatite de l'isoniazide par l'absence ou la discrétion de l'inflammation.

L'hépatite est qualifiée d'"hépatite aigüe" cytolytique mixte. Le mécanisme de l'hépatotoxicité de cette association est un mécanisme par métabolites chimiquement réactifs. L'INH est acétylé et hydrolysé en acétylhydrazine. L'acétylhydrazine peut soit être acétylée de nouveau (diacétylhydrazine), soit être transformée par le cytochrome P-450 en un métabolite réactif.



Mécanisme des hépatites à l'isoniazide-rifampicine  
(d'après Mitchell et Jollow).

Lorsque la rifampicine est administrée de façon conjointe à l'INH la fréquence des complications hépatiques augmente car la rifampicine agit comme un puissant inducteur enzymatique et l'on peut alors concevoir que l'administration de rifampicine puisse augmenter la formation du métabolite réactif de l'INH suivant le schéma ci dessous.

La vitesse d'acétylation intervient peu dans le risque d'hépatotoxicité : un acétylateur rapide formera plus rapidement l'acétylhydralazine, mais également plus rapidement la diacétylhydralazine, métabolite stable.

Le mécanisme montre aussi que d'autres inducteurs enzymatiques peuvent majorer l'hépatotoxicité de l'INH et notamment favoriser la survenue d'une hépatite fulminante. Il est évident depuis la connaissance du mécanisme, que c'est l'INH qui doit être stoppé en cas d'atteinte hépatique et non pas la rifampicine qui elle peut être poursuivie sans modification.

Une fois les fonctions hépatiques normalisées, la réintroduction de ces antituberculeux peut être discutée sous couvert d'un contrôle biologique hépatique très fréquent (deux fois par semaine). En cas de contre-indication définitive de l'INH, on peut proposer l'association rifampicine-éthambutol.

Au plan pratique, malgré le risque d'accident hépatique il est tout à fait licite d'associer rifampicine et INH chez des sujets ayant des fonctions hépatiques normales.

Par contre, chez ceux qui ont une hépatopathie préalable, les risques de cette association doivent être pesés.

L'apparition d'une cytolyse nécessite une surveillance accrue sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement : en règle général, elle disparaît spontanément, malgré la poursuite de celui-ci, mais dès qu'il s'y associe une perturbation des tests de cholestases, il est logique d'interrompre d'abord l'INH.

Enfin, lors de l'utilisation de cette association il faut respecter les règles élémentaires citées tout au long du paragraphe afin de diminuer au maximum les facteurs de risque.

## 2-PYRAZINAMIDE

### a- Présentation :

Découvert en 1952, le pyrazinamide est un produit de synthèse, dérivé pyraziné du nicotinamide. Son spectre est restreint à *Mycobacterium tuberculosis* et à sa variété *africanum*, sur lesquels il exerce une activité bactéricide à pH acide. Son activité se manifeste surtout au sein des macrophages. La résorption et la diffusion tissulaire sont excellentes.

Malheureusement le rapport entre la concentration minimale inhibitrice et la concentration sérique est faible (5 à 10). Le taux de résistance primaire est pratiquement nul actuellement. Le risque de résistance secondaire est élevé (Taux de mutants résistants  $1 \times 10^{-3}$ ). Il est métabolisé au niveau hépatique et subit une désamination, le transformant en acide pyrazinoïque. L'élimination du pyrazinamide et de ses dérivés est urinaire. L'excrétion tubulaire de l'acide pyrazinoïque se fait en compétition avec l'acide urique.

Le pyrazinamide avait été abandonné du fait de sa toxicité hépatique. La mise en évidence de son action bactéricide sur les bacilles intracellulaires lui a conféré un regain d'intérêt dans la perspective de réduire, grâce à son adjonction aux autres médicaments antituberculeux, la durée du traitement.

#### b- Hépatotoxicité :

--> Peu après sa découverte, le pyrazinamide a été abandonné du fait d'une hépatotoxicité jugée excessive. Il y avait trois raisons principales : les doses utilisées étaient élevées : 40 à 50 mg/Kg ; les malades étaient souvent gravement atteints et leur fonction hépatique était souvent gravement perturbée par de longs traitements antérieurs ; enfin les tests fonctionnels hépatiques utilisés à l'époque étaient peu fiables et l'on ne connaissait pas la survenue fréquente d'une élévation asymptomatique et transitoire du taux sérique des enzymes hépatiques. La responsabilité majeure du surdosage est évidente dans les essais thérapeutiques anciens. En revanche la durée du traitement semblait peu intervenir.

A la dose de 40 à 50 mg/Kg/jour il entraînait une élévation des transaminases dans plus de 15 % des cas et une hépatite cytolytique franche dans 2 à 3 % des cas qui survenait dans un délai de 15 jours à 1 an et dont quelques cas étaient mortels.

--> Les essais récents permettent de mieux juger la toxicité hépatique du pyrazinamide en association avec les autres médicaments antituberculeux ; car même si depuis sa réintroduction en clinique à des doses plus faibles de 20 à 30 mg/Kg/jour, les accidents hépatiques sont moins nombreux et moins graves il peut quand même être responsable d'hépatites aiguës cytolytiques voire d'hépatites fulminantes dont l'évolution peut être mortelle.

Les essais plus récents concernent des malades de première atteinte non traités auparavant et surveillés avec des tests fiables et reproductibles. A la dose de 1,5 ou 2 grammes par jour, des hépatites ont été observées dans tous les régimes thérapeutiques, mais la fréquence varie de 0,5 à 10 % selon les associations médicamenteuses.

Il faut distinguer :

- d'une part, les hépatites qui se manifestent seulement par une élévation modérée ou un peu plus importante des transaminases et des phosphatases alcalines sériques. Ce sont les plus fréquentes. Elles sont généralement transitoires et surviennent dans les trois premiers mois du traitement. Le problème est de savoir si les perturbations hépatiques sont le reflet d'une cytololyse ou une simple manifestation de l'induction enzymatique dans les régimes comportant de la rifampicine .

- d'autre part, les ictères et les hépatites fulminantes qui sont beaucoup plus rares.

L'évolution des troubles hépatiques est généralement favorable. Cependant des ictères mortels ont été rapportés.

Dans l'ensemble les traitements contenant du pyrazinamide se sont révélés plus hépatotoxiques que ceux qui n'en contenaient pas.



Une surveillance très régulière des transaminases comme celle de l'INH est indispensable.

L'association de ces deux antibiotiques dans les schémas de quadrithérapie antituberculeuse, rend souvent difficile la conduite à tenir devant une élévation des transaminases.

### 3-AUTRES ANTITUBERCULEUX HEPTATOTOXIQUES

Les antituberculeux cités dans ce paragraphe ont un intérêt secondaire à l'heure actuelle en France où ils ne sont utilisés qu'exceptionnellement en cas de résistances aux antituberculeux majeurs. Ils sont en revanche, encore employés, pour des raisons économiques, dans certains pays.

--> Les thioamides : ethionamide (thiomide de l'acide alpha-éthyl isonicotinique) et prothionamide (très proche chimiquement de l'éthionamide) présentent des effets indésirables fréquents dont une hépatotoxicité qui semble majorée chez les sujets diabétiques et qui demande une surveillance régulière.

--> L'acide para-amino-salicylique (PAS) a également une assez mauvaise tolérance principalement du point de vue digestif et peut lui aussi être responsable d'hépatites. Il n'est pas commercialisé en France mais reste utilisé dans certains pays en voie de développement.

Enfin, on peut citer une dernière suggestion qui a été faite récemment, il semblerait que les effets secondaires hépatiques des antituberculeux soient plus fréquents chez les sujets infectés par le VIH.

## **C-III-L'HEPATOTOXICITE DES AUTRES ANTI-INFECTIEUX (81, 95)**

### 1-LES BÊTA-LACTAMINES

D'une façon générale les Bêta-lactamines ne sont pratiquement pas toxiques pour le foie.

Les pénicillines semi-synthétiques : carbénicilline, ampicilline, amoxicilline et surtout oxacilline peuvent être responsables de discrètes anomalies biologiques hépatiques notamment d'une augmentation asymptomatique transitoire et réversible des transaminases.

Dans de rares cas l'oxacilline peut aussi être responsable d'une hépatite symptomatique avec ictère, fièvre, nausées et vomissements, éventuellement associée à une éosinophilie. Ces hépatites vraies sont parfois cholestatiques ou cytolytiques ou mixtes.

Ces hépatites sont réversibles et la guérison complète survient toujours à l'arrêt du traitement.

Elles semblent favorisées par une dose élevée d'oxacilline et ont notamment été observées sous forme cytolytique aigüe lors de perfusions de hautes doses d'oxacilline dans le traitement d'endocardites chez des toxicomanes.

Ces hépatites dues à certaines pénicillines telles qu'elles sont rapportées chez l'adultes semblent exceptionnelles chez le nouveau né ou l'enfant.

En raison de la plus forte clairance hépatique de l'oxacilline, ces hépatites sont plus fréquentes avec cet antibiotique qu'avec les autres pénicillines M comme la cloxacilline ou la dicloxacilline.

La pénicilline peut induire des granulomes hépatiques.

Les céphalosporines peuvent induire dans 1 à 7 % des cas une élévation modérée des transaminases et des phosphatases alcalines.

## 2-LES TETRACYCLINES

Les tétracyclines administrées par voie orale peuvent provoquer des altérations des tests biologiques hépatiques sans manifestation clinique notamment une stéatose modérée asymptomatique réversible.

Administrées par voie parentérale à forte dose (supérieure à 2 grammes par jour) ou par voie orale à très forte dose les tétracyclines peuvent être responsables d'hépatites toxiques par inhibition de la synthèse protéique. Ces hépatites graves se manifestent après deux à trois jours de traitement tout d'abord par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales violentes, un ictère et une hépatomégalie. L'évolution peut être mortelle dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire associé à une insuffisance rénale et à une pancréatite.

Biologiquement il y a une élévation modérée des transaminases et des phosphatases alcalines. Il existe une hyperamylasémie dans 75 % des cas.

Histologiquement, il existe une stéatose microvésiculaire massive.

Le mécanisme réel serait du à une inhibition du transport membranaire des lipoprotéines ou à une inhibition de la synthèse des lipoprotéines par les cyclines.

Les tétracyclines s'accumulent en effet dans les mitochondries et peuvent en inhiber le métabolisme. A forte dose elles freinent la synthèse des protéines cytosoliques des cellules eucaryotes.

Ces accidents graves sont plus fréquents chez la femme ; ils ont surtout été observés chez la femme enceinte lors de prescriptions faites lors du dernier trimestre de la grossesse. Dans ce cas la mort fœtale est très fréquente.

## 3-LES FLUOROQUINOLONES

De rares cas d'élévation modérée des transaminases, des phosphatases alcalines ou de la bilirubine ont été observés avec les fluoroquinolones. La péfloxacin qui a une forte élimination hépatobiliaire doit être prescrite avec prudence en cas d'atteinte hépatique préexistante. La dose unitaire de chaque prise peut rester identique mais les prises doivent être espacées toutes les 24 heures en cas d'ictère, toutes les 36 heures en cas d'ascite et toutes les 48 heures en cas d'ascite associée à un ictère.

#### 4-LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS

Les sulfamides peuvent être responsables de discrètes anomalies biologiques hépatiques et plus rarement d'hépatites mixtes de type immuno-allergiques. Des cas d'hépatites fulminantes et de granulomes hépatiques ont été quelques fois rapportés. Les types de lésions sont : des hépaties cholestatique ou mixtes, des hépatites granulomateuses.

Histologiquement, stéatose et nécrose centrolobulaire peuvent être observées.

Les signes cliniques sont un ictère.

Les signes biologiques sont une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines. L'évolution peut se traduire par une hépatite chronique qui s'installe, quelques formes mortelles ont cependant été rapportées. Ceci impose donc une surveillance biologique surtout si une insuffisance hépatique est connue. Dès l'apparition d'une élévation des transaminases, le traitement doit être interrompu.

#### 5-LA NITROFURANTOÏNE

Son administration entraîne parfois des hépatites mixtes immuno-allergiques qui s'accompagnent souvent de phénomènes d'hypersensibilité : fièvre, éruption cutanée, hyperéosinophilie.

Des évolutions vers une hépatite chronique active et une cirrhose ont été rapportées.

#### 6-L'ACIDE FUSIDIQUE

Alors que l'acide fusidique administré per os a le plus souvent une bonne tolérance hépatique, la forme injectable par voie veineuse entraîne dans environ 10 % des cas un ictère avec élévation des transaminases dont le mécanisme est probablement une compétition de l'antibiotique avec la bilirubine. Cet ictère qui est en général le fait de posologies élevées, est réversible à l'arrêt du traitement.

L'acide fusidique peut également isolément élever de façon modérée et réversible les transaminases.

#### 7-DES ANTIFONGIQUES :

##### a- Le kétoconazole

Des élévations isolées des transaminases sont rapportées, plus rarement une hépatite cytolytique et/ou cholestatique. Le délai d'apparition peut varier de quelques jours à 24 semaines.

Des hépatites fulminantes ont également exceptionnellement été observées.

Pour prévenir une évolution grave et mortelle une surveillance des transaminases doit être faite, surtout lors de traitements prolongés ; le traitement doit être interrompu dès l'observation des premiers signes toxiques hépatiques.

**b- La flucytosine**

La flucytosine ou 5-flucytosine, peut entraîner dans 5 % des cas une élévation des transaminases parfois associée à une hépatomégalie. Ces troubles sont réversibles à l'arrêt du traitement. Leur fréquence est augmentée en cas d'insuffisance rénale.

**c- La griséofulvine**

Elle peut être la cause d'une hépatite cholestatique.

**8-LES AUTRES ANTIBIOTIQUES**

De rares cas d'hépatite ont été attribués au chloramphénicol, à la novobiocine, à la dapsone, au métronidazole, à la fosfomycine, à l'amphotéricine B et à la griséofulvine.

CHAPITRE X

LES ACCIDENTS METABOLIQUES

## CHAPITRE X

### LES ACCIDENTS METABOLIQUES

(98, 140, 194)

#### A-LES PERTURBATIONS HYDRO-ELECTROLYTIQUES

Les accidents métaboliques imputables aux antibiotiques sont assez rares. Des modifications hydroélectrolytiques induites par les anti-infectieux sont la conséquence soit de l'apport en sodium et/ou en potassium qu'ils contiennent dans leur formulation, soit d'éventuelles altérations physiologiques ou pathologiques qu'ils sont susceptibles d'induire notamment sur un terrain particulier que peut constituer le nouveau né ou le petit enfant.

##### A-I-LES BÊTA-LACTAMINES

La pénicilline G apporte une importante quantité de sodium ou de potassium selon la forme sous laquelle elle est administrée : 1 million UI de benzylpénicillinate de sodium apporte 1,7 mmol de sodium et la même dose sous forme de sel de potassium apporte 1,5 mmol de potassium. Un gramme de ticarcilline fournit 5,2 mmol de sodium, et un gramme de piperacilline ou de mezlocilline 1,85 mmol de sodium.

Ces données doivent être prises en compte en présence d'une insuffisance viscérale notamment une insuffisance rénale car chez ces patients peut se produire par exemple une hyperkaliémie grave par intoxication cationique.

Une hypokaliémie peut survenir également chez les sujets recevant de la ticarcilline, de la carbénicilline, de la pipéracilline à fortes doses, entraînant une perte urinaire de potassium qui peut conduire à une acidose métabolique. Il semble que ces antibiotiques se comportent comme des anions non résorbables.

##### A-II-LA FOSFOMYCINE

La fosfomycine est un antibiotique synthétique qui se caractérise par son absence de parenté structurale avec les autres classes d'antibiotiques. Elle a un très large spectre d'action notamment sur des souches rencontrées en pratique hospitalière.

Sa tolérance générale est très bonne aussi bien chez le prématuré, chez l'enfant, chez l'adulte que chez le vieillard.

Les principaux troubles occasionnés par la fosfomycine sont des troubles hydro-électrolytiques, se traduisant par des œdèmes, des troubles de la vigilance, avec hyperosmolarité et hypernatrémie.

Ces troubles sont dus à la teneur importante en sodium dans la spécialité injectable fosfocine\* : 1,4 mmol de sodium pour 1 gramme.

De plus la fosfocine\*, acide faible se comporte en cas d'urine acide comme un anion non résorbable et peut déclencher :

- une excretion accrue de potassium au niveau tubulaire distal, due à une augmentation de la différence de potentiel entre la lumière tubulaire et la cellule.
- Une augmentation du flux urinaire dans le tube distal donc une plus grande quantité de sodium qui peut être échangée contre du potassium, ceci en présence d'aldostérone qui interviendrait dans cet échange.

C'est surtout la répétition quotidienne de perfusions de fosfomycine qui expose au risque d'hypokaliémie par augmentation de la kaliurèse et à celui d'hypernatrémie. Ce risque est majoré par une alimentation parentérale, une ventilation artificielle, un traitement diurétique, une insuffisance rénale.

Des bilans électrolytiques hebdomadaires sont nécessaires.

### A-III-LES QUINOLONONES : L'ACIDE NALIDIXIQUE

Un déséquilibre hydro-électrolytique qui peut se traduire par une acidose métabolique avec hyperglycémie et glycosurie a été décrit chez le nouveau né, le jeune enfant et l'insuffisant rénal adulte après administration d'acide nalidixique. Cette grave acidose métabolique se traduit d'abord chez le nouveau né par une asthénie intense, une hypotonie, un refus du biberon ; rapidement apparaît une dyspnée expiratoire avec grognements mais sans troubles digestifs, ni fièvre, ni toux, ni cyanose. L'ionogramme ne montre au départ qu'une hyperchlorémie. C'est le bilan de l'équilibre acido basique qui permet de montrer l'acidose métabolique.

En quelques heures la dyspnée peut devenir dramatique avec une polypnée intense entrecoupée de gaps, un thorax globuleux, les ailes du nez battantes, souvent l'enfant est subcomateux mais rose.

L'emploi d'acide nalidixique est en règle générale déconseillé avant l'âge de un mois en raison de la faiblesse de détoxication hépatique.

Parmi les troubles causés par l'acide nalidixique on peut quant même signaler que cette acidose métabolique est assez rare et qu'elle se produit en général en cas de surdosage : 300 mg/Kg au lieu de 60 mg/Kg chez de jeunes enfants par exemple.

L'acide nalidixique est un acide qui se transforme in vivo en métabolites fortement acides : acide hydroxynalidixique, acide dicarboxylique-naphtyridine, qui n'altèrent pas en général l'équilibre acido basique de l'adulte sauf chez l'insuffisant rénal. Il n'en est pas de même chez le nouveau né.

Le traitement consiste en général en l'administration de doses importantes de bicarbonate de sodium hypertonique. L'action bénéfique rapide s'explique à la fois par la neutralisation de l'acidose sanguine et par une accélération de l'élimination de l'acide nalidixique sans glucuronoconjugaison.

### A-IV-L'AMPHOTERICINE B (ANTIFONGIQUE)

Une hypokaliémie due à une fuite urinaire tubulaire du potassium est possible avec l'amphotéricine B utilisée par voie injectable. Il peut y avoir suite à cette insuffisance rénale par nécrose tubulaire avec hypokaliémie, une acidose tubulaire et parfois une hypomagnésémie.

Cliniquement, on observe une faiblesse musculaire, une asthénie, des parésies, des modifications de l'électrocardiogramme. Cette toxicité est réversible. Elle est réduite par une hydratation suffisante et le respect d'une dose cumulée de trois grammes maximum. Des précautions particulières s'imposent chez l'insuffisant rénal en cas d'indication vitale. En règle général ce médicament sous forme injectable n'est à utiliser qu'en milieu hospitalier spécialisé, sous surveillance constante clinique et biologique (fonction rénale, hémogramme, ionogramme plasmatique, concentrations plasmatiques du médicament).

## B-LE DEFICIT EN CARNITINE (98)

La pivampicilline (aminopénicilline) et le pivmécillinam (amidopénicilline), sont des "prodrugs" de l'ampicilline et du mécillinam.

Ces "prodrugs" sont des esters. L'association du radical pivaloyloxyméthyl permet en effet une bonne résorption digestive.

Une administration assez courte de pivampicilline et de pivmécillinam a entraîné à plusieurs reprises chez des adultes ou des enfants une diminution importante de la concentration sérique en carnitine et parallèlement une augmentation de l'excrétion urinaire sous forme de carnitine associée au radical "pivaloyl".

Cette forte excrétion sous forme d'acyl carnitine peut persister plus de dix jours après l'arrêt du traitement. Le métabolite dominant dans l'urine est sous forme de pivaloyl carnitine mais aussi des traces de pyvaloylglycuronide ont été retrouvées.

Des traitements plus prolongés entraînent une déficience en carnitine encore plus marquée qui peut persister plusieurs mois chez des adultes et des enfants toujours par libération de l'ester pivaloyl de la carnitine.

Les concentrations musculaires de carnitine sont également très diminuées.

En règle générale, les traitements étant souvent de courte durée il n'y a pas de traduction clinique de ce déficit en carnitine au niveau musculaire ou cardiaque ni de morts subites qui sont souvent liées au jeûn, à l'exercice physique ou à une infection lors de maladies avec déficit important en carnitine. On peut cependant observer quelques fois des intolérances au jeûn ou des hypoglycémies. Etant donné la richesse en molécules du groupe des pénicillines A il serait peut être préférable d'effectuer un autre choix de spécialité afin d'éviter ce déficit en carnitine qui pourrait à la longue chez un même patient entraîner des effets indésirables graves.



CHAPITRE XI

AUTRES ACCIDENTS DUS AUX ANTIBIOTIQUES

ET AUX ANTIINFECTIONNEUX

## CHAPITRE XI

### AUTRES ACCIDENTS DUS AUX ANTIBIOTIQUES

#### ET AUX ANTIINFECTIEUX

### A-MANIFESTATIONS INFECTIEUSES LORS DE TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

--> Une fièvre iatrogène est relativement fréquent sous antibiotiques. Son diagnostic, en dehors d'une lyse bactérienne (réaction d'Herxheimer) ou d'une réaction locale liée au mode d'administration (phlébites), reste le plus souvent difficile et pose le problème crucial d'une reprise du processus infectieux.

--> La fièvre survient dans un délai fort variable après la mise en route du traitement. Son aspect est des plus équivoque : modérée ou plus souvent élevée entre 39 et 40°C, en plateau ou oscillante, en règle isolée et alors bien tolérée ou associée à divers symptômes comme des arthralgies ou des rashes maculopapuleux ou diverses anomalies hématologiques comme leucocytose ou éosinophilie inconstante. La présence d'une bradycardie marquant la dissociation pouls-température, est loin d'être constante. Il ne semble pas exister d'association particulière avec l'atopie, le sexe féminin ou l'âge avancé. La réadministration du produit peut se faire sans risque particulier.

--> Cette fièvre est le plus souvent bénigne et résolutive en 72 à 96 heures, voire plus tardivement dans la forme éruptive qu'il ne faut pas confondre avec certains types de réactions allergiques ; après l'arrêt de l'antibiotique, elle peut à l'inverse annoncer un effet indésirable grave tel qu'une hépatite.

--> Les anti-infectieux les plus fréquemment incriminés sont, par ordre de fréquence décroissante :

- les Bêta-lactamines, les sulfamides antibactériens, l'amphotéricine B pour les plus fréquemment incriminés,
- occasionnellement l'isoniazide, la nitrofurantoïne, la rifampicine, la streptomycine,
- enfin exceptionnellement la lincomycine, la vancomycine, le chloramphénicol.

### B-SELECTIONS BACTERIENNES

--> L'introduction des antibiotiques en thérapeutique depuis plus de 60 ans, dont l'utilisation a pris une ampleur considérable, a contribué à perturber l'écologie bactérienne en suscitant des phénomènes de résistance de la bactérie pathogène et en facilitant des déséquilibres de la flore saprophyte ouvrant la porte aux surinfections et aux complications comme nous l'avons vu dans le chapitre sur les accidents digestifs.

## I-LA RESISTANCE BACTERIENNE

L'émergence très rapide de nombreuses souches bactériennes devenues insensibles à un ou plusieurs antibiotiques est en constante progression. Cette résistance est un des problèmes les plus aigus de la thérapeutique en ville mais surtout à l'hôpital.

A côté de la résistance naturelle d'emblée c'est la résistance acquise qui fait figure de réel effet indésirable. Elle apparaît au sein d'une population bactérienne théoriquement sensible en raison d'une modification génétique. Elle repose rarement sur une mutation chromosomique mais surtout sur l'existence d'un plasmide transférable porteur de la résistance. La résistance bactérienne s'exprime de quatre manières :

- soit par production d'enzymes inactivant l'antibiotique, mécanisme le plus fréquent (Bêta-lactamines, aminosides, chloramphénicol, synergistines),
- soit par imperméabilisation de la paroi bactérienne (Bêta-lactamines, aminosides, tétracyclines),
- soit par modification du récepteur spécifique (aminosides, macrolides),
- soit enfin par acquisition d'un état de tolérance (sulfamide).

Le risque de résistance de la bactérie pathogène est permanent. Il existe depuis le début de l'antibiothérapie. Il est en partie lié à la trop forte et trop souvent injustifiée consommation d'antibiotiques. La résistance plasmidique s'est étendue à de nombreuses espèces bactériennes tel que les entérobactéries, les gonocoque etc... La constatation de la résistance mondiale du pneumocoque à la pénicilline et à plusieurs autres antibiotiques a confirmé l'extension du problème. Il en est de même des bactéries à Gram négatif sécrétrices de Bêta-lactamases à l'encontre des céphalosporines de troisième génération ou des dernières familles de Bêta-lactamines. A ce sujet les derniers antibiotiques de ces familles sont souvent associés à des inhibiteurs de Bêta-lactamases.

Ces exemples qui ne représentent qu'une infime partie des résistances qui existent montrent que ce problème doit faire l'objet d'une surveillance épidémiologique constante.

## II-LES PHENOMENES DE MODIFICATIONS BACTERIENNES

Les antibiotiques peuvent en effet modifier les équilibres biologiques qui existent naturellement au sein des flores saprophytes du tube digestif, des voies respiratoires et de la peau. Cet effet indésirable conduit au développement d'une flore pathogène parfois variée incluant des levures. Les incidents qui lui sont liés se traduisent surtout par des manifestations cliniques au niveau du tube digestif comme nous l'avons vu dans le chapitre VIII.

Différents sont les tableaux de réinfections ou de surinfections. Certains comme l'entéro-colite pseudomembraneuse, ont été déjà décrits par ailleurs.

Ainsi les infections récidivantes peuvent être la traduction de modifications bactériennes introduites par les traitements successifs : c'est le cas des infections ORL récidivantes de l'enfant, des réinfections urinaires par des bactéries intestinales résistantes qui doivent être mise en évidence au laboratoire.

Ces surinfections de la maladie initiale ou d'un autre site impliquent des bacilles à gram négatif, des levures. Elles se rencontrent surtout en milieu hospitalier où elles peuvent parfois dégénérer en épidémies.

Les antibiotiques même les plus récents ne sont pas à l'abri de ces phénomènes, ce qui impose une utilisation raisonnée et justifiée des antibiotiques.

## C-LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (96, 203, 222)

En réalité peu d'associations médicamenteuses ont des conséquences cliniques importantes pour le malade, ce sont la plupart des médicaments ayant une marge thérapeutique assez étroite qui nécessitent des précautions particulières d'utilisation.

Néanmoins si associer des médicaments n'est pas très souvent finalement synonyme d'interaction, ce n'est pas non plus synonyme d'indifférence ou d'indépendance des médicaments coprescrits.

Associer des médicaments est quelques fois une obligation ou un nécessité pour le prescripteur mais multiplier le nombre de médicaments prescrits chez un même malade peut exposer à un plus grand nombre d'erreurs : du prescripteur, du pharmacien ou du malade. Le risque est celui d'une moins bonne observance en raison d'oublis, de sélections ou de tris le plus souvent hasardeux.

La connaissance des interactions est souvent pratiquement limitée à l'association des médicaments deux à deux.

