

PANCRÉATITE AIGUË LIÉE À LA TIGÉCYCLINE CHEZ DES PATIENTS BRÛLÉS EN RÉANIMATION

ACUTE PANCREATITIS RELATED TO TIGECYCLINE IN ICU BURN PATIENTS

Fredj H.,^{1,2} Ben Ali H.,^{1,2} Mokline A.,^{1,2}✉ Ben Saad M.,¹ Jami I.,¹ Gasri B.,¹ Messadi A.A.^{1,2}

¹ Service de Réanimation des Brûlés, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Tunis, Tunisie

² Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ. La pancréatite aiguë (PA) liée à la tigécycline (TGC) est une complication rare. Nous rapportons 5 cas de PA survenue après l'administration de TGC chez des patients septiques hospitalisés dans un service de réanimation de brûlés en Tunisie sur une période de 9 ans. Parmi 303 patients traités par TGC, 5 ont développé une PA soit une incidence de 1,65%. L'âge moyen était de 28 ± 6 ans. Un seul patient avait des antécédents d'alcoolisme chronique. La dose prescrite était de 200 mg en dose de charge suivie de 100 mg deux fois par jour. La PA a été suspectée devant des douleurs abdominales associées à des nausées et vomissements ($n=2$), un syndrome occlusif ($n=1$) ou fortuitement devant l'augmentation des enzymes pancréatiques chez 2 patients sous ventilation mécanique. Le délai d'apparition des symptômes après l'introduction de la TGC était de 5,4 [2-7] jours. La lipasémie moyenne au moment du diagnostic était de $447 \text{ UI} \pm 135 \text{ UI}$ (4,5 à 10 fois la normale). À l'imagerie, il s'agissait d'une pancréatite stade C de Balthazar dans tous les cas. Toutes les autres étiologies de PA ont été éliminées. Le délai moyen de résolution des symptômes après arrêt de TGC était de 4 ± 2 jours [5; 7] et celui de la normalisation des enzymes pancréatiques était de 9 jour [2; 20]. En conclusion, une surveillance clinico-biologique s'avère nécessaire chez les patients traités par tigécycline afin d'éviter les formes graves surtout chez les sujets à risque.

Mots-clés: tigécycline, pancréatite aiguë iatrogène, brûlures

SUMMARY. Drug-induced acute pancreatitis (AP) associated with tigecycline (TGC) is considered a rare complication (incidence between 1‰ and 1%). In this paper, we report five cases of AP occurring after the administration of TGC in septic patients hospitalized in intensive burn care in Tunisia over 9 years. The diagnosis of AP was based on clinical and/or biological signs. Among 303 cases treated with TGC, AP occurred with an incidence of 1.65%. The mean age was 28 ± 6 years. Only one patient had a history of chronic alcoholism. The prescribed dose was 200 mg as a loading dose, followed by 100 mg twice a day. The time to onset of symptoms after initiation of TGC was 5.4 days [2-7]. PA was suspected due to abdominal pain associated with nausea and vomiting ($n=2$), occlusive syndrome ($n=1$) and fortuitously increased pancreatic enzymes in 2 patients under mechanical ventilation. The mean lipase level at diagnosis was $447 \text{ IU} \pm 135 \text{ IU}$ (4.5 to 10 times the normal). All the aetiologies of AP were ruled out, including gallstones, hypercalcemia, hypertriglyceridemia, trauma and infections. The mean time to symptom resolution after stopping TGC was 4 ± 2 days [5-7] and to the normalization of pancreatic enzymes it was 9 days [2-20 days]. In conclusion, clinical and biological monitoring was necessary in patients treated with TGC in order to avoid severe forms, especially in at-risk patients.

Keywords: tigecycline, drug-induced pancreatitis, burns

✉ Auteure correspondante: Amel Mokline, Centre de Traumatologie et des Grands Brûlés, Tunis. Email: dr.amelmokline@gmail.com
Manuscrit: soumis le 16/12/2021, accepté le 04/01/2022

