

Allergie croisée aux glycopeptides ? À propos d'un cas.

Anne Gadot, Corinne Derharoutunian, Michèle Daumont, Isabelle Normand,
Renaud Roubille, Henriette Galtier

Résumé

Objectif : Présenter un cas de patient qui présente une réaction de type syndrome de l'homme rouge sous teicoplanine et vancomycine.

Résumé du cas : Un patient diabétique, présentant une plaie infectée du 3^e orteil gauche, est traité par antibiothérapie (teicoplanine et acide fusidique) pour une septicémie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Après la troisième injection sous-cutanée de teicoplanine, il développe une réaction allergique de type syndrome de l'homme rouge. Deux mois plus tard, le patient est traité par acide fusidique et vancomycine. Lors de la deuxième perfusion de vancomycine, le patient présente de nouveau une manifestation allergique.

Discussion : Les manifestations allergiques type syndrome de l'homme rouge sont connues pour les glycopeptides. Après un syndrome de l'homme rouge induit par la vancomycine, l'administration de teicoplanine n'est pas contre-indiquée. Elle représente une alternative intéressante chez les patients ayant présenté un épisode allergique avec la vancomycine. Or, dans la littérature, quelques cas de réactions allergiques croisées sont retrouvés. Elles surviennent après l'utilisation de vancomycine puis de la teicoplanine. Aucun cas ayant l'ordre chronologique inverse n'a jusqu'alors été rapporté.

Conclusion : Il apparaît important de garder à l'esprit la survenue possible d'allergie croisée aux glycopeptides lors de la prise en charge de patients présentant des infections chroniques sévères à SARM.

Mots-clés : allergie – glycopeptide – SARM – pied diabétique.

Introduction

Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) sont de plus en plus fréquentes dans nos milieux hospitaliers canadiens et français. Il s'avère difficile de gérer ces infections. Les auteurs présentent un patient qui a manifesté une réaction de type syndrome de l'homme rouge sous teicoplanine et vancomycine dans un centre hospitalier français.

Présentation du cas

Il s'agit d'un patient diabétique de 56 ans suivi en hôpital de jour pour des soins de pied. Il est atteint de diabète

non insulino-dépendant depuis 1998 avec rétinopathie et neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs. Il ne présente aucun antécédent cardiaque ou chirurgical. Il a été traité à de multiples reprises par des antibiotiques pour des maux perforants plantaires.

En mars 2003, le patient présente une plaie d'allure d'emblée péjorative du 3^e orteil gauche traitée par l'association de pristinamycine et d'ofloxacine par voie orale. L'évolution défavorable de cette plaie après deux mois d'antibiothérapie adaptée entraîne l'amputation de cet orteil fin mai 2003.

Le 11 juin 2003, le patient présente un tableau de septicémie avec une température entre 39,5°C et 40,5°C, une hyperleucocytose à 10,7 G/L, une élévation de la C réactive protéine (CRP), sans signe de choc. Les hémocultures et le prélèvement de la plaie mettent en évidence un *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), résistant également à la pristinamycine et aux aminosides. Une antibiothérapie est alors instaurée comprenant de la vancomycine à 2000 mg/24 heures par voie intraveineuse, de l'acide fusidique à 1500 mg/24h par voie orale et de la ticarcilline/acide clavulanique à 2000 mg/24 h. Le patient est mis en isolation. Devant l'évolution favorable de la septicémie, le traitement antibiotique est simplifié au bout de sept jours par l'association vancomycine à 2000 mg/24h et acide fusidique à 1500 mg/24h. Il est poursuivi pendant encore deux semaines, jusqu'au retour prévu du patient à domicile.

Anne Gadot, B. Pharm., est interne en pharmacie Centre hospitalier de Vienne, Isère, France.

Corinne Derharoutunian, D. Pharm., est pharmacienne au Centre hospitalier de Vienne, Isère, France.