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation exponentielle de la fréquence des effets indésirables lorsque le nombre de médicaments prescrits simultanément croît de façon arithmétique, or souvent un malade hospitalisé ou ambulatoire reçoit en moyenne cinq médicaments et souvent beaucoup plus.

### I-NATURE ET MECANISMES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le sens de la variation d'une association médicamenteuse peut être favorable : c'est l'augmentation de l'effet thérapeutique recherché, la diminution d'effets indésirables ; mais peut être aussi défavorable avec une diminution de l'effet thérapeutique ou l'apparition d'un effet indésirable.

Les principaux mécanismes sont d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique. Plusieurs mécanismes participent souvent à la survenue d'une interaction.

#### 1- Nature des interactions médicamenteuses :

--> Augmentation de l'effet thérapeutique recherché : si l'attention est plus régulièrement attirée sur les interactions défavorables, il ne faut pas perdre de vue l'importance pratique des associations effectuées de propos délibéré afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique. Associer plusieurs antibiotiques antituberculeux a été déterminant dans le traitement de la tuberculose. Les avantages incontestables sont la limitation de la survenue des BK mutants

résistants et un raccourcissement de la durée du traitement. Cependant cet association peut dans certains cas augmenter le risque de survenue des effets indésirables. Associer des médicaments sur la seule base de considérations théoriques si séduisantes soient-elles, peut être hasardeux ; le bénéfice de l'association par rapport au risque doit être démontré par des études cliniques appropriées.

--> Diminution d'un effet indésirable :

Il n'y a pas d'exemples précis dans ce sens parmi les anti-infectieux et leurs associations.

--> Diminution de l'effet thérapeutique :

Etablir une diminution de l'effet thérapeutique n'est pas toujours facile car de nombreux facteurs autres qu'une interaction médicamenteuse peuvent entrer en ligne de compte : insuffisance de posologie, non prise du traitement, évolution propre de la maladie, variation inter-individuelle.

Souvent l'amplitude de ce phénomène n'est pas accessible à l'observation du clinicien et nécessite une analyse minutieuse.

Cette diminution de l'effet thérapeutique est souvent le fait de l'association de médicaments inducteurs enzymatiques à d'autres thérapeutiques.

--> L'apparition d'un effet toxique :

Cette apparition peut avoir parmi de nombreuses causes possibles été favorisée ou déterminée par l'introduction ou l'arrêt d'un médicament.

Enfin, l'attention est de plus en plus fréquemment attirée sur la coprescription soit du même principe actif, soit de principes actifs de la même famille pharmacologique. Si ces redondances n'ont, mis à part quelques cas particuliers où ses associations sont contre-indiquées, de traduction clinique importante, certaines prescriptions peuvent néanmoins atteindre des posologies non négligeables.

## 2- Mécanisme des interactions médicamenteuses :

--> Physico-chimiques :

Ce terme est habituellement réservé aux phénomènes survenant dans le flacon ou la seringue avant que le médicament ait été administré.

L'addition d'un ou plusieurs médicaments à un soluté de perfusion, le mélange de deux spécialités dans une même seringue peuvent, en entraînant des changements de pH, de force ionique, des paramètres d'oxydoréduction, provoquer des incompatibilités.

Un changement visible du mélange tel un précipité, un trouble peut apparaître mais toutes les incompatibilités ne sont pas visibles à l'œil nu. Elles peuvent être à l'origine d'une altération de la réponse thérapeutique : diminution d'efficacité, apparition d'une toxicité.

Différents cas de figure peuvent se présenter : la compatibilité du mélange est connue, testée par les fabricants mais c'est rare. L'information est quelques fois mentionnée dans les modalités d'utilisation des spécialités mais le plus souvent aucune information n'est immédiatement disponible pour la personne qui prépare l'injection.

Il peut arriver aussi qu'au moment où on procède au mélange prescrit un trouble ou un précipité apparaisse.

En raison du grand nombre (infini) de mélanges de spécialités, les tester toutes est du domaine de l'utopie.

--> Mécanismes pharmacodynamiques :

Ces mécanismes interviennent lorsque les médicaments d'une association médicamenteuse ont en commun un effet sur un même récepteur ou sur une même fonction. L'intensité, la durée de l'effet ou les deux parfois peuvent être affectées.

Si l'effet est diminué on parle d'antagonisme, s'il est augmenté de synergie ; et en fonction de l'intensité des effets observés, la pharmacologie, sur différents modèles expérimentaux, est à même de préciser le type de la synergie : synergie partielle, additive, potentialisatrice.

L'observation clinique, si fine soit elle, autorise rarement une terminologie aussi précise, on parle tout au plus d'addition d'effets. La quantification d'un antagonisme est plus accessible à l'appréciation clinique : il peut être partiel ou total.

Le terme de potentialisation est réservé à l'effet résultant de l'association de médicaments dont l'effet de l'un d'entre eux seulement est augmenté. L'existence d'un mécanisme de type compétitif entre deux médicaments agissant sur les mêmes récepteurs est utilisable en thérapeutique car ce phénomène est surmontable ; en effet les situations d'inefficacité et de surdosage impliquant ces phénomènes sont surmontables par l'emploi de doses appropriées d'agonistes ou d'antagonistes. Ce n'est pas le cas des mécanismes de type non compétitifs, mettant en jeu des récepteurs indépendants ou interdépendants, qui sont insurmontables.

--> Mécanismes pharmacocinétiques :

Les interactions entre deux médicaments sont rarement limitées à un seul paramètre pharmacocinétique. La définition de "sites" d'interaction pharmacocinétique est floue : ainsi la clairance hépatique de certains médicaments peut être modifiée à la fois par une altération du métabolisme enzymatique du foie et une modification du flux sanguin hépatique. De même la clairance rénale des médicaments peut varier en fonction du pH urinaire, du débit sanguin rénal ou de la fixation aux protéines plasmatiques. Si l'on se réfère au devenir du médicament dans l'organisme de son lieu d'administration à son élimination totale, les "sites" d'interactions peuvent se situer à différents niveaux : tractus gastro intestinal, liaison aux protéines plasmatiques ou tissulaires, métabolisme, excrétion biliaire et cycle entérohépatique et élimination rénale.

. En ce qui concerne les modifications de la résorption, ce "site" d'interaction médicamenteuse est difficile à limiter et il en existe de nombreux exemples. L'inactivation par précipitation ou complexation d'un principe actif par un autre médicament est très proche d'une incompatibilité chimique telle que l'on peut l'observer in vitro. Par exemple, les tétracyclines sont susceptibles de former un complexe non résorbable avec les cations divalents : calcium, magnésium, fer ou aluminium. Ces derniers entrent par exemple dans la composition de nombreux médicaments protecteurs de la muqueuse gastrique. On peut observer une diminution de la quantité globale résorbée et une perte partielle ou totale de l'activité thérapeutique, les concentrations efficaces ne pouvant pas être atteintes.

Quand le mécanisme est une diffusion passive sous forme non ionisée, les substances susceptibles d'ioniser le médicament s'opposent à sa résorption. Il en est ainsi des alcalinisants type carbonate acide de sodium qui diminuent la résorption des acides faibles.

Les modifications de la vidange gastrique influent sur la résorption des médicaments. Souvent les modifications de résorption intestinale induites par l'accélération ou le ralentissement du transit intestinal ne sont pas clairement prévisibles.

. L'explication la plus habituelle aux modifications de la distribution par une interaction médicamenteuse est le déplacement du médicament des protéines plasmatiques. Ceci entraîne théoriquement une augmentation de la concentration plasmatique du médicament non fixé, une augmentation de la concentration au niveau des sites d'action et par voie de conséquence un effet pharmacologique plus important.

Cependant il faut préciser que ce schéma commode est certainement imparfait. Par exemple le sulfaphénazole (sulfamide antibactérien) peut déplacer de l'albumine, un sulfamide hypoglycémiant, le tolbutamide mais il agit aussi par un autre mécanisme car il est aussi capable d'inhiber le métabolisme hépatique de cette substance. Malgré l'identification dans les exemples plus "classiques" d'interactions par défixation protéique, d'un autre site d'interaction il faut cependant actuellement retenir la nécessité d'une grande méfiance vis à vis des médicaments fortement fixés à l'albumine plasmatique (acides faibles). Les interactions au niveau des récepteurs tissulaires sont moins connues et concernent plus rarement des anti-infectieux.

. Les modifications du métabolisme : Les médicaments qui entraînent une augmentation du métabolisme agissent généralement par une augmentation d'activité du système d'hydroxylation des enzymes microsomiales hépatiques. Ce système peut être activé par de nombreuses substances biologiques ou chimiques et notamment des médicaments. Comme anti-infectieux inducteur enzymatique on peut citer par exemple la rifampicine.

La rapidité d'augmentation de l'activité des enzymes microsomiales est variable selon le potentiel inducteur du médicament. La rifampicine par exemple peut entraîner des modifications métaboliques importantes en 48 heures. La vitesse de retour à une activité métabolique normale après induction médicamenteuse peut demander plusieurs semaines et dépend de la potentialité du médicament inducteur.

L'inhibition du métabolisme de certains médicaments par d'autres peut être le fait de leur effet direct sur les enzymes responsables des biotransformations ou d'une compétition entre deux substances pour le même enzyme. Comme anti-infectieux inhibiteur on peut citer la troléandomycine;

Les médicaments qui sont les plus sensibles aux phénomènes d'induction ou d'inhibition sont les médicaments à coefficient d'extraction faible (contraceptifs œstroprogestatifs, antivitamines K, certains sulfamides hypoglycémiants, théophylline, phénytoïne).

Les modifications de l'excrétion biliaire et du cycle entérohépatique : de nombreux médicaments sont sécrétés activement dans la bile inchangés ou après conjugaison ; certains médicaments ou leurs métabolites peuvent entrer en compétition avec l'excrétion biliaire ou l'étape de conjugaison, tel le probénicide pour la rifampicine.

. Les modifications de l'élimination rénale :

L'élimination urinaire des médicaments peut se faire par trois mécanismes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. Un changement dans la vitesse d'élimination des médicaments se traduit par une modification de la clairance et de la demi-vie.

Certains médicaments (peu nombreux) sont susceptibles de modifier le pH urinaire et donc les proportions respectives des formes ionisées et non ionisées. Seule la forme ionisée est réabsorbée au niveau tissulaire. Ainsi l'élimination des acides faibles est accrue en cas d'alcalinisation des urines.

Par contre, l'acidification favorise l'excrétion urinaire des bases faibles, surtout lorsque leur pH s'y prête. La sécrétion active par le tube proximal des substances acides faibles et bases faibles dans la lumière tubulaire est un lieu d'interaction privilégié. Deux médicaments utilisant un même système de transport actif peuvent entrer en compétition par exemple : probénicid-pénicillines avec prolongation de l'activité de ces dernières.

Les mécanismes des interactions médicamenteuses ne sont en général, pas aussi clairement, définis mais sont le plus souvent complexes, multiples, hypothétiques pour certains.

Cependant même si les associations médicamenteuses sont fréquentes on peut dire que le nombre d'interactions dangereuses est restreint.

--> Les interactions médicamenteuses des anti-infectieux avec d'autres substances sont de plus en plus nombreuses mais de mieux en mieux connues. Beaucoup d'entre elles sont systématiquement recherchées et étudiées avant la mise sur le marché de nouvelles molécules.

Si elles sont nombreuses elles n'ont pas toutes la même valeur. En effet, plusieurs n'ont qu'un intérêt académique et sont dénuées d'influence clinique.

Pour la plupart d'entre elles, les mécanismes sont de nature pharmacocinétique ; mais pour chaque anti infectieux le mécanisme n'est bien souvent pas univoque. L'interaction peut relever d'une modification de la résorption digestive, d'une réduction de la fixation aux protéines plasmatiques, d'une stimulation ou d'une inhibition du métabolisme hépatique, d'une interférence au niveau de l'élimination urinaire, enfin des variations du pH optima. Il faut noter aussi que certains anti infectieux peuvent se conduire comme des inducteurs enzymatiques et donc entraîner des interactions médicamenteuses. Quelques interactions médicamenteuses sont de nature pharmacodynamique et sont alors souvent moins bien expliquées. En ce qui concerne l'enfant et surtout le nouveau né l'immaturité hépatique et rénale conditionne le choix de l'antibiothérapie, les antibiotiques utilisés devant être non toxiques ou très peu toxiques, et nécessite certaines précautions au niveau notamment de la posologie ou des associations médicamenteuses, ainsi qu'une bonne connaissance de la pharmacologie.

Le prescripteur doit savoir détecter les interactions médicamenteuses mais aussi les prévenir en recherchant systématiquement par l'interrogatoire les habitudes d'automédication et l'existence de coprescription des confrères.

Le pharmacien a lui aussi un rôle important de contrôle de la prescription mais aussi et surtout de dialogue avec le patient afin de l'informer des effets indésirables éventuels et des associations potentiellement dangereuses.



2-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES ANTI-INFECTIEUX LES PLUS FREQUEMMENT RENCONTREES ET QUI SONT SOIT DECONSEILLEES SOIT CONTRE INDIQUEES

Antiinfectieux	Médicament associé	Interaction médicamenteuse
<u>Amidinopenicilline</u> Pivmecillinam	<u>Hypouricémiants</u> (allopurinol-tisopurine)	CI : risque accru d'éruption cutanée
<u>Pénicillines du groupe A</u> Ampicilline, Amoxicilline Bacampicilline, Epicilline Hétacilline, Métampicilline Pivampicilline	<u>Hypouricémiants</u>	CI : Réactions cutanées
<u>Céphalosporines</u> cefaloridine  <u>Latamoxef</u>	<u>Aminosides, furosemide, Ac étacrynique - Autres médicaments néphrotoxiques</u> <u>Anticoagulants oraux</u>	CI : Risque néphrotoxique  Association Déconseillée : risque hémorragique accru par déficit en facteurs de la coagulation vit K dépendants induit par le Latamoxef.
<u>Aminosides</u>	<u>Association entre eux céphaloridine-flurosémide</u> <u>Ac étacrynique</u>  <u>Curarisants</u>  <u>Polypeptides cycliques</u>	CI : risque d'augmentation de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité  Déconseillée : augmentation de la néphrotoxicité  Déconseillée : addition des effets néphrotoxiques.
<u>Macrolides</u> - tous  - tous mais surtout : érythromycine, josamycine troléandomycine, roxithromycine  - erythromycine et troléandomycine  - Troléandomycine	lincosanides  vaso constricteurs dérivés de l'ergot de seigle bromocriptine  Théophylline et dérivés  Carbamazépine, cliclosporine  Œstrogènes et œstroprogestatifs  Triazolam	Déconseillée : antagonisme potentiel  CI : risque d'ergotisme et de nécrose des extrémités par diminution de l'élimination hépatique des dérivés de l'ergot de seigle.  CI : risque de surdosage en théophylline par diminution de son catabolisme hépatique  de même  CI : risque hépatite cholestatique  Déconseillée : risque d'augmentation des effets indésirables du triazolam.

<p><b>Macrolides (suite)</b> - Josamycine, Roxythromycine</p>	Ciclosporine	Déconseillée : surdosage sérique
<p><b>Tetracyclines</b>  - toutes         - Doxycycline</p>	<p>Sels de fer, hydroxyde d'Aluminium, Antiacides  Isotrétinoïne  Anticonvulsivants (inducteurs enzymatiques)</p>	<p>Déconseillée : diminution de la résorption digestive de la cycline (formation de complexes insolubles)  Déconseillée : risque d'hypertension intra-crânienne par hyperhistaminose.  Déconseillée : baisse des concentrations sériques de la doxycycline (ou augmentation de la posologie ou administration de la doxycycline en deux prises).</p>
<p><b>Chloramphénicol</b></p>	<p><u>Anticoagulants oraux</u> (anti vitamine K)    <u>Sulfamides hypoglycémiant</u> surtout chlorpropamide, tolbutamide</p>	<p>Déconseillée : risque hémorragique accru par potentialisation des anti vit K secondaire à une diminution de leur catabolisme hépatique  Déconseillée : risque hypoglycémique par augmentation de l'effet hypoglycémiant par diminution du catabolisme des sulfamides</p>
<p><b>Lincosanides</b> clindamycine lincomycine</p>	<p><u>Macrolides</u>    <u>Curarisants</u></p>	<p>Déconseillée : antagonisme potentiel  Déconseillée : augmentation de la curarisation.</p>
<p><b>Quinolones</b>  - <u>Ac nalidixique</u> Quinolone de 1ere génération  <u>toutes</u>   - <u>Fluoroquinolones</u> surtout pefloxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, ofloxacine  - <u>Ac pipemidique</u> (1ere génération) enoxacine, ciprofloxacine, pefloxacine</p>	<p><u>Melphalan</u>    <u>Psoralène</u>   <u>Antiacides</u> Hydroxyde de magnésium et d'aluminium Phosphate d'aluminium  <u>Théophylline</u></p>	<p>Déconseillée : risque d'entérocolite hémorragique sévère notamment chez l'enfant  Déconseillé : photosensibilisation  Résorption digestive diminuée d'ou intervalle de deux heures entre la prise orale des deux médicaments  Déconseillée : augmentation de la concentration plasmatique de la théophylline avec risque de convulsions.</p>

<p><b><u>Sulfamides antibactériens</u></b></p> <p>Sulfadiazine sulfadoxine sulfaméthizol, sulfaméthoxazole sulfamoxole</p>	<p><u>Acidifiant urinaires</u></p> <p><u>Méthénamine</u></p> <p><u>Phénytoïne</u></p> <p><u>Sulfamides hypoglycémiant</u> surtout tolbutamide et chlorpropamide</p>	<p>Déconseillée : risque de précipitations cristallines au niveau des voies urinaires surtout avec les sulfamides peu solubles en urines acides : sulfadiazine, sulfaméthizol</p> <p>Déconseillé : risque de surdosage en phénytoïne par inhibition de son métabolisme</p> <p>Déconseillée ou nécessitant une surveillance renforcée : risque hypoglycémique sévère par défixation protéique des sulfamides hypoglycémiant.</p>
<p><b><u>Polypeptides cycliques</u></b></p> <p>Colistine Polymyxine B</p>	<p><u>Aminosides</u></p> <p><u>Céfaloridine</u></p>	<p>Déconseillée : addition des effets néphrotoxiques</p> <p>Déconseillée : risque de néphrotoxicité</p>

<b><u>Antituberculeux</u></b>		
<u>-Isoniazide</u>	<u>Anesthésiques volatils halogènes</u>	Déconseillée : augmentation de la formation de métabolites hépatotoxiques de l'isoniazide
	<u>Disulfiram</u>	Déconseillée : risques d'incoordination motrice et de troubles du comportement
	<u>Phénytoïne</u>	Déconseillée : surdosage sérique
	<u>Pyrazinamide</u>	Surveillance accrue car augmentation de l'hépatotoxicité
	<u>Rifampicine</u>	
	<u>Niridazole</u>	CI : risque de troubles neuro-psychiques graves.
<u>- Rifampicine</u>		En raison de son effet inducteur enzymatique la rifampicine est susceptible de diminuer l'activité des médicaments à forte métabolisation hépatique en augmentant leur métabolisme hépatique. Elle présente de très nombreuses interactions médicamenteuses
	<u>Contraceptifs oraux</u> <u>Estroprogestatifs</u> <u>Progestatifs</u>	Déconseillé : risque d'échec de la contraception orale par augmentation du catabolisme hépatique des contraceptifs oraux
	<u>Anticoagulants oraux</u>	Risque hémorragique (baisse de l'activité des anti vit K par augmentation de leur métabolisme hépatique persistant 1 à 4 semaines après l'arrêt de la rifampicine).
	<u>Bêta bloquants à forte métabolisation hépatique</u> <u>Corticoïdes, Ciclosporine,</u> <u>Digitoxine Tolbutamide et autres sulfamides</u> <u>hypoglycémiant</u> <u>Théophylline et dérivés</u> <u>Mexilétine, Quinidiniques etc..</u>	Diminution des taux sériques catabolisme accéléré  Diminution des taux sériques catabolisme accéléré
	<u>Kétoconazole</u>	Association nécessitant au moins 12 h d'espacement des prises médicamenteuses car antagonisme réciproque : augmentation du catabolisme hépatique du kétoconazole et réduction de la résorption intestinal de la rifampicine  Hépatotoxicité accrue
<u>Pyrazinamide</u>	<u>Isoniazide</u> <u>Isoniazide, tous les médicaments hépatotoxiques</u>	Risque d'hépatotoxicité majorée.

<b><u>Rifamycine SV</u></b> (Rifocim*)	<u>Contraceptifs oraux</u> œstroprogestatifs progestatifs	Déconseillée : risque de diminution de l'efficacité de la contraception par induction enzymatique
<b><u>Vancomycine</u></b> (Vancocim*)	<u>Aminosides</u> (voie parentérale)	Addition possible des effets néphrotoxiques et ototoxiques
<b><u>Amphotéricine B</u></b> (injectable)	<u>Médicaments responsables de torsades de pointe</u> aminodarone, antiarythmiques Ia, bépnidil, sotalol, fenoxidil, lidoflazine, prénylamine, vincamine	Déconseillée ou nécessitant une surveillance de la kaliémie et de l'espace DT : trique de torsades de pointe favorisées par la préexistence d'une bradycardie ou d'un allongement de l'espace QT ou par hypokaliémie
<b><u>Griséofulvine</u></b>	<u>Barbituriques</u>  <u>Contraceptifs oraux</u> œstroprogestatifs progestatifs  <u>Kétoconazole</u>	Association défavorable : baisse de la résorption digestive de la griséofulvine et diminution des effets des barbituriques  Déconseillée : risque d'échec de la contraception orale par augmentation du catabolisme hépatique des contraceptifs oraux  CI : augmentation de l'hépatotoxicité du kétoconazole
<b><u>Miconazole</u></b>	<u>Antivitamines K</u>  <u>Phénoytoïne</u>  <u>Sulfamides hypoglycémiantes</u>	CI : formelle : potentialisation majeure des antivitamines K par défixation protéique et peut être inhibition de leur métabolisme  Risque de surdosage enphénytoïne (peut être par inhibition de son métabolisme)  CI formelle : risque hypoglycémie sévère.
<b><u>Nitroimidazolés</u></b> Aminotrozole Metronidazole Nimorazole Ornidazole Secnidazole Tinidazole	<u>Disulfirame</u>  <u>Antivitamines K</u>	Déconseillée : risque de syndrome confusionnel ou de bouffée délirante  Surveillance renforcée du traitement anticoagulant car potentialisation éventuelle de l'effet des antivitamines K.

<u><b>Hydroxyquinoléines</b></u> clioquinol Diiidohydroxyquinoléine	<u>Association entre elles</u>  <u>Nitroxiline, Tibriquinol</u> <u>Tiliquinol</u>	Déconseillée : risque de névrites optiques et périphériques si traitement prolongé et à forte dose par le clioquinol (dérivé halogéné des hydroxyquinolones)  Déconseillée : mêmes risques
<u><b>Nitroxiline</b></u> Nibiol*	<u>Hydroxyquinoléines</u>	Déconseillée : mêmes risques
<u><b>Tibroquinol et Tiliquinol</b></u> Intetrix*	<u>Hydroxyquinoléines</u>	Déconseillée : mêmes risques
<u><b>Triméthoprime</b></u> Urikiline* Wellcoprim*	<u>Antivitamine K</u>  <u>Ciclosporine</u>  <u>Pyriméthamine</u>	Risque non exclu de potentialisation des antivitamines K surveillance renforcée  Risque de diminution des taux plasmatiques de la ciclosporine et élévation de la créatininémie surveillance renforcée.  Risque d'anémie mégaloblastique par carence en acide folique surveillance renforcée

**PARTIE 3**

**ILLUSTRATION : STAGE HOSPITALO UNIVERSITAIRE EFFECTUE  
AU CHRU DE LIMOGES (1990-1991)**

**EXEMPLES DE DOSSIERS CLINIQUES OBSERVES DANS LES SERVICES  
DE PEDIATRIE I ET DE PEDIATRIE II DU CHRU DE LIMOGES**

**PARTIE 3****ILLUSTRATION : STAGE HOSPITALO UNIVERSITAIRE EFFECTUE  
AU CHRU DE LIMOGES (1990-1991)  
EXEMPLES DE DOSSIERS CLINIQUES OBSERVES DANS LES SERVICES  
DE PEDIATRIE I ET DE PEDIATRIE II DU CHRU DE LIMOGES****INTRODUCTION**

Ce chapitre a pour but de recenser les divers accidents ou incidents dus à des traitements anti-infectieux administrés chez l'enfant, qui ont été observés dans le service de Pédiatrie I et dans le service de Pédiatrie II du CHRU de Limoges entre 1982 et 1991.

Ce recueil a été fait grâce au centre de pharmacovigilance du CHRU de Limoges auquel ces divers incidents ou accidents ont été signalés.

Ce travail correspond simplement à une observation globale et ne permet pas de conclure quant à la fréquence de survenue de tel type d'incident ou d'accident par rapport à l'autre ou quant à la fréquence de mise en cause de tel antibiotique par rapport à l'autre car de nombreux autres paramètres non recensés entrent en cause notamment la fréquence d'utilisation de certains antibiotiques.

D'autre part la déclaration des incidents ou accidents au centre de pharmacovigilance est une déclaration spontanée, ce qui fait que certaines observations d'incidents peuvent très bien ne pas avoir été transmises au centre de pharmacovigilance et donc ne pas avoir été recensées.



CHAPITRE I

DEFINITIONS - PHARMACOVIGILANCE

## CHAPITRE I

### DEFINITIONS - PHARMACOVIGILANCE

#### A-EPIDEMIOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE

--> Avant la commercialisation d'un médicament intervient une phase de développement qui comporte des essais cliniques chez le volontaire sain puis chez le malade. Dans ce cadre la pharmacovigilance se fait par l'étude immédiate des effets indésirables qui sont colligés d'un centre d'essai à l'autre et évalués par des méthodes d'imputabilités que nous définirons dans le chapitre 1 B.

Après l'autorisation de mise sur le marché, le médicament sort du champ d'application très bien défini et où tous les événements qu'il peut susciter sont parfaitement contrôlés pour entrer dans un secteur d'activité où il va se trouver en interaction avec de multiples paramètres qui détermineront à des degrés divers sa toxicité et son efficacité.

Repérer et évaluer les effets indésirables d'une part, identifier les paramètres qui participent à leur survenue d'autre part sont les objectifs de la surveillance à laquelle tout médicament doit être soumis pendant son existence sur le marché.

Pour atteindre ces objectifs deux approches sont possibles :

- utiliser des méthodes empruntées à l'épidémiologie : elles permettent de connaître les fréquences et de cerner les facteurs de risque,
- utiliser l'approche empirique dont les données sont fournies par la notification spontanée des cas donc sans groupe témoin.

Actuellement, la fonction d'alerte est remplie de façon satisfaisante dans la plupart des cas par la technique de notification spontanée, engrangement des cas (observations de malades) dans le cadre de systèmes différents : banques des centres régionaux de pharmacovigilance, banques de services hospitaliers...

Ce n'est qu'après avoir rassemblé et étudié un certain nombre de cas individuels et soigneusement évalué leur relation causale avec la prise d'un médicament par une méthode d'imputabilité standardisée, que se fait sentir le besoin d'une étude épidémiologique.

Au delà du stade d'alerte il faut parvenir à pondérer la notion de risque médicamenteux car l'apparition de symptômes constituant l'effet indésirable peut se faire de façon spontanée : c'est la notion de risque relatif qui peut être défini par l'épidémiologie.

Les méthodes utilisées en épidémiologie peuvent être appliquées à la pharmacovigilance :

### A-I-LES ENQUETES CAS-TEMOIN

- > Il s'agit de comparer deux groupes de malades :
  - un groupe atteint d'une symptomatologie qu'on pense être un effet indésirable médicamenteux.
  - un groupe qui ne présente pas cette symptomatologie.
- > On mesure dans les deux groupes la consommation du médicament suspecté et on les compare statistiquement.