Introduction

Les tétracyclines ou « cyclines » (première génération: tétracycline, oxytétracycline) ont un spectre comprenant de nombreuses espèces de bactéries à Gram positif, à Gram négatif, et des agents intracellulaires. Les tétracyclines dites de deuxième génération (doxycycline, minocycline) ont de meilleures caractéristiques pharmacocinétiques. L'émergence et la diffusion de nombreuses espèces bactériennes de résistances à type d'efflux, d'inactivation enzymatique, et de protection ribosomale, ont restreint les indications des tétracyclines.¹ Une nouvelle famille, les glycylicyclines a été développée afin de contourner ces mécanismes de résistance. La tigécycline (Tygacil®) est une nouvelle glycylicycline, antibiotique bactériostatique à large spectre comprenant l'ensemble des cocci à Gram positif (CG+), en particulier les staphylocoques et entérocoques, ainsi qu'une grande partie des bacilles à Gram négatif (BGN) et des anaérobies. Elle présente un intérêt certain dans les infections à BGN multirésistants.^{2,3} Il a été rapporté dans la littérature que l'administration de tétracycline a été associée à la survenue de pancréatites aiguës (PA) et il est possible que TGC partage les mêmes effets indésirables, par un mécanisme d'action similaire, à savoir un dysfonctionnement hépatique attribué à la capacité du médicament à induire une dégénérescence graisseuse de cet organe.^{4,5} À l'heure actuelle, peu de données sont disponibles pour suggérer que la pancréatite induite par les cyclines puisse se produire en l'absence d'une insuffisance hépatique.⁶ La PA induite par TGC est une complication rare, peu rapportée dans la littérature, avec une incidence inférieure à 1% dans les différentes études. Le premier cas de PA induite par TGC a été publié en 2008 par Gilson.⁷ Depuis, 19 articles ont été publiés avec seulement 22 cas rapportés. Nous rapportons 5 cas de PA survenues après l'administration de TGC chez des patients hospitalisés en réanimation pour prise en charge de brûlures étendues.

Méthodologie

Étude rétrospective menée sur une période de 9 ans (2012-2020) dans le service de réanimation des grands brûlés du centre de traumatologie et des

grands brûlés de Tunisie. Nous avons revu les dossiers des patients ayant développé une PA au cours d'un traitement par TGC.

Le diagnostic de PA a été retenu sur l'association de deux des trois critères suivants: douleurs abdominales à type d'épigastalgies, élévation de la lipasémie au-dessus de trois fois la normale, imagerie par échographie, scanner ou IRM.⁸ L'imputabilité de TGC dans la PA a été retenue en se basant sur les critères suivants: la PA est survenue au cours d'un traitement par TGC, chez des patients qui ne prenaient aucun autre médicament réputé déclencheur de PA, chez qui aucune intervention thérapeutique associée à l'induction potentielle de PA (tel que sphinctérotomie endoscopique) n'a été notée, résolution des symptômes après l'arrêt de TGC.^{8,9} Ainsi, les autres causes de PA à savoir la lithiase biliaire, l'alcoolisme, l'hypercalcémie, l'hypertriglycéridémie, le traumatisme et l'infection ont été exclues.

Nous avons recueilli les données démographiques, cliniques, paracliniques et évolutives à partir des dossiers médicaux.

Résultats

Durant la période d'étude, 3 163 patients ont été admis dont 303 ont été traités par TGC. Parmi eux, cinq ont présenté une PA, soit une incidence de 1,65%. L'âge moyen de nos patients était de 28+/-6 ans (21-35). Il s'agissait de 4 hommes et 1 femme. Aucun patient n'avait d'antécédent pathologique, en particulier d'alcoolisme chronique. La surface cutanée brûlée (SCB) moyenne était de 36+/-13%. L'intubation orotrachéale a été indiquée chez 4 patients. L'indication de l'administration de TGC était un état de choc septique à germes multi résistants : bactériémie à porte d'entrée cutanée à *Acinetobacter baumannii* (AB) dans 1 cas, à staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM) dans 1 cas, pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) dans 3 cas : AB dans 2 cas, *Klebsiella pneumoniae* (KP) sécrétrice de BLSE dans 1 cas. TGC était associée à la fosfomycine chez 3 patients, à l'imipénème chez un patient et à la rifampicine chez un autre patient. La dose prescrite était de 200 mg en dose de charge suivie de 100mg deux fois par jour. Aucun patient n'avait de sympto-

matologie digestive au moment de l'initiation de l'antibiothérapie. La PA a été suspectée devant des douleurs abdominales associées à des nausées et vomissements dans 2 cas, devant un syndrome occlusif dans un cas et fortuitement, devant l'augmentation des enzymes pancréatiques chez 2 patients sous ventilation mécanique. Le délai d'apparition des symptômes après introduction de TGC était de 5,4 jours (2-7). Trois patients ont développé cette complication au cours du traitement et deux patients l'ont développée 48 heures après son arrêt. La lipasémie moyenne au moment du diagnostic était de 447+/-135 UI (4,5 à 10 fois la normale). Un scanner abdominal a été réalisé dans 4 cas montrant une pancréatite stade C de Balthazar.