Michèle Daumont, M.D., est chef du Service d'endocrinologie-diabétologie, Centre hospitalier de Vienne, Isère, France.

Isabelle Normand, M.D., est médecin au Service d'endocrinologie-diabétologie au Centre hospitalier de Vienne, Isère, France.

Renaud Roubille, D. Pharm., est pharmacien au Centre hospitalier de Vienne, Isère, France.

Henriette Galtier, D. Pharm., est chef de Service de pharmacie – Stérilisation centrale du Centre hospitalier de Vienne, Isère, France.

Cependant, la veille de son départ, le patient présente à nouveau un pic fébrile à 38°C-38,2°C. La CRP est à 12 mg/L mais aucune hyperleucocytose n'est retrouvée. Compte tenu de l'importance du dernier épisode de septicémie, l'équipe médicale décide de conserver une antibiothérapie à domicile associant de la teicoplanine à 400 mg/jour, en relais de la vancomycine et de l'acide fusidique à 1500 mg/jour par voie orale. Le patient refusant les injections intramusculaires, les médecins décident de faire réaliser les injections de teicoplanine par voie sous-cutanée afin d'assurer la bonne observance du traitement. Il est prévu qu'il revienne en consultation deux fois par semaine pour les soins de son pied diabétique.

Le 5 juillet 2003, le patient consulte pour une éruption cutanée associée à une augmentation de la température, survenue dans les 3 à 6 heures après la troisième injection de teicoplanine. Il présente un exanthème maculopapuleux diffus, une érythroïse faciale desquamante et une inflammation du visage très importante. On retrouve une CRP à 39,5 mg/L et des leucocytes à 13,1 g/L. Le patient est alors de nouveau hospitalisé dans le service d'endocrinologie et vu en consultation par le dermatologue. Celui-ci diagnostique une allergie probable à la teicoplanine type syndrome de l'homme rouge. La teicoplanine et l'acide fusidique sont alors cessés. En effet, l'acide fusidique ne doit pas être utilisé en monothérapie en raison de l'acquisition rapide de résistances du *Staphylococcus aureus*. Il est prescrit des applications de bétaméthasone en pommade sur le visage associée à une crème hydratante sur le corps. Aucun signe de rechute de la septicémie ni aucune dégradation de la plaie d'amputation ne sont observés. L'évolution des lésions cutanées est favorable au cours d'une quinzaine de jours avec la disparition quasi totale des lésions et de l'exanthème. La plaie d'amputation est pratiquement cicatrisée. Le 15 juillet 2003, le patient retourne à son domicile.

Le 21 août 2003, le patient présente une nouvelle plaie superficielle à la cicatrice d'amputation du 3^e orteil gauche. Le prélèvement bactériologique réalisé sur cette plaie révèle la présence de SARM, également résistant à la gentamicine et à la pristinaïmycine. Le patient ne présente aucun symptôme de septicémie. L'équipe médicale décide de ne pas mettre en place de traitement antibiotique tant que le patient n'a pas de signes cliniques généraux. Ainsi, des soins locaux associés à une surveillance de la plaie sont mis en place. Le 26 septembre 2003, le patient est de nouveau hospitalisé pour l'évolution très défavorable de la plaie qui présente pour la première fois un contact osseux et un caractère inflammatoire. La radiographie du pied montre une fracture du 4^e métatarse gauche. Le patient présente donc une ostéïte du 4^e orteil gauche à SARM, également résistant à la gentamicine et à la pristinaïmycine, associée à des signes de septicémie : état sub-fébrile à 37,8°C, CRP à 77 mg/L. Compte tenu des antécédents de réactions allergiques importantes du patient à la teicoplanine, de la bonne tolérance à la vancomycine pen-