### A-II-LES COHORTES

- > Cette méthode consiste à étudier une population exposée au risque (le médicament) pendant suffisamment longtemps (10 années ou plus) pour détecter une augmentation significative du risque relatif.
- > On fait auparavant une estimation du nombre de sujets nécessaires en fonction de l'incidence de la maladie dans la population générale et de l'importance de l'augmentation du risque que l'on pense pouvoir mettre en évidence.

### A-III-LES REGISTRES

- > Il s'agit du recueil exhaustif et permanent de nouveaux cas d'une maladie bien précisée survenant dans une région définie : le caractère exhaustif lui permet de servir de base à un échantillonnage de la population atteinte par la maladie (l'effet indésirable) considérée.
- > On regarde, au fil des années, si l'incidence varie. Si l'on observe une augmentation brutale et importante de l'incidence d'une maladie, on peut penser à une modification de l'environnement qui peut être l'introduction d'un médicament jusqu'alors peu ou pas consommé localement.
- Dans les autres cas de figure, il faut d'abord savoir si la discrète augmentation enregistrée est ou non un artéfact avant même de mettre en œuvre des enquêtes étiologiques.

### A-IV-LA SURVEILLANCE INTENSIVE DES MEDICAMENTS

- > Ce n'est à proprement parlé ni un type particulier et défini d'approche épidémiologique, ni une technique bien précise. On peut :
  - soit disposer d'un personnel qui applique à tout patient hospitalisé un questionnaire comportant une large place pour les traitements médicamenteux,
  - soit utiliser les ordonnances de la sécurité sociale selon un protocole qui met en surveillance un ou deux médicaments.
- > L'information recueillie permet des calculs de fréquence des événements et des comparaisons.

## A-V-LA TECHNIQUE DE CROISEMENT DE FICHER

--> Elle consiste à réaliser une surveillance épidémiologique d'une population en connectant systématiquement des enregistrements de données très divers concernant tous les individus d'une vaste population et ceci de façon permanente.

--> Deux sources sont envisageables :

- L'utilisation de divers fichiers déjà existant comme support d'études ponctuelles (fichiers informatisés de population, registre de maladies, fichiers d'hospitalisation, fichiers établis dans un but de gestion du système de soins).

- Mise en place systématique d'ensemble de fichiers au niveau d'une population à des fins de pharmacovigilance. Le grand avantage de cette technique est de permettre de prendre en compte de vastes populations pendant une durée indéfinie avec un coût relativement faible.

Les limites dans le cadre de la pharmacovigilance, sont la nécessité d'une collecte de données de très bonne qualité et le fait qu'il s'agit d'une technique essentiellement adaptée aux effets indésirables graves (c'est à dire les mieux étudiées en routine médicale).

En supposant toutes les conditions réunies, il reste à résoudre un dernier point à savoir que la législation ne s'oppose pas à la mise en place de fichiers sanitaires nominatifs ni à la communication de certaines de leurs données entre professionnels.

Dans l'immédiat, en France, les problèmes d'effets indésirables sont repérés et réglés en utilisant le recueil spontané des effets indésirables.

De rares essais, de phase IV, commencent également à fournir des résultats comparativement à un groupe témoin. Ce système permet de mettre le doigt sur des effets relativement rares et graves qui n'apparaissent pas au cours des essais cliniques de phase I, II et III. Ceux ci ne portent que sur un nombre limité de patients pendant une courte durée, formant un échantillon de population sélectionné, non obligatoirement représentatif d'une large population concernée après la mise sur le marché (phase IV où officiellement se situe l'activité de pharmacovigilance des pouvoirs publics en France).

De même, c'est au cours de la phase IV, par le même système, que sont découvertes les interactions médicamenteuses non déductibles des propriétés pharmacologiques et que sont affinées les précautions d'emploi et contre-indications.

Enfin, l'évaluation permanente du recueil spontané présente l'énorme avantage sur les méthodes épidémiologique de fonctionner rapidement.

## **B-DEFINITION : L'IMPUTABILITE EN PHARMACOVIGILANCE : DESCRIPTION DE LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE**

Selon l'OMS, la pharmacovigilance est la notification, l'enregistrement et l'évaluation des réactions adverses aux médicaments délivrés avec ou sans ordonnance. Elle est assimilée à toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population.

En France, le décret de 1982 précise que la pharmacovigilance couvre les effets inattendus ou toxiques, donc, également, l'utilisation des médicaments en surdosage.

La déclaration obligatoire impose au prescripteur et aux industriels de déclarer ses effets aux centres régionaux pour les premiers et à la Commission Nationale de Pharmacovigilance pour les seconds.

En dehors du recueil et de l'analyse des effets indésirables médicamenteux, le système français se préoccupe également de l'aspect prévisionnel, explicatif donc scientifique. En effet, une meilleure prévention des effets indésirables des médicaments peut être obtenue grâce à l'amélioration des connaissances relatives aux mécanismes de survenue de ceux-ci et plus spécialement des facteurs favorisants.

Il existe trois étapes dans l'étude des effets indésirables médicamenteux : le recueil, l'évaluation et les conséquences de cette évaluation. L'étape d'évaluation passe maintenant en France, par ce que l'on appelle l'imputabilité c'est à dire décider d'une relation de cause à effet entre la prise du médicament et l'effet constaté. Cette décision résulte de l'utilisation d'une méthode codifiée, permettant une analyse systématique des faits pour aboutir à un jugement qui revient à objectiver une probabilité de relation.

Il existe différentes méthodes d'imputabilités selon les pays mais quelles que soient leurs différences, elles étudient toutes les faits dans leur chronologie et leur sémiologie, de même qu'elles incluent une évaluation des connaissances (aspect bibliographique).

La méthode française est utilisée par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et par les industriels du médicament pour leurs dossiers français.

#### Description de la méthode française d'imputabilité :

#### **B-I-PRINCIPES GENERAUX**

La survenue d'un effet indésirable résulte de l'interaction de deux termes : le traitement lui-même et le patient, qui comportent chacun de nombreux paramètres ou cofacteurs.

La possibilité d'observer un effet indésirable dépend :

- de sa fréquence de survenue,
- de la possibilité que soient réunis les paramètres utiles : tous les intermédiaires existent donc entre des effets constants détectés lors des essais cliniques des phases I, II et III, et des effets plus rares, voire exceptionnels, qui restent aléatoires en apparence.

L'imputabilité, par sa démarche rétrospective, vise à individualiser une cause iatrogénique parmi toutes les causes possibles de l'accident.

Chaque médicament pris par le patient avant le début des troubles doit être imputé successivement et de manière indépendante.

## B-II-EXCLUSION DE L'ETUDE D'IMPUTABILITE

L'étude d'imputabilité ne peut être envisagée pour des dossiers pour lesquels :

- il existe une incohérence évidente entre le tableau pathologique et l'administration médicamenteuse, le cas extrême étant l'apparition de l'évènement nocif avant la prise du traitement,
- l'information disponible est insuffisante ou incertaine,
- les facteurs associés sont à eux seuls capables d'induire l'accident observé : le rôle du médicament ne peut être alors déterminé sans risque d'erreur importante.

Le refus ou l'abandon de la démarche d'imputabilité revêtent dans certains cas un caractère provisoire : on peut parfois obtenir avec retard l'information qui faisait initialement défaut. Cette remarque est d'ailleurs valable pour toute imputabilité effective : le score peut évoluer suivant l'évolution clinique et biologique à moyen et long termes. C'est pourquoi il faut dater les décisions d'imputabilité et ne jamais considérer la première comme étant définitive.

## B-III-CRITERES EVALUES DANS UNE METHODE D'IMPUTABILITE

Leur évaluation se fait en fonction des informations non spécifiques : tirées des connaissances médicales et pharmacologiques de l'observateur, et spécifiques : descriptions antérieures du même événement en tant qu'effet indésirable médicamenteux incluant observations publiées et non publiées.

### --> Critères chronologiques et évolutifs :

#### . Le délai d'apparition :

La comparaison du cas aux informations disponibles conduit à le situer dans l'une des options suivantes :

- "délai très suggestif",
- "délai compatible",
- "délai incompatible".

#### . L'évolution a l'arrêt du médicament ou éventuellement son maintien :

Trois options sont possibles :

- évolution suggestive,
- évolution non concluante,
- évolution non suggestive.

La survenue d'un décès précoce peut éventuellement gêner l'imputabilité de l'évolution en empêchant de constater une régression logiquement attendue ; c'est une cause fréquente de classification dans l'item "recul insuffisant" qui conduit à minimiser la décision globale d'imputabilité.

#### . La réadministration :

Ce critère affecte largement le score des critères chronologiques et évolutifs suivant que le cas se situe dans l'option réadministration positive : R+ = ayant entraîné la récurrence, réadministration négative : R- = absence de récurrence ou réadministration non faite R0.

--> Critères sémiologiques :

Deux résultats sont possibles : la sémiologie clinique est superposable à celle qui est connue à partir des publications, ou tout au moins compatible ; la sémiologie est différente de l'événement étudié et est considérée comme nouvelle sous réserve d'une imputabilité globale positive ("autres éventualités sémiologiques"). La sémiologie biologique constitue l'autre pôle du tableau de décision des critères sémiologiques sous forme d'un item "examen complémentaire" dit "spécifique" et "fiable", termes qui doivent être simultanément validés pour que leur caractère positif ou négatif soit pris en considération.

L'existence ou non d'une étiologie non médicamenteuse pondère le score dans le seul cas où l'examen spécifique fiable fait défaut.

Contrairement au tableau des critères chronologiques, il n'existe pas de décision S0, le médicament étant susceptible de provoquer tout type de trouble non spécifique d'une pathologie iatrogénique.

#### B-IV-TABLE FINALE D'IMPUTABILITE

Elle confronte les scores obtenus dans le tableau correspondant aux critères chronologiques et dans le tableau correspondant aux critères sémiologiques.

Les décisions d'imputabilité s'échelonnent entre :

- I 0 : imputabilité paraissant exclue .
- I 1 : douteux
- I 2 : plausible
- I 3 : vraisemblable
- I 4 : très vraisemblable.

Le niveau I 0 ne s'obtient que du fait des critères chronologiques. Ces critères chronologiques et sémiologiques caractérisent les faits liés au médicament. Ils définissent dans la méthode française l'imputabilité intrinsèque.

#### B-V-DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Elles définissent dans la méthode française l'imputabilité extrinsèque qui vise à mettre en évidence le degré de nouveauté de l'effet indésirable.

Elle comporte les décisions suivantes :

- B0 : effet paraissant tout à fait nouveau et "jamais publié", après une recherche bibliographique exhaustive incluant les banques de données bibliographiques informatisées. Ce score B0, est exceptionnel et employé, seulement quand la réaction médicamenteuse présumée paraît réellement nouvelle. Il fait l'objet d'une publication.
- B1 : Effet non décrit conformément aux définition de B3 ou de B2.
- B2 : Effet non notoire de ce médicament, publié seulement une ou deux fois, avec une sémiologie relativement différente (signes cliniques ou paracliniques, évolution, gravité, facteurs de risque, etc...) ou seulement rapporté avec un médicament très voisin, ou données purement expérimentales.

B3 : Effet notoire de ce médicament bien décrit dans la dernière édition d'au moins un des manuels usuels de pharmacologie et d'effets indésirables des médicaments

Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont à la fois des consultants et des informateurs ce qui leur permet d'obtenir les observations qu'ils jugent intéressantes. Ils peuvent orienter le médecin vers une cause médicamenteuse ou au contraire, lui suggérer qu'il serait utile de rechercher une autre cause. Ils peuvent expliquer dans quelle mesure l'observation est ou n'est pas utile pour faire progresser le bon usage du médicament. Inversement, devant une symptomatologie inattendue ou atypique, pour laquelle aucun diagnostic étiologique n'apparaît clairement ils ont un rôle d'informateur. La Commission nationale de pharmacovigilance se réunit régulièrement et, à partir d'informations venues soit de France (enquêtes menées par les centres) soit d'autres pays elle doit proposer les mesures qu'elle juge nécessaire : simple modification de l'information sur un produit, ou modification du conditionnement jusqu'à une éventuelle restriction d'indication ou même très exceptionnellement un retrait du médicament du marché.



**CHAPITRE II :**  
**PARTICULARITES DES ACCIDENTS DES**  
**MEDICAMENTS CHEZ L'ENFANT (18, 179)**

## CHAPITRE II :

### PARTICULARITES DES ACCIDENTS DES

### MEDICAMENTS CHEZ L'ENFANT (18, 179)

La toxicité des antiinfectieux chez le nouveau né et l'enfant est celle connue à tous les âges comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, mais elle peut comporter des aspects spécifiques notamment à la période néonatale. Passée la période néonatale, les accidents ou complications des antiinfectieux majeurs, antibiotiques ou antifongiques, semblent cependant au vue de la littérature et de l'expérience plus rares chez l'enfant que chez l'adulte.

Pour les antibiotiques les plus récents, il faut attendre une large utilisation pour reconnaître chez l'adulte d'abord, puis chez l'enfant, des accidents rares ; ceux-ci ne peuvent être répertoriés que grâce à une bonne information des centres de pharmacovigilance. Dans d'autres cas, très rares, les effets secondaires sont spécifiques à l'enfant.

Pour les antiinfectieux utilisés depuis longtemps les accidents et effets indésirables majeurs sont maintenant bien connus.

### I-PARTICULARITES PEDIATRIQUES DES METHODES D'IMPUTABILITE

(28, 35)

Les effets indésirables des médicaments peuvent être une cause significative de morbidité et, dans de rares cas, de mortalité en pédiatrie.

Etablir un lien de cause à effet entre un symptôme et un médicament impose une méthodologie rigoureuse d'imputabilité. En France, selon la méthode actualisée en 1985, l'imputabilité globale est divisée en imputabilités intrinsèque et extrinsèque.

#### --> L'imputabilité intrinsèque ou imputabilité de l'observation :

Elle est basée sur des critères chronologiques et séméiologiques. Elle doit cependant tenir compte des particularités pédiatriques, aussi bien séméiologiques que pharmacologiques.

#### --> L'imputabilité extrinsèque ou cotation bibliographique :

Elle prend en compte les données de la littérature. La pharmacologie pédiatrique cependant est de développement relativement récent, et les données de référence sont encore limitées.

Il est souvent nécessaire de recourir aux données obtenues chez l'adulte.

#### --> Les études épidémiologiques des effets indésirables des médicaments en pédiatrie (11, 114) :

Elles sont peu nombreuses mais elles permettent cependant d'estimer leur fréquence. Chez le nourrisson et l'enfant les accidents compliquent environ 10 %

des prescriptions médicamenteuses, aussi bien en ville qu'à l'hôpital ; mais l'imputabilité est définitive dans seulement 5 % des cas. L'estimation de la gravité est difficile, variable en fonction de la pathologie traitée et du niveau socio-économique familiale.

Dans 50 % des cas, les effets aderses sont considérés comme mineurs, comme des troubles digestifs à type de diarrhées, vomissements compliquant une antibiothérapie orale. Ces troubles régressent à l'arrêt du traitement ou en réduisant la dose. Dans 20 % des cas les troubles sont suffisamment alarmants pour justifier une consultation médicale. Enfin, dans environ 2 % des cas, il existe un retentissement fonctionnel pouvant conduire à l'hospitalisation.

Chez le nouveau né les effets aderses des médicaments sont d'analyse plus difficile en raison par exemple des données pharmacologiques réduites ou de possibles expositions anténatales aux médicaments.

De plus, ces produits sont le plus souvent utilisés lors de situation complexes où il est alors difficile d'individualiser leur responsabilité unique en cas d'accidents.

Une étude épidémiologique prospective (11) a cependant mis en évidence le nombre élevé proche de 30 %, toute thérapeutique confondue, de nouveau-nés présentant un effet indésirable.

## II-PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES EN PEDIATRIE

Les facteurs influençant l'action des médicaments sont multiples. Les particularités pharmacologiques propres à l'enfant l'individualisent par rapport à l'adulte et c'est leur connaissance qui peut permettre de réduire la fréquence et la gravité des effets indésirables des médicaments administrés en pédiatrie.

### --> Aspects pharmacocinétiques (153)

Parmi les facteurs capables de modifier la cinétique des médicaments l'âge est un facteur déterminant en raison de la maturation progressive du métabolisme hépatique, de l'élimination rénale et des barrières cellulaires.

L'absorption dépend essentiellement du pH, de la motilité et du contenu gastro-intestinal. L'immaturité gastro-intestinale avec hypochlorhydrie gastrique, ralentissement de l'évacuation gastrique et du péristaltisme intestinal, immaturité de la muqueuse intestinale, rend compte d'une absorption intestinale qui peut être très pauvre chez le nouveau né et le nourrisson et qui peut toucher certains médicaments.

L'immaturité de la barrière cutanée, aggravée par un taux élevé d'hydratation de la peau peut expliquer certains accidents observés après l'utilisation de la voie cutanée.

La distribution du médicament dans l'organisme dépend des propriétés propres du médicament, et de l'équilibre entre la fixation du médicament aux protéines plasmatiques et aux protéines tissulaires. Chez le nouveau né, la liaison aux protéines plasmatiques est habituellement diminuée du fait d'une concentration d'albumine plasmatique réduite avec un taux élevé d'albumine foétale, présence de bilirubine et d'un pH relativement acide. Les médicaments se liant fortement ont un volume de distribution accru. Les liaisons protéiques deviennent proches de celles de l'adulte vers l'âge de dix ans.

L'augmentation de la fraction libre du médicament modifie les rapports tissus-plasma, avec augmentation des effets pharmacodynamiques à concentrations plasmatiques apparemment analogues.

Les transformations hépatiques des médicaments ont notamment pour but de rendre les composés plus hydrophiles, et donc de faciliter leur élimination rénale. Ce sont des réactions de conjugaison, d'oxydation, de réduction, d'hydrolyse. L'immaturité hépatique en période néonatale rend compte de l'allongement de la demi-vie d'élimination de nombreux médicaments pendant les premières semaines de la vie. La capacité de métabolisation s'accroît ensuite brusquement.

Les réactions de conjugaison sont elles aussi réduites. L'immaturité profonde de la glycyronoconjugaison notamment par rapport aux réactions de sulfo ou glycyronoconjugaison, peut rendre compte d'un déséquilibre métabolique.

L'excrétion rénale représente la voie d'élimination des médicaments. L'immaturité rénale en période néonatale est donc un facteur majeur de retard à l'élimination de nombreuses molécules. La filtration glomérulaire, faible à la naissance, double durant les deux premières semaines de vie. Les fonctions tubulaires ont une maturation plus progressive.

La maturation complète des fonctions rénales n'est atteinte qu'après l'âge de six mois.

--> Règles de prescription :

Les nouveaux nés, les nourissons et les enfants représentent des groupes distincts de patients, chez lesquels il faut tenir compte du stade de développement lors de toute prescription.

La limitation des accidents des médicaments en pédiatrie passe aussi par le développement de formes galéniques spécifiques à l'enfant. En leur absence il faut utiliser les préparations aux plus faibles concentrations pour éviter les surdosages, et respecter les modalités d'administration, notamment en cas d'utilisation de la voie intraveineuse.

### III-ASPECTS PARTICULIERS DES ACCIDENTS THERAPEUTIQUES EN PEDIATRIE

Comme nous l'avons dit précédemment de nombreux effets indésirables des médicaments sont potentiellement identiques chez l'enfant et chez l'adulte mais il s'y ajoute des accidents spécifiquement pédiatriques dus aux interactions médicaments-organisme en développement.

--> Un certain nombre de médicaments sont prescrits chez l'enfant par extension des indications de l'adulte et sans évaluation vraiment spécifique. L'utilisation de tels médicaments peut exposer aux accidents thérapeutiques. De nombreux facteurs expliquent cette situation parmi lesquels les problèmes méthodologiques et les limitations éthiques aux études pédiatriques.

--> Parmi les accidents spécifiques à l'organisme en développement un grand nombre sont maintenant bien connus comme le "grey baby syndrome" du chloramphénicol, la toxicité des tétracyclines sur l'émail dentaire ou les accidents rhumatologiques liés aux quinolones.

--> On peut noter aussi l'existence d'accidents des médicaments prescrits pendant la grossesse. Les effets tératogènes des médicaments sont un problème majeur. Les études in vitro et l'utilisation de modèles animaux restent des méthodes d'investigation indirectes dont les résultats sont difficilement extrapolables à l'homme.

Le rentissement anté et néonatal des médicaments pris par la mère pendant la grossesse a été décrit pour de nombreux médicaments parmi lesquels figurent certains antiinfectieux.

#### IV-ACCIDENTS DES ANTIINFECTIONNELS CHEZ LE NOUVEAU NÉ ET L'ENFANT

Les incidents et accidents des antiinfectieux chez le nouveau né et l'enfant ont été traités dans les chapitres précédents avec notification des particularités qui peuvent apparaître.

On peut faire ici un bref rappel des accidents les plus significatifs :

##### --> Toxicité et voie d'administration :

La voie intramusculaire est douloureuse. La douleur est responsable d'agitation, de pleurs et de variations tensionnelles, cofacteurs possibles des hémorragies intra-crâniennes chez le prématuré.

Une contracture musculaire, voire une nécrose, sont possibles avec les solutés hypertoniques.

Une blessure du sciatique peut être favorisée par la faible surface cutanée disponible et est prévenue par l'utilisation d'injections intramusculaires dans la cuisse.

La toxicité de la voie intraveineuse directe ou lente est moins importante. Les nécroses cutanées restent exceptionnelles, témoins d'une diffusion périverneuse, voire d'une injection intraartérielle. L'utilisation systématique de minicathéter permet de réduire ces risques.

Une vitesse de perfusion trop rapide risque d'entraîner des pics trop élevés, facteur de risque de la toxicité cochléovestibulaire des aminosides par exemple.

Un risque de phlébite superficielle a été rapporté, en particulier avec la vancomycine.

L'utilisation par la voie percutanée ou muqueuse est exceptionnelle. Elle peut s'avérer toxique : atteinte hématologique des collyres contenant du chloramphénicol, surdité conséquence d'une préparation (pommade) contenant de la néomycine chez le prématuré. Quand à l'injection intraventriculaire de Bêta-lactamines, elle entraîne un risque de convulsion ; celle des aminosides risque d'accroître la toxicité auditive et n'a plus d'indication.

Enfin, la voie transplacentaire peut entraîner à la suite d'une injection rapide de vancomycine par exemple chez la mère, une souffrance fœtale.

##### --> Accidents allergiques et cutanés :

Les chocs anaphylactiques et les accidents allergiques graves sont rares chez l'enfant.

Les Bêta-lactamines sont alors le plus souvent mises en cause. Cette classe d'antibiotiques est certainement la plus utilisée ; il s'agit d'antibiotiques peu toxiques même à concentration élevée. Les accidents les plus graves dus à ces anti-infectieux sont d'origine allergique et leur survenue est le plus souvent imprévisible. Ils sont cependant assez rares ; le nouveau-né étant théoriquement protégé d'une réaction d'hypersensibilité. Toutefois une sensibilisation anténatale est possible et peut expliquer une éruption, une fièvre, voire un bronchospasme, un collapsus ou un syndrome de Stevens-Johnson.

Les phénomènes allergiques bénins sont par contre fréquents à type de fièvre, d'éruption maculo-papuleuse classique aux Bêta-lactamines, d'hyperéosinophilie, de maladie sérique. Des rashes cutanés peuvent compliquer les traitements par la vancomycine malgré l'apparition d'une forme purifiée en 1975. Les effets secondaires immédiats lors de la perfusion associent une éruption prurigineuse de type histaminique à une hypotension.

Les tétracyclines peuvent être responsables de dermites phototoxiques.

L'amphotéricine B a des effets immédiats lors de la perfusion à type de fièvre élevée, de frissons, de nausées, d'éruptions urticariennes.

#### --> Accidents hématologiques :

Les Bêta-lactamines peuvent être responsables d'une hyperéosinophilie, d'une neutropénie immunoallergique ou d'une thrombopénie. Elles peuvent entraîner également une positivité du test de Coombs et exceptionnellement une hémolyse, voire une véritable maladie sérique.

Des études ont montré *in vitro* une inhibition de la granulopoïèse par les Bêta-lactamines, dose dépendante, avec un effet plus marqué pour les céphalosporines (ceftriaxone et ceftazidime) que pour les ureido-pénicillines (piperacilline et mezlocilline).

Les troubles de l'hémostase induits par certaines céphalosporines sont de mécanismes complexes. Ces anomalies sont en grande partie vitamino-K dépendantes par diminution de l'activation de la vitamine K par les bactéries intestinales, mais aussi par inhibition de l'activation de la prothrombine par la chaîne N-méthylthiotétrazole contenue dans certaines céphalosporines de troisième génération (latamoxef, cefopérazone en particulier) et dans les carboxypénicillines.

Ces anomalies de l'hémostase sont plus fréquentes chez le nouveau-né, en cas de dénutrition ou de dysfonctionnement rénal, et lors de l'emploi prolongé à forte posologie des molécules en cause. L'aplasie médullaire idiosyncratique due au chloramphénicol est favorisée par des doses élevées et une insuffisance de la glycuronoconjugaison. Ceci en a fait abandonner l'usage chez le nouveau-né et l'enfant. La toxicité hématologique de la vancomycine est surtout responsable d'une neutropénie, réversible dans tous les cas rapportés chez l'enfant à l'arrêt du traitement.

L'amphotéricine B a une toxicité directe hématologique par une action myelosuppressive mais aussi en diminuant les fonctions de chimiotactisme des polynucléaires. Cependant, il est difficile d'imputer à l'amphotéricine B seule, les anémies, les thrombopénies et les neutropénies le plus souvent décrites chez des enfants ayant une maladie hématologique sous-jacente ou traités par des thérapeutiques également hématotoxiques.

### --> Accidents neurologiques :

L'encéphalopathie due aux antibiotiques est favorisée par la perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique du jeune enfant.

Les accidents neurologiques tels que les convulsions étaient connus lors de l'emploi intra-rachichien d'anciennes molécules de la classe des pénicillines.

L'administration intraveineuse de fortes dose de pénicilline G peut être responsable de crises convulsives généralisées.

L'usage de quinolones (acide nalidixique) comporte un risque d'hypertension intracrânienne.

L'excès d'accumulation de chloramphénicol non conjugué dans les neurones est responsable d'une atteinte neurologique, cardiovasculaire et cutanée appelée "syndrome gris". Ce syndrome gris a été surtout observé chez le prématuré ou le nouveau né. Il s'agit d'une acidose métabolique réfractaire, associée à une hypotension, un coma, une élévation des transaminases sériques, dont le pronostic est fatal dans plus de la moitié des cas. Le collapsus cardiovasculaire avec dysfonctionnement cardiaque fait partie intégrante du syndrome mais on a également décrit des cardiomyopathies isolées pour des doses toxiques chez le nourrisson.

L'hypertension intracrânienne due aux tétracyclines est spécifique à l'enfant mais exceptionnelle. L'ototoxicité est principalement le fait des aminosides.

L'atteinte vestibulaire précoce est habituellement réversible.

Par contre, l'atteinte cochléaire souvent bilatérale et atteignant d'abord les sons aigus est irréversible.

Chez le nouveau né l'administration d'aminosides a été associée à des anomalies transitoires précoces des potentiels évoqués auditifs. L'évaluation du risque de déficit oto-audiologique est difficile car d'autres facteurs interviennent comme l'hypoxémie.

Il est estimé entre 2 et 4 % pour les enfants hospitalisés en unité de réanimation néonatale, ceci justifiant un dépistage systématique chez les enfants traités en période néonatale.

L'ototoxicité de la vancomycine a été exceptionnellement rapportée chez l'enfant et ce risque semble majorer par l'insuffisance rénale, l'association aux aminosides.

### --> Accidents rhumatologiques :

L'atteinte articulaire potentielle des quinolones en fait réserver l'usage à des cas exceptionnels chez le nouveau né ou l'enfant. Elles sont contre-indiquées en dessous de 15 ans. Toutefois, l'acide nalidixique a pu être utilisé dans des cas exceptionnels et des accidents ont été recensés. Les quinolones récentes appelées fluoroquinolones sont à réserver au traitement des infections multi-résistantes, chez l'enfant plus grand (mucoviscidose).

