

Fait clinique

Accoutumance à l'ambisome

Desensitization to liposomal amphotericin (Ambisome®)

A. Pradalier ^{a,*}, D. Vincent ^a, A. Cauvain ^a, M. Callanquin ^b, J.L. Vilde ^c

^a Service de médecine interne, centre d'allergie de l'Ouest Parisien, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

^b Service de pharmacie, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92700 Colombes, France

^c Service des maladies infectieuses, hôpital Bichat–Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Reçu le 21 février 2005 ; accepté le 18 mars 2005

Disponible sur internet le 23 mai 2005

Résumé

Les auteurs présentent l'observation d'un patient ayant une mycose profonde à *Fusarium solani* réfractaire aux divers azolés et à l'amphotéricine conventionnelle, traité alors par l'amphotéricine liposomale (Ambisome®). À la 10^e minute d'une première perfusion de celle-ci, un choc avec œdème de Quincke est apparu. Les auteurs insistent sur la nécessité d'un excellent interrogatoire, d'une description parfaite des symptômes et de leur condition de survenue, ainsi que sur la pratique d'un dosage de la tryptase et la réalisation d'un prick-test, pour faire le partage entre choc anaphylactique et choc anaphylactoïde. Chez ce patient, le prick-test était négatif, de même que chez dix témoins non allergiques. Un protocole d'accoutumance à l'Ambisome® a été mis en route à dose très progressive et a été parfaitement toléré.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The authors describe a case of severe *Fusarium solani* mycose non responsive to either azol derivatives or to the classical form of amphotericin B. The patient was treated with Ambisome (liposomal amphotericin). The first infusion induced a shock and an angioneurotic oedema within 10 minutes. The authors stress the need to: 1) thoroughly interrogate the patient in order to obtain a perfect description of the symptoms and the circumstances of their happening; 2) measure the tryptase level, perform a prick test with Ambisome, in order to differentiate an anaphylactic from an anaphylactoid shock. In this particular case, and for ten other patients non allergic to Ambisome, the test proved negative. A desensitization procedure with a slow and progressive increase of the doses was performed. It was well tolerated.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Ambisome® ; Amphotéricine B ; Amphotéricine liposomale ; Choc ; Œdème de Quincke

Keywords : Ambisome® ; Angioneurotic oedema ; Liposomal amphotericin ; Shock

Les infections mycosiques profondes ou systémiques sont rares sous nos climats en dehors de quelques cas à *Candida albicans* ou à *Aspergillus*. En revanche, ces infections dans les régions tropicales ou humides du globe sont plus fréquentes et, outre les deux champignons sus-cités, d'autres mycoses peuvent être rencontrées : blastomycose, coccidioïdomycose, cryptococcose, histoplasmosse, phycomycose, sporotrichose et fusariose. Leur traitement est souvent diffi-

cile car ces affections sont souvent d'évolution très lente et résistent à de nombreux traitements. Tel est le cas dans l'observation que nous rapportons.

1. Observation

Monsieur W., 26 ans, de Nouvelle-Calédonie, est adressé au centre d'allergie de l'Ouest Parisien (CAOP) une semaine après un choc après perfusion d'Ambisome® (amphotéricine B liposomale). Ce patient a été hospitalisé pour la première

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : andre.pradalier@lmr.ap-hop-paris.fr (A. Pradalier).

fois il y a plus de trois ans à Nouméa pour une masse thoracique apicale gauche lysant deux côtes. Tout avait commencé après une plaie de l'épaule gauche, au cours du transport d'un tronc d'arbre, qui s'était infectée puis était devenue torpide. Le scanner et la biopsie chirurgicale mettaient alors en évidence un mycétome sous-cutané et pulmonaire correspondant à une fusariose (*Fusarium solani*). Le malade était traité par amphotéricine B par voie veineuse (Fungizone*) puis itraconazole (Sporanox*) per os. Cinq mois plus tard apparaissait une paraparésie des membres inférieurs conduisant à une laminectomie décompressive (T1 T5) et à la mise en évidence d'un envahissement épidural par le mycétome. Un traitement par le kétoconazole (Nizoral* 3 comprimés à 200 mg/24 heures), mis alors en œuvre, n'empêcha pas l'aggravation neurologique d'où une nouvelle intervention cervicale basse et un drainage épidural. L'itraconazole fut repris. Celui-ci ne permit pas de réduire l'infection fongique et une nouvelle intervention chirurgicale de décompression fut pratiquée devant la paraparésie. Elle confirma l'infection à *Fusarium solani*. L'absence d'amélioration conduisit quelques mois plus tard à une nouvelle intervention neurochirurgicale. Devant la résistance de cette souche aux nombreux azolés, le voriconazole fut utilisé en autorisation temporaire d'utilisation, mais il dû être interrompu à la 3^e semaine devant l'apparition d'une hépatite, avec importante cytolysse.

