

## **Interaction entre Tazocilline<sup>®</sup> et le Test Platelia<sup>®</sup> des laboratoires Bio-Rad**

Ce document est destiné à communiquer des informations concernant une interaction entre un test biologique et pipéracilline / tazobactam.

Des résultats positifs ont été rapportés avec le test immuno-enzymatique “Platelia<sup>®</sup> *Aspergillus enzyme immunoassay* (EIA)” des Laboratoires Bio-Rad chez des patients traités par pipéracilline / tazobactam en injection, et qui se sont avérés par la suite indemnes d’aspergillose. Des réactions croisées avec des polysaccharides et des polyfuranoses d’origine non aspergillaire ont été rapportées avec le test «Platelia<sup>®</sup> *Aspergillus* EIA” des Laboratoires Bio-Rad. Dans ces conditions, des résultats positifs observés chez des patients traités par pipéracilline / tazobactam doivent être interprétés avec précaution et confirmés par d’autres tests diagnostiques.

Le marqueur diagnostique utilisé comme indicateur d’une infection aspergillaire est un galactomannane, à savoir un polymère linéaire de mannose comportant des chaînes latérales de galactose. Les galactomannanes sont des composants des parois cellulaires des champignons et des moisissures ; leur présence est habituelle dans l’air et les aliments, en particulier dans les céréales et le lait. Cinq formules pour nourrisson à base de lait de vache se sont avérées positives pour le galactomannane (Gagneux et al 2002.). Les galactomannanes résistent à la chaleur et ne sont pas éliminés par la stérilisation des aliments ni par l’éradication des protéines. En résumé, le galactomannane est un hydrate de carbone non infectieux, non pyrogène.

Le test ELISA Platelia<sup>®</sup> des Laboratoires Bio-Rad détecte la présence de galactomannane, un composant de la paroi cellulaire de l’*Aspergillus fumigatus*, libéré au cours de la croissance du fungus. Les anticorps monoclonaux utilisés dans ce test réagissent avec des chaînes latérales de la molécule de galactomannane qui contiennent du galactofuranose. Toutefois, un épitope similaire semble exister chez d’autres espèces de fongii (Stynen et al, 1992). Une réaction croisée a été rapportée avec l’anticorps et le *Penicillium* et le *Paecilomyces* (Swanink et al 1997). L’anticorps du test ELISA Platelia<sup>®</sup> est le même que celui du test Pastorex d’agglutination au latex, utilisé avant la mise au point du test ELISA. La différence entre le test ELISA et le test d’agglutination au latex se situe au niveau de la sensibilité ; le test ELISA est 10 fois plus sensible que le test au latex, avec une limite de détection d’environ 1 ng / mL comparée à 15 ng / mL pour le test Pastorex (Verweij et al., 1995, Ansorg et al., 1997).

La possibilité de réaction croisée entre l’anticorps monoclonal et des antibiotiques est connue depuis un certain temps. Ansorg et al. ont publié en 1997 un rapport montrant des réactions positives avec l’anticorps utilisé dans le test Pastorex d’agglutination au latex sur 2 lots sur 8 de pipéracilline et un lot sur trois d’amoxicilline / acide clavulanique. Ces antibiotiques sont d’origine semi-synthétique et issus de culture de moisissures du genre *Penicillium*. Les auteurs en ont conclu que le galactomannane ou des fractions similaires porteuses de l’épitope réagissant avec l’anticorps monoclonal persistent apparemment au

cours du processus de fabrication. Toutefois, ils ont calculé que l'administration de 10 g par jour d'antibiotique conduirait à l'injection de 6 à 12 µg par jour de galactomannane et, en tenant compte de la dilution dans le volume sanguin, il était peu probable que cette quantité soit détectable par le test Pastorex. Il est possible qu'avec l'introduction et l'utilisation d'un test ELISA (plus sensible), la présence de galactomannane dans des antibiotiques soit devenue détectable chez des patients.

Wyeth a testé TAZOCILLINE® avec le test Platelia® et a confirmé des résultats positifs au niveau du produit fini. L'examen des composants pipéracilline et tazobactam a révélé que la pipéracilline était à l'origine des résultats positifs, tous les lots de tazobactam testés s'étant révélés négatifs. Des analyses supplémentaires sur les produits intermédiaires de la fabrication de la pipéracilline ont montré la présence de galactomannane dans les précurseurs de la pipéracilline, issus de la fermentation du *Penicillium*.

Wyeth recherche actuellement la source du galactomannane, afin d'évaluer la possibilité ou la faisabilité de l'éliminer de TAZOCILLINE®.

Les flacons de pipéracilline / tazobactam ont été rigoureusement testés par Wyeth en terme de contamination microbiologique et ont été confirmés stériles et dépourvus d'*Aspergillus*.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la TAZOCILLINE® demeurent inchangées.

Références :

Ansorg, R., van den Boom, R. and Rath, P-M. 1997. Detection of Aspergillus galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* 40., 353-357.

Gagneux, J-P., Lavarde, D., Bretagne, S., Guiguen, C and Gandemer, V. 2002. Transient aspergillus antigenaemia: think of milk. *Lancet*. 359(9313)., 1251.

Stynen, D., Sarfati, J., Goris, A., Prevost, M., Lesourd, M., Kamphuis, H., Darras., V. and Latge, J. 1992. Rat monoclonal antibodies against Aspergillus galactomannan. *Infect. Immun.*, 60(6)., 2237-2245.

Swanink, C., Meis, J., Rijs, A., Donnelly, J. and Verweij, P. 1997. Specificity of a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting Aspergillus Galactomannan. *J. Clin Microbiol.*, 35 (1)., 257-260.

Verweij, P., Stynene, D., Rijs, A. Pauw, B., Hoog-Kamp-Korstanje, J. and Meis., J. 1995 Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay compared with Pastorex Latex Agglutination Test for Diagnosing Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *J. Clin. Microbiol.* 33(7)., 1912-1914.