Le délai moyen de résolution des symptômes après arrêt de TGC était de 4+/-2 jours (5 à 7) et celui de la normalisation des enzymes pancréatiques de 9 jours (2-20, *Tableau I*). Toutes les autres étiologies de PA (notamment lithiase biliaire, hypercalcémie, hypertriglycéridémie, traumatisme abdominal et infection ont été éliminées. La prise en charge a été basée sur l'arrêt de TGC, une réanimation hydro-électrolytique et un traitement symptomatique associant des antalgiques et des antiémétiques.

Discussion

TGC, qui appartient à une nouvelle classe d'antibiotiques appelée glycylicyclines, a été homologuée par la FDA en juin 2005 pour un usage intraveineux (IV) chez l'adulte. Cette molécule est indiquée dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous et dans les infections intra-abdominales compliquées ainsi que dans le traitement des pneumopathies communautaires et nosocomiales à germes multirésistants.^{10,11} Elle est considérée comme une alternative

aux carbapénèmes ou aux glycolipopeptides.^{2,3} TGC a une activité similaire à la tétracycline, inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la sous-unité ribosomale 30S.³ L'administration de tétracycline a été associée à la survenue d'une PA. TGC partage les mêmes effets secondaires par un mécanisme d'action similaire.^{4,5} Trois mécanismes différents pourraient être impliqués dans le développement de la PA, à savoir la formation de métabolites toxiques, l'hypertriglycéridémie et des concentrations biliaires élevées de TGC.^{4,7,12,13} Bien que TGC ait un spectre étendu incluant de nombreuses souches multirésistantes, elle pose un problème d'efficacité sur les souches sensibles mais avec une CMI élevée. Ceci peut être surmonté si la posologie est augmentée (200 mg en dose de charge puis 100 mg/12 heures), au prix d'une augmentation importante de la mauvaise tolérance digestive.^{14,15} En effet, après l'administration de minocycline, à une dose de charge de 200 mg suivie d'une dose unique de 100 mg, les concentrations biliaires étaient 10 fois plus élevées que les concentrations sériques concomitantes. TGC, le premier membre disponible du groupe des glycylicyclines, est un dérivé de la minocycline et peut donc avoir des effets secondaires similaires. Les concentrations de TGC dans la bile se sont également avérées supérieures à la concentration sérique concomitante après une dose unique de 100 mg.⁵

Les PA induites par TGC sont considérées comme des complications rares. En effet, le deuxième rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) réalisé à l'échelle mondiale actualisé en 2007 a présenté un bilan cumulatif de 24 cas de PA liées à ce médicament.¹⁶ De ce fait, en 2008 soit 2 années après sa commercialisation, le fabricant de TGC a ajouté la PA comme l'un des effets indésirables.¹⁷ L'incidence de cette complication rapportée dans la littérature

Tableau I - Caractéristiques cliniques et évolutives des patients de notre série

Cas	Age (ans)	Sexe	Symptômes	Délai apparition symptômes (jours)	Durée TGC (jours)	Indication TGC	Lipase (UI/L)	Délai résolution Symptômes (jours)	TDM
Cas 1	33	M	Syndrome occlusif	2	5	Bactériémie AB	587	1	PA stade C
Cas 2	M	M	Fortuite biologie	7	5	PAVM KP	270	5	PA stade C
Cas 3	35	M	Douleur abdominale	5	5	Bactériémie SARM	416	5	Non fait
Cas 4	21	M	Douleurs abdominales Nausées vomissements	7	5	PAVM AB	384	7	PA stade C
Cas 5	22	F	Fortuite biologie	6	6	PAVM AB	580	3	PA stade C

est entre 0,1% et 1%.¹⁸⁻²⁰ Dans notre série, l'incidence était plus élevée (1,65%).

Devant une PA en milieu de réanimation, il faut tout d'abord éliminer les causes les plus fréquentes telles que la lithiase biliaires, l'alcoolisme, l'hypercalcémie, l'hypertriglycéridémie, les traumatismes et les infections, avant de retenir l'origine médicamenteuse.²¹ En effet, le diagnostic de PA induite par un médicament est difficile à établir. Il est généralement basé sur les critères suivants: la PA survient au cours d'un traitement, toutes les autres causes courantes sont exclues, les symptômes de PA disparaissent après l'arrêt du médicament, les symptômes réapparaissent après un nouveau traitement par le médicament suspect, critères que nous avons utilisés pour poser le diagnostic chez nos patients, sans toutefois tenter de réintroduction.⁸