Ce patient présentait donc un mycétome extensif à *Fusarium* résistant aux azolés, même de seconde génération, et présentant 50 % seulement de sensibilité à l'amphotéricine B chez un patient non-immunodéprimé et à sérologie VIH négative. Ce produit étant cependant le plus actif fut alors repris sous une autre présentation Abelcet* (amphotéricine B complexée avec deux phospholipides) associé à une corticothérapie per os.

Abelcet* 340 mg/24 heures entraîna malheureusement une insuffisance rénale, une hypokaliémie et une leucopénie au bout d'une semaine. Le bilan rénal réalisé était en faveur d'une néphrite interstitielle aiguë.

Dans ces conditions, un traitement par Ambisome* fut alors proposé malgré les effets indésirables sus-indiqués : indication impérative (vu l'absence d'efficacité des autres médicaments) et ceci pour une longue durée, sinon de façon, indéfinie. Or la première perfusion d'Ambisome* réalisée sans prémédication entraîna dès les dix premières minutes un choc et un œdème de Quincke traités par corticothérapie et adrénaline. Devant la nécessité de poursuivre ce traitement, le patient fut alors hospitalisé au CAOP pour mise en route d'un protocole d'accoutumance.

Le prick-test à l'amphotéricine B (Fungizone* poudre pour solution injectable par voie intraveineuse) est négatif. Il n'est pas réalisé de dosage des IgE sériques spécifiques (non commercialisé pour l'amphotéricine) ni de la tryptase (choc datant d'une semaine).

Un prick-test avec ce même produit est négatif chez dix sujets témoins.

Le protocole d'accoutumance a été débuté à très faible dose et augmenté progressivement en intraveineuse toutes les

30 minutes jusqu'à 180 mg passés à la seringue électrique. Le traitement a été ensuite poursuivi plus d'un mois sans aucune réaction particulière. La technique utilisée a été la suivante : dose d'Ambisome* par voie intraveineuse à la seringue électrique dans des seringues de 50 ml passée en 30 minutes. Augmentation des doses toutes les 30 minutes : 0,001 mg puis 0,003 mg, puis 0,007 mg, puis 0,015 mg, puis 0,030 mg, puis 0,060 mg, puis 0,11 mg, puis 0,23 mg, puis 0,46 mg, puis 0,94, puis 1,9 mg, 3,75 mg, 7,5 mg, 15 mg puis 30 mg, et 80 mg à passer à la seringue en une heure.

Le second jour, 150 mg d'Ambisome* dans 50 ml à passer en une heure, puis, le surlendemain 180 mg dans 50 cc à passer en une heure, puis tous les jours idem. Aucune réaction n'a été observée durant les huit jours d'accoutumance dans le service. Le malade est ensuite reparti en Nouvelle-Calédonie et, depuis, nous n'avons pas eu de nouvelles de son état clinique.

2. Discussion

L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique de la famille des polyènes, extrait de *Streptomyces nodosus*, commercialisé sous plusieurs présentations :

- Fungizone*, présentation conventionnelle en gélules, suspension buvable ou injectable par voie veineuse. Par voie orale, les effets indésirables sont rares, en revanche, par voie intraveineuse, les effets indésirables sont possibles notamment fièvre, troubles digestifs, céphalées, myalgies et arthralgies, hypotension, altération de la fonction rénale, rash cutané, bronchospasme, réaction anaphylactique.
- Abelcet* (amphotéricine B complexée avec deux phospholipides). Les taux tissulaires sont plus élevés avec cette présentation galénique qu'avec l'amphotéricine B conventionnelle. Sa distribution tissulaire, son métabolisme expliquent, au moins en partie, la diminution de la toxicité notamment rénale. Abelcet* est classiquement indiqué chez les sujets ayant présenté une insuffisance rénale sous amphotéricine B.
- Ambisome* (amphotéricine B liposomale). L'amphotéricine B est insérée entre les bicouches de liposomes obtenues en mélangeant des proportions spécifiques de substances amphiphiles telles que phospholipides et cholestérol. Ce produit est constitué de liposomes unilamellaires de moins de 100 nm. Les concentrations sériques sont plus élevées qu'avec l'amphotéricine B conventionnelle avec pour conséquence une concentration plus importante au niveau de la membrane cellulaire du champignon.

La posologie habituellement recommandée pour l'Ambisome* est de 3 mg/kg par jour pour le traitement d'une mycose systémique ou profonde avec une concentration recommandée de 0,2 et 2 mg/ml en perfusion de 30 à 60 minutes.