### --> Accidents rénaux :

Les aminosides sont responsables chez l'enfant de néphropathies tubulo interstitielles indentiques à celles décrites chez l'adulte. La néphrotoxicité des aminosides est habituellement considérée comme réduite chez le nouveau

né comparativement à l'adulte notamment si leurs règles de prescriptions sont respectées : adaptation des doses et de l'intervalle entre les injections à la fonction rénale.

L'accumulation des aminosides dans le cortex rénal est diminuée en période néonatale. L'accumulation corticale et la néphrotoxicité des aminosides ne semblent pas corrélée aux taux sériques des aminosides. Le faible débit plasmatique rénal cortical pourrait limiter l'apport d'aminosides au cortex rénal du nouveau né et la réabsorption des aminosides au niveau du tubule contourné proximal serait alors le principal facteur de néphrotoxicité. La comparaison des effets néphrotoxiques d'un aminoside par rapport à l'autre a largement été étudiée chez l'enfant, notamment par l'excrétion urinaire de divers enzymes (N-acétyl Bêta-glucosaminidase, Bêta 2 microglobuline).

Les études évaluant la fonction rénale par les concentrations plasmatiques de créatinine ont suggéré soit une faible toxicité, soit une toxicité patente. En fait, une élévation de la créatininémie est probablement une étape tardive de la néphrotoxicité des aminosides et d'autre part l'administration de gentamycine ou d'amikicine au nouveau né s'associe à un ralentissement de la décroissance physiologique de la créatininémie et à un ralentissement parallèle de l'augmentation physiologique de la clearance de la créatinine dans les premiers jours de la vie.

Le mécanisme de la diminution de la filtration glomérulaire par les aminosides pourrait faire intervenir le feed-back glomérulaire. Une augmentation de l'excrétion fractionnelle du sodium n'a été qu'inconstamment associée à l'administration d'aminosides.

C'est l'augmentation de l'excrétion urinaire de marqueurs de la pénétration rénale des aminosides qui peut témoigner de leur pénétration dans le tubule proximal (Bêta 2 microglobuline, muramidase) de leur effet sur la bordure en brosse ou de leur accumulation dans les lysosomes (N-acétyl-Bêta-D-glucosaminidase ou NAG, Bêta glucuronidase).

La néphrotoxicité des aminosides est majorée par l'administration conjointe de vancomycine et d'indométacine. La néphrotoxicité de la vancomycine semble avoir diminuée avec la forme purifiée. L'incidence de la toxicité rénale est de 5 % environ lorsqu'elle est utilisée en monothérapie mais il existe une synergie de la toxicité lors de l'emploi concomitant d'aminosides, l'incidence s'élevant alors à 35 %.

D'autres accidents néphrotoxiques chez l'enfant ont été rapportés avec les Bêta-lactamines (néphropathies allergiques), les tétracyclines (insuffisance rénale) ou l'amphotéricine B. Il semble que chez l'adulte les dégâts rénaux permanents dus à l'amphotéricine B soient rares en dessous d'une dose cumulative de 5 grammes ; par contre, chez l'enfant la dose cumulative ne permet pas de prévoir le début ou la sévérité de la néphrotoxicité. La diminution de la filtration glomérulaire pourrait persister plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

L'amphotéricine B est rarement la seule thérapeutique et sa toxicité rénale est additive voire synergique avec celle des aminosides, des antimétabolites et de la 5-fluoro uracile ou de la vancomycine.

L'hyperkaliémie importante entraînée par l'amphotéricine B est quasi constante chez l'enfant et nécessite une surveillance répétée des ionogrammes et une supplémentation en potassium.



--> Accidents digestifs :

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents chez l'enfant en particulier avec la voie orale. Ces effets secondaires sont à type de nausées, de vomissements, de météorisme, d'une mauvaise tolérance alimentaire. Des troubles du transit en particulier une diarrhée, peuvent s'associer à la présence de *Clostridium difficile*.

Ils compliquent surtout l'administration de Bêta-lactamines associées à l'acide clavulanique (inhibiteur des pénicillinases) et d'érythromycine à fortes doses. Ils sont rares chez l'enfant avec les céphalosporines. Les colites pseudomembraneuses sont excessivement rares et l'incidence est inconnue en pédiatrie. Les antibiotiques les plus fréquemment mis en cause seraient aussi les Bêta-lactamines.

Chez le nouveau né, les perturbations de l'écosystème microbien intestinal représentent l'effet adverse le plus fréquent des associations d'antibiotiques utilisés dans le traitement des infections néonatales, les antibiotiques administrés par voie parentérale ayant une sécrétion digestive. Le risque est l'induction d'une septicémie par translocation d'une espèce microbienne ayant pullulé dans la lumière digestive. Cette translocation est favorisée par l'absence de facteur humoral spécifique, local (IgA) et l'immaturité immunitaire cellulaire et humorale (IgG d'origine maternelle). Chaque antibiotique ayant une excrétion dans la lumière digestive induit une pullulation préférentielle, ainsi les *Klebsielles* pour l'ampicilline par exemple.

--> Accidents dentaires des tétracyclines :

Les tétracyclines se compliquent d'une coloration jaune-brune des dents de lait et des dents définitives lorsque l'enfant reçoit des tétracyclines pendant la minéralisation dentaire.

Ceci a été retrouvé aussi chez les enfants de mères traitées pendant le troisième trimestre de la grossesse.

--> Accidents hépatiques :

Les accidents hépatiques des anti-infectieux sont exceptionnels chez l'enfant. Une hépatite médicamenteuse telle qu'elle est rapportée chez l'adulte semble exceptionnelle chez le nouveau né. Les anomalies hépatiques secondaires à l'utilisation des Bêta-lactamines sont réduites à une augmentation des transaminases dans 6 % des cas environ. La physiopathogénie des lithiases vésiculaires décrites lors de l'utilisation de la ceftriaxone à doses élevées chez l'enfant n'est pas totalement connue : ces lithiases sont asymptomatiques, de découverte échographique, et réversibles spontanément dans la grande majorité des cas.

Un surdosage par les macrolides peut s'accompagner, chez le nouveau né ou le nourrisson, d'élévation des transaminases.

Historiquement, on a pu observer un syndrome associant une hépatite et une pancytopenie, quasiment toujours mortelle, due à un surdosage en chloramphénicol.

Malgré une large utilisation des antiinfectieux, les accidents semblent, au vue de la littérature être assez rares chez l'enfant et le nourisson.

Cependant leur toxicité est mal connue à la période néonatale notamment car l'imputabilité est difficile à établir en raison de la difficulté de l'analyse clinique et biologique intriquée avec les situations pathologiques et de la multimédication.

La méconnaissance des effets toxiques est favorisée également par l'absence d'étude systématique de la tolérance lors du dépôt du dossier d'AMM et par la possibilité d'effet à long terme.

Une meilleure connaissance et un recensement plus exact des accidents graves passent par leur déclaration systématique aux centres de pharmacovigilance.

La spécificité pédiatrique de certains accidents nécessitent d'autre part que soient poursuivis chez l'enfant les essais en phase IV des nouvelles molécules antibiotiques et antifongiques.

Le respect des recommandations d'emploi (dilution, temps de perfusion, associations autorisées), la surveillance répétée des paramètres biologiques, le contrôle des taux sériques et l'ajustement thérapeutique doivent faire disparaître la majeure partie de ces accidents. Pour les molécules les plus nouvelles, un contrôle strict de leur utilisation est nécessaire.

CHAPITRE III

DOSSIERS CLINIQUES

CHAPITRE IIIDOSSIERS CLINIQUESDOSSIERS CLINIQUES : RECAPITULATIF

## Types d'accidents observés      Antibiotiques en cause

--> Incidents et accidents immunoallergiques et cutanés :- Réactions immédiates de type I

D1 . Eruption urticarienne puis œdème de Quincke	BRISTAMOX* Amoxicilline Aminopénicilline
D2 . Eruption cutanée généralisée, œdème du visage	AUGMENTIN* Amoxicilline + Ac clavulanique Aminopénicilline
D3 . Eruption cutanée généralisée, forte hyperthermie	PYOSTACINE* Pristinamycine, Synergistines.

- Maladie sérique de type III

D1 . Maladie sérique	CLAMOXYL* Amoxicilline Aminopénicilline
D2 . Maladie sérique	HICONCIL* Amoxicilline Aminopénicilline.

- "Inclassables"

D1 . Eruption érythémateuse prurigineuse généralisée avec hyperthermie	TOTAPEN* Amoxicilline Aminopénicilline
D2 . Hyperthermie	ROCEPHINE* Ceftriaxone CS3
D3 . Erythème polymorphe, œdème	EUSAPRIM* Sulfaméthoxazole + triméthoprime Sulfamide antibactérien.

--> Incidents et accidents hématologiques :- Touchant la lignée rouge et la lignée plaquettaire

D1 . Anémie, thrombopénie	CLAFORAN* Cefotaxime CS3 BACTRIM* Sulfamide antibactérien + Triméthoprime
D2 . Anémie hémolytique	RIFADINE* Rifampicine antituberculeux.

- Touchant la lignée blanche

D1 . Leuconéutropénie	TICARPEN* Ticarcicilline Carboxypénicilline
-----------------------	---

--> Incidents et accidents neurologiques :

D1 . HTA intracrânienne bénigne	HICONCIL* Amoxicilline Aminopénicilline.
---------------------------------	--

**--> Incidents et accidents rénaux :**

D1 . Cristallurie	CLAMOXYL* Amoxicilline Aminopénicilline
D2 . Hématurie macroscopique	ADIAZINE* Sulfadiazine Sulfamide antibactérien.
D3 . Néphropathie tubulaire	TICARPEN* Ticarcicilline Carboxypenicilline.

**--> Incidents et accidents pulmonaires :** pas d'observation

**--> Incidents et accidents cardiaques :** pas d'observation

**--> Incidents et accidents rhumatologiques**

D1 . Polyarthrite	PEFLACINE* Pefloxacine, Quinolone.
-------------------	------------------------------------

**--> Incidents et accidents digestifs**

D1 . Troubles digestifs	AUGMENTIN* Amoxicilline + Ac clavulanique Aminopénicilline
-------------------------	---

D2 . Troubles digestifs	AUGMENTIN* Amoxicilline + Ac clavulanique. Aminopénicilline
-------------------------	--

**--> Incidents et accidents hépatiques :** pas d'observation

**--> Incidents et accidents métaboliques :** pas d'observation.

**ABREVIATIONS UTILISEES :**

- R\* : Relation de cause à effet  
 1 : Douteuse  
 2 : Plausible  
 3 : Vraisemblable

En fonction des critères :

- C : chronologiques et évolutifs  
 S : Séméiologiques, clinique, paracliniques.  
 B : Bibliographiques.

## I-OBSERVATIONS RELATIVES AUX INCIDENTS ET ACCIDENTS IMMUNO-ALLERGIQUES ET CUTANES

Au total entre 1982 et 1991, huit accidents ou incidents classables dans les accidents immunoallergiques et cutanés ont été recensés.

On peut classer les réactions observées secondairement à l'utilisation d'antiinfectieux dans les réactions immédiates de type I, dans les réactions de type III ou maladie sérique et dans la catégorie des accidents immunoallergiques et cutanés dit "inclassables". Aucune observation ne relate un accident de type II.

On peut noter à travers l'observation de ces huit incidents ou accidents que les antiinfectieux les plus fréquemment en cause dans ce type d'accidents appartiennent à la classe des Bêta-lactames avec surtout un grand nombre d'incidents dus à une pénicilline : l'amoxicilline.

On peut aussi remarquer que c'est dans le cadre des incidents ou accidents immunoallergiques et cutanés que l'on a le plus d'exemples de dossiers observés. Les autres incidents ou accidents étudiés sont beaucoup moins représentés ou ne le sont pas du tout pour certains.

### 1- Réactions immédiates de type I :

Entre 1982 et 1991 trois dossiers relatifs à des réactions immédiates de type I ont été observés :

Dossier 1 : 1983, enfant de 4 ans, sexe masculin (M).

Eruption urticarienne puis œdème de Quincke lors de la prise de BRISTAMOX\* amoxicilline, aminopénicilline (poudre pour sirop) amplifiée par une application trop importante de Parfenac\*, Buféxamac crème.

Dossier 2 : 1986, enfant de 6 ans, sexe M.

Eruption cutanée généralisée avec œdème du visage après prise d'AUGMENTIN\* Amoxicilline, acide clavulanique (aminopénicilline) sachets.

Dossier 3 : 1986, enfant de 15 ans, sexe M.

Eruption cutanée généralisée avec forte hyperthermie après administration de Pyostacine\* Pristinamycine (synergistines) per os.

1983 n° 177

MédicamentsRéactionsBristamox\* (Amoxicilline)eruption urticarienneParfenac\* (Bufexamac)puis œdème de QuinckeDate de naissance : 09/11/79Sexe : MasculinAntécédents et terrain : angines, frère et mère asthmatiqueRéaction allergique à Oracilline\*Motif de l'hospitalisation : Œdème de Quincke.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
<u>Bristamox*</u> poudre pour sirop	Per os	début traitement 04/11/83 dernière prise 11/11/83	?	C3 S2	Bronchite
<u>Parfenac*</u> crème	locale	debut 13/11/83	1 application unique	C2 S3 et 2.	Urticaire

Autres médicaments : Tanderil\* et Muciclar\*, responsabilité estimée nulle.Observations :

Date début symptômes : 13/11/83.

Délai entre début de traitement (administration chronique)

Bristamox\* --&gt; 9 jours et début de symptômes

Parfenac\* --&gt; quelques heures.

- Enfant de 4 ans :

Traitement pour une bronchite (du 4 au 11 novembre 1983) par Bristanox\* alors qu'une réaction allergique à Oracilline\* avait été précédemment signalée.

- 13 novembres : apparition d'une éruption prurigineuse faite de macules disséminées sur le tronc. Prescription d'un traitement par Celestène\* (xxx gouttes 3 fois par jour) et pommade Parfenac\* (2 appl./jour). Il semble que la quantité de Parfenac\* appliquée sur les lésions ait été très importante.

Dans la journée du 13 novembre l'état clinique reste inchangé.

Mais dans la soirée l'éruption se généralise, le prurit augmente et il apparaît un œdème du visage, des mains, des pieds, de la verge.

Une ampoule de Soludécadron\* intramusculaire associée à du sirop de polaramine\* ont apportés la rémission.

- On peut conclure à un phénomène allergique dû à Bristamox\* mais vraisemblablement amplifié par l'application locale de Parfenac\*.

1986 n° 278

MédicamentsRéactionsAutresAugmentin\*

Amoxicilline

Ac clavulanique

eruption cutanéeœdème du visageMalaise avec perte de connaissance probableActifed\*

Tripolidine

Pseudoéphedrine

Paracétamol

Réadministration  
de Augmentin\*  
négativeDate de naissance : 09/79

(six ans)

Sexe : Masculin

Antécédents et terrain : Fréquentes infections ORL et respiratoires  
Paracentèse bilatérale, père allergique à l'aspirine  
Asthme chez oncle du côté paternel.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
<u>Augmentin*</u> Sachet à 250 mg	Per os	début traitement (1 semaine) dernière prise 31/12/85	non précisée	C2 S2 B3	Rhino- pharyngite
<u>Augmentin*</u> Sachet à 125 mg	Per os	début traitement 15/12/86 dernière prise 15/12/86 (1 jour)	125 mg matin 500 mg midi	C1 S1 B3	Test de réadminis- tration
<u>Actifed*</u> Soluté buvable	Per os	une semaine	non précisée	C2 S2 B2	Rhino- pharyngite

Observations :

Date début symptômes : 01/01/86.

Délai entre début de traitement et début des symptômes : 1 semaine

- Le 1er janvier 1986 : après une semaine de traitement par Augmentin\* et Actifed\*, un enfant de six ans présente :

- . une éruption cutanée généralisée
- . un œdème du visage
- . mais pas de bronchospasme.

Puis survient : un malaise avec perte de connaissance probable (hypotension ?).- Evolution favorable sous Celestène\* et Polaramine\*

En décembre 86 l'état de l'enfant nécessitant de fréquentes antibiothérapies par Bêta-lactamines, un test de réadministration est pratiqué avec l'augmentin\* au cours d'une brève hospitalisation. Ce nouveau traitement ne conduit à aucun effet indésirable (réadministration négative). Facteurs associés : Plusieurs traitements antérieurs par Augmentin\* n'ont donné lieu à aucun effet indésirable.



1986 n° 235 Pédiatrie I

MédicamentsRéactions

Pyostacine\*  
 Pristinamycine  
 Synergistines

éruption érythémato-papuleuse prurigineuse  
Forte hyperthermie

Date de naissance : 15 ans

Sexe : Masculin  
Poids : 69 kilos  
Taille : 1 m 85

Antécédents et terrain : asthme (actuellement pas de crise)

Interventions chirurgicales :  
 pour ectopie testiculaire (1979)  
 pour ongle incarné (1985 et 1986).

Motif de l'hospitalisation : Sacroiliite bactérienne.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
<u>Pyostacine 500*</u>	Per os	début traitement 09/11/86 dernière prise 12/11/86 (2 jours)	Prise : 2 cp 4 cp/jour	C2 S1 B2	Sacroiliite à Staphylo- -coque doré

Observations :

Date du début des symptômes : 11/11/86.

Délai entre début du traitement et début des symptômes : deux jours.

Après 48 heures de traitement survenue d'une :

- . éruption érythémateuse prurigineuse d'abord localisée aux mains et s'étendant ensuite aux membres et au tronc.
- . et d'une hyperthermie à 38°5 (alors que l'apyrexie avait été obtenue grâce à l'association Bristopen\*-Netromicine\* précédemment administrée).

Accentuation des signes le lendemain (12 novembre) :

- . augmentation du prurit
- . lésions papulaires
- . intensification de la fièvre (39°6).

Evolution :

Favorable après arrêt de la Pyostacine\*, relayée au Bristopen\*.

**2- Maladie sérique (type III) :**

Entre 1982 et 1991 deux observations relatives à un accident immuno-allergique et cutané de type III ont été répertoriés.

**Dossier 1 :** 1985, enfant de 3 ans, sexe M.

Maladie sérique avec :

- urticaire géante
- arthropathie inflammatoire
- hyperthermie.

Après administration de Clamoxyl\* Amoxicilline-aminopénicilline poudre pour sirop chez un enfant ayant des antécédents d'allergie à l'Amoxicilline.

**Dossier 2 :** 1985, enfant de 3,5 ans, sexe M.

Maladie sérique avec :

- urticaire géante
- arthralgies (genoux, chevilles, coudes).

Après administration d'Hiconcil\* Amoxicilline-aminopénicilline poudre pour sirop.

1985 n° 325 Pédiatrie I

MédicamentsRéactionsClamoxyl\* (Amoxicilline)Maladie sérique avec

- urticaire géante
- arthropathies inflammatoires
- hyperthermie.

Date de naissance : 12/82 (3 ans)Sexe : MasculinPoids : 17 kilosTaille : 98 cmAntécédents et terrain : rubéole.Allergies : urticaire au Clamoxyl\* en 1984.Motif de l'hospitalisation : Eruption cutanée et boiterie.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
<u>Clamoxyl*</u> Amoxicilline poudre pour sirop 250 mg	Per os	début traitement 18/10/85 environ dernière prise 25/10/85	2 cuillères mesure/ jours = 500 mg/j	C2 S2 B3	Rhino- pharyngite

Observations :Date du début des symptômes : 26/10/85.

Délai entre début du traitement et début des symptômes : 1 semaine : début des symptômes 24 h  
 " " dernière prise et début de symptômes : 24 heures après arrêt d'un traitement de 8 jours.

- Malgré un antécédent d'allergie au Clamoxyl\* ce médicament est à nouveau prescrit à un enfant de trois ans pour une rhinopharyngite.

- 24 heures après l'arrêt du traitement survient :

. une urticaire géante

. il s'y associe une boiterie due à une impotence fonctionnelle des deux genoux

(26 octobre), l'examen met en évidence un gonflement des deux genoux : Arthropathie inflammatoire

(VS : 20 min à la 1ere heure)

. 27 octobre apparait une fièvre à 39°4.

- Le diagnostique envisagé est celui de la maladie sérique.

L'enfant est alors traité par Solupred\* - Polaramine\* - Paracetamol

- Evolution rapidement favorable :

. apyrexie obtenue en 12 heures

. disparition de l'éruption et des arthralgie en 24 heures.

- A noter cependant qu'en mai 1985, la prise d'Agram\* n'a donné lieu à aucun effet indésirable. Un bilan immunologique est en cours.

1985 n° 341 Pédiatrie II

MédicamentsRéactionsHiconcil\* (Amoxicilline)Maladie sériqueCommentaires :dosage des IgE  
test in vitro

à compléter ==&gt; S 1 ou S 3

Date de naissance : 82 (3 ans et demi)Poids : 17 kilosTaille : 104 cmAntécédents et terrain : rougeole, conjonctivites

Mars 84 : érythème et arthralgies inflammatoires à la suite d'un traitement par Hiconcil\* (manifestation antérieure similaire liée à la même thérapeutique).

Motif de l'hospitalisation : urticaire et arthralgies.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
<u>Hiconcil*</u>	Per os	début traitement	- par Prise :	C3	Rhino-
poudre pour sirop		23/11/85	250 mg	S1	pharyngite
250 mg		dernière prise	- 500 mg	B3	fébrile
		29/11/85	par jour		

Autres médicaments : (de responsabilité estimée nulle) vraisemblablement un antipyrétique (non précisé dans l'observation).Observations :Date du début des symptômes : 30/11/85. (24 heures après l'arrêt du traitement de sept jours).Délai entre début du traitement de sept jours et début des symptômes 24 h  
dernière prise 1 jour

- Janvier 1984 : prescription de Clamoxyl\* --> aucun effet indésirable
- Mars 1984 : prescription d'Hiconcil\* pour une angine (pendant 8 jours) :
  - 1) éruption érythémateuse puis urticarienne au niveau des coudes, des poignets, des genoux, des chevilles et des creux axillaires.
  - 2) arthralgies (genoux, chevilles, coudes) : articulations chaudes, rouges, douloureuses augmentées de volume, sans épanchement.
  - 3) nombreuses adénopathies : cervicales, axillaires, inguinales ; rate palpable ; pas de fièvre associée.
- Evolution rapidement favorable :
- Octobre 1985 : prescription d'Hiconcil\* : aucun effet indésirable.
- Novembre 1985 : prescription d'Hiconcil\* pour une rhinopharyngite (traitement pendant 7 jours)
  - 1) urticaire géante (abdomen, fesses, membres inférieurs)
  - 2) arthralgies (chevilles, genoux)
  - 3) pas de fièvre .

Evolution rapidement favorable sous Atarax\*.

Le diagnostic de la maladie sérique est donc envisagé, mais étant donné le contexte, une origine infectieuse ne peut être formellement écartée.

Des dosages d'IgE et de complément, ainsi que des tests in vitro, en présence d'amoxicilline, vont être pratiqués (résultats en attente).

- Facteurs associés :
  - épisodes infectieux ayant motivé l'antibiothérapie,
  - urticaire de cause infectieuse ou iatrogène.

### 3- Les "inclassables" :

Entre 1982 et 1991 trois observations d'accidents dits immuno-allergiques et cutanés ont été signalées au centre de pharmacovigilance et ont été répertoriées dans les accidents immuno-allergiques et cutanés dits "inclassables".

Dossier 1 : 1985, enfant de 11 ans, sexe M.

Eruption érythémateuse, prurigineuse généralisée.

Hyperthermie.

Après administration per os de Totapen\* (Ampicilline, aminopénicilline) gelules.

Dossier 2 : 1986, enfant de 5 mois, sexe M.

Hyperthermie

sous traitement par Rocephine\* ceftriaxone Céphalosporine de troisième génération, voie injectable.

Dossier 3 : 1986, enfant.

Erythème polymorphe - œdème

après administration d'Eusaprim\* sulfaméthoxazole + triméthoprime sulfamide antibactérien.

1985 n° 316 Pédiatrie I

MédicamentsRéactionsTotapen\* (Ampicilline)Pustulose exanthématiqueDate de naissance : 04/74 (11 ans)Sexe : MasculinPoids : 42,5 kilosTaille : 1 m 53Antécédents et terrain : angines fréquentes ; parents mal entendants.Motif de l'hospitalisation : impétigo généralisé avec fièvre.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
<u>Totapen*</u>	Per os	début traitement ?	?	C1	impétigo
Gelules		dernière prise		S1	
500 mg		22/08/85		B3	

Autres médicaments : (de responsabilité estimée nulle) Staphylomycine\* prescrite après le Totapen\* et qui d'après les dermatologues, ne peut pas être en cause (peut être responsable d'urticaire ou de vascularite mais pas de pustulose exanthématique).

Observations :Date début des symptômes : 24/08/85.Délai entre dernière prise et début des symptômes : 2 jours.

- A la suite d'une chute de vélo responsable d'une plaie au genou, ce jeune garçon de 11 ans développe un impétigo généralisé accompagné d'une fièvre à 39°5, impétigo à streptocoque et à staphylocoque doré pour lequel un traitement par Totapen\* est initialement prescrit.

- Devant l'absence d'amélioration, l'enfant est hospitalisé le 23/08/85 et le Totapen\* est remplacé par staphylomycine\*.

- Le 26 août, l'amélioration de l'impétigo est nette.

- Mais le 24 août est apparu une éruption érythémateuse généralisée avec des intervalles de peau saine, accompagnées de micropustules non folliculaires disséminées.

Elle est prurigineuse et s'y associe une fièvre oscillant entre 38 et 39°C et des frissons.

Il s'agit d'une pustulose exanthématique post médicamenteuse que les dermatologues attribuent au Totapen\*.

- Biopsie cutanée le 26 août 1985 qui confirme l'existence d'une pustulose sous cornéenne avec remaniements inflammatoires du derme papillaire.

- Evolution rapidement favorable : sous antihistamiques et soins locaux.

- 28 août : apyrexie obtenue,

- 31 août : pustulose disparaît.

1986 n° 20 Pédiatrie II

MédicamentsRéactionsRocephine\*Fièvre

ceftriaxone (Céphalosporine de troisième génération)

Commentaires : d'autres observations comparables en Pédiatrie (non relevées).Date de naissance : 08/85Sexe : MasculinPoids : 7 kilosTaille : 65 cmAntécédents et terrain : pas de problème péri-natal.Motif de l'hospitalisation : Hyperthermie.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
Rocéphine* 1g Préparation injectable	intra veineuse	début traitement 12/01/86 dernière prise 23/01/86 (12 jours)	Prise 1 g/j	C2 S1 B1	Méningite à pneumocoque

Autres médicaments : (de responsabilité estimée nulle) : Gardenal\*.Observations :Date début des symptômes : 20/01/86.Délai entre début du traitement et début des symptômes : environ 8 jours.

- Enfant (5 mois) présente une rhinopharyngite et une otite pour lesquelles un traitement par Hiconcil\* est prescrit.

- 8 jours plus tard apparaissent des vomissements et une diarrhée

Traitement symptomatique (Vogalène\*, Imodium\*, Humagel\*) associé à un régime est préconisé. Le lendemain la fièvre est à 40° ==&gt; hospitalisation.

- Au deuxième jour d'hospitalisation l'enfant devient geignard, abattu, sa fontanelle est tendue. Une ponction lombaire est pratiquée : liquide céphalo rachidien trouble avec 50 polynucléaires/mm<sup>3</sup> et de très nombreux cocci gram négatifs.- Diagnostic de méningite à pneumocoque.- Traitement par Rocephine\* institué.

- L'évolution de la méningite est rapidement favorable. apyrexie en 24 heures.

Liquide céphalo rachidien stérile en 48 heures.

- Néanmoins survient une crise comitiale le 17/01/86 malgré le traitement par Gardenal\* (cette crise bénigne cède rapidement sous Dilantin\*).- Après 8 jours de traitement par Rocephine\* et alors que la stérilité du liquide céphalo rachidien se confirme l'enfant reste fébrile. Rocephine\* arrêtée et remplacée par Clamoxyl\*, dès le lendemain 24/01/86 la fièvre diminue, les jours suivants l'enfant est apyrétique.