En revoyant les cas décrits dans la littérature (*Tableau II*), nous constatons que l'âge est plus avancé que dans nos cas. Dans la littérature, la PA a été suspectée devant un tableau digestif fait de douleurs abdominales, nausées et vomissements dans tous les cas.^{5,7,18,21} Dans notre série, la symptomatologie digestive était révélatrice de PA chez deux patients. Pour les 3 autres patients, le diagnostic de PA a été suspecté 1 fois devant un tableau occlusif et découverte fortuitement devant un bilan pancréatique perturbé chez 2 patients, intubés et sédatisés au moment du diagnostic. Le délai moyen d'apparition des symptômes

après introduction de TGC était plus court dans notre série (5,4+/-2 jours) que dans la littérature (9,8 jours+/-5,61).⁷ Ceci pourrait être dû aux doses plus élevées prescrites dans notre service.^{5,7,18,21-23} En effet, la dose utilisée dans les différentes séries était de 100 mg suivie de 50 mg/12h quand nous utilisons le double de cette dose. La dose standard de TGC peut aboutir à des concentrations subinhibitrices responsables non seulement d'échecs thérapeutiques mais aussi de développement de résistances. Une dose plus élevée de TGC (100 mg deux fois par jour après une dose de charge de 200 mg) a d'ailleurs été suggérée pour le traitement des infections systémiques graves.²⁴⁻²⁶ Dans la littérature, la lipasémie moyenne au moment du diagnostic variait de 3 à 40 fois la normale. Dans notre série, elle était plus basse (4,5 à 10 fois la normale). Ceci pourrait être expliqué par le jeune âge de nos patients et l'absence des antécédents pathologiques comparativement aux patients de certaines études dont l'âge moyen était de 50 ans.^{5,7,18,21-23} Dans notre série, le scanner abdominal a montré une infiltration de la graisse péri-pancréatique dans tous les cas (stade C de Balthazar). De la même manière, un infiltrat œdémateux a été la principale caractéristique d'imagerie chez les patients atteints de PA liée à TGC dans la littérature.²⁸ Le délai moyen de résolution des symptômes après arrêt de l'antibiotique dans notre série était de 4,2 +/- 2 jours, ce qui est comparable aux autres séries (3,7+/-2,58

Tableau II - Caractéristiques des cas de la littérature

Étude	Age (ans)	Sexe	Symptômes	Délai apparition symptômes (jours)	Durée TGC (jours)	Indication TGC	Lipase (U/L)	Délai résolution symptômes (jours)
Glisson ⁷	35	M	Douleurs abdominales Nausées vomissements	13	15	Ostéite	1000	2
Lipshitz ²¹	M	M	Douleur épigastrique Nausées vomissements	14	14	Infection sur prothèse	1406	3
Marshall ²⁷	55	F	Douleurs abdominales Nausées vomissements	3	10	Infection tissu mou	160	2
Hung ¹⁹	69	F	Douleurs abdominales Nausées vomissements	3	8	Infection tissu mou	749	5
Mascarello ²²		M	Douleurs abdominales	12	12	Ostéomyélite	382	10
Prot-Labarthe ²⁹	9	M	Douleurs abdominales Nausées vomissements	14	56	Bactériémie	603	3
Marot ²³	64	M	Douleur épigastrique Nausées vomissements	6	6	Infection tissu mou	936	4
	58	M	Douleurs abdominales Nausées vomissements	7	8	Infection tissu mou Ostéomyélite	1660	5
Davido ¹⁸		M	Douleurs abdominales vomissements	6	6	Pyélonéphrite	2460	2
		F	Douleurs abdominales Nausées	20	20	Ostéomyélite	1340	1

jours).^{5,7,18,21-23,27} Cependant, le temps de normalisation des enzymes pancréatiques variait selon les individus et n'était pas corrélé au niveau initial d'élévation de l'enzyme. La PA due à la TGC était bénigne chez tous les patients. Aucune complication n'a été notée, aussi bien dans notre série que dans la littérature.¹⁹

Conclusion

La pancréatite aiguë secondaire à TGC reste une complication rare avec une incidence de 1,65% chez les brûlés. Le délai moyen de sa survenue était