dant les trois semaines du précédent traitement et du risque très faible de réactions croisées entre les glycopeptides, la thérapeutique choisie comporte de l'acide fusidique à 1500 mg/jour par voie orale associée à la vancomycine à 2000 mg/jour par voie intraveineuse. Lors de la deuxième perfusion de vancomycine, le patient développe un érythème diffus sans prurit, avec un œdème des membres inférieurs, une hyperthermie à 37,8°C et des lésions purpuriques aux jambes. La vancomycine est cessée immédiatement et est remplacée par de la rifampicine à 2400 mg/jour par voie orale. Par ailleurs, le patient reçoit un bolus par voie parentérale de 60 mg de méthylprednisolone et un traitement antihistaminique H₁ pendant sept jours. Dès le 2 octobre 2003, une amélioration des signes cliniques est observée avec une diminution des œdèmes des membres inférieurs et une évolution favorable de la plaie du 3^e orteil gauche. Le traitement antibiotique comprenant la rifampicine est bien supporté, y compris pour la tolérance hépatique. Cependant, l'érythème et les lésions purpuriques persistent. Le 23 octobre 2003, le patient rentre à domicile avec seulement une toute petite plaie dorsale au 3^e orteil gauche, sans aucun signe d'ostéïte et après disparition des symptômes allergiques. Le traitement antibiotique (rifampicine et acide fusidique) sera poursuivi pendant trois mois avec une surveillance régulière de la fonction hépatique et de tout signe d'ostéïte.

Discussion

Les glycopeptides constituent un traitement majeur dans la stratégie de prise en charge des infections à Staphylocoque doré résistant à la méthicilline. Dans notre cas, après l'apparition du premier épisode d'effet indésirable lié à la teicoplanine et afin d'aider le choix thérapeutique, une analyse de la littérature est effectuée. Elle révèle que les réactions de nature allergique sont connues et qu'elles représentent l'effet indésirable des glycopeptides le plus observé aujourd'hui¹. En effet, la néphrotoxicité et l'ototoxicité sont rarement observées, car elles peuvent être prévenues par l'intermédiaire d'une surveillance adaptée de la clairance à la créatinine et des taux sériques de glycopeptides. Ainsi, il est décrit deux types de réactions cutanées secondaires à l'administration des glycopeptides : les réactions anaphylactoïdes et les réactions allergiques.

Réactions anaphylactoïdes

Les réactions anaphylactoïdes correspondant au syndrome de l'homme rouge sont caractérisées par les signes cliniques suivants : un érythème maculopapuleux avec une distribution en « V » inversé comprenant la tête, le cou, le thorax, le dos et les bras, un prurit et un œdème du visage, des lèvres et des paupières. Dans les cas les plus sévères, il peut survenir un angioœdème, des complications cardiaques avec une hypotension, voire un arrêt cardiaque. Elles surviennent le plus souvent lors de la première administration. Les premiers signes sont observés avant la fin de la perfusion. La survenue d'un syndrome de

l'homme rouge est d'autant plus fréquente que la dose de glycopeptide et la vitesse de perfusion sont élevées (dose administrée supérieure à 500 mg de vancomycine en une heure seulement). De plus, lorsque plusieurs administrations sont réalisées, un effet de tachyphylaxie est en général observé².

Le principal mécanisme d'action invoqué pour les réactions anaphylactoïdes est une libération d'histamine. Elle est observée lors du syndrome de l'homme rouge survenant à la suite de l'administration de vancomycine. Cependant, lors du syndrome de l'homme rouge consécutif à un traitement par teicoplanine, aucun relargage significatif d'histamine n'est retrouvé. Le mode d'action de cette réaction avec la teicoplanine n'est pas encore totalement élucidé.