29/01/86 : température normale. Ponction lombaire confirmant la guérison de la méningite, la sortie de l'enfant est décidée.

1986 n° 161 Pédiatrie II

MédicamentsRéactionsEusaprim\*Sulfaméthoxazole  
+ triméthoprim  
sulfamidesSurgam\* (enfant)

Acide tioprofénique

Erythème polymorphe

Antécédents et terrain : infection des voies respiratoires supérieures, toujours traitées par des antibiotiques ou des sulfamides (Eusaprim\* plusieurs fois).  
Mère allergique à la Pénicilline.

Motif de l'hospitalisation : Œdème des lèvres.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de prescription</u>
<u>Eusaprim*</u> suspension buvable	per os	début traitement 19/07/86 (16h) dernière prise 19/07/86 (20h)	non précisé	C2 S1 B3	Rhino- pharyngite
<u>Surgam*</u> comprimé	per os	début traitement 19/07/86 (16h) dernière prise 19/07/86 (20h)	non précisée		Rhino- pharyngite

Autres médicaments : (de responsabilité estimée nulle) : Doliprane.\*

Observations :

Date du début des symptômes : 19/07/86 à 20h30.

Délai entre début du traitement et début des symptômes : environ 4 heures 30.

- Quelques heures après les premières prises médicamenteuses apparition d'un œdème de la lèvre inférieure.

puis survenue d'un érythème polymorphe :

maculo-papules circulaires

lésions en cocarde au niveau de l'épaule gauche et de l'aisselle droite.

Enfin œdème de la main droite.

- L'arrêt de surgam\* et d' Eusaprim\* est préconisé.

- Leur relais est assuré par Josacine.\*

- Un traitement par antihistaminique per os est prescrit.

- L'évolution est favorable.



## II-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES

Entre 1982 et 1991 trois accidents ou incidents hématologiques après un traitement antiinfectieux effectué dans les services de Pédiatrie I et II ont été signalés au centre de pharmacovigilance. Toutes les observations relatent des accidents ou incidents concernant les lignées sanguines. Aucune observation d'incident ou d'accident après un traitement antiinfectieux, touchant à l'hémostase n'a été faite.

### 1-Accidents hématologiques touchant la lignée rouge et la lignée plaquettaire

- Dossier 1** : 1982, enfant prématuré, sexe masculin.  
Observation d'une anémie importante avec thrombopénie chez un enfant prématuré. Imputable à un traitement associant :  
    Claforan\* cefotaxime Céphalosporine de troisième génération  
    intra veineuse  
    Bactrim\* sulfamide + triméthoprime intra veineuse.
- Dossier 2** : 1986, Nouveau né de trois semaines, sexe masculin.  
Anémie hémolytique observée chez un nouveau né dont la mère a été traitée pendant la grossesse par Rifadine\* Rifampicine,  
    Antituberculeux.

Pharmacovigilance  
1982 dossier 42 Pédiatrie II

MédicamentsRéactions

Claforan\* cefotaxime céphalosporine de troisième génération Anémie  
Bactrim\* Sulfamide + triméthoprimine Thrombopénie

Date de naissance : 08/11/81

Sexe : Masculin

Poids : 2500 grammes

Antécédents et terrain : infection néonatale, méningite.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>
<u>Bactrim*</u> ampoule	intra veineuse	début traitement 02/12/81 dernière prise 16/01/82	2 cc/kg/j	C3 S2
<u>Claforam*</u>	intra veineuse		100 mg/kg/j	B3

Observations : (signes cliniques et paracliniques) y compris évolution.

Sous traitement par Clarofan\* et Bactrim\* chez un prématuré :

- Anémie importante 2 750 000 globules rouges Réticulocytes 12 % 8,8g Hémoglobine  
avec plaquettes limitées 210 000 plaquettes.

- Myelogramme : érythroblastopénie 10 %.

--> Administration de Lederfoline\* en une semaine 5 mg J 01 , 2 fois.

==> Réticulocytose 8 et 9 % ; erythroblaste 30 % + réparation moelle

mais persistance de l'anémie

2 750 000 GR

8 g Hb

4 300 GB

159 000 plaquettes.

Arrêt du traitement : --> réparation en trois jours :

3 180 000 GR

10 g Hb

14 100 GB

361 000 plaquettes.

Puis

3 740 000 GR

10,4 g Hb

9 500 GB

392 000 plaquettes.

1986 dossier 12 Pédiatrie II

MédicamentsRifadine\*

Rifampicine

RéactionsAnémie hémolytique chez un nouveau né dont la mère était traitée par Rifadine\*Commentaires :

- Il existe un passage trans-placentaire de la Rifampicine.
- Des anémies hémolytiques ont été décrites chez des adultes prenant de la rifampicine.
- Par ailleurs, ont été signalées des hémorragies par avitaminose K chez le nouveau né de mère traitée par Rifampicine.

Date de naissance : 11/85Sexe : MasculinPoids : 3,2 kilosTaille : 51,5 cm

Antécédents et terrain : Découverte chez la mère au 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse d'une maladie d'Addison (asthénie, vomissements, hypotension artérielle, cortisolémie basse) d'étiologie tuberculeuse possible (IDR à la tuberculine : + à 7 mm mais radiographique du thorax normale) traitement par Hydrocortisone\* (20 mg/j), Florinef\*, Rifadine\*. Accouchement à terme.

Motif de l'hospitalisation : crise convulsive

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de Prescription</u>
Rifadine*	per os	juillet 85	Inconnue	C2	Tubercu-
Rifampicine				S2	lose
gellules				B2	

Autres médicaments (de responsabilité estimée nulle) Hydrocortisone\*, Florinef\*.

Observations :

- date de début des symptomes : decembre 85
- A l'occasion d'une hospitalisation pour crise convulsive hyperpyrétique chez un nourrisson de trois semaines découverte d'une anémie hémolytique
- Le test de Coombs étant négatif la responsabilité de la Rifadine\* prise par la mère est évoquée (malgré le délai écoulé depuis la naissance et dans la mesure où des numérations sanguines n'avaient pas été pratiquées jusqu'alors).
- Après transfusion l'évolution est favorable :

	Hb (g/100 ml)	GR (mm <sup>3</sup> )	Fer sérique (mmol/l)
21-12-85	9,7	2 960 000	18 (augmentation).
22-12-85	7,1	2 130 000	
23-12-85	13,3	4 180 000	

- Autres problèmes d'ordre métaboliques et endocriniens posés par enfant :
  - hyponatrémie (128 mEq/l)
  - hyperkaliémie (4,7 à 5 mEq/l)

- Taux élevés du cortisol plasmatique et de l'aldostérone plasmatique  
cycle du cortisol :

8 H 40,8 µg/100 ml      ACTH : 180 pg/ml.

20 H 14,4 µg/100 ml      ACTH : 100 pg/ml.

- Test au Synacthène\*

doublement du cortisol de base à 60'mm.

- Or un enfant né de mère addisonienne ne présente pas habituellement, de telles anomalies et les glucocorticoïdes administrés à la mère provoquent exceptionnellement chez enfant une insuffisance surrénalienne.

- Hypothèse évoquée par E. Vidal (endocrinologue) : du fait de l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine, accélération du turn over des protéines porteuses des hormones corticoïdes, d'où l'augmentation des taux plasmatiques de cortisol et d'aldostérone (non confirmé par la bibliographie).

## 2-Accident hémalogique touchant la lignée blanche

Dossier 1 : 1983, enfant 5 ans, sexe masculin.  
Leuconeutropénie imputable à une administration  
de Ticarpen\* Ticarcilline Carboxy pénicilline (Pénicilline  
antipyocyanique).

1983 n°195 Pédiatrie II

<u>Médicaments</u>		<u>Réactions</u>
<u>Ticarpen*</u> (Ticarcilline)		<u>Leuconeutropénie</u>
	Pénicilline antipyocyanique.	
<u>Amiklin*</u> (Amikacine)	Aminoside	

Date de naissance : 25/03/77

Sexe : Masculin

Poids : 17 kilos

Taille : 110 cm

Antécédents et terrain : Leucose aigüe lymphoblastique.Motif de l'hospitalisation : rechute

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de Prescription</u>
<u>Ticarpen*</u> prépa inj	perf	début			
		05/11/83	1,7 g	C2	Rechute
		dernière prise 10/11/83	x 3	S1 B2	de leucose
<u>Amiklin*</u> sol inj	perf	début			
		05/11/83	80 mg	C2	
		dernière prise 10/11/83	x 3	S1	

Autres médicaments (de responsabilité estimée nulle) Claforan\* (Traitement poursuivi).

Observations :

- date de début des symptôme : 09/11/83
- délai entre début de traitement (administration chronique) et début des symptômes : 4 jours.
- Enfant présentant une leucémie aigüe lymphoblastique.
- Le dernier jour de la cure d'Asparaginase (cytolytique) : Kidrolase\* apparait une fièvre à 39°C.
- Enfin mis sous Ticarpen \* Pénicilline antipyocyanique  
Amiklin\* Aminoside  
Claforan\* Céphalosporine de troisième génération.
- 10 novembre un rash cutané est constaté au cours de la perfusion d'Amiklin\*, et fait interrompre le traitement par Ticarpen\* et Amiklin\*.
- Poursuite de Claforan\*
- Chiffres constatés à la numération formule sanguine

		<u>Leucocytes</u>	<u>Neutrophile</u>	
	27/10	2100	40	
	31/10	2000	34	
	03/11	1400	15	
Début traitement	05/11	2000	32	Leucopénie Neutropénie
	07/11	1300	30	
	09/11	900	?	
Arrêt de traitement	12/11	1400	17	
	14/11	3800	69	
	21/11	5200	68	

### III-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS NEUROLOGIQUES

Une seule observation relative à un accident neurologique après un traitement antiinfectieux dans les services de Pédiatrie I et II a été faite entre 1982 et 1991.

**Dossier 1** : 1985, enfant de 5 mois, sexe féminin.  
Hypertension intracrânienne bénigne avec hyperthermie.  
Bombement de la fontanelle antérieure suite à un traitement  
par Hiconcil\* amoxicilline, aminopénicilline, poudre pour sirop.

1985 n° 317 Pédiatrie IIMédicamentsHiconcil\* (Amoxicilline)RéactionsHypertension intracrânienne bénigneCommentaires : EHRLICH D et al

Harefuch 1973, 85, 112

Réversible increased intracranial pressure with bulging of anterior fontanelle and increased cerebrospinal fluid pressure was associated in 6 infants with ampicilline.

Date de naissance : 05/85 (5 mois)Sexe : FémininPoids : 6 kilosTaille : 65 cm

Antécédents et terrain : prématurée (née à 36 semaines d'aménorrhée)  
 sténose duodénale sous vaticienne  
 duodénoplastie à la 36<sup>e</sup> heure  
 bactériémie post opératoire  
 évolution favorable.

Motif de l'hospitalisation : bombement de la fontanelle.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de Prescription</u>
<u>Hiconcil*</u> sirop à 125 mg/5 ml	per os	début 17/10/85 ? dernière prise 19/10/85	2 cuil. mesure par jour	C2 S2 B2	Otite

Autres médicaments : Catalgine\*, valium\*, Algotropyl\*, Soufrane\*.Observations :- date de début des symptômes : 18/10/85

- Le 18 octobre apparaît chez un nourrisson de cinq mois une hyperthermie, un bombement de la fontanelle antérieure.

- Il n'existe pas de syndrome méningé.

- L'examen neurologique ne retrouve pas d'anomalies associées.

- Une échographie transfontanellaire montre une dilatation des ventricules latéraux.

- Evolution rapidement favorable

(Fontanelle Normotendue le 21 octobre)

- Hypertension intracrânienne bénigne

Responsabilité éventuelle de l'amoxicilline.



#### **IV-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS RENAUX**

Entre 1982 et 1991, trois observations relatives à des accidents rénaux survenus chez l'enfant après administration d'un antiinfectieux ont été rapportés au centre de pharmacovigilance du CHRU de Limoges.

- Dossier 1** 1985, enfant 9 ans, sexe masculin.  
Cristallurie (Culots urinaires montrent une cristallurie dont l'analyse relève de l'amoxicilline pure).  
Sous traitement par Clamoxyl\* Amoxicilline, aminopénicilline, gelules (per os).
- Dossier 2** 1986, enfant 11 ans, sexe féminin.  
Hématurie macroscopique  
sous traitement par Adiazine\* sulfadiazine, sulfamide antibactérien comprimés (per os).
- Dossier 3** 1990, enfant 14 ans, sexe féminin.  
Néphropathie tubulaire imputable à un traitement par Ticarpen\* ticarcilline carboxypénicilline (intraveineuse).

1983 n° 221 Pédiatrie I

MédicamentsClamoxyl\*  
AmoxicillineRéactionsCristallurieDate de naissance : 9 ansSexe : masculinAntécédents et terrain : -

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de Prescription</u>
<u>Clamoxyl*</u> Amoxicilline gelules	O	1ere prise 04/01/83 dernière prise 04/01/83	prise par jour 6 g	C2 S3 B3	Méningite à méningo- coque

Autres médicaments : (de responsabilité estimée nulle) Gardenal\*.Observations :

- Hospitalisation de ce jeune garçon de 9 ans pour une méningite à méningocoque et un purpura fuminans.
- Son traitement initial comprend à partir du 23/12/83 du Plasmagel puis du plasma frais puis du bicarbonate à 42 ‰ a titre de remplissage vasculaire.
- On met en route un traitement par Totapen (1g toutes les 4 heures) et un traitement vasopresseur : DOPAMINE\*.
- Les hémocultures avaient révélé un méningocoque du groupe B.
- En réanimation le 23/12 il fait 4 arrêts cardiocirculatoires récupérés.
- Il est sous traitement en Pédiatrie par Gardenal\* + Clamoxyl\*.
- A partir du 2 janvier 83, il est mis sous Clamoxyl\* par voie orale.
- Des culots urinaires systématiques faits le 04/01/83 montrent une cristallurie dont l'analyse révèle de l'amoxicilline pure.
- Le Clamoxyl\* est poursuivit quand même en raisons des graves problèmes infectieux qui nécessitent un traitement long.

1986 n° 49 Pédiatrie II

MédicamentsAdiazine\*

Sulfadiazine

Sulfamide

RéactionsHématurie macroscopiqueDate de naissance : 25/06/74 (11 ans)Sexe : fémininPoids : 33 kilosTaille : 1,41Antécédents et terrain : rhinites allergiques  
toxoplasmose oculaire bilatérale (choriorétinite)Motif de l'hospitalisation : hématurie

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de Prescription</u>	
<u>Adiazine*</u>	cp	per os	1ere prise 24/05/85	6 cp	C2	toxoplas-
			dernière prise 03/07/85 (41 jours)	par jour	S2 B2	mose oculaire

Observations :

- Date de début des symptômes 30/06/85
- Délai entre début de traitement et début des symptômes : 37 jours
- Après 37 jours de traitement survenue d'une hématurie macroscopique confirmée sur trois examens d'urine successifs 300 000 hématies  
100 000 hématies  
300 000 hématies  
avec une leucocyturie et une protéinurie négligeable.
- Numération formule sanguine normale
- Bilan d'hémostase normal
- Fonction rénale normale
- Dosage des A.S.O. permet d'écartier une origine streptococcique.
- Une consultation ophtalmologique retrouve des lésions de chorioretinite en voie de cicatrisation. Ce stade évolutif permet l'arrêt de l'Adiazine\*.
- 24 heures après l'arrêt du médicaments, le 04/07/85, l'hématurie cède.
- Examen strictement normal, urines claires : absence de sang et d'albumine.
- Cette évolution rapidement favorable à l'arrêt de l'Adiazine permet de conclure à la responsabilité vraisemblable de ce médicament.
- Aussi aucune autre exploration n'est-elle pratiquée.

1990 Pédiatrie IMédicamentsTicarpen\*Fungizone\*RéactionsNéphropathie tubulaire secondaireDate de naissance : 13/05/76Sexe : fémininAntécédents et terrain :

Enfant ayant eu une leucémie aigue lymphoblastique type L1 découverte en mars 85 qui a été mise en rémission en mai 85 (protocole Fralle 83 groupe 1) et qui a rechutée sous forme de leucémie aigue myéloblastique type M1 en juin 88.

Elle a été mise en rémission par le protocole LAM 86 avec Aracytine-Rubidazone, cette rémission a nécessité un traitement complémentaire et la rémission a été obtenue le 06/08/88. Trois cures de consolidation ont suivi et un traitement d'entretien.

Le 03/04/89 a été réalisée une greffe allogénique de moelle osseuse à partir d'un donneur non apparenté HLA compatible chez l'enfant en rémission complète ; il y a eu une réaction versus hôte aigüe transitoire puis une évolution favorable au 21eme jour post greffe.

Le 02/05/90 réalisation d'un bilan 1 an post greffe : normal.

Motif de l'hospitalisation : hospitalisée depuis le 12/11/90 pour tableau d'anémie, de thrombopénie, de neutropénie. Rechute médullaire de sa LAM après 18 mois post allogreffe. Mise sous protocole faible dose - 21 jours à partir du 15/11.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Motif de Prescription</u>
<u>Ticarpen*</u>	intra veineuse perf	début 27/11/90	Fièvre persistante, sinusite maxillaire et frontale droite avec cellulite sous cutanée des paupières supérieures et inférieures droites sans atteinte oculaire.
<u>Fungizone*</u>	intra veineuse	début 16/11/90	

Autres médicaments : (depuis 27/11) Ciflox\* Amiklin\*.

Observations :

- Le 29/11/80, l'enfant présente une hématurie macroscopique.

Il s'agit soit d'une infection urinaire d'ou faire un examen cyto bactériologique urinaire  
soit d'une pathologie rénale d'ou faire une échographie abdominale.

- Le 30/11/90 : ECBU : L < 1000/mm<sup>3</sup>  
H 20.10<sup>6</sup>/ml  
Urines du matin non hématuriques sur le plan macroscopique  
Mais diurèse 1400 ml/24 heures  
Recherche d'hémoglobine : positive.  
Créatinine à 110  
Hypokaliémie à 2,6 mmol/l dans le sang.

==> Il s'agirait d'une néphropathie tubulaire secondaire à

Fungizone\*

Ticarpen\*

d'où Ticarpen\* remplacé par Fortum\*

Fungizone\* 1 jour sur 2 seulement.

Correction progressive de l'hypokaliémie (il y a eu perte de 5 g/j,  
examen du 4/12 : 2,7 mmol/l) apport de 8 g dans le pack)

- Le 6/12 : douleurs abdominales (liées probablement à l'hypokaliémie)  
hyperthermie à 38° 05/12 2,9  
06/12 2,7  
Arrêt de fungizone\* 07/12 3,0  
correction de l'hypokaliémie 08/12 2,6  
mise sous Targocid\*.

**V-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS PULMONAIRES**

**VI-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS CARDIAQUES**

Aucune observation.

**VII-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES**

Entre 1982 et 1991 une seule observation d'accident rhumatologique chez un enfant après traitement par antiinfectieux a été recensée au centre de pharmacovigilance du CHRU de Limoges.

**Observations :** 1987 : enfant de 15 ans, sexe masculin.  
Polyarthrite touchant genoux, coudes, poignets avec :  
- limitation articulaire  
- gonflement articulaire  
- douleur  
imputable à un traitement par Peflacine\* Pefloxacine  
perfusion intra veineuse puis per os (Quinolone).

1987      N° 21      Pédiatrie I

MédicamentsPéflacine\*

Pefloxacin, Quinolone

RéactionsPolyarthriteDate de naissance : 07/71 (15 ans)Sexe : masculinPoids : 45 kilosTaille : 1 m 55

Antécédents et terrain : déficit immunitaire de type humoral commun variable (D.I.C.V.)  
Fréquentes sinusites et bronchites -> dilatation des bronches D.D.B.).

Motif de l'hospitalisation : Traitement substitutif par Immunoglobulines

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de Prescription</u>
<u>Péflacine*</u> soluté inj	Perf intra veineuse	début	2 amp	C2	Bronchite
		29/10/86	jour	S2	
		dernière 03/11/88		B3	
<u>Péflacine*</u>	per os	début	2 cp	C2	Bronchite
		04/11/86	jour	S2	
				B3	

Autres médicaments : (de responsabilité estimée nulle) : Amiklin\*  
Immunoglobulines du centre de transfusion  
(reçoit des immunoglobulines depuis août 81).

Observations :

- Date de début des symptômes : fin novembre, début décembre 1986.
- Après au moins 15 jours de traitement par Péflacine\*, administration par voie intra veineuse puis par voie orale, apparition d'une polyarthrite qui touche le genou gauche, le coude droit, le poignet droit ; avec limitation articulaire, douleur, gonflement des articulations, sans rougeur et sans fièvre.
- Secondairement ces arthralgies s'étendent aux deux genoux (avec épanchement articulaire), aux deux coudes, aux deux interphalangiennes distales des deux index et au rachis.
- Diverses causes infectieuses et inflammatoires sont écartées :
  - . anticorps anti noyaux négatifs
  - . cryoglobulinémie négative
  - . complément normal.
  - . dosage des A.S.O. : normal
  - . Séro diagnostics viraux + mycoplasmes + clamydiae : négatifs
  - . groupage HLA : absence de spécificité.
- On évoque alors la possibilité d'arthralgies dues à la Péflacine\*.
- Après traitement par Nifluril\* : évolution favorable.
- Facteurs associés : problèmes thérapeutiques
  - + veinoglobulines --> taux résiduel insuffisant;
  - + sandoglobulines --> risque de réactions anaphylactiques chez cet enfant ayant un anticorps irrégulier anti IgA.



## VIII-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS DIGESTIFS

Entre 1982 et 1991 seulement deux observations relatives à des accidents digestifs après traitement par un antiinfectieux chez un enfant ont été signalés au centre de pharmacovigilance du CHRU de Limoges. On peut souligner que probablement la plupart des accidents digestifs bénins et qui cèdent spontanément après quelques jours ne sont pas toujours recensés.

**Dossier 1** : 1986 : enfant de 2 ans, sexe féminin.  
Observation de troubles digestifs et de troubles du comportement imputables à la prise d'Augmentin\* Amoxicilline et acide clavulanique, Aminopénicilline, poudre pour sirop.

**Dossier 2** : 1987 : enfant de 9 ans et demi, sexe féminin.  
Observation de troubles digestifs avec douleurs abdominales violentes suivies de melaena imputables à un traitement par Augmentin\* Amoxicilline Aminopénicilline, et acide clavulanique, poudre pour sirop.

1986      N° 43      Pédiatrie I

Malade      Date de naissance : 06/84      Dose unitaire (dose unique)  
Poids : 13 kilos      250 mg  
Sexe : féminin

<u>Médicaments</u>	<u>voie d'administration</u>	<u>Indication</u>
<u>Augmentin* 250 mg</u> Amoxicilline + acide clavulanique	Per os	<u>otite suppurée</u>

Autres médicaments :

Maxilase\* sirop  
 Catalgine\* Per os

Effets indésirables : Date de survenue : 15/02/86  
 Troubles digestifs (diarrhées, vomissements)  
 Troubles du comportement (abattement puis sommeil agité).

Observations :

- Enfant vu le 14/02/88 pour une otite suppurée gauche (avec fièvre à 38°5) et otite droite.  
 - Prescription de Catalgine\* si fièvre et douleurs et de Maxilase\* sirop 3 cuillère à café/24 h.  
 Débutée le soir même.  
 - Le 15/02/86, première prise d'un sachet d'Augmentin\* 250 (qui avait été prescrit à la dose de 2 sachets par jour).  
 Vers 9 h température centrale 38°7 prise d'une Catalgine\* 0,10 mg et d'une cuillère à café de Maxilase\* sirop.  
 Vers 9h30 apparition d'une prostration, d'un abattement avec douleur jusqu'en fin de matinée (température à ce moment : 37°9) ;  
 2 épisodes de diarrhées dans la matinée, vomissements vers 12h.  
 Vers 14h00 et jusqu'à 18h30 endormissement de l'enfant avec sommeil très agité et cris.  
 Eveil vers 18h30 et retour à la normale.  
 Maxilase\* et Catalgine\* poursuivit.  
 Arrêt de Augmentin\*.  
 Responsabilité de l'Augmentin dans 1) troubles digestifs  
 2) troubles du comportement;  
 ==> 1/2 heure après la prise, prostration, somnolence, puis deux épisodes de diarrhées, puis vomissements. Sommeil agité et cris (hyperthermie à 38° au moment de ces troubles).  
 Date : Début : 15/02/86 9h30 Fin : 15/02/86 18h30  
 Dispositions prises : arrêt de Augmentin\*.  
 Evolution : favorable.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Dose</u>	<u>Dates</u>	<u>Effet de l'arrêt traitement</u>
Augmentin 250 mg	per os	250 mg au total	15/02/86 9 h	favorable

Médicaments associés : Catalgine\* nourrisson  
 Maxilase\* sirop

Diagnostic principal : otite suppurée.

---

**Augmentin \*** :

--> troubles digestifs et troubles du comportement.

Si les troubles digestifs signalés sont désormais connus lors d'un traitement par Augmentin, il n'en est pas de même pour tous les troubles du comportement.

L'Augmentin\* est une association d'Amoxicilline et d'acide clavulanique.

Il est parfois responsable de nausées, de vomissements (généralement précoces). Ces troubles digestifs surviennent dans 3 à 6 % des cas selon le laboratoire. Par contre les troubles neuropsychiques sont rares avec de tels produits dans les conditions habituelles d'utilisation.

La neurotoxicité des pénicillines se traduit par : des convulsions, des myoclonies, des troubles sensoriels ou même un coma.

Mais ces signes n'apparaissent que pour des doses élevées, en cas d'insuffisance rénale, ou d'administration intraveineuse et intra rachidienne, ce que n'est pas le cas dans cette observation.

Une étude récente faite par le fabricant sur près de 10 000 sujets traités par Augmentin\* ne fait état dans le domaine neurologique que de 0,25 % de cas de somnolence.

Pour en revenir à cette observation, la chronologie des faits (délai de 30 minutes entre la prise médicamenteuse et la survenue des troubles, évolution rapidement favorable à l'arrêt de l'Augmentin\*) apporte un argument indiscutable en faveur de la responsabilité de l'antibiotique, bien que de tels signes (digestif ou neurologique) puissent se rencontrer lors de toute affection virale de l'enfant.

1987      N° 218      Pédiatrie I

MédicamentsClamoxyl\*  
AmoxicillineRéactionsDouleurs abdominales violentes  
suivies de melaenaAugmentin\*

(Amoxicilline, acide clavulanique)

Catalgine\*

(Acétylsalicylate de sodium)

Date de naissance : 04/78 (9 ans et demi)Sexe :      fémininPoids :      30 kilosAntécédents et terrain : otites.Motif de l'hospitalisation : melaena.

<u>Médicaments</u>	<u>Voie</u>	<u>Date</u>	<u>Dose</u>	<u>R*</u>	<u>Motif de Prescription</u>
<u>Clamoxyl 250*</u> poudre pour sirop	per os	début	500 mg	C1	angine
		30/09/87	par	S1	érythémato-
		dernière	jour	B2	pultacée
<u>Augmentin 250*</u> sachets	per os	01/10/87	87 (2 j)		
		début	500 mg	C2	
		01/10/87	par	S1	
+ <u>Catalgine*</u>		dernière	jour (2 j)	B2	"
		02/10/87		C1	
				S1	
				B2	

Autres médicaments : (de responsabilité estimée nulle) : Catalgine\*, Primpéran\*, Nambacine\*, Respilène\*, Soframycine\*.Observations :- Date de début des symptômes : 02/10/87.- Au 3<sup>e</sup> jour du traitement par Amoxicilline\*- au 2<sup>e</sup> jour de traitement par Augmentin\*apparition d'un syndrome douloureux abdominal violent suivi de l'émission d'un melaena.

A l'arrêt du traitement par l'Augmentin\* (relayé par Oracilline\*) l'évolution est rapidement favorable, ni les douleurs ni le melaena ne réapparaissent.

