

## Vascularite associée à la combinaison pipéracilline/tazobactam

Ioana Buda, Sandy Pellerin

### Résumé

**Objectif :** Présenter un cas de vascularite possiblement liée à l'administration de pipéracilline/tazobactam.

**Résumé du cas :** Une dame de 75 ans admise à l'hôpital pour perte de poids récente, frissons et hyperthermie. L'investigation met en évidence une masse hépatique avec envahissement du réseau porte. Trois jours après le début d'un traitement avec pipéracilline/tazobactam, la patiente présente un purpura aux membres inférieurs. L'équipe médicale soupçonne une vascularite secondaire aux antibiotiques, et la combinaison pipéracilline/tazobactam est remplacée par l'association métronidazole et lévofloxacine. Le purpura est pratiquement résolu environ quatre jours plus tard suivant l'arrêt de la pipéracilline/tazobactam.

**Discussion :** Les  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques les plus impliqués dans la survenue des vascularites d'hypersensibilité. L'incidence est de 1 cas sur 1 000 à 10 000 expositions. Le traitement repose sur l'arrêt de l'agent causal et l'administration d'antihistaminiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, selon les symptômes présents.

**Conclusion :** La vascularite présente chez la patiente est possiblement due à l'administration de pipéracilline/tazobactam. La patiente a bien répondu à l'arrêt de cet antibiotique, sans avoir besoin d'un traitement symptomatique. La prudence est de mise lors de la réintroduction d'un médicament de la même classe afin d'éviter les complications systémiques possibles.

**Mots clés :** pipéracilline/tazobactam, vascularite, hypersensibilité.

### Présentation du cas

Il s'agit d'une femme de 75 ans, mesurant 1,54 m et pesant 43,1 kg au moment de l'admission. Elle ne souffre d'aucune allergie médicamenteuse connue. Les antécédents médicaux et la médication à l'admission sont présentés aux tableaux I et II.

#### Tableau I: Antécédents médicaux de la patiente

- Polyarthrite rhumatoïde
- Hypothyroïdie
- Ostéoporose
- Fibrose pulmonaire
- Cholécystectomie
- Hémorragie digestive basse secondaire à des diverticules
- Dyspepsie secondaire aux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le jour 1, elle se présente à l'urgence pour douleur épigastrique, perte de poids récente de 5 kg en 30 jours, frissons, hyperthermie à 38,3° C et fatigue. La tomodensitométrie abdo-pelvienne met en évidence une masse hépatique dans le lobe droit avec un envahissement complet du réseau porte.

Son bilan hématologique est perturbé : globules blancs  $13,6 \times 10^9/l$  (normale 4,20-11,0  $\times 10^9/l$ ), hémoglobine 70 g/l (normale 120-150 g/l), plaquettes  $528 \times 10^9/l$  (normale 150-400  $\times 10^9/l$ ), globules rouges  $2,57 \times 10^{12}/l$  (normale 3,80-5,20  $\times 10^{12}/l$ ), polynucléaires neutrophiles  $10,60 \times 10^9/l$  (normale 1,70-7,60  $\times 10^9/l$ ). Elle reçoit deux culots globulaires le jour 1 de l'hospitalisation.

Une antibiothérapie est débutée avec de la ciprofloxacine 500 mg par voie orale deux fois par jour, et du métronidazole 500 mg par voie orale trois fois par jour est débuté au jour 2. Elle demeure afébrile jusqu'au jour 14 où elle présente un pic fébrile à 38,6° C. Une biopsie de la masse hépatique est effectuée et la ponction révèle un liquide purulent. L'équipe médicale conclut qu'il s'agit d'un abcès probablement dû à une surinfection de la masse hépatique. La codéine à raison de 15 mg par voie orale toutes les quatre heures au besoin est prescrite pour soulager la douleur de la patiente. Le soir du jour 15, un traitement avec l'antibiotique pipéracilline/tazobactam 4 g par voie intraveineuse toutes les huit heures est débuté.