Des effets indésirables de type allergique ou pseudoallergique sont possibles avec ces diverses présentations de l'amphotéricine B :

- pour l'amphotéricine B (Fungizone* IV), compte-tenu des risques allergiques, une dose test initiale de 1 mg (dans

20 ml de solution glucosée à 5 %) peut être administrée par voie intraveineuse pendant 20 à 30 minutes. Température, pouls, respiration, tension artérielle seront surveillés pendant deux à trois heures.

En l'absence de réaction, l'amphotéricine B sera alors utilisée à la posologie de 0,3 mg/kg en deux à six heures. Une augmentation des doses est possible jusqu'à une dose finale de 0,5 à 1 mg/kg.

À l'inverse, en cas de réaction sévère, à la dose test, une posologie plus faible sera utilisée 0,1 à 0,2 mg/kg. Des réactions de frissons, fièvre, hypotension sont assez fréquentes quand l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse. Leurs mécanismes sont mal expliqués mais elles peuvent être réduites par l'administration d'antihistaminiques ou de corticoïdes. Parallèlement, une surveillance régulière est recommandée : de la fonction rénale et de l'équilibre hydroélectrolytique, en particulier potassium et magnésium ainsi que la fonction hépatique et la numération formule sanguine ;

- pour Abelcet*, une dose test est recommandée (1 mg en i.v. lente) en 15 minutes. Là encore, la diminution de la dose perfusée, la diminution de la vitesse de perfusion, l'utilisation d'antihistaminique ou de corticoïdes réduisent l'apparition des effets indésirables ;
- pour l'Ambisome*, fièvre et frissons sont assez fréquemment présents lors de la première dose si l'on n'a pas utilisé de prémédication. Il en est de même pour d'autres symptômes : dyspnée, bronchospasme, bouffée vasomotrice, hypotension artérielle. Ces effets indésirables disparaissent rapidement à l'arrêt de la perfusion et généralement ne réapparaissent pas lors des administrations ultérieures si la dose utilisée est plus faible ou si la vitesse de perfusion est ralentie (par exemple passage en deux heures au lieu d'une heure) suggérant donc son caractère non-immunologique. De rares cas d'œdème de Quincke ou d'urticaire ou de réaction anaphylactique ou immunologique ou non ont été rapportés. Il n'est pas toujours facile de savoir si l'on a affaire à une réaction immunologique ou non ou anaphylactique car, le plus souvent, le traitement est définitivement arrêté. De plus, trop souvent, la description de la réaction indésirable est insuffisamment complète pour préciser son type. Nombre de réactions classées anaphylactiques sont probablement des réactions plutôt liées à la perfusion rapide ou à des doses trop fortes, et non des réactions anaphylactiques dans la mesure où elles ne s'accompagnent ni de bronchospasme, ni d'œdème, ni d'urticaire, ni d'hypotension sévère.

L'incidence de ces réactions de type anaphylactique ou non à l'Ambisome* dans les études après mise sur le marché est de l'ordre de 0,02 %.

La fréquence des effets indésirables paraît moindre avec la formulation liposomale : l'étude de Prentice et al. [1] a comparé amphotéricine B conventionnelle et liposomale. Elle montre une diminution significative avec l'Ambisome* des réactions liées aux perfusions. Pour l'amphotéricine conventionnelle, les effets indésirables les plus fréquents lors de la

première perfusion sont fièvre, frissons, hypokaliémie, toxicité rénale. Vingt-sept réactions allergiques (de type cependant non précisé) sont observées sur 1146 perfusions dont 12 sévères. Dans le groupe Ambisome*, 11 réactions ont été observées sur 1669 perfusions à la dose de 1 mg/kg par jour. Avec la dose de 3 mg/kg par jour, 14 réactions sur 1762 perfusions ont été enregistrées, dont deux sévères. Les symptômes les plus fréquemment rapportés au cours de ces réactions dites allergiques ont été rash, flush, bronchospasme, œdème facial. Comparant les deux formulations lipidiques de l'amphotéricine B (Abelcet* et Ambisome*). Wingard et al. [2] ont démontré que l'amphotéricine liposomale était associée à une diminution significative du nombre des cas de fièvre, vomissements, douleurs, hypertension, tachycardie, vasodilatation et hypotension. D'après la littérature, il semble que les réactions, lors de la perfusion d'amphotéricine, soient liées à la libération de TNF α , d'IL1 et d'IL6, à partir des macrophages et des monocytes. La structure liposomale de l'amphotéricine atténue cette libération [3].