- L'examen clinique ne retrouve aucune anomalie :

l'abdomen sans préparation

le lavement baryté

l'échographie abdominale

la fibroscopie gastrique

}

s'avèrent normaux.

- Néanmoins l'examen ORL retrouve au niveau de la muqueuse nasale une tâche vasculaire. S'agit-il d'un melaena lié à la prise d'amoxicilline (sorte de colite pseudomembraneuse) ou s'agit-il d'un épistaxis deglutic ?

**IX-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS HEPATIQUES**

**X-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS METABOLIQUES**

Aucune observation.

**CONCLUSION  
GENERALE**

--> Cette étude nous a montré que les antibiotiques peuvent manifester des toxicités variées sur les différents organes et ce par des mécanismes divers plus ou moins bien connus tels qu'une toxicité directe sur les cellules ou leurs organites, un phénomène immunoallergique, etc...

Les incidents et accidents engendrés par les antibiotiques sont à l'image de leur multiplicité : divers, variés, prévisibles ou non.

--> Il est important également d'insister sur le manque de données en Pédiatrie, en particulier épidémiologiques, même si les effets toxiques des antibiotiques sont de mieux en mieux contrôlés : adaptation des posologies, dosages plasmatiques pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, contrôle des interactions médicamenteuses, surveillance des organes cibles lors de traitements prolongés, interrogatoire essentiel notamment dans les manifestations allergiques qui restent quand même une difficulté quotidienne diagnostique.

--> Le bon usage des anti-infectieux nécessite non seulement la connaissance de leurs propriétés anti-infectieuses et pharmacologiques, mais aussi la connaissance des principales réactions indésirables ou réactions d'intolérance qu'ils risquent d'entraîner ceci afin de décider de la meilleure thérapeutique à appliquer à chaque cas particulier.

--> Une meilleure prévention des effets insérables médicamenteux peut être obtenue grâce à une meilleure connaissance des facteurs favorisants tels que les conditions hémodynamiques, le sexe, l'âge, l'alimentation, le rythme d'administration, les associations médicamenteuses et bien sûr le type d'antibiotiques .

--> L'utilisation rationnelle d'antibiotiques en pratique courante repose sur :

la prescription justifiée d'une antibiothérapie, un choix judicieux de l'antibiotique en fonction de la maladie, du germe incriminé. Aucune attitude systématique ne doit être retenue mais l'analyse soignée de la situation clinique, la connaissance parfaite des antibiotiques doivent permettre d'adapter au mieux le traitement pour une infection déterminée.

--> Progresser dans la connaissance des effets indésirables est indispensable pour une meilleure prévention et éviter le pire. C'est par nature, l'affaire de tous, de la conception à la dispensation en passant par la prescription du médicament. Le diagnostic d'un effet indésirable médicamenteux étant un acte médical, toute la chaîne du médicament se doit de participer à cette fonction de santé publique en déclarant les effets indésirables médicamenteux détectés.

--> D'autre part, l'acte de prescrire suppose d'intégrer au préalable une quantité considérable de données, les unes en rapport avec le malade et la maladie, les autres avec le médicament lui même. C'est à ce prix qu'il est possible de maîtriser par anticipation, puis par ajustement les effets d'un principe actif et d'optimiser ainsi le rapport bénéfice/risque. Cependant l'anticipation a ses limites et toute prescription comporte une part d'inconnue même si elle est extrêmement réduite.

--> Enfin peut on concevoir malgré les espoirs suscités par la mise au point de substances de plus en plus spécifiques que la biologie moléculaire et que la pharmacologie amèneront à un médicament dénué de tout risque ?

Le réalisme doit être de rigueur car malgré toutes les voies de recherche entrouvertes le médicaments demeurera un xénobiotique pendant de longue années encore.

La lutte contre les infections bien que de plus en plus performante, reste un combat permanent.

A côté d'armes efficaces contre certains germes on assiste à l'émergence d'autres micro-organismes redoutables qui entraînent une urgence thérapeutique et nécessitent de disposer en un temps très court de nouvelles substances.

A ce propos, que penser du risque thérapeutique du aux nouvelles molécules utilisées dans le cadre de programmes dits "protocoles compassionnels" organisés pour des raisons humanitaires évidentes devant l'urgence thérapeutique qui permettent de rendre de nouveaux traitements disponibles à un grand nombre de patients qui ont pu être inclus dans des essais cliniques (c'est à dire qu'en même temps que le programme d'évaluation de phase III il se met en place en collaboration avec les pouvoirs public, des programmes d'utilisation thérapeutique avant AMM).

Ces molécules appartiennent au domaine des anti-viraux qui n'a pas été abordé dans ce travail car il est en pleine explosion et suscite à lui seul de très nombreux travaux.



**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- ABRAMOV (LA), YUST (IC), FIERTATER (EM), VARDINON (NE)  
Acute respiratory distress caused by erythromycine hypersensitivity.  
Arch. Intern. Med., 1978, 138, p : 1156-1158.
- 2- ADKINSON (NF)  
Risk factors of drug allergy.  
J. Allergy Clin. Immunol, 1984, 74, p : 567-578.
- 3- A guide to drug eruptions.  
The file of side effects to the skin. Edition, 1987-1988.
- 4- AKOUN (G), MAYAUD (C), MILLERON (B), FRANCOIS (T), HERMAN (D), TOUBOUL (JL)  
Pathologie pulmonaire d'origine médicamenteuse.  
EMC (Paris, France), POUMON, 6019 A<sup>90</sup>, 7-1985, 20 pages.
- 5- AKOUN (G), MILLERON (B), MAYAUD (C)  
Les pneumopathies médicamenteuses (cytostatiques exclus).  
Ann. Med. Interne, 1989, 140, p : 593-596.
- 6- AKOUN (G), MILLERON (B), MAYAUD (C)  
Le poumon médicamenteux n°10 p 123.  
Dans : AUZEPY (Ph) MANIGAND (G)  
Accidents des médicaments. Edition MARKETING 1990, Ellipses.
- 7- APPEL (GB)  
A decade of penicillin related acute interstitial nephritis : more questions than answers.  
Clin. Nephrol., 1980, 13, p : 151-154.
- 8- APPEL (GB), GARVEY (G), SILVA (F), FRANCKE (E), NEU (HC), WEISMAN (J)  
Acute interstitial nephritis due to amoxicillin therapy.  
Nephron., 1981, 27, p : 313-315.
- 9- APPEL (GB), NEU (HC)  
The nephrotoxicity of antimicrobial agents.  
N. Engl. J. Med., 1977, 296, p : 663-670 ; 722-728 ; 784-787.
- 10- APPEL (GB), WODA (BA), NEU (HC), PARRY (MF), SILVA (F), PIRANI (CL)  
Acute interstitial nephritis associated with carbenicillin therapy.  
Arch. Intern. Med., 1978, 138, p : 1265-1269.
- 11- ARANDA (JU), PORTUGUEZ MALAVASI (A), COLLINGE (JM), GERMANSON (T), OUTERBRIDGE (EW)  
Epidemiology of adverse drug reactions in the newborn.  
Dev. Pharmacol. ther. 1982, n° 5, p : 173.

- 12- AREM (R), GARBER (AJ), FIELD (JB)  
Sulfonamide induced hypoglycemia in chronic renal failure.  
Arch. Intern. Med., 1983, 143, p : 827-829.
- 13- A report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study.  
The design of study of the drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia.  
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1985, 24, pp : 833-836.
- 14- ARNAUD-BATTANDIER (F)  
Les phénomènes immunitaires locaux du tube digestif et leur pathologie chez l'enfant.  
Arch. Fr. Pédiatr., 1982, 39, p : 511-514.
- 15- ASSAEL (BM), CHIABRANDO (L), GAGLIARDI (L), NOSEDA (A),  
BAMONTE (F), SALMONA (M)  
Prostaglandins and aminoglycoside nephrotoxicity.  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1985, 78, p : 386-394.
- 16- AUBERTIN (J), LACUT (JY)  
Incidents et accidents des antibiotiques.  
EMC Therapeut. Paris, 1976, 3, p : 1-12.
- 17- AUCOIN (P), BECKNER (R), GANTZ (NM)  
Clindamycin-induced cardiac arrest.  
South. Med. J., 1982, 75, p : 768.
- 18- AUJARD (Y), GOUYON (JB)  
Toxicité des antibiotiques chez le nouveau né.  
Med. et Mal. Infect., 1989, 19 (10 bis), p : 542-547.
- 19- AUJARD (Y), LAMBERT ZECHEVSKY (N)  
Antibiothérapie et écosystème microbien intestinal chez l'enfant.  
J. Parisiennes de Pédiatrie. Ed. 1983, p : 271-279.
- 20- AUZEPY (PH) et MANIGAND (G)  
Accidents des médicaments  
Editions MARKETING, 1990, Ellipses.
- 21- BALL (P)  
Adverse reaction and interactions of fluoroquinolones.  
Clin. Investig. Med., 1989, 12, p : 28-34.
- 22- BANG (NU), KAMMER (RB)  
Hematologic complications associated with  $\beta$ -lactam antibiotics.  
Rev. infect. Dis., 1983, 5 (suppl. 2), p : 8380-8389.
- 23- BARBIER (P), DUMONT (A), DONY (A), TOUSSAIN (J), THYS (O)  
Ulcérations œsophagiennes induites par la doxycycline.  
Aspects radiologiques et endoscopiques.  
Acta. Gastro. Enterol. Belg., 1981, XLIV, p : 417-418.

- 24- BARZA (M), PINN (V), TANGUAY (P), MURRAY (T)  
Nephrotoxicity of newer cephalosporins and aminoglycosides alone in combination in a rat model.  
*J. Antimicrobial. Chemoter.*, 1978, 4 (A), p : 59-68.
- 25- BEAUCHAMP (D), POIRIER (A), BERGERON (MG)  
Increased nephrotoxicity of gentamicine in pyelonephritic rats.  
*Kidney int.*, 1985, 28, p : 106-113.
- 26- BECOUARN (Y), LAMOULIATTE (H), QUINTON (A)  
Lésions aiguës de l'œsophage d'origine médicamenteuses.  
*Gastro. Enterol. Clin. Biol.*, 1983, 7, p : 868-876.
- 27- BECQ-GIRAUDON (B), CREMAULT (A)  
Le retentissement sur la fonction rénale des agents anti-infectieux.  
*Ouest Med.*, 1983, 36 (7), p : 341-351.
- 28- BEGAUX (B), EVREUX (JC), JOUGLARD (J), LAGIER (G)  
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.  
*Thérapie* 1985, 40, p : 11.
- 29- BENOIT (A), BODIOU (C), VILLAIN (E), BAVOUX (F), CHECOURY (A)  
BADOUAL (J)  
QT long et arrêt circulatoire après une injection d'érythromycine chez un nouveau né. *Arch. Fr. de Pédiatrie*, 91 (48), 39-41.
- 30- BEN SNAIKI (NE)  
Toxicité des antibiotiques majeurs.  
Thèse Pharmacie n° 102, Montpellier I, 1985.
- 31- BERTOYE (A), BERTRAND (JL)  
Les accidents des antibiotiques.  
*La revue du praticien* 18 (32), p : 4751-4766.
- 32- BEYLOT (C) BIOULAC (P), DOUTRE (MS)  
Pustulose exanthématiques aiguës généralisées, à propos de 4 cas.  
*Ann. Dermatol. Venereol.*, 1980, 107, p : 37-48.
- 33- BIANCANIELLO (T), MEYER (R), KOPLAN (S)  
Chloramphénicol and cardiotoxicity  
*J. Pediatr. USA*, 1987, 98, p : 828.
- 34- BIOUR (M), POUPON (R), CALMUS (Y), GRANGE (JD), LEVY (VG)  
BODIN (F), CHEYMOL (G)  
Hepatotoxicité des médicaments. Mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables.  
*Gastroenterology Clin. Biol.*, 1989, n° 13, p : 80.
- 35- BODIOU (C), RICHARD (P), BAVOUX (F), OLIVE (G)  
Pharmacovigilance en pédiatrie, in "Pharmacologie clinique en Pédiatrie"  
Vigot Ed., 1988, p : 46.

- 36- BOELAERT (J)  
Acute renal failure occurring during norfloxacin therapy.  
*Clin. Nephrol.*, 1986, 25, p : 272.
- 37- BORDERON (JC) et (E), LAUGIER (J), BOULARD (P)  
Etude de la colonisation par enterobactéries résistantes aux antibiotiques chez des nouveau nés prématurés : comparaison des enfants ne recevant pas d'antibiotiques et des enfants traités par Ampicilline.  
*Ann. Pédiatrie*, 1976, 23, p : 53.
- 38- BOREU (LO), SUNDSTRÖM (B)  
Intracranial HTA in a child during a treatment with Nalidixic Acid.  
*British. Medical Journal*, 1967, 2, p : 744-745.
- 39- BORISH (L), TAMIR (R) ROSENWASSER (LJ)  
Intravenous densitization to  $\beta$  lactam antibiotics  
*J. Allergy Clin. immunolog.*, 1987, 80, p : 314-319.
- 40- BÖTTIGER (LE), WESTERHOLM (B)  
Trombocytopenia. Drug induced trombocytopenia.  
*Acta. Med. Scand.*, 1972, 191, p : 541-548.
- 41- BRETAGNE (JF), GASTARD (J)  
Progrès dans la connaissance et le traitement des colites pseudo-membraneuses post antibiotiques.  
*Concours Med.*, 1981, 103, p : 4377.
- 42- BROOKS (AP)  
Thrombocytopenia during treatment with ampicillin.  
(Letter) *LANCET*, 1974, 2, p : 723.
- 43- BRUMMETT (RE)  
Drug. Induced ototoxicity.  
*DRUGS*, 1980, 19, p : 412-418.
- 44- BURNS (LE), HODGMAN (JE), CASS (AB)  
Fatal circulatory collaps in premature infants receiving chloramphenicol.  
*New Eng. J. Med.*, 1959, 261, p : 1318.
- 45- CADRANEL (J), ABASSI (F), MAYAUD (CH), AKOUN (G)  
Accidents des médicaments utilisés contre la tuberculose n° 42 (p : 410-421)  
Dans accidents des médicaments, AUZEPY (ph), MANIGAND (G)  
Ed. MARKETING, 1990, Ellipses.
- 46- CARBON (C), BARGE (J), FANTIN (B) et al.  
Effects of indomethacin and diclofenac on renal handing and nephrotoxicity of gentamicin in rabbits.  
*In the International Congres of chemotherapy*, 1 vol, 1985, p : 56.
- 47- CARBON (C), CONTREPOIS (A), LAMOTTE-BARRILON (S)  
Comparative distribution of gentamicin, tobramycin, sisomicin, metilmicin and amikacin in interstitial fluid in rabbits.  
*Antimicrob. Agents Chemoter.*, 1978, 13, p : 368-372.

- 48- CAUMES (E), SALAG (P), ROUJANE (JC), SOBEL (A), WESCHNER (J)  
TOURAINÉ (R)  
Nécrolyse épidermique et syndrome de Stevens-Johnson toxiques au cours  
du SIDA : 12 cas. Journées dermatologiques de Paris, 1988.
- 49- CHANNER (KS), HOLLANDERS (D)  
Tetracycline induced oesophageal ulceration  
Bv. Med. J., 1981, 282, p : 1359-1360.
- 50- CHEVRAIS (M), REINERT (P), RONDEAU (MC), TOBELEM (R),  
ALBENGRES (E), RIAANT (P), TILLEMENT (JP)  
Critical risk/benefit analysis of pefloxacin use.  
Intern. J. of Clin. Pharm. ther Toxicol., 1987, 25, p : 306-309.
- 51- CHRIST (W), LEHNERT (T), ULBRICH (B)  
Specific toxicologic aspects of the quinolones.  
Rev. of Infect. Dis., 1988, 10 (suppl. 1), p : 141-146.
- 52- CHU (JY), O'CONNOR (DM), SCHMIDT (RR)  
The mechanism of oxacillin-induced neutropenia (letter)  
J. Pediatr., 1977, 90, p : 668-669.
- 53- COHEN (R), REINERT (P), DANAN (C), GESLIN (P)  
Accidents et tolérance des quinolones.  
Med. et Mal. Infect., 1989, 19 (10 bis), p : 532-536.
- 54- COHEN (R), REINERT (Ph), LEMERLE (S), BERNAUDIN (F),  
HERVE-GUILLOT (M)  
Indications et tolérance des fluoroquinolones chez l'enfant.  
Congrès des Pédiatres de Langue Française, Montréal, 1987.
- 55- COQUIN (Y), MODAI (J)  
Classification physiopathologique des réactions d'intolérance aux  
antibiotiques. Med. et Mal. Infect., 1977, 7 (2 bis), p : 91-94.
- 56- DANY (F), MERLE (L), GONDOUD (JL), LIOZON (F), BLANC (P),  
DOUOT (JL) et al.  
Les accidents cardiaques de la vincamine.  
Thérapie, 1981, 36, p : 55-64.
- 57- DAUBECK (JL), DAUGHETY (MJ), PETTY (C)  
Lincomycin - induced cardiac arrest : a case report and laboratory  
investigation. Anesth. Analg. 1974, 53, p : 563-567.
- 58- DAVID (DM)  
Textbook of adverse drug reactions.  
Oxford University Press edit., New York, Toronto, 1981, p : 202-215.
- 59- DELEPIERRE (F)  
Chimiothérapie antituberculeuse. EMC (Paris, France), 25110 B<sup>10</sup> 12, 1985.

- 60- DOROSZ Philippe  
Guide pratique des médicaments, 13ème Edition,  
Ed. MALOINE 75006 Paris, 1993.
- 61- DOURY (P), DIRHEIMER (Y), PATTIN (S)  
Iatrogenic algodystrophies.  
In : Algodystrophy. Diagnosis and therapy of a frequent disease of the  
locomotor apparatus.  
Springerverlag, edit, Berlin, Heidelberg, New-York, 1981, p : 110-112.
- 62- DRY (J), LEYNADIER (F)  
Journée Francophone de Médecine Interne  
"Expressions cliniques des risques médicamenteux (à l'exclusion des  
chimiothérapies anti-néoplasiques)".  
Ann. Med. Interne, 1989, 140 (7), p : 579-581.
- 63- DUFFY (LF), DAUM (F), FISHER (SE), SELMAN (J), AIGES (Hw),  
MARKOWITZ (JF), SILVERBERG (M)  
Peripheral neuropathy in Crohn's diseases patients treated with  
metronidazole. Gastroenterology 1985, 88, n°3, p : 681-684.
- 64- EVANS (L), KLEIMAN (M)  
Acidosis as a presenting fealure of chloramphenicol toxicity.  
J. Pediatr., 1986, 108, p : 475-477.
- 65- EVARD (D)  
Effets indésirables des thérapeutiques gastro-enterologiques.  
EMC (Paris, France), Estomac - intestin, 9100 A<sup>15</sup>, 7, 1986, 6 pages.
- 66- EVARD (D)  
Effets secondaires des médicaments sur le tractus dig estif.  
EMC (Paris, France), Estomac - intestin, 9100 A<sup>10</sup>, 7, 1987, 5 pages.
- 67- FADEN (H), DESPANDE (G), GROSSI (M)  
Renal and auditory toxic effects of amikacin in children with cancer.  
Am. J. Dis. Child., 1982, 136, p : 223-225.
- 68- FALLON (JA), TALL (AR), JANIS (MG), BRAVER (MJ)  
Oxacillin-induced granulocytopenia.  
Acta. Hematol. (Basel), 1978, 59, p : 163-170.
- 69- FANNING (WL), GUMP (D), JICK (H)  
Gentamicin, and cephalothin associated rises in blood urea nitrogen.  
Antimicrob. Agents Chemother., 1976, 10, p : 80-82.
- 70- FARRERO (Ph)  
Les allergies médicamenteuses.  
Thèse, Pharmacie, Caen, 1987.

- 71- FAUCHIER (JP), LANFRANCHI (S), GINIES (G), RAYNAUD (R)  
Syncope par torsades de pointe au cours d'un traitement par la chloroquine. *Ann. Cardiol. Angeiol.*, 1974, 23, p : 341-346.
- 72- FEDERSTIL (P)  
Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in the perilymph  
In : LERNER (SA), MATZ (GJ), HAWKINS (JE) eds *Aminoglycoside ototoxicity*. Boston, Little, Brown & Company, 1981, p : 99-110.
- 73- FELMAN (WE), NELSON (JD), STANDBERRY (LR)  
Clinical and pharmacokinetic evaluation of nafcillin in infants and children. *J. Pediatr.*, 1978, 93, p : 1029-1033.
- 74- FEUILLARD (TH)  
Toxicité de quelques familles d'antibiotiques : Néphrotoxicité.  
Thèse Pharmacie, Clermont-Ferrand I, 1986, n° 96.
- 75- FILLASTRE (JP)  
Antibiotiques et rein.  
EMC (Paris, France), 25006 F 10, 2, 1988, p : 1-11.
- 76- FILLASTRE (JP), DHIB (M), GODIN (M), MOULIN (B)  
Néphropathies médicamenteuses.  
*Ann. Med. Interne.*, 1989, 140 (7), p : 600-604.
- 77- FILLASTRE (JP), GODIN (M)  
Complications rénales des médicaments.  
EMC (Paris, France), 18006 Y 10, 5, 1989, 22 pages.
- 78- FILLASTRE (JP), LAUMONIER (R), HUMBERT (G) et al.  
Acute renal failure associated with combined gentamicin and cephalothin therapy. *BR. Med. J.*, 1973, 2, p : 396-397.
- 79- FILLASTRE (JP), MOREL-MARIGER(L), MIGNON (F), MERY (JP)  
Les néphropathies aigües médicamenteuses. In : *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*.  
Flammarion, Médecine, Sciences, Ed., Paris, 1969, 1 vol, p : 155.
- 80- FINEGOLD (SM)  
Clinical consideration in the diagnosis of antimicrobial agent associated gastroenteritis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1986, 4, p : 879-918.
- 81- FOUIN-FORTUNET (H)  
Hépatotoxicité des médicaments par métabolites chimiquement réactifs.  
EMC (Paris, France) Foie-Pancréas, 7015 M<sup>26</sup> 4, 1986.
- 82- FREEDMAN (RA), ANDERSON (KP), GRENN (LS), MASSON (JW)  
Effect of érythromycin on ventricular arrhythmias and ventricular repolarisation in idiopathic long QT syndrome.  
*Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, p : 168-169.



- 83- FRIMPTER (GW), TIMPANELLI (AE), EISENMENGER (WJ), STEIN (HS)  
ERLICH (LI)  
Reversible "Fauconi syndrome" caused by degraded tetracyclin.  
JAMA 1983, 184, p : 111-113.
- 84- FUNK-BRENTANO (C), PESSAYRE (D), BENHAMOU (JP)  
Hépatites dues à divers dérivés de l'érythromycine.  
Gastroenterol. Clinic. Biol., 1983, 7, p : 362-369.
- 85- GALIVEL (F) épouse GUILMAULT  
Les effets indésirables des antibiotiques.  
Thèse, Pharmacie, Angers, 1985, n° 186 ph B.
- 86- GARLANDO (F), TAÜBER (MG), JOOS (B), OELZ (O), LÜTHY (R)  
Ciprofloxacin-induced hematuris.  
Infection 1985, 13, p : 177-178.
- 87- GODIN (M), DUCASTELLE (T), BERCOFF (E), DUBOIS (D),  
FILLASTRE (JP), BOURREILLE (J)  
Renal failure and quinolone. Nephron, 1984, 37, p : 70-72;
- 88- GOULLEY (S) épouse GARREAU  
Etiologie et prévention des accidents par les antibiotiques chez l'enfant.  
Thèse, Pharmacie, Paris V, 1987, n° 318.
- 89- GRAF (M), TARLOV (A)  
Agranulocytosis with monohistiocytosis associated with ampicillin  
therapy. Ann. Intern. Med., 1968, 69, p : 91-95.
- 90- GRALNICK (HR), Mc GINNISS (M), HALTERMAN (R)  
Thrombocytopenia with sodium cephalothin therapy.  
Ann. Intern. Med., 1972, 77, p : 401-404.
- 91- GREEN (PH), TALL (AR)  
Drug alcohol and malabsorption.  
Am. J. Med., 1979, 67, p : 1066-1076.
- 92- GUIBERT (J)  
Lincomycines.  
EMC (Paris, France) thérapeutique, 25010 B<sup>10</sup>, 3, 1986, 4 pages.
- 93- GUIBERT (J)  
Les macrolides.  
EMC (Paris, France) thérapeutique, 25010 D<sup>10</sup>, 1985, n° 5, 8 pages.
- 94- HAAS (C), HUGUES (FC), LEJEUNNE (CL)  
Pathologie pleurale d'origine médicamenteuse (à l'exclusion des  
chimiothérapies anti néoplasiques)  
Ann. Med. Intern., 1989, 140 (7), p : 589-592.

- 95- HAGEGE (H), ATTALI (P), ETIENNE (JP)  
Les hépatites médicamenteuses : aspects actuels  
dans AUZEPY (PH), MANIGAND (G) : les accidents des médicaments.  
Edition MARKETING, 1990, Ellipses.
- 96- HANSTEN (PD)  
Drug Interactions.  
Lea an Febiger edit, Philadelphia, Eth. Edit., 1985, p : 460.
- 97- HERSCOVICI (L), LEMELAND (JF), DALION (J), OLIER (B),  
FILLASTRE (JP)  
Pyélonéphrite aiguë expérimentale, traitement par tobramycine.  
Influence du rythme d'administration sur l'efficacité et la tolérance rénale.  
Path. Biol., 1984, 32, p : 450-454.
- 98- HOLM (E), GRETER (J), JACOBSONE (LE)  
Carnitine deficiency induced by pivampicillin and pivmecillinam therapy.  
LANCET, 1989, 2, p : 469-473.
- 99- HOLT (S), KHAN (MM), ORLANS (DA), EPSTEIN (EJ)  
Cephalotin induced neutropenia during the treatment of bacterial  
endocarditis.  
Scott. Med. J., 1978, 23, p : 135-139.
- 100- HUGUES (FC) et al;  
Expression bronchique des accidents médicamenteux.  
Ann. Med. Intern., 1989, 140 (7), p : 585-588.
- 101- HUMES (HD), WEINBERG (JM)  
Alterations in renal tubular cell metabolism in acute renal failure.  
Miner. electrolyte Metab., 1983, 9, p : 290-305.
- 102- HUMMEL (JC), HABERER (JP)  
Arrêt circulatoire per opératoire après injection intraveineuse de  
lactobionate d'érythromycine.  
Ann. Fr. Anesth. Réan., 1988, 7, p : 1-88.
- 103- KADRI-HASSANI (F)  
"Accidents des antibiotiques chez l'enfant" - Intérêt de la  
pharmacocinétique. Thèse, Pharmacie, Lille II, 1983, n° 99.
- 104- KAHAN (FM), KROPP (H), SUNDELOF (JG), BIRNBAUM (J)  
Thienamycin : development of imipenem-cilastatin.  
J. Antimicrob. Chemother., 1983, 12 (D), p : 1-35.
- 105- KANCIR (LM), TUAZON (CU), CARDELLA (TA), SHEAGREN (JN)  
Adverse reactions methicillin and nafcillin during treatment of serious  
staphylococcus aureus infection.  
Arch. Intern. Med., 1978, 138, p : 909-911.