Quarante-huit heures après le début de l'administration de pipéracilline/tazobactam, une réaction cutanée sous la forme d'un purpura apparaît à la jambe gauche et à la cheville droite. L'équipe médicale soupçonne une vascularite secondaire au traitement antibiotique. Il n'y a pas d'autre manifestation cutanée ou systémique possiblement rencontrée dans une vascularite d'hypersensibilité (fièvre, urticaire, arthralgie, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes).

En revanche, il y a une bonne réponse à la pipéracilline/tazobactam, la patiente demeurant afébrile. Les globules blancs et les polynucléaires neutrophiles sont nor-

*Ioana Buda, pharmacienne, est étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique au Centre universitaire de santé McGill. Au moment de la rédaction de cet article, elle était étudiante en pharmacie à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Elle a effectué son stage clinique à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.*

*Sandy Pellerin, B. Pharm., M. Sc. Pharm., est pharmacienne à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus de Québec.*

**Tableau II : Profil médicamenteux de la patiente**

Médicament	Posologie	Jours d'hospitalisation									
		1	2	14	15	16	17	18	19	20	21
Méthotrexate 2,5 mg	15 mg PO le vendredi		*								
Acide folique	1 mg PO 5j/semaine		*								
Riséronate	35 mg PO le lundi										
Calcium/Vitamine. 500 mg/ 400 UI	1 comp P D 2 fois par jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Lévothyroxine	0,088 mg PO 1 fois par jour	X	*								
Lévothyroxine	0,075 mg PO 1 fois par jour		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Oméprazole	20 mg PO 1 fois par jour	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Héparine	5000 UI SC toutes les 12 heures		X	X	B	X	X	X	X	X	X
Pipéracilline/ tazobactam	4 g IV toutes les 8 heures			X	X	X	*				
Acétaminophène	650 mg PO toutes les 6 heures si besoin				650 mg				650 mg		
Codéine	15 mg PO toutes les 4 heures si besoin			X	X	X	X	X	X	X	X
Métronidazole	500 mg PO 3 fois par jour	X	X					X	X	X	X
Ciprofloxacine	500 mg PO 2 fois par jour	X	X								
Lévofloxacine	500 mg PO 1 fois par jour							X	X	X	X

\* arrêt médicament; B = biopsie hépatique

malisés à  $9,6 \times 10^9/l$  (normale  $4,20-11,0 \times 10^9/l$ ) et  $6,38 \times 10^9/l$  (normale  $1,70-7,60 \times 10^9/l$ ) respectivement. L'hémoglobine est stable à  $88 g/l$  (normale  $120-150 g/l$ ) et les plaquettes restent élevées à  $427 \times 10^9/l$  (normale  $150-400 \times 10^9/l$ ). Pour prévenir la progression éventuelle du purpura au jour 18, soit environ 72 heures après le début de l'antibiothérapie, la combinaison pipéracilline/tazobactam est remplacée par l'association de la lévofloxacine 500 mg par voie orale une fois par jour et du métronidazole 500 mg par voie orale toutes les huit heures. Le jour 21, soit 72 heures après l'arrêt de la pipéracilline/tazobactam, le purpura est pratiquement résolu et l'antibiothérapie en cours est bien tolérée.

## Analyse

L'association pipéracilline/tazobactam, disponible au Canada depuis avril 1994, possède un large spectre d'activité bactéricide contre les micro-organismes à Gram-positif, et aérobies et anaérobies à Gram-négatif. L'usage clinique inclut des infections bactériennes locales comme des infections systémiques dues à des souches bactériennes productrices de  $\beta$ -lactamases résistantes à la pipéracilline et sensibles à l'association pipéracilline/tazobactam : infections intra-abdominales, infections de la peau et des tissus mous, infections gynécologiques, infections des voies respiratoires inférieures<sup>2</sup>.

Les réactions cutanées induites par les médicaments sont fréquentes. Le rash est la plus commune d'entre elles

et survient chez 2 à 3 % des patients hospitalisés. La majorité des réactions cutanéomuqueuses induites par des médicaments a été associée aux  $\beta$ -lactamines. Celles-ci incluent : urticaire, angioedème, rash maculo-papulaire, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, vascularites allergiques, maladie sérique, eczéma et prurit<sup>3,4</sup>.