Walsh et al. [4], sur 3622 perfusions d'Ambisome* et 3403 d'amphotéricine B conventionnelle, observent que les effets liés à la perfusion sont nettement moindres qu'avec la forme conventionnelle, qu'il s'agisse de la première ou d'une perfusion ultérieure. Ainsi, l'hypotension au cours de la perfusion n'est observée que chez 8,1 % des patients traités par la forme conventionnelle contre 3,5 % de ceux traités par la forme liposomale ; pour la dyspnée, 7,3 % avec la forme conventionnelle contre 4,7 % avec la forme liposomale. En revanche, dans cette étude, le flush est plus fréquent avec la forme liposomale (5,2 %) qu'avec la forme conventionnelle (0,6 %).

Dans une autre étude, Walsh et al. [5] ont comparé la tolérance du voriconazole et de l'Ambisome*. Aucune réaction anaphylactoïde n'est observée avec le premier alors qu'avec l'Ambisome*, sept cas sur 422 (1,7 % sont observées). Par ailleurs, dans ce texte, il est noté trois cas (0,7 % d'urticaire avec l'Ambisome*) et 46 cas (10,9 %) de flush ; 37 cas (8,8 %) de dyspnée.

Dans l'étude de Walsh [6] utilisant l'Ambisome* chez des patients présentant une neutropénie, sur 331 patients traités par 1 à 7,5 mg/kg, un cas d'hypotension est signalée lors de la dose de 2,5 mg/kg, deux cas de dyspnée (0,6 %) lors de la perfusion avec 5 et 7 mg/kg ainsi que deux urticaires (0,6 %) et deux flushs généralisés (0,6 %). Ces symptômes ont regressé à l'arrêt de la perfusion. Ces patients furent prémédiqués par la diphenhydramine et les perfusions suivantes ne s'accompagnèrent pas de réaction.

En 1999, dans un rapport interne [7], le laboratoire Nexstar signale 101 notifications d'effets indésirables. La majorité d'entre eux est qualifiée de réactions de type anaphylactique dont 18 chocs (malheureusement insuffisamment décrits), 16 dyspnées et 14 œdèmes allergiques (face, bouche, larynx ou généralisé) apparus lors de la première perfusion ou après plusieurs jours de traitement et régressant à l'arrêt de l'Ambisome*. Dans la majorité des cas, surtout si les réactions étaient sévères, l'Ambisome* n'a pas été reprise.

Dans plusieurs cas, la reprise des perfusions, à vitesse ou dose moindre, n'entraîna aucune réaction, ce qui laisse un doute sur le mécanisme de la réaction.

Dans le rapport interne de l'année 2001 [8], 38 notifications d'effets indésirables (dont 18 cas jugés sévères) ont été faites au laboratoire. Quatre de ces derniers étaient qualifiés de réaction anaphylactoïde.

3. Conclusion

Il n'est pas possible de certifier, dans notre observation, qu'il s'agisse d'une anaphylaxie IgE-dépendante puisque le prick-test était négatif et le dosage des IgE spécifiques impossible. Cependant, celle-ci paraît très probable du fait d'une vraisemblable sensibilisation à l'Ambisome* par les traitements antérieurs à l'amphotéricine conventionnelle, et de la présence d'un œdème lors du choc.

Cette observation confirme la nécessité :

- de décrire le plus précisément possible les symptômes ;
- de rapporter exactement les produits utilisés et leurs présentations ;
- de pratiquer prick-test, intradermo, au médicament (dans la mesure du possible) ;
- d'essayer d'obtenir un dosage des IgE spécifiques ;
- de tester quelques sujets non allergiques à l'amphotéricine par prick ou intradermo pour connaître la possibilité ou non de réaction d'histaminolibération à ce produit.

Enfin, le protocole d'accoutumance de réintroduction du produit à dose faible et progressive a été parfaitement toléré.

Remerciements

Aux docteurs F. Monchecourt et L. Zagury pour les rapports internes du laboratoire Gilead.

Références

- [1] Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomised comparison of liposomal vs conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711–8.
- [2] Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, the L Amph/ABLC Collaborative Study Group. A randomised, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B vs amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155–63.
- [3] Arning M, Kliche KO, Heer-Sonderhoff AH, Wehmeier A. Infusion-related toxicity of three different amphotericin B formulations and its relation to cytokine plasma levels. *Mycoses* 1995;38:459–65.
- [4] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764–71.
- [5] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225–34.
- [6] Walsh TJ, Yeldandi V, McEvoy M, Gonzalez C, Chanock S, Freifeld A, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (Ambisome*) in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2391–8.
- [7] Ambisome*, Clinical/safety update report for the Netherlands (internal report). November 1999 26th.
- [8] Cheng N. Ambisome*, periodic safety update report period December 2000–December 2001. Gilead Sciences International Ltd (rapport interne; 2001).