de $5,4 \pm 2$ jours. Dans notre série, l'incidence de cet effet indésirable reste plus élevée comparativement à celle rapportée dans la littérature. De ce fait, une surveillance clinico-biologique systématique devrait être réalisée chez tout patient recevant une antibiothérapie par TGC, particulièrement chez les malades ayant des facteurs de risque de PA, à savoir les sujets alcooliques chroniques, les obèses et les sujets ayant des antécédents de dyslipidémie et de lithiase vésiculaire connue, ainsi que chez les patients sédatisés, ne pouvant exprimer une douleur abdominale. Dans notre série, cette complication est restée bénigne grâce à un arrêt précoce de TGC.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 N'Guyen Y, Baumard S: Tétracyclines. Glycylcyclines. EMC, AKOS (traité de médecine), 7: 1-6, 2012.
- 2 Zhanel G, Karlowsky J, Rubinstein E et coll: Tigecycline: a novel glycylcycline antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Therapy*, 4: 9-25, 2006.
- 3 Zhanel G, Homenuik K, Nichol K et coll: The glycylcyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs*, 64: 63-88, 2004.
- 4 Elmore M, Rogge J: Tetracycline-induced pancreatitis. *Gastroenterology*, 81: 1134-6, 1981.
- 5 Hung W, Lanfranco O: Contemporary review of drug-induced pancreatitis: a different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 5: 405, 2014.
- 6 Cruciat G, Stamatian F, Puscas M et coll: Acute pancreatitis in a pregnant woman with acute fatty liver dystrophy. A case report. *J Gastrointest Liver Dis*, 16: 193-6, 2007.
- 7 Gilson M, Moachon L, Jeanne L et coll: Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis*, 40: 681-3, 2008.
- 8 McArthur K: Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 10: 23-38, 1996.
- 9 Badalov N, Baradaran R, Iswara K et coll: Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5: 648-61, 2007.
- 10 Mullangi P, Pankey G: Tigecycline in critical care. *Crit Care Clin*, 24: 365-75, 2008.
- 11 Fritsche T, Sader H, Stilwell M et coll: Antimicrobial activity of tigecycline tested against organisms causing community-acquired respiratory tract infection and nosocomial pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 52: 187-93, 2005.
- 12 Steinberg V: Acute drug and toxin induced pancreatitis. *Hosp Pract (Off Ed)*, 20: 95-102, 1985.
- 13 McDonald H, Kelly R, Allen E et coll: Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharmacol Ther*, 14: 852-61, 1973.
- 14 Ramirez J, Dartois N, Gandjini H et coll: Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, 57: 1756-62, 2013.
- 15 B. Cunha: Tigecycline dosing is critical in preventing tigecycline resistance because relative resistance is, in part, concentration dependent. *Clinical Microbiol Infect*, 21: e39-40, 2015.
- 16 Bonilla A, Muniz K (eds.): « Antibiotic resistance: causes and risk factors, mechanisms and alternatives». Nova Science, New York, 2009.
- 17 Dictionnaire Vidal [Internet]. Disponible sur: https://hopital.vidal.fr/medicament/tygacil_50_mg_pdre_p_sol_p_perf-74165-effets_indesirables.html
- 18 Davido B, Shourick J, Makhloufi S et coll: True incidence of tigecycline-induced pancreatitis: how many cases are we missing? *J Antimicrob Chemother*, 71: 2994-5, 2016.
- 19 Hung W, Kogelman L, Volpe G et coll: Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. *Int J Antimicrob Agents*, 34: 486-9, 2009.
- 20 Balani A, Grendell J: Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf*, 31: 823-37, 2008.
- 21 Lipshitz J, Kruh J, Cheung P et coll: Tigecycline-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*, 43: 93, 2009.
- 22 Mascarello M, Papa G, Arnez Z et coll: Acute necrotizing pancreatitis related to tigecycline. *J Antimicrob Chemother*, 67: 1296-7, 2016.
- 23 Marot JC, Jonckheere S, Munyentwali H et coll: Tigecycline-induced acute pancreatitis: about two cases and review of the literature. *Acta Clin Belg*, 67: 229-32, 2012.
- 24 Burkhardt O, Rauch K, Kaever V et coll: Tigecycline possibly underdosed for the treatment of pneumonia: a pharmacokinetic viewpoint. *Int J Antimicrob Agents*, 34: 101-2, 2009.
- 25 Lin Y, Wang F, Chan Y et coll: Clinical and microbiological characteristics of tigecycline non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in Taiwan. *BMC Infect Dis*, 14: 1, 2014.
- 26 Cunha B, Baron J, Cunha C: Once daily high dose tigecycline - pharmacokinetic/pharmacodynamic based dosing for optimal clinical effectiveness: dosing matters, revisited. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 15: 257-67, 2017.
- 27 Marshall SR: Tigecycline-induced pancreatitis. *Hospital Pharmacy*, 44: 239-41, 2009.
- 28 Fang W, Yi D, Sun L et coll: Analysis of clinical characteristics of tigecycline-induced acute pancreatitis. *J Clin Pharm Ther*, 45: 1320-4, 2020.
- 29 Prot-Labarthe S, Youdaren R, Benkerrou M et coll: Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline. *Pediatr Infect Dis J*, 29: 890-1, 2010.