Lors des études cliniques de pré-commercialisation, l'administration de pipéracilline/tazobactam a été interrompue chez 3,2 % des patients à cause d'effets indésirables, principalement des réactions cutanées (1,3 %), dont des éruptions cutanées et du prurit; des réactions affectant l'appareil digestif (0,9 %), dont de la diarrhée, de la nausée et des vomissements; et des réactions allergiques (0,5 %)<sup>2</sup>.

La vascularite est l'inflammation de la paroi d'un vaisseau sanguin. Les vascularites induites par les médicaments touchent généralement les petits vaisseaux, principalement de la peau, mais une atteinte systémique est possible (rénale, hépatique, gastro-intestinale ou neurologique)<sup>4,5</sup>. Les symptômes systémiques sont présents dans 10 à 20 % des cas et, occasionnellement, des complications mettant la vie en jeu peuvent apparaître<sup>6</sup>. La principale manifestation cutanée est le purpura palpable, mais d'autres lésions cutanées peuvent se présenter dans le cadre d'une vascularite : urticaire, nodules, vésicules hémorragiques, plaques érythémateuses<sup>5,7</sup>. Le purpura non infectieux, comme celui induit par des médicaments, est souvent localisé aux extrémités inférieures<sup>3,8</sup>.

Habituellement, la biopsie cutanée de la lésion révèle l'inflammation des parois des petits vaisseaux, histologiquement appelée vascularite leucocytoclastique. Ainsi, on observe un dépôt de fibrine dans une veinule post-capillaire avec un infiltrat angiocentrique mixte neutrophilique et lymphocytaire. Cet aspect est néanmoins non spécifique, car il peut être observé dans un grand nombre d'autres maladies (lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde, connectivite mixte, maladie de Behçet)<sup>4</sup>.

Les vascularites induites par les médicaments sont un sous-type de vascularite d'hypersensibilité, comme les vascularites leucocytoclastiques ou la vascularite de la maladie sérique<sup>5</sup>. Les médicaments sont à l'origine d'environ 10 % des vascularites cutanées. Le délai d'apparition varie de sept à dix jours après le début d'un traitement<sup>8</sup>. Les molécules qu'on tient le plus souvent pour responsables sont, en ordre d'importance, les pénicillines en général, les aminopénicillines en particulier, les sulfamidés, l'allopurinol, les thiazides, les pyrazolones, les rétinoïdes, les quinolones, l'hydantoïne, le propylthiouracile et les anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>8,9</sup>.

Les pénicillines peuvent aussi causer des vascularites à la suite de la conjugaison avec les protéines sériques et de la médiation de complexes immuns, mécanisme similaire à une réaction d'hypersensibilité de type III dont la maladie sérique fait partie<sup>8</sup>. Cette réaction allergique, connue avec les pénicillines, est tardive, c'est-à-dire qu'elle apparaît 72 heures après l'administration du médicament<sup>10</sup>.

Les  $\beta$ -lactamines sont les antibiotiques les plus souvent impliqués dans la survenue de vascularites par complexes immuns<sup>6</sup>. Les complexes immuns circulants se déposent dans la paroi des vaisseaux sanguins, entraînant l'activation du complément et le recrutement des granulocytes<sup>5</sup>. Le purpura palpable qui résulte de ce processus est dû à la lésion de la paroi vasculaire par l'infiltrat inflammatoire et, donc, au saignement<sup>6</sup>.

D'autres facteurs de risque de vascularites sont : les infections récentes, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, les maladies inflammatoires de l'intestin, le cancer et l'hépatite C<sup>6,8,11</sup>. Cette patiente souffre de la polyarthrite rhumatoïde traitée par le méthotrexate. La vascularite rhumatoïde touche environ 2 à 5 % des patients atteints de la polyarthrite, et la manifestation cutanée est la plus fréquente (90 % des patients). D'autres manifestations extra-articulaires peuvent accompagner une vascularite rhumatoïde : ulcères cutanés, neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente et d'autres signes systémiques touchant les yeux, le cœur, les poumons et les reins. La vascularite rhumatoïde peut apparaître dans un contexte de polyarthrite de longue durée avec un facteur rhumatoïde sérique élevé<sup>12</sup>. Dans le cas présenté ici, il n'y avait pas de dosage du facteur rhumatoïde sérique; il est donc difficile d'exclure une vascularite rhumatoïde. Toutefois, la patiente ne présentait pas le tableau clinique

impliquant les manifestations extra-articulaires ci-dessus mentionnées. De plus, la chronologie d'apparition de l'effet indésirable privilégiait l'étiologie médicamenteuse. La sérologie pour l'hépatite C était négative chez cette patiente.