- 106- KANRA (T), BARIS (I), KOLACAN (B)  
Rifampicine - dependant antibodies in a patient with hepatorenal failure.  
BR. J. Dis. Chest., 1978, 72, p : 67-70.
- 107- KAPLAN (AP)  
Drug induced skin discease.  
J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, p : 573-579.
- 108- KESSELER (A), LACASSIE (A), HUGOT (JP), TALON (TR), THOMAS (D)  
ASTIER (L)  
Arthropathies consécutives à l'administration de pefloxacine chez un  
adolescent atteint de mucoviscidose.  
Ann. Pediatr., 1989, 36, p : 275-278.
- 109- KIKENDALL (JW), FRIEDMAN (AC), OYENWOLE (MA), FLEISCHER (D)  
JOHNSON (LF)  
Pill-induced œsophageal injury case reports and reviev of the medical  
literature. Diag. Dis. Sci., 1983, 28, p : 174-182.
- 110- KILANI (F), MARSEPOIL (T)  
Accès de torsades de pointes induits par une injection intraveineuse de  
lactobionate d'érythromycine.  
Ann. Fr. Anesth. Reanim., 1988, 7, p : 179-274.
- 111- KLEINKNECHT (D), KANFER (A), MOREL-MAROGER (L), MERY (JP)  
Immunologically mediated drug - induced acute renal failure.  
Contribution to nephrology, Berlyne GM and Thomas S Edits.  
S. Karger Edit. Basel, 1978, 10, p : 42-52.
- 112- KLEINKNECHT (D), LANDAIS (P), GOLDFARB (B)  
Les insuffisances rénales aiguës associées à des médicaments ou à des  
produits de contraste iodés. Résultats d'une enquête coopérative  
multicentrique de la société de néphrologie.  
Néphrologie, 1986, 7, p : 41-46.
- 113- KLEINKNECHT (D), VANHILLE (P), MOREL-MAROGER (L) et al.  
Les néphrites interstitielles aiguës immuno-allergiques d'origine  
médicamenteuses. Aspects actuels.  
In : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.  
Flammarion Ed., Paris, 1982, p : 119-122.
- 114- KRAMER (MS), HUTCHINSON (TA), FLEGLE (KM), NAIMARK (L)  
CONTARDI (R), LEDUC (DG)  
Adverse drug reactions in general pediatric out patients.  
J. Pédiatr., 1985, 106, p : 305.
- 115- KUO (CH), HOOK (JB)  
Depletion of renal glutathione content and nephrotoxicity of cephaloridine  
in rabbits rats and mice.  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1982, 63, p : 292-302.

- 116- KUO (CH), MAITA (K), SLEIGHT (SD), HOOK (JB)  
Lipid peroxidation : A possible mechanism of cephaloridine - induced nephrotoxicity.  
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1982, 67, p : 78-88.
- 117- LABERKE (HG), BOHLE (A)  
Acute interstitial nephritis : correlations between clinical and morphological findings.  
Clin. Nephrol., 1980, 14, p : 263-267.
- 118- LACOUTURE (PG), EPSTEIN (MF), MITCHELL (AA)  
Vancomycin associated shock and rash in newborn infants.  
J. Pediatr., 1987, 111, p : 615-616.
- 119- LAMBERT ZECHEVSKY (N), BINGEN (E), BEAUFILS (F),  
BOURRILLON (A), MATHIEU (H)  
Etude de l'écosystème intestinal de l'enfant : influence de la colistine.  
Path. et Biol., 1981, 29, p : 293-297.
- 120- LAMBERT ZECHEVSKY (N), BINGEN (E), PROUX (MC),  
AUFRANT (C), MATHIEU (H)  
Effets du cefotaxime sur l'écosystème bactérien intestinal de l'enfant.  
Nouv. Press. Med., 1981, 10, p : 553-555.
- 121- LANGMAN (MJS)  
Gastrointestinal drugs in side effects of drugs animal 8 Ed Dukes MNG  
Elsevier, Edit Amsterdam, New York, Oxford, 1984, p : 333-340.
- 122- LATOURTE (C) épouse CONTI  
L'hépatotoxicité médicamenteuse.  
Thèse, Pharmacie Nancy I, 1986, n° 42.
- 123- LEHMAN (DH), WILSON (CB), DIXON (FJ)  
Extraglomerular immunoglobuline deposits in human nephritis.  
Am. J. Med., 1975, 58, p : 765-786.
- 124- LEPOW (ML)  
Aplastic anemia following chloramphenicol therapy still happens !  
Pediatrics, 1986, 77, p : 932-933.
- 125- LERNER (AM), REYES (MP), CONE (LA) et al.  
Randomised, controlled trial of the comparative efficacy, auditory toxicity and nephrotoxicity of tobramycin and metilmicin.  
LANCET, 1983, 1, p : 1123-1126.
- 126- LEVINE (BB)  
Immunologic mechanism of penicillin allergy a haptenic model system for the study of allergic diseases of man.  
N. Engl. J. Med., 1966, 275, p : 1115-1125

- 127- LEVINE (BB), REDMOND (AP)  
Minor haptenic determinant - specific reagins of penicillin hypersensitivity in man.  
*Int. Arch. Appl. Immunol.*, 1969, 35, p : 445-455.
- 128- LEVINE (BB), REDMOND (AP), VOSS (HE), ZOLOV (DM)  
Prediction of penicillin allergy by immunological tests.  
*Ann. New York Acad. Sci.*, 1967, 145, p : 298-309.
- 129- LEVINE (BB), ZOLOV (DM)  
Prediction of penicillin allergy by immunological tests.  
*J. Allergy Clin. Immunol.*, 1969, 43, p : 231-244.
- 130- LINTON (AL), CLARK (WF), DRIEGDGER (AA), TURNBULL (DI), LINSAY (RM)  
Acute interstitial nephritis due to drug review of the literature with a report of 9 cases.  
*Ann. Intern. Med.*, 1980, 39, p : 747-751.
- 131- LOMBARD (MJ)  
Hépatotoxicité de la rifampicine et de l'isoniazide lors du traitement antituberculeux.  
Thèse, Pharmacie, Nancy I, 1983, n° 97.
- 132- LONGSTRECH (GF), NEWCANER (AD)  
Drug induced malabsorption  
*May. Clin. Proc.*, 1975, 50, p : 284-293.
- 133- LUFT (FC), ARONOFF (GR), EUAN (AP), CONNORS (BA), WEINBERGER (MH), KLEIT (SA)  
The renin-angiotensin system in aminoglycoside side -induced acute renal failure.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1982, 220, p : 433-439.
- 134- Mc COMB (JM), CAMPBELL (NPS), CLELAND (J)  
Recurrent ventricular tachycardia associated with QT prolongation after mitral valve replacement and its association with intravenous administration of erythromycin.  
*Am. J. Cardiol.*, 1984, 54, p : 922-923.
- 135- Mc MURTRY (RJ), MITCHELL (JR)  
Renal and hepatic necrosis after metabolic activation of 2 substitute furans and thiophenes including furosemide and cephaloridine.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1977, 42, p : 285-291.
- 136- Mc NAB (AJ), ROBINSON (JL), ADDERLY (RJ)  
Heart block secondary to erythromycin induced carbamazepine toxicity.  
*Pediatrics*, 1987, 80, p : 951-953.

- 137- MALLIE (JP)  
Prenatal exposure to aminosides and neonatal renal functions in drugs-induced nephrotoxicity.  
International Symposium. ANTWERP, Belgium, sept 1985, 1 vol, p : 9.
- 138- MANIGAND (G)  
Accidents neurologiques des médicaments,  
n° 8 p 89 du livre "Accidents des médicaments" AUZEPY (Ph) et  
MANIGAND (G). Editions MARKETING, 1990, Ellipse.
- 139- MARKOWITZ (SM), ROTHKOPF (M), HOLDEN (FD), STITH (DM)  
DUMA (RJ)  
Nafcillin - induced agranulocytosis.  
JAMA 1975, 232, p : 1150-1152.
- 140- MARTIN (C), BABIN (JP)  
Acidose métabolique sévère au cours d'un traitement par acide nalidixique  
chez le nouveau-né.  
Arch. Fr. de Pédiatrie, 1970, M 80 (27), p : 94-95.
- 141- MADUIT (G), GRANIER (F), ANTONIOTTI (O), THIVOLET (J)  
Photosensibilisation après traitement au captopnil.  
Ann. Dermatol. Venereol., 1988, 115, p : 167-169.
- 142- MAYAUD (C), KOURILSKY (O), KANFER (A), SREAR (D)  
Interstitial nephritis after methicillin.  
N. Engl. J. Med., 1975, 292, p : 1132-1133.
- 143- MERY (JP), KENOUCHE (S)  
Les atteintes de l'interstitium rénal au cours des maladies systémiques.  
In : Séminaires d'Uro-Néphrologie, C. CHÂTELAIN, Cl. JACOBEL (eds).  
MASSON et Cie Ed., Paris, 1988, 1 vol., p : 57-89.
- 144- METOUELLI épouse POPOTTE (RAJA)  
Néphrotoxicité et ototoxicité des aminosides.  
Thèse Pharmacie, Toulouse, 1984, n° 99.
- 145- MEYER (RD)  
Risk factors and comparisons of clinical nephrotoxicity of aminoglycosides.  
Am. J. Med., 1986, 80 (suppl.), p : 119-125.
- 146- MEYER (H), BAUMANN (HR), LEVENBERGER (P) et al.  
Drug used in tuberculosis and leprosis in Dukes MNG, Meyer's side effects  
of drug, Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1988, p : 633.
- 147- MEYER (O), MARGULIS (J), KAHN (MF)  
Lupus érythémateux disséminé. Lupus médicamenteux. Lupus induits.  
In : Maladies systémiques.  
FLAMMARION Edit., Paris, 1985, 245, p : 247-250.

- 148- MIESCHER (P)  
A drug - induced thrombopenia.  
Semin. Hematol., 1973, 10, p : 311-325.
- 149- MIGUET (JP), BRESSON-HADNI (S)  
Lésions hépatiques médicamenteuses. Etude anatomoclinique et analytique. EMC (Paris, France), Foie-Pancréas, 7015 M40, 7, 1987, 8 pages.
- 150- MIGNON (F), MERY (J), MOREL-MAROGER (L), MOUGENOT (B)  
RONCO (P), ROLAND (J)  
Granulome épithélioïdes de l'interstitium du rein.  
In : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker, Crosnier (J), Funck Brentano (JL), Bach (JF), Grunfeld (JP)  
Ed-FLAMMARION Edit., Paris, 1983, 1 vol, p : 199-226.
- 151- MILON (D), DAUBERT (JC), SAINT-MARC (C), GOUFFAULT (J)  
Les torsades de pointe. A propos de 54 cas.  
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1982, 1, p : 513-520.
- 152- MITCHELL (JR)  
Isoniazid liver injury : a chemical spectrum pathology and probable pathogenesis. Ann. Intern. Med., 1976, 84, p : 181.
- 153- MORSELLI (PL)  
Influence du développement sur la pharmacocinétique des médicaments.  
Ann. Pédr., 1986, n° 33, p : 151.
- 154- NAGAO (T), MAUER (AM)  
Concordance for drug induced aplastic anemia in identical twins.  
N. Engl. J. Med., 1969, 281, p : 7-11.
- 155- NEFTEL (KA), HAUSER (SP), MULLER (MR)  
Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics.  
J. Infect. Dis., 1985, 152, p : 90-98.
- 156- NEU (HC), BENDUSH (CL)  
Ototoxicity of tobramycin : a clinical overview.  
J. Infect. Dis., 1976, 134 (suppl.), p : 206-218.
- 157- NORBY (SR)  
Imipenem / cilastatin : rational for a fixed combination.  
Rev. Infect. Dis., 1985, 7 (3), p : 447-451.
- 158- NORBY (SR)  
Problems in evaluation in adverse reactions to beta lactam antibiotics.  
Rev. Infect. Dis., 1986, 8 (suppl. 3), p : 53-58.
- 159- OOI (BS), OOI (YM), MOHINI (R), POLLAK (VE)  
Humoral mechanism in drug-induced acute interstitial nephritis.  
Clin. Immunol. Immunopath., 1978, 10, p : 330-334.

- 160- ORCEL (E)  
Les allergies aux Bêta-lactamines.  
Thèse, Pharmacie, Montpellier I, 1986, n° 115.
- 161- PAPAZIAN (A), DESCOMBES (P), CAPRON (JP)  
Œsophagites ulcérées et mycotiques après prise de physiomycine.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1984, 8, p : 389.
- 162- PARMENTIER (G)  
Hépatotoxicité médicamenteuse  
Thèse Pharmacie, Limoges, 1984, n° 19.
- 163- PATTERSON (R)  
Diagnosis and treatment of drug allergy`  
J. Allergy Clin. Immunol, 1988, 81, p : 380-384.
- 164- PAWLOTSKY (Y)  
Manifestations iatrogène des traitements rhumatologiques et  
manifestations rhumatologiques des thérapeutiques.  
EMC (Paris, France), Appareil locomoteur, 14292 A<sup>10</sup>, 11, 1986, 7 pages.
- 165- PECHERE (JC)  
Les lincosanides  
Path. Biol., 1986, 34, 2, 119.
- 166- PECHERE (JC), BERNARD (PA)  
Gentamicin ototoxicity can be avoided if a new therapeutic regimen used.  
An experimental animal model.  
In : 24 th I.C.A.A.C., 1 vol, ASM edit., 1984, p : 176.
- 167- PESSAYRE (D), LARREY (D), BENHAMOU (JP)  
Hépatites médicamenteuses. In : Pharmacologie clinique, bases de la  
thérapeutiques. GIRAUD (JP), MATHE (G), MEYNIL (G), EDS.  
Expansion Sci Fr. Ed., Paris, 2è ed, 1988, p : 1851-1870.
- 168- PESSAYRE (D), LARREY (D), FUNCK-BRENTANO (C), BENHAMOU (JP)  
Drug interactions and hepatitis produced by some macrolide antibiotics.  
Journal of antimicrobial chemotherapy, 1985, 16 (A), p : 181-194.
- 169- PETZ (LD)  
Immunologic cross - reactivity beetween penicillins and cephalosporins :  
a review.  
J. Infect. Dis., 1978, 137, p : 574-579.
- 170- PEYRAMOND (D), BERTRAND (JL), LORRAIN (JM), BERTOYE (A)  
Les actions non antibiotiques des antibiotiques.  
Med. et Mal. Infect., 1977, 7 (2 bis), p : 95-102.



- 171- PIEROG (SH), AL-SALIHI (FL), CINOTTI (D)  
Pseudotumor cerebri. A complication of tetracycline treatment of Acne.  
J. Adolesc. Healt. care, 1986, 7, p : 139-140.
- 172- PLAGER (JE)  
Association of renal injury with combined cephalotin - gentamycin  
therapy among patients severely ill with malignant disease.  
Cancer, 1976, 37, p : 1937-1943.
- 173- PLANTIN (P), PIETTE (F), LEROY (JP), GRULIER (A), GUILLET (G),  
BERGOEND (H)  
Toxidermies exanthématiques et pustuleuses.  
Recherche Dermatol., 1988, 1, p : 385-394.
- 174- POLIAK (SC), DIGIOVANNA (JJ), GROSS (EG), GANTT (G), PECK (GL)  
Minocyclin - associated tooth discoloration in young adults.  
JAMA, 1985, 254, p : 2930-2932.
- 175- PONSONNAILLE (J), CITRON (B), RICHARD (A) et al.  
Etude électrophysiologique des effets pro-arythmogènes de  
l'érythromycine.  
Arch. Mal. Cœur, 1988, 81, p : 1001-1008.
- 176- POWER (DA), RUSSEL (G), SMITH (FW) et al.  
Acute renal failure due to continuous rifampicin.  
Clin. Nephrol., 1983, 20, p : 155-159.
- 177- QUANTIN (MC)  
Toxicité rénale des aminosides.  
Thèse Pharmacie, Dijon, 1983, 31.
- 178- QUIN (JD)  
The nephrotoxicity of cephalosporins.  
Adv. Drug. React. Acute Pois. Rev., 1989, 8 (2), p : 63-72.
- 179- QUINET (B), BEGUE (P)  
Accidents des antibiotiques et des antifongiques majeurs chez l'enfant.  
Med. et Mal. Infect., 1989, 10 (bis), p : 537-541.
- 180- QUINTE (B), BEQUE (P)  
Accidents des antibiotiques et des antifongiques majeurs de l'enfant.  
Med. et Mal. Infect., 1989, 19 (10 bis), p : 537-541.
- 181- RABATEL (J), SIBILLE (M)  
Les accidents des antibiotiques.  
Cahiers Méd. 1979, 4 (18), p : 1259-1272.

- 182- RAIBAUD (P), DUCLUZEAU (R), TANCREDE (C)  
L'effet de barrière microbien dans le tube dig estif : Moyen de défense de l'hôte contre les bactéries exogènes.  
Conséquences de la destruction des barrières écologiques de la flore du tube digestif par les antibiotiques. Perturbations des relations entre l'hôte et les bactéries potentiellement pathogènes.  
Med. et Mal. Infect., 1977, 7 (2 bis), p : 130-134 ; 145-149.
- 183- REINERT (Ph), SQUINAZI (F), TOBELEM (R)  
Etude d'une nouvelle quinolone (pefloxacine) dans les surinfections broncho-pulmonaires de la mucoviscidose.  
Symposium Antibiotique et Mucoviscidose, Paris, 1984.
- 184- REYES (MP), PALUTKE (M), LERNER (AM)  
Granulocytopenia associated with carbenicillin.  
Five episodes in two patients.  
Am. J. Med., 54, p 413-418 , (1973).
- 185- REYMANN (MT), BRADAC (JA), COBBS (CG), DISMUKES (WE)  
Correlation of aminoglycoside dosage with serum concentration during therapy of serious gram negative bacillary disease.  
Antimicro. Agents. Chemother. 1979, 16, p : 353-361.
- 186- RICHARD (CH), THUILLIEZ (CH)  
Néphropathies médicamenteuses n° 5 : 45  
Dans Accidents des médicaments AUZEPY (Ph), MANIGAND (G),  
Edition MARKETING, 1990, Ellipses.
- 187- RICHET (G), SRAER (JD), KOURILSKY (O) et al.  
La ponction biopsie rénale dans l'insuffisance rénale aiguë.  
Ann. Med. Interne (Paris), 1978, 129, p : 445-447.
- 188- ROCCASERRA (D)  
Les traitements antibiotiques en Pédiatrie.  
Thèse, Pharmacie, Marseille, 1988, n° 1534/B.
- 189- ROMING (DA), LIU (C), VOTH (D)  
Neutropenia. Therapy with penicillin and its congeners.  
J. Kans. Med. Soc., 76, p : 8-10 (1975).
- 190- ROSELLE (GA), CLYNE (DH), KAUFFMAN (CA)  
Carbenicillin nephrotoxicity.  
South. Med. J., 1978, 71, p : 84-86.
- 191- ROSSI (E), SILVESTRI (MG), MANARI (A), SAVAZZI (G), MIGONE (L)  
Acute renal failure and piromidic acid  
Nephron., 1982, 32, p : 80-82.

- 192- ROUVEIX (B)  
Diagnostique biologique des allergies aux pénicillines chez l'enfant.  
Med. et Mal. Infect., 1989, 19 (10 bis), p : 524-528.
- 193- ROUVEIX (B), LASSOUED (D), REGNIER (B)  
Neutropénies induites par les Bêta-lactamines : mécanismes toxiques ou immuns ?  
Thérapie, 1988, 43, p : 489-492.
- 194- ROUVEIX (B), PERRONNE (C)  
Incidents est accidents des anti infectieux.  
Editions Techniques. EMC (Paris, France), Thérapeutique, 25006 D<sup>10</sup>, 1990.
- 195- RUDHART (M), FABRE (J)  
Behavior of amikacin in renal parenchyma of normal rats and of rats with acute obstruction renal insufficiency.  
Nephron, 1979, 24, p : 287-292.
- 196- RUSSEL (NJ), FOX (KE), BRUMMETT (RE)  
Ototoxic effets of the interaction between kanamycin and ethacrynin acid : cochlear ultrastructure correlated with cochlear potentials and kanamycin levels.  
Acta. Otolaryngol. (Stockh) 1979, 88, p : 369-381.
- 197- SAXON (A), BEALL (GN), ORHR (AS) et al.  
Immediate hypersensitivity reactions to B-lactam antibiotics :  
UCLA Conference. Ann. Intern. Med., 1987, 107, p : 204-215.
- 198- SCHOR (N), ICHIKAWA (I), RENNKE (HG), TROY (JL), BRENNER (BM)  
Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside treated rats.  
KIDNEY INT, 1981, 19, p : 288-296.
- 199- SHAAD (UB), KRUCKO (JW), TSCHAEPELER (H)  
Reversible ceftriaxone associated biliary pseudolithiasis in children.  
LANCET, 1988, 2, p : 1411-1413.
- 200- SHALIT (I), MARKS (MI)  
Chloramphenicol in the 1980's.  
Drugs 1984, 28, p : 281-291.
- 201- SHERLOCK (S)  
"Drugs and liver" in : Disease of the liver and biliary system,  
Blackwell scientific publications, Oxford, 1985, 404.
- 202- SHILLING (CG), LARSON (TA), UDEN (DL)  
Chloramphénicol-associated aplastic anemia.  
J. Pharm. Techn. 1988, 4, p : 54-59.

- 203- SHINN (AF), SHREWSBURY (RP)  
Evaluations of drug interactions.  
3 rd edti. C.V. Mosby Company, edit, St Louis, 1985.
- 204- SINGER (L), ROTENBERG (D)  
Demeclocyline-induced nephrogenic diabetes insipidus. In vivo and in vitro studies.  
Ann. Intern. Med., 1973, 79, p : 679-683.
- 205- SMITH (EJ), LIGHT (JA), FILO (RS), YUM (MN)  
Interstitial nephritis caused by trimethoprim-sulfamethoxazole in renal transplant recipients.  
JAMA, 1980, 244, P : 360-361.
- 206- SMITH (CR), LIPSKY (JJ), LASKIN (OL) et al.  
Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamycin and tobramycin.  
N. Engl. J. Med., 1980, 302, p : 1106-1109.
- 207- SNAVELY (SR), HODGES (GR)  
The neurotoxicity of antibacterial agents.  
Ann. Intern. Med., 1984, 101, p : 92-104.
- 208- SOFER (M), BASDEVANT (A), SARRAGOUSSI (JJ), RAISON (J)  
Oxyquinoleine toxicity.  
LANCET, 1983, 1, 8326-8709.
- 209- SOLAL-CELIGNY (P)  
Principaux effets insésirables hématologiques des antibiotiques chez l'enfant : aplasies medullaires, neutropénies et agranulocytoses, thrombopénies.  
Med. et Mal. Infect., 1989, 19 (10 bis), p : 529-531.
- 210- SOLAL-CELIGNY (P), BENICHOU (C), BOIVIN (P), CASTOT (A), COULOMBEL (L), DANAN (G), DEGOS (L), EVREUX (JC), LAGIER (G), LAVARENNE (J), SOUBRIE (C), TCHERNIA (G), TOBELEM (G)  
Critères d'imputation d'une cytopénie à un médicament. Application aux neutropénies et aux thrombopénies.  
Nouv. Rev. Fr. Hématol., 1987, 29, pp : 265-270.
- 211- STRATMANN (HG), KENNEDY (HL)  
Torsades de pointes associated with drugs and toxins : Recognition and management.  
Curriculum in cardiology. From the department of cardiology St Louis Veterans administration medical center and St Louis University.  
Fev. 1987, American Heart Journal, 1987, 113 (6), p : 1470-1481.
- 212- STRICKER (BHCH) SPOELSTRA (P)  
"Drug-induced hepatic injury"  
1 vol, Elsevier science Publishers, Amsterdam, 1985.

- 213- TACHIBANA (M), MIZUKOSHI (O), KURIYAMA (K)  
Inhibitory effects of kanamycin on glycolysis in cochlea and kidney.  
possible involvement in the formation of oto-and nephrotoxicities.  
Biochem. Pharmacol., 1976, 25, p : 2297-2301.
- 214- TEIXERA (RB) KELLEY (J) ALPERT (H) PARDO (V) VAAMONDE (CA)  
Complete protection from gentamicin induced acute renal failure in the  
diabetes mellitus rat.  
KIDNEY INT, 1982, 21, p : 600-612.
- 215- TILLMAN (DB), OILL (PA), GUZE (LB)  
Oxacillin nephritis.  
Arch. Intern. Med., 1980, 140, p : 1552.
- 216- TUNE (BM)  
Relationship between the transport and toxicity of cephalosporins in the  
kidney.  
J. Infect. Dis., 1975, 132, p : 189-194.
- 217- TUNE (BM), CHIEN-YIN (HSU)  
Augmentation of antibiotic nephrotoxicity by endotoxemia in the rabbit.  
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 234, p : 425-430.
- 218- TUNE (BM), FERNHOLT (M)  
Relationship between cephaloridine and p-aminohippurate transport in  
the kidney.  
Am. J. Physiol., 1973, 225, p : 1114-1117.
- 219- VIDAL 92  
Dictionnaire VIDAL 92, Paris, OVP, 1992.  
VIDAL 93  
Dictionnaire VIDAL 93, Paris.
- 220- VILLETTE (B), TYBOJAD (M), PUISSANT (A)  
Expression dermatologique des effets indésirables des médicaments.  
Ann. Med. Intern., 1989, 140 (7), p : 609-613.
- 221- VUITTON (D)  
Mécanismes immunitaires de l'hépatotoxicité médicamenteuse.  
EMC (Paris, France), Foie-Pancréas, 7015 M<sup>30</sup> 4, 1986, 6 pages.
- 222- WAROT (D), HERSON (S)  
Interactions médicamenteuses.  
Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Thérapeutique, 25002 B<sup>10</sup>, 3, 1987, 6 pages.
- 223- WEINBERG (JM), HUMES (HD)  
"in vivo origin of mitochondrial calcium overload during nephrotoxic  
renal failure".  
KIDNEY INT 1983, 23, p : 209.

- 224- WEINER (ND), SCHACHT (J)  
Biochemical model of aminoglycoside-induced hearing loss in :  
LERNER (SA), MATZ (GJ), HAWKINS (JE) eds.  
Aminoglycoside ototoxicity. Boston : Little, Brown & Company,  
1981, p : 113-124.
- 225- WILLIAM (DR), LYNCH (RE), CARTWRIGHT (GE)  
Drug induce aplastic anemia;  
Sem. Hematologic, 1973, 10, p : 195-223.
- 226- WILLONGHBY (JMT)  
The alimentary system in : iatrogenic disease Ed DARCY PF, GRIFFIN JP,  
Oxford University Press edit., New York, Toronto, 1979, p : 141-179.
- 227- WINTER (RJ), BANKS (RA), COLLINS (CM), HOFFRAND (BI)  
Rifampicin-induced light chain proteinuria and renal failure.  
THORAX, 1984, 39, p : 952-953.
- 228- WINTROUB (BU), SHIFFMAN (NJ), ARMDT (KA)  
Adverse cutaneous reactions to drug.  
Mac Graw Hill, New York, 1987, p : 555-567.
- 229- YOUNG (JP), BAYLEY (N), WARD (P) et al.  
Antibiotic associated colitis caused by clostridium difficile, relapse and  
risk factors.  
Med. J. Australia, 1986, 144.
- 230- YOW (MD), TABER (LH), BARRETT (FF) MINTZ (AA), BLANKINSHIP  
(GR), CLARK (GE), CLARK (DJ)  
A ten-year assessment of methicillin associated side effects.  
Pediatrics, 1976, 58, p : 329-334.
- 231- YUNIS (A), BLOOMBERG (GR)  
Chloramphenicol toxicity : clinical features and pathogenesis.  
Prog. Hematol., 1964, 4, p : 138-159.
- 232- YUNIS (AA), MILLER (AM), SALEM (Z) et al.  
Chloramphenicol toxicity.  
Clin. Toxicol. 1980, 17, p : 359-373.
- 233- YUNIS (AA), MURRAY (T), SALEM (Z)  
The nitroreduction of chloramphenicol by human liver tissu.  
J. Lab. Clin. Med. 1981, 97, p : 881-886.