L'incidence du syndrome de l'homme rouge secondaire à l'administration de vancomycine est faible. Cependant, selon les études réalisées, celle-ci peut énormément varier (0 à 90 %) selon la dose administrée, la vitesse de perfusion, la définition des réactions anaphylactoïdes, la qualité de la surveillance du patient et l'utilisation concomitante de médicaments masquant les signes recherchés³. En effet, un traitement préventif comprenant un antihistaminique H₁ ou la diminution de la vitesse de perfusion permet de diminuer cette incidence, mais elle demeure tout de même plus élevée que celle observée à la suite de l'injection de teicoplanine⁴. Ainsi, dans une étude en chassée-croisée, la survenue d'un syndrome de l'homme rouge a été rapportée chez 11 des 12 volontaires sains ayant reçu de la vancomycine alors qu'aucun cas n'a été observé sous teicoplanine⁵. Cette incidence plus élevée avec la vancomycine peut s'expliquer par le fait que la durée de perfusion a été de 30 minutes seulement, et la dose ajustée au poids du patient donne, le plus souvent, une dose unitaire de vancomycine supérieure à 500 mg, ce qui n'est pas le cas de la teicoplanine. Les symptômes apparaissent autour de la quinzième minute de perfusion, ils s'intensifient jusqu'à environ la trentième minute puis disparaissent au bout d'une heure. Un des patients sous teicoplanine a tout de même présenté un prurit et un érythème sur une période de 10 minutes, 5 heures après la perfusion. Ce cas n'a pas été considéré comme un syndrome de l'homme rouge, car les symptômes présentés ne sont pas totalement comparables.

Réactions allergiques

Les réactions allergiques aux glycopeptides peuvent être immédiates ou retardées. Le diagnostic différentiel entre les réactions allergiques immédiates et les réactions anaphylactoïdes est difficile à établir. Les réactions allergiques sont caractérisées par un rash, une fièvre, un prurit, une hypotension. Les réactions allergiques retardées surviennent plusieurs jours après l'administration du glycopeptide. Les données concernant leur mécanisme de survenue, leur incidence et la durée des symptômes n'ont pas été trouvées.

En ce qui concerne les réactions croisées entre les glycopeptides, la littérature montre que les réactions dites allergiques croisées sont possibles. Selon une étude ayant inclus 90 patients qui avaient un antécédent de réaction allergique à la vancomycine et auxquels fut administrée la teicoplanine pour le traitement d'une infection à SARM ou à un germe Cocci Gram positif résistant à la vancomycine, environ 40 % d'entre eux ont développé une réaction allergique similaire à la précédente⁶. Cependant, d'autres observations plus nombreuses mettent en évidence que des patients ayant eu une réaction de nature allergique à la vancomycine tolèrent sans aucun problème un traitement à la teicoplanine (sans que la nature allergique ou anaphylactoïde de la réaction à la vancomycine ne soit toujours correctement déterminée)². Un seul cas de réaction allergique « vraie » à la vancomycine met en évidence des immunoglobulines de type IgE dirigées à la fois contre la vancomycine et la teicoplanine⁷.

Seuls quelques cas de syndrome de l'homme rouge croisé aux glycopeptides sont documentés. L'agent initial responsable de l'allergie croisée est toujours la vancomycine (et non la teicoplanine)⁵. Un antécédent de réaction cutanée de type syndrome de l'homme rouge sous vancomycine n'est pas une contre-indication à l'administration de teicoplanine, sous étroite surveillance². Cette dernière semble même constituer une alternative thérapeutique intéressante chez les patients présentant une infection grave à SARM et un antécédent de syndrome de l'homme rouge sévère à la vancomycine⁸. Aucun cas de réaction type syndrome de l'homme rouge secondaire, dans un premier temps, à la teicoplanine puis à la vancomycine n'a été jusqu'alors mis en évidence. De plus, un cas d'érythrodermie à la teicoplanine a été rapporté, et la poursuite du traitement par la vancomycine a été très bien tolérée¹.