En plus des manifestations cliniques, la confirmation histologique des vascularites cutanées est importante pour établir le diagnostic. La présence de complexes immuns, déposés dans les parois des vaisseaux, est observée par immunofluorescence<sup>6</sup>. Ce test est déterminant pour établir le type de vascularite de petits vaisseaux, soit le type d'anticorps impliqué (immunoglobulines A, cryoglobulines, immunoglobulines G (IgG) ou complément C3)<sup>5,6,8</sup>. Dans les vascularites cutanées de la maladie sérique, les anticorps retrouvés par immunofluorescence seraient les IgG et le complément C3<sup>5</sup>. Ce test n'a pas été effectué chez cette patiente.

## Discussion

L'incidence des réactions cutanées de type vascularite avec les  $\beta$ -lactamines est de un cas sur 1 000 à 10 000 expositions. Malheureusement, la littérature ne décrit pas en détail les antibiotiques impliqués<sup>3</sup>. Le spectre morphologique de vascularites étant très varié, et en absence d'une histologie, certains auteurs acceptent le biais de mauvaise classification d'une vascularite en exanthème maculo-papulaire avec pétéchies, urticaire, érythème multiforme ou noueux<sup>9</sup>.

Deux rapports de cas décrivent une réaction d'hypersensibilité retardée impliquant la pipéracilline<sup>13</sup>. Dans le premier cas, un rash érythémateux généralisé est apparu six jours après le début du traitement à 4 g par voie intramusculaire une fois par jour. Les lésions sont disparues sept jours après l'arrêt de la pipéracilline. Le deuxième cas implique un homme de 42 ans qui a reçu, en post-opératoire, 4 g de pipéracilline par voie intra-musculaire une fois par jour et qui a développé un rash maculo-papulaire après quatre jours de traitement. Les réactions cutanées apparues après 48 heures suivant le début de la pipéracilline ainsi que les tests cutanés effectués sont en faveur d'une réaction d'hypersensibilité retardée à la pipéracilline<sup>13</sup>. Les tests cutanés effectués étant aussi positifs pour l'ampicilline et l'amoxicilline, les auteurs concluent qu'une réaction croisée entre la pipéracilline et les deux aminopénicillines est possible. La chaîne latérale des trois pénicillines pourrait constituer la structure antigénique. Néanmoins, ces patients ont toléré l'administration subséquente d'une aminocéphalosporine, la cefuroxime axétil, qui partage le radical aminobenzyle avec les deux aminopénicillines. Les auteurs ont conclu que le noyau thiazolidine, qui entre dans la structure des pénicillines, peut aussi être impliqué dans les réactions d'hypersensibilité<sup>13</sup>.

Au Canada, il y a seulement deux cas de réactions cutanées déclarées impliquant l'association pipéracilline/tazo-

bactam. Le premier est un rash maculo-papulaire associé à un rash érythémateux et le second est un érythème papulaire associé à une éruption bulleuse. Les deux cas sont survenus après respectivement un et huit jours de traitement par pipéracilline/tazobactam. Il n'y a pas de détail sur les tests histologiques effectués pour confirmer le diagnostic<sup>14</sup>.