**TABLE  
DES  
MATIERES**

PLAN.....	7
INTRODUCTION.....	24
<b>PARTIE 1: RAPPEL : PRESENTATION DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES ET D'ANTIBACTERIENS.....</b>	<b>29</b>
<b>A-GENERALITES.....</b>	<b>30</b>
A-I-DEFINITION.....	30
A-II-PROPRIETES DES ANTIBIOTIQUES.....	30
<b>B-CLASSIFICATION.....</b>	<b>31</b>
<b>B-I-LES BÊTA-LACTAMINES.....</b>	<b>31</b>
1- GENERALITES.....	31
2-MECANISMES D'ACTION.....	31
3-LES PENICILLINES	
4-LES CEPHALOSPORINES.....	37
5-LES CARBAPENEMES.....	41
6-LES MONOBACTAMS.....	42
<b>B-II-LES AMINOSIDES OU AMINOGLUCOSIDES.....</b>	<b>42</b>
1-GENERALITES.....	42
2-FORMES INJECTABLES.....	43
3-AMINOSIDES PAR VOIE ORALES: ATB INTESTINAL.....	44
4-AMINOSIDES ADMINISTRES ESSENTIELLEMENT PAR VOIE LOCALE EN RAISON DE LEUR TOXICITE PAR VOIE GENERALE.....	44
<b>B-III-LES MACROLIDES ET ANTIBIOTIQUES APPARENTES.....</b>	<b>45</b>
1-LES MACROLIDES.....	45
2-LES SYNERGISTINES OU STREPTOGRAMINES.....	47
3-LES LINCOSANIDES.....	47
<b>B-IV-LES CYCLINES.....</b>	<b>48</b>
<b>B-V-LE CHLORAMPHENICOL ET DERIVES (Phénicolés).....</b>	<b>50</b>
<b>B-VI-POLYPEPTIDES CYCLIQUES OU POLYMYXINES.....</b>	<b>51</b>
1-POLYMYXINES FORMES INJECTABLES.....	51
2-POLYMYXINES FORMES ORALES.....	51
<b>B-VII-LES QUINOLONONES.....</b>	<b>52</b>
1-ANTIBACTERIENS URINAIRES : QUINOLONONES DE PREMIERE GENERATION.....	53
2-QUINOLONE DE DEUXIEME GENERATION : FLUOROQUINOLONONES.....	53



B-VIII-LES SULFAMIDES.....	54
1-SULFAMIDES + TRIMETHOPRINE.....	54
2-SULFAMIDES.....	55
B-IX-LES ANTIBIOTIQUES STEROÏDIQUES :FUSANIDES : ACIDE FUSIDIQUE .....	55
B-X-LES RIFAMYCINES.....	56
B-XI-LES ANTIBIOTIQUES PHOSPHORIQUES FOSFOMYCINE INJECTABLE.....	56
B-XII-LES ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUE : VANCOMYCINE .....	57
B-XIII-LES ANTIBIOTIQUES GLYCOPEPTIDIQUES : TEICOPLANINE .....	57
B-XIV-LA ROSEXACINE.....	58
B-XV-LA SPECTINOMYCINE.....	58
B-XVI-LES NITRO-IMIDAZOLES.....	58
B-XVII-LES INHIBITEURS DES BÊTA-LACTAMASES.....	59
B-XVIII-LES PRINCIPAUX ANTITUBERCULEUX.....	60
B-XIX-LES ANTIFONGIQUES.....	62
<b>PARTIE 2 - INCIDENTS ET ACCIDENTS DES ANTI- INFECTIEUX.....</b>	<b>67</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>68</b>
<b>CHAPITRE I : ACCIDENTS IMMUNOALLERGIQUES ET CUTANES.....</b>	<b>71</b>
<b>A-GENERALITES : LES ALLERGIES.....</b>	<b>72</b>
1-DEFINITION.....	72
2-CARACTERISTIQUES DES REACTIONS ALLERGIQUES MEDICAMENTEUSES .....	72
3-LE SYSTEME IMMUNITAIRE.....	74
4-LES IMMUNOGLOBULINES DE L'ALLERGIE MEDICAMENTEUSE.....	77
5-L'IMMUNOGENICITE DES MEDICAMENTS .....	78

<b>B-LES HYPERSENSIBILITES.....</b>	<b>79</b>
<b>B-I-DESCRIPTION CLINIQUE DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE - PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES.....</b>	<b>87</b>
<b>B-II-PREVENTION ET DIAGNOSTIQUE DES ACCIDENTS IMMUNO- ALLERGIQUES ET CUTANES .....</b>	<b>101</b>
1-L'INTERROGATOIRE .....	101
2-LES TESTS BIOLOGIQUES.....	102
3-TRAITEMENT.....	111
4-CONCLUSION .....	112
<b>CHAPITRE II : LES ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES .....</b>	<b>113</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>114</b>
<b>A-ATTEINTE DES LIGNEES SANGUINES .....</b>	<b>116</b>
<b>A-I-L'APLASIE MEDULLAIRE.....</b>	<b>116</b>
1-GENERALITES.....	116
2-ETUDE DE LA TOXICITE HEMATOLOGIQUE DU CHLORAMPHENICOL.....	117
<b>A-II-LES ATTEINTE DE LA LIGNEE BLANCHE ET DE LA LIGNEE PLAQUETTAIRE .....</b>	<b>120</b>
1-GENERALITES.....	120
2-ATTEINTES DE LA LIGNEE BLANCHE NEUTROPENIES ET AGRANULOCYTOSES .....	125
3-THROMBOPENIES.....	131
<b>A-III-LES ATTEINTES DE LA LIGNEE ROUGE .....</b>	<b>133</b>
1-LES ANEMIES ERYTHROBLASTIQUES PURES.....	133
2-LES ANEMIES HEMOLYTIQUES .....	133
3-ETUDE DE LA TOXICITE ERYTHROCYTAIRE DES ANTIBIOTIQUES BÊTA- LACTAMINES .....	134
<b>B-ATTEINTE AU NIVEAU DE L'HEMOSTASE HYPROTHROMBINEMIE ET SYNDROME HEMORRAGIQUE.....</b>	<b>137</b>
<b>B-I-GENERALITES.....</b>	<b>137</b>
<b>B-II-ETUDES DES ATTEINTES DE L'HEMOSTASE ASSOCIEES AUX BÊTA-LACTAMINES.....</b>	<b>138</b>
1-GENERALITES.....	138
2-LES COAGULOPATHIES IMMUNITAIRES ASSOCIEES AUX BÊTA-LACTAMINES .....	138

3-LES ACTIONS AU NIVEAU DE L'HEMOSTASE DUES AUX BÊTA-LACTAMINES .....	139
CONCLUSION .....	144
CHAPITRE III : LES ACCIDENTS NEUROLOGIQUES .....	145
INTRODUCTION .....	146
A-LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES ACCIDENTS NEUROPSYCHIQUES PAR ATTEINTE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL .....	147
A-I-CONVULSIONS ET AUTRES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES .....	147
1-PENICILLINES ET COMPOSES APPARENTES.....	147
2-CEPHALOSPORINES .....	151
3-SULFONAMIDES .....	152
4-CHLORAMPHENICOL.....	152
5-COLISTINE.....	152
6-AMINOSIDES.....	152
7-METRONIDAZOLE.....	154
8-RIFAMPICINE.....	155
9-AUTRES TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX.....	155
A-II-L'HYPERTENSION INTRACRANIENNE .....	157
1-LES PENICILLINES .....	157
2-LES TETRACYCLINES .....	157
3-LES QUINOLONES.....	158
B-LES POLYNEUROPATHIES OU NEUROPATHIES PERIPHERIQUES .....	159
B-I-GENERALITES.....	159
BII-ANTIINFECTIEUX MIS EN CAUSE DANS LES POLYNEUROPATHIES OU NEUROPATHIES PERIPHERIQUES .....	160
1-TOXICITE AU NIVEAU DES NERFS PERIPHERIQUES DUE AUX PENICILLINES .....	160
2-SULFONAMIDES .....	160
3-NITROFURANTOÏNE .....	160
4-CHLORAMPHENICOL.....	160
5-COLISTINE.....	161
6-METRONIDAZOLE.....	161
7-ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES - POLYMIXINES .....	161
8-ISONIAZIDE.....	162
9-ETHAMBUTOL.....	162
10-ETHIONAMIDE.....	162

<b>C-LES ATTEINTES SENSORIELLES PAR TOXICITE AU NIVEAU DES NERFS CRANIENS AVEC NOTAMMENT LES ATTEINTES DEBUTANTES DE LA VIIIème PAIRE DE NERFS CRANIENS</b> .....	163
<b>INTRODUCTION</b> .....	163
<b>C-I-GENERALITES SUR LA TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES AU NIVEAU DES NERFS CRANIENS</b> .....	163
1-ERYTHROMYCINE.....	163
2-SULFONAMIDES .....	164
3-TETRACYCLINES ET COMPOSES APPARENTES.....	164
4-CHLORAMPHENICOL.....	164
5-COLISTINE.....	164
6-AMINOGLYCOSIDES.....	164
7-VANCOMYCINE.....	166
8-ISONIAZIDE.....	166
9-ETHAMBUTOL.....	167
<b>CII-ETUDE DE L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES</b> .....	167
1-L'ATTEINTE COCHLEAIRE.....	168
2-L'ATTEINTE VESTIBULAIRE .....	172
3-ETUDE PARTICULIERE DE L'OTOTOXICITE DES AMINOSIDES CHEZ LE NOUVEAU NE .....	172
4-DEUX EXEMPLES PARTICULIERS : ACCIDENTS NEUROSENSORIELS DUS A LA STREPTOMYCINE ET ACCIDENTS NEUROSENSORIELS DUS A LA GENTAMYCINE .....	173
<b>D-LES ATTEINTES NEUROMUSCULAIRE BLOCS NEUROMUSCULAIRES</b> .....	176
D-I-TETRACYCLINES ET APPARENTES.....	177
D-II-POLYMXINE B ET COLISTINE (POLYMXINE E) .....	177
D-III-LINCOMYCINE.....	178
D-IV-CLINDAMYCINE.....	178
D-V-AMINOSIDES.....	179
<b>CHAPITRE IV : LES ACCIDENTS RENAUX</b> .....	181
<b>INTRODUCTION</b> .....	182
<b>A-LES TUBULOPATHIES TOXIQUES</b> .....	183
A-I-LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX AMINOGLYCOSIDES .....	184

1-GENERALITES.....	184
2-ETUDE DE LA NEPHROTOXICITE DES AMINOGLYCOSIDES.....	186
<b>A-II-LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX CEPHALOSPORINES</b> .....	196
1-GENERALITES.....	196
2-CARACTERISTIQUES DE LA NEPHROPATHIE.....	196
3-MECANISME DE LA NEPHROTOXICITE.....	197
4-FACTEURS DE RISQUE.....	198
5-CONCLUSION.....	198
<b>A-III-LES ATTEINTES TUBULAIRES DUES AUX ANTIBIOTIQUES.....</b>	199
1-LES POLYMYXINES.....	199
2-LES TETRACYCLINES.....	201
3-LA VANCOMYCINE.....	202
<b>B-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES.....</b>	204
<b>B-I-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO ALLERGIQUES DUES A LA PENICILLINE ET A SES DERIVES.....</b>	204
1-GENERALITES.....	204
2-METHICILLINE ET NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES.....	205
3-PENICILLINE ET AUTRES DERIVES DE LA PENICILLINE.....	206
<b>B-II-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO ALLERGIQUES DUES A LA RIFAMPICINE.....</b>	208
1-GENERALITES.....	208
2-ETUDES DES NEPHRITES INTERSTITIELLES IMMUNO-ALLERGIQUES DUES A LA RIFAMPICINE.....	208
<b>B-III-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES DUES AUX SULFAMIDES.....</b>	210
1-LES CRISTALLURIES.....	210
2-L'INSUFFISANCE RENALE PAR MECANISME IMMUNO-ALLERGIQUE.....	211
<b>B-IV-LES NEPHRITES INTERSTITIELLES DUES AUX QUINOLONES.....</b>	212
<b>C-LES ATTEINTES VASCULAIRES ET LES LITHIASESMEDICAMENTEUSES DUES A DES ANTI-INFECTIEUX.....</b>	213
<b>C-I-LES ATTEINTES VASCULAIRES.....</b>	213
<b>C-II-LES LITHIASES MEDICAMENTEUSES.....</b>	213

<b>D-CONCLUSION : COMMENTAIRE GENERAL SUR LES ATTEINTES RENALES MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>214</b>
<b>D-I-FREQUENCE DES ATTEINTES RENALES AIGÜES MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>214</b>
<b>D-II-MECANISMES DES ATTEINTES RENALES MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>214</b>
1-NEPHROPATHIES DUES A DES MECANISMES TOXIQUES .....	215
2-NEPHROPATHIES DUES A DES MECANISMES IMMUNOLOGIQUES.....	216
<b>D-III-PEUT-ON PREVENIR L'ATTEINTE RENALE MEDICAMENTEUSE ?.....</b>	<b>217</b>
<b>CHAPITRE V LES ACCIDENTS PULMONAIRES.....</b>	<b>218</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>219</b>
<b>A-LES PATHOLOGIES PULMONAIRES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE.....</b>	<b>219</b>
<b>A-I-TABLEAU GENERAL DES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>219</b>
1-LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES DU POU MON MEDICAMENTEUX.....	219
2-LA CLINIQUE ET LA RADIOLOGIE DU POU MON MEDICAMENTEUX.....	220
3-L'EVOLUTION .....	221
<b>A-II-ELEMENTS DE DIAGNOSTIQUE DU POU MON MEDICAMENTEUX.....</b>	<b>221</b>
1-LES CRITERES RADIOLOGIQUES ET CLINIQUES.....	221
2-L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE.....	221
3-LA BIOLOGIE .....	222
4-L'HISTOLOGIE.....	225
<b>A-III-EFFETS SECONDAIRES PLEURO-PULMONAIRES DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX.....</b>	<b>227</b>
1-LA NITROFURANTOÏNE ET SES DERIVES.....	227
2-LES SULFAMIDES .....	229
3-LES BÊTA-LACTAMINES .....	230
4-LES CYCLINES .....	231
5-LES MACROLIDES.....	231
6-LE NIRIDAZOLE .....	232

<b>B-LES AUTRES PATHOLOGIES ENTRAINEES PAR LES ANTI- INFECTIEUX AU NIVEAU DES ALVEOLES PULMONAIRES.....</b>	<b>233</b>
<b>B-I-LES HYPOVENTILATION ET APNEES PAR ATTEINTE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE.....</b>	<b>233</b>
1-GENERALITES.....	233
2-LA TOXICITE NEUROMUSCULAIRE A RETENTISSEMENT RESPIRATOIRE DUE AUX AMINOSIDES .....	233
<b>B-II-LES BRONCHOCONSTRICTIONS ET ASTHMES MEDICAMENEUX .....</b>	<b>234</b>
<b>CHAPITRE VI : LES ACCIDENTS CARDIAQUES.....</b>	<b>235</b>
<b>A-LES ACCIDENTS CARDIAQUES DUES AUX LINCOSANIDES .....</b>	<b>236</b>
<b>B-LA TOXICITE CARDIAQUE DE L'ERYTHROMYCINE.....</b>	<b>237</b>
<b>B-I-GENERALITES.....</b>	<b>237</b>
<b>B-II-OBSERVATIONS .....</b>	<b>238</b>
1-CHEZ L'ADULTE.....	238
2-CHEZ L'ENFANT .....	239
3-ETUDE ELECTROPHYSIOLOGIQUE DES EFFETS DE L'ERYTHROMYCINE INJECTEE PAR VOIE INTRA VEINEUSE.....	241
<b>C-LA TOXICITE CARDIAQUE DU CHLORAMPHENICOL.....</b>	<b>246</b>
<b>CHAPITRE VII LES ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES.....</b>	<b>248</b>
<b>A-LA TOXICITE DES QUINOLONES.....</b>	<b>249</b>
<b>A-I-GENERALITES .....</b>	<b>249</b>
<b>A-II-DESCRIPTION DE LA TOXICITE ARTICULAIRE DES QUINOLONES EN EXPERIMENTATION ANIMALE .....</b>	<b>251</b>
<b>A-III-LA TOXICITE ARTICULAIRE DES QUINOLONES CHEZ L'HOMME.....</b>	<b>252</b>
<b>B-LES AUTRES ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES DUS AUX ANTI- INFECTIEUX.....</b>	<b>253</b>
<b>B-I-LES MALADIES SYSTEMIQUES INDUITES.....</b>	<b>253</b>
1-LE LUPUS INDUIT.....	253
2-LES VASCULARITES PAR COMPLEXES IMMUNS.....	254
3-LA LYMPHADENOPATHIE ANGIO-IMMUNOBLASTIQUE .....	254

B-II-LES ALGODYSTROPHIES REFLEXES IATROGENES.....	255
B-III-LES HYPERURICEMIES ET LA GOUTTE.....	255
<b>CHAPITRE VIII : LES ACCIDENTS DIGESTIFS .....</b>	<b>256</b>
INTRODUCTION.....	257
<b>A-LES LESIONS AU NIVEAU BUCCO-CESOPHAGIEN.....</b>	<b>257</b>
A-I-LES COMPLICATIONS BUCCO-PHARYNGEES .....	257
A-II-LES COMPLICATIONS CESOPHAGIENNES.....	259
<b>B-LES DIVERSES MANIFESTATIONS DIGESTIVES DUES AUX ANTIBIOTIQUES ET AUX ANTI-INFECTIEUX.....</b>	<b>260</b>
B-I-LES SYMPTOMATOLOGIES DIGESTIVES BENIGNES.....	260
B-II-LES COMPLICATIONS INTESTINALES .....	261
1-GENERALITES.....	261
2-ANTIINFECTIEUX IMPLIQUES DANS LES COMPLICATIONS INTESTINALES.....	265
3-LES MALABSORPTIONS.....	267
4-LES MYCOSES DIGESTIVES .....	268
<b>C-UNE CURIOSITE : LES PSEUDO LITHIASES VESICULAIRES DUES A LA CEFTRIAXONE ROCEPHINE* .....</b>	<b>269</b>
<b>D-LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTIBIOTIQUES ET DES ANTISEPTIQUES UTILISES EN TANT QUE THERAPEUTIQUE GASTRO ENTEROLOGIQUE C'EST A DIRE EN TANT QUE DESINFECTANTS INTESTINAUX.....</b>	<b>270</b>
<b>CHAPITRE IX : LES ACCIDENTS HEPATIQUES.....</b>	<b>272</b>
<b>A-LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES HEPATITES MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>274</b>
A-I-LES MECANISMES IMMUNITAIRES DE L'HEPATOTOXICITE MEDICAMENTEUSE.....	274
A-II-L'HEPATOTOXICITE DIRECTE, L'HEPATOTOXICITE PAR METABOLITES CHIMIQUEMENT REACTIFS ET PAR ANOMALIES DU METABOLISME DES MEDICAMENTS.....	277



1-LA TOXICITE DIRECTE.....	277
2-L'HEPATOTOXICITE PAR METABOLITES CHIMIQUEMENT REACTIFS .....	277
3-LA TOXICITE PAR ANOMALIES DIRECTES DU METABOLISME DES MEDICAMENTS .....	279
A-III-LES INTERFERENCES AVEC LA BIODISPONIBILITE DE LA BILIRUBINE .....	279
B-LES PRINCIPALES LESIONS HEPATIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE.....	280
B-I-L'ETUDE ANATOMOCLINIQUE .....	280
1-LES ATTEINTES AIGUES DU FOIE .....	280
2-LES ATTEINTES CHRONIQUES DU FOIE .....	283
3-LES LESIONS VASCULAIRES .....	284
4-LES TUMEURS BENIGNES .....	286
5-LES TUMEURS MALIGNES.....	286
B-II-PRESENTATIONS CLINIQUES.....	287
1-LES HEPATITES AIGUES.....	287
2-LES HEPATITES CHRONIQUES ET LES CIRRHOSES.....	290
3-LES PATHOLOGIES DE SURCHARGE : LA STEATOSE .....	290
4-LES HEPATITES GRANULOMATEUSES.....	291
5-LES AUTRES ATTEINTES HEPATIQUES .....	292
B-III-TRAITEMENT ET PREVENTION .....	294
C-LES PRINCIPAUX ANTI-INFECTIEUX HEPATOTOXIQUES.....	294
C-I-LES HEPATITES DUES A DIVERS DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE ET A LA TROLEANDOMYCINE .....	295
1-QUELS SONT LES MACROLIDES RESPONSABLES D'UNE HEPATOTOXICITE ?.....	295
2-CARACTERISTIQUES DES HEPATITES DUES PRINCIPALEMENT A TROIS SELS D'ERYTHROMYCINE ET A LA TROLEANDOMYCINE.....	296
C-II-L'HEPATOTOXICITE DES ANTITUBERCULEUX.....	298
1-ISONIASIDE ET RIFAMPICINE.....	298
2-PYRAZINAMIDE.....	302
3-AUTRES ANTITUBERCULEUX HEPTATOTOXIQUES.....	304
C-III-L'HEPATOTOXICITE DES AUTRES ANTI-INFECTIEUX.....	304
1-LES BÊTA-LACTAMINES .....	304

2-LES TETRACYCLINES .....	305
3-LES FLUOROQUINOLONES .....	305
4-LES SULFAMIDES ANTIBACTERIENS.....	306
5-LA NITROFURANTOÏNE.....	306
6-L'ACIDE FUSIDIQUE .....	306
7-DES ANTIFONGIQUES .....	307
8-LES AUTRES ANTIBIOTIQUES .....	307
<b>CHAPITRE X : LES ACCIDENTS METABOLIQUES .....</b>	<b>308</b>
<b>A-LES PERTURBATIONS HYDRO-ELECTROLYTIQUES .....</b>	<b>309</b>
<b>A-I-LES BÊTA-LACTAMINES.....</b>	<b>309</b>
<b>A-II-LA FOSFOMYCINE .....</b>	<b>309</b>
<b>A-III-LES QUINOLONES L'ACIDE NALIDIXIQUE .....</b>	<b>310</b>
<b>A-IV-L'AMPHOTERICINE B (ANTIFONGIQUE) .....</b>	<b>310</b>
<b>B-LE DEFICIT EN CARNITINE.....</b>	<b>311</b>
<b>CHAPITRE XI : AUTRES ACCIDENTS DUS AUX ANTIBIOTIQUES ET AUX ANTIINFECTIEUX .....</b>	<b>312</b>
<b>A-MANIFESTATIONS INFECTIEUSES LORS DE TRAITEMENTS ANTI- INFECTIEUX.....</b>	<b>313</b>
<b>B-SELECTIONS BACTERIENNES.....</b>	<b>313</b>
<b>I-LA RESISTANCE BACTERIENNE.....</b>	<b>314</b>
<b>II-LES PHENOMENES DE MODIFICATIONS BACTERIENNES .....</b>	<b>314</b>
<b>C-LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>315</b>
<b>I-NATURE ET MECANISMES DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....</b>	<b>315</b>
<b>II-INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES ANTI-INFECTIEUX LES PLUS FREQUEMMENT RENCONTREES ET QUI SONT SOIT DECONSEILLEES SOIT CONTRE INDIQUEES.....</b>	<b>320</b>

<b>PARTIE 3 : ILLUSTRATION : STAGE HOSPITALO UNIVERSITAIRE EFFECTUE AU CHRU DE LIMOGES (1990- 1991), EXEMPLES DE DOSSIERS CLINIQUES OBSERVES DANS LES SERVICES DE PEDIATRIE I ET DE PEDIATRIE II DU CHRU DE LIMOGES.....</b>	<b>326</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>327</b>
<b>CHAPITRE I : DEFINITIONS - PHARMACOVIGILANCE.....</b>	<b>328</b>
<b>A-EPIDEMIOLOGIE ET PHARMACOVIGILANCE.....</b>	<b>329</b>
<b>A-I-LES ENQUETES CAS-TEMOIN .....</b>	<b>330</b>
<b>A-II-LES COHORTES .....</b>	<b>330</b>
<b>A-III-LES REGISTRES.....</b>	<b>330</b>
<b>A-IV-LA SURVEILLANCE INTENSIVE DES MEDICAMENTS.....</b>	<b>330</b>
<b>A-V-LA TECHNIQUE DE CROISEMENT DE FICHER.....</b>	<b>331</b>
<b>B-DEFINITION : L'IMPUTABILITE EN PHARMACOVIGILANCE DESCRIPTION DE LA METHODE FRANCAISE D'IMPUTABILITE.....</b>	<b>331</b>
<b>B-I-PRINCIPES GENERAUX.....</b>	<b>332</b>
<b>B-II-EXCLUSION DE L'ETUDE D'IMPUTABILITE.....</b>	<b>333</b>
<b>B-III-CRITERES EVALUES DANS UNE METHODE D'IMPUTABILITE .....</b>	<b>333</b>
<b>B-IV-TABLE FINALE D'IMPUTABILITE.....</b>	<b>334</b>
<b>B-V-DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>334</b>
<b>CHAPITRE II PARTICULARITES DES ACCIDENTS DES MEDICAMENTS CHEZ L'ENFANT .....</b>	<b>336</b>
<b>I-PARTICULARITES PEDIATRIQUES DES METHODES D'IMPUTABILITE .....</b>	<b>337</b>
<b>II-PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES EN PEDIATRIE.....</b>	<b>338</b>

<b>III-ASPECTS PARTICULIERS DES ACCIDENTS THERAPEUTIQUES EN PEDIATRIE.....</b>	<b>339</b>
<b>IV-ACCIDENTS DES ANTIINFECTIEUX CHEZ LE NOUVEAU NE ET L'ENFANT.....</b>	<b>340</b>
<b>CHAPITRE III : DOSSIERS CLINIQUES .....</b>	<b>346</b>
<b>I-OBSERVATIONS RELATIVES AUX INCIDENTS ET ACCIDENTS IMMUNO-ALLERGIQUES ET CUTANES.....</b>	<b>349</b>
1-REACTIONS IMMEDIATES DE TYPE I	
2-MALADIE SERIQUE (TYPE III).....	353
3-LES "INCLASSABLES".....	356
<b>II-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES.....</b>	<b>360</b>
1-ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES TOUCHANT LA LIGNEE ROUGE ET LA LIGNEE PLAQUETTAIRE.....	360
2-ACCIDENT HEMATOLOGIQUE TOUCHANT LA LIGNEE BLANCHE.....	364
<b>III-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS NEUROLOGIQUES .....</b>	<b>366</b>
<b>IV-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS RENAU.....</b>	<b>368</b>
<b>V-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS PULMONAIRES .....</b>	<b>373</b>
<b>VI-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS CARDIAQUES .....</b>	<b>373</b>
<b>VII-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS RHUMATOLOGIQUES.....</b>	<b>374</b>
<b>VIII-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS DIGESTIFS.....</b>	<b>376</b>
<b>IX-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS HEPATIQUES .....</b>	<b>380</b>
<b>X-OBSERVATIONS RELATIVES AUX ACCIDENTS METABOLIQUES .....</b>	<b>380</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>	<b>381</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>384</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>406</b>

---

SOIRAT (Catherine, Isabelle) - Incidents et accidents des antibiotiques à propos de 18 observations chez l'enfant 419f, ill ; tabl ; (Thèse : Pharm ; Limoges ; 1993)

---

**RESUME :**

Le risque thérapeutique représente une préoccupation croissante et le domaine privilégié des antibiotiques n'y échappe pas. Les incidents et accidents dus aux antibiotiques sont à l'image de leur multiplicité : divers, variés, prévisibles ou non. Schématiquement il est possible de distinguer les accidents immunologiques, les accidents toxiques et les effets secondaires liés à un effet pharmacologique ou métabolique annexe du médicament ou encore à une déviation de son effet thérapeutique. Cependant la physiopathologie des accidents des antibiotiques étant encore, pour la plus grande majorité d'entre eux, mal connue, leur exposé est établi ici de façon analytique selon l'organe ou le système atteint après avoir envisagé dans un premier temps les accidents immunoallergiques et cutanés.

D'autre part, la relation entre l'enfant et le médicament étant spécifique, les particularités pédiatrique des incidents et accidents dus aux antibiotiques sont soulignées lorsqu'elles sont connues. Les accidents semblent au vue de la littérature rares chez l'enfant et le nourrisson mais il existe certainement une sous notification des effets indésirables en pédiatrie.

---

**MOTS CLES :**

- Accidents
  - Antibiotiques
- 

---

**JURY :**      Président      Monsieur le Professeur J. BUXERAUD.  
                  Juges :        Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX.  
                                 Monsieur P. LALLET, Pharmacien.  
                                 Madame M. LARTIGUES, Maître de Conférences.

---