Enfin, l'administration de la teicoplanine par voie sous-cutanée peut susciter des interrogations. En effet, ce mode d'administration n'a pas donné lieu à une autorisation de mise sur le marché. Cependant, des travaux pharmacocinétiques et cliniques ont été menés⁹. Ils montrent que l'absorption de la teicoplanine par voie sous-cutanée est lente. La concentration au pic survenant six heures après l'injection sous-cutanée est inférieure à la concentration observée à la suite de l'administration par voie intra-veineuse d'une perfusion de 30 minutes. La concentration minimale est équivalente à celle obtenue par voie intraveineuse et elle est supérieure à 10 mg/l. De plus, la tolérance est identique pour les deux voies. Au final, l'administration par voie sous-cutanée de la teicoplanine présente une bioéquivalence moyenne de 82 % par rapport à la voie intraveineuse. Elle peut donc être considérée comme une alternative intéressante pour traiter les patients présentant une infection sévère à germes sensibles lorsque la voie intraveineuse est impossible et la voie intramusculaire contre-indiquée, par exemple chez les patients sous traitement anticoagulant. Cependant, on

peut se demander si l'absorption de la teicoplanine par voie sous-cutanée ne favorise pas une réaction allergique cutanée plus intense.

Retour au cas

En complément d'une recherche des données de la littérature, une déclaration au Centre régional de pharmacovigilance a été réalisée à propos des deux épisodes allergiques présentés par le patient. Les scores d'imputabilité de la teicoplanine et de la vancomycine ont été définis comme faibles. Ils sont chronologiquement plausibles mais sémiologiquement douteux. L'acide fusidique, également utilisé dans notre cas, a le même score d'imputabilité que les deux glycopeptides. Le Centre régional de pharmacovigilance conseille de réaliser un bilan immunoallergique précis afin de déterminer l'étiologie de ces réactions allergiques.

Dans le cas de notre patient, des choix thérapeutiques importants ont été nécessaires. Dans un premier temps se pose le problème du traitement d'une ostéite à SARM chez un patient ayant présenté un syndrome de l'homme rouge à la teicoplanine deux mois auparavant. Toute nouvelle injection de teicoplanine est contre-indiquée. Étant donné que le patient a très bien toléré les trois semaines de traitement antérieur avec la vancomycine et que les données de la littérature révèlent des réactions allergiques croisées très rares dans ce sens-là, il est décidé de traiter l'ostéite du patient par la vancomycine associée à l'acide fusidique.

Dans un second temps, lorsque survient un érythème diffus sans prurit, associé à un œdème des membres inférieurs, une fièvre et des lésions purpuriques pendant la seconde perfusion de vancomycine, il est décidé d'arrêter celle-ci. En fait, l'acide fusidique comme la vancomycine sont deux antibiotiques connus pour leurs effets indésirables cutanés. Chacun d'eux est susceptible d'être à l'origine de cette deuxième réaction allergique même si, lors du traitement de la septicémie à SARM quelques mois auparavant, le patient a toléré correctement l'association des deux antibiotiques. Cependant, l'antécédent du syndrome de l'homme rouge probable à la teicoplanine chez notre patient nous a conduits à favoriser l'hypothèse d'une réaction allergique croisée aux glycopeptides plutôt qu'une réaction allergique à une autre famille d'antibiotique. L'évolution favorable des symptômes allergiques, au bout de quelques jours, sous rifampicine et acide fusidique confirme cette hypothèse. Cette réaction allergique croisée probable ne peut cependant être confirmée que par un bilan immunoallergique complet. Celui-ci n'a pu être réalisé chez notre patient, qui l'a refusé.

Conclusion

L'apparition de réactions allergiques type syndrome de l'homme rouge à la suite de l'administration de teicoplanine puis de vancomycine contre-indique toute nouvelle prescription de ces antibiotiques, réduisant les solutions de rechange thérapeutiques. Ainsi, chez ce patient diabé-

tique atteint de neuropathie sensitivomotrice des membres inférieurs, il est primordial d'assurer une bonne prise en charge de toute plaie, porte d'entrée d'infections sévères à SARM. Elle comprend une surveillance régulière, des soins locaux mais aussi le choix de chaussures appropriées.