Dans le cas présenté ici, l'algorithme de Naranjo donne une association possible entre la combinaison pipéracilline/tazobactam et la vascularite. Le délai d'apparition de plus de 48 heures après le début de la pipéracilline/tazobactam est en faveur d'une réaction d'hypersensibilité retardée dont le stéréotype est la maladie sérique médiée par les IgG. En revanche, cela ne correspond pas au délai d'apparition de sept à 10 jours rapporté dans la littérature pour les vascularites induites par les médicaments. Une des explications serait la diminution de la période de latence, de deux à sept jours, avec une deuxième exposition à l'antigène, ici le médicament. Cependant, la patiente a reçu seulement de la ciprofloxacine comme antibiotique, du jour 2 au jour 4, et non une pénicilline. Comme mentionné antérieurement, les quinolones peuvent donner une vascularite d'hypersensibilité<sup>4,8</sup>. Le délai de plus de 13 jours entre l'administration de la ciprofloxacine et l'apparition de la réaction cutanée ne met pas en cause cet antibiotique, surtout qu'il a été administré au début de l'hospitalisation pour trois jours et cessé par la suite. De plus, la patiente a reçu une autre fluoroquinolone, la lévofloxacine, après l'arrêt de la pipéracilline/tazobactam, sans aggravation ou réapparition du purpura.

Dans le cas présent, il est difficile de déterminer la cause exacte de la vascularite, surtout en l'absence d'une histologie. Est-ce que la vascularite a été causée par le médicament ou par les autres conditions associées telles que la surinfection de la masse hépatique et la polyarthrite rhumatoïde?

Néanmoins, l'apparition de la réaction après l'introduction de la pipéracilline/tazobactam, sa localisation aux extrémités inférieures, l'apparition retardée compatible avec une vascularite d'hypersensibilité, l'atteinte localisée seulement dans la zone cutanée et la résolution des signes à l'arrêt de la pipéracilline/tazobactam seraient en faveur d'une vascularite médicamenteuse.

Il y a peu de risques que les autres médicaments que la patiente prenait de façon régulière soient en cause, puisque la réaction s'est estompée, malgré la poursuite des autres médicaments à l'hôpital. Par ailleurs, il n'y a pas de cas rapportés dans la littérature de vascularites associées aux médicaments que la patiente prenait régulièrement.

Avec l'acétaminophène, administré par voie orale à la patiente le jour 15, il y a seulement deux cas de vascularites rapportés dans la littérature<sup>15</sup>. Dans ces deux cas, la réaction est survenue à la suite de la prise fréquente et à

long terme d'acétaminophène. Les réactions cutanées étaient de type vascularite leucocytoclastique ou nécrotique, dues à l'hypersensibilité à l'acétaminophène. Dans chaque cas, la réadministration de l'acétaminophène a reproduit la vascularite. Notre patiente a reçu seulement une dose de 500 mg d'acétaminophène deux jours avant l'apparition du purpura et une autre dose d'acétaminophène 500 mg après l'arrêt de la pipéracilline/tazobactam, sans réapparition ou aggravation du purpura. Il est donc peu probable que l'acétaminophène soit impliqué dans la réaction survenue chez cette patiente.

## Traitement

En l'absence de symptôme et de signe systémique, le traitement est habituellement symptomatique. Les médicaments soupçonnés d'être en cause doivent être arrêtés, ce qui a été fait pour notre patiente. Si le patient est incommodé par les symptômes cutanés, des antihistaminiques ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent être administrés, surtout en présence d'arthralgies et de myalgies. Les formes plus graves d'éruption cutanée peuvent justifier l'administration des corticostéroïdes par voie orale<sup>8</sup>.

## Conclusion

Les vascularites sont des réactions cutanées rares mais présentes avec les  $\beta$ -lactamines. À l'heure actuelle, il n'y a pas de cas rapportés de vascularite avec les uréidopénicillines, mais la ressemblance chimique peut être à l'origine des réactions croisées entre les aminopénicillines, les uréidopénicillines ou les céphalosporines<sup>13</sup>.

Le cas présenté ici favorise l'hypothèse de la vascularite à pipéracilline/tazobactam, qui impliquerait un mécanisme allergique connu avec les autres pénicillines, surtout avec les aminopénicillines. Devant une telle réaction, le traitement devrait être interrompu et des tests d'allergie cutanés devraient être effectués pour confirmer l'allergie aux différentes sous-classes des  $\beta$ -lactamines. La reprise du traitement devrait avoir lieu en milieu hospitalier, sous surveillance, pour éviter ou pour traiter les complications systémiques possibles.

Pour toute correspondance :

Ioana Buda

Résidente en pharmacie

Département de pharmacie

Hôpital Royal Victoria

687, avenue des Pins Ouest

Montréal (Québec) H3A 1A1

Téléphone : (514) 934-1934, poste 31601

Télécopieur : (514) 843-1474

Courriel : ioana.buda.1@ulaval.ca

## Abstract

**Objective:** To discuss a case of vasculitis, possibly related to the administration of piperacillin/tazobactam.

**Case Summary:** A 75-year-old lady was admitted to the hospital for recent weight loss, chills and hyperthermia. On examination, a hepatic mass with infiltration into the portal system was found. After three days of treatment with piperacillin/tazobactam, the patient developed purpura on the lower extremities. The medical team suspected vasculitis secondary to antibiotic use. Piperacillin/tazobactam was replaced by a combination of metronidazole and levofloxacin. The purpura were nearly resolved approximately four days after discontinuing piperacillin/tazobactam.

**Discussion:** The  $\beta$ -lactam antibiotics are the antibiotics most often involved in the appearance of hypersensitivity vasculitis. Its incidence is that of 1 case out of 1000 to 10 000 exposures. Treatment is to discontinue the causative agent and to administer antihistamines and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs, according to symptoms.

**Conclusion:** The vasculitis observed in this patient was possibly due to the administration of piperacillin/tazobactam. The patient responded well to the discontinuation of the antibiotic, not needing any symptomatic treatment. Caution is warranted upon the reintroduction of a medication from the same class in order to avoid possible systemic complications.

**Key words:** piperacillin/tazobactam, vasculitis, hypersensitivity.

## Références

1. Santé Canada. Liste des avis de conformité. Médicaments vendus sous ordonnance pour usage humain. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/txt/prodpharma/pre94ft\\_f.txt](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/txt/prodpharma/pre94ft_f.txt) (site visité le 10 novembre 2005).
2. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2004:2210-11.
3. Neftel KA, Zoppi M, Cerny A, Fux C. Reactions typically shared by more than one class of  $\beta$ -lactam antibiotics. Dans : Dukes MNG, Aronson JK, rédacteurs. Meyler's side effects of drugs. 14e éd. Amsterdam : Elsevier; 2000. p. 795-800.
4. Hunder GG. « Hypersensitivity vasculitis in adults ». [En ligne]. Dans UpToDate® 2005. <http://www.uptodate.com> (site visité le 17 novembre 2005).
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-85.
6. Kathiresan S, Kelsey PB, Steere AC, Foster CS, Curvelo MS, Stone JR. Case 14-2005: A 38-Year-Old man with fever and blurred vision. N Engl J Med 2005;352:2003-12.
7. Ekenstam E, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis: clinical and laboratory features of 82 patients seen in private practice. Arch Dermatol 1984;120:484-9.
8. Jennette JC, Falk RJ. Small-Vessel Vasculitis. N Engl J Med 1997;337:1512-23.
9. Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigne R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. Allergy 1997;52:388-93.
10. Dubé N. « Mon patient est-il vraiment allergique à la pénicilline? » [En ligne]. <http://www.allerg.qc.ca/penimdque.htm> (site visité le 12 novembre 2005).
11. Callen JP. Cutaneous Vasculitis. What Have We Learned in the Past 20 Years? Arch Dermatol 1998;134:355-7.
12. Whelan P, Schur PH. « Diagnosis and treatment of rheumatoid vasculitis ». [En ligne]. Dans UpToDate® 2005. <http://www.uptodate.com> (site visité le 28 novembre 2005).
13. Romano A, Di Fonso M, Artesani MC, Viola M, Andriolo M, Pettinato R. Delayed hypersensitivity to piperacillin. Allergy 2002;57:459-65.
14. Santé Canada. Base de données sur les effets indésirables signalés au Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM). [http://cpe002078d58dac-cm00140492cd5e.cpe.net.cable.rogers.com/CADRMP/index\\_f.jsp](http://cpe002078d58dac-cm00140492cd5e.cpe.net.cable.rogers.com/CADRMP/index_f.jsp) (site visité le 11 novembre 2005).
15. Masuzawa A, Moriguchi M, Tsuda T, Sugawara H, Otsuka M, Yamada S et coll. Churg-Strauss syndrome associated with hypersensitivity to acetaminophen. Intern Med 2005;44:496-8.