De plus, il paraît important de garder à l'esprit, lors de la prise en charge de patients atteints d'infections chroniques sévères, que ce type de réactions allergiques croisées peut survenir, d'autant plus que l'utilisation de fortes posologies pendant une longue durée est un facteur favorisant. La collaboration du pharmacien hospitalier et du clinicien permettra d'effectuer les choix thérapeutiques dans les meilleures conditions.

Pour toute correspondance :
Corinne Derharoutunian
Pharmacienne
Centre hospitalier Lucien Husel
BP 127
38209 VIENNE Cedex ; FRANCE.
Téléphone : 04-74-31-32-86
Télécopieur : 04-74-31-34-85
Courriel : c.derharoutunian@ch-vienne.rss.fr

Abstract

Objective : To present a case report about a patient under teicoplanin and vancomycin treatment, who developed red man syndrome.

Case presentation : A diabetic man, suffering from an infected wound on his third left toe, is under teicoplanin and fusidic acid treatment for a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) septicemia. After the third subcutaneous injection of teicoplanin, he developed red man syndrome. Two months later, the patient is treated this time with fusidic acid and vancomycin. During the second vancomycin infusion, he developed yet another allergic reaction.

Discussion : Allergic reactions to glycopeptides, such as the red man syndrome, are well-known. After a vancomycin-induced red man syndrome, teicoplanin administration is not contraindicated. This turns out to be an interesting alternative for patients having suffered from such a reaction to vancomycin. However, a few cases of allergic cross-reactivity are found in the literature. They occur after successive administration of vancomycin and teicoplanin; however, the opposite has not been reported so far.

Conclusion : One must always keep in mind the possibility of cross-reactivity when using glycopeptides in patients suffering from severe and chronic MRSA infection.

Keywords : allergy, glycopeptide, MRSA, diabetic foot.

Références

1. Paul C, Janier M, Carlet J, Tamion F, Carlotti A, Fichelle JM, et coll. Erythrodermie induite à la teicoplanine. *Ann Dermatol Venereol* 1992;119:667-9.
2. Polk RE. Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(Suppl. B):17-29.
3. Rybak MJ, Bailey EM, Warbasse LH. Absence of "Red Man Syndrome" in patients being treated with vancomycin or high-dose teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1204-7.
4. Wood MJ. The comparative efficacy and safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Antimicrob Chemother* 1996;37:209-22.
5. Sahai J, Healy DP, Shelto MJ, Miller JS, Ruberg SJ, Polk R. Comparison of vancomycin- and teicoplanin-induced histamine release and « red man syndrome ». *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:765-69.
6. Lewis EW, Gibson CB, Heilman CJ, Rios I, Seppala AV, Zuberbuhler GA, et coll. Teicoplanin administration in patients with vancomycin hypersensitivity. Marion Merell Dow Inc. Kansas City, Missouri.
7. Knudsen JD, Pedersen M. IgE-mediated reaction to vancomycin and teicoplanin after treatment with vancomycin. *Scand J Infect Dis* 1992;24:395-6.
8. Brogden RN, Peters DH. Teicoplanin : a reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:823-54.
9. Rayeh F, Robert S, Barbot A, Bouquet S, Mimoz O. Étude de la biodisponibilité de la teicoplanine administrée par voie sous-cutanée chez des patients de réanimation présentant une infection nosocomiale à bactérie sensible. 21^e R.I.C.A.I. Paris - 6 décembre 2001.

ERRATUM

Une erreur s'est glissée dans le *Pharmactuel* vol. 37 no 5. Dans la chronique « Au centre de l'information » à la page 270, le texte aurait dû indiquer « ...les concentrations lactées après des doses de 10 mg tid sont de l'ordre de 1,2 mcg/L à 2,6 mcg/L, ce qui représente une dose d'environ 0,4 mcg/kg/jour pour un enfant strictement allaité^{3,5}. »

Nous nous excusons pour cette erreur.