

Point de vigilance : effet indésirable daptomycine

CAS CLINIQUE

• Patient de 84 ans, 74kg, hospitalisé en chirurgie orthopédique pour sepsis lors d'une infection de prothèse totale de hanche (PTH) posée il y a 3 semaines, mis sous daptomycine 700mg/j + céfépime 2g/8h en antibiothérapie probabiliste le 15/12/2022 en l'attente des résultats bactériologiques.

• **Principaux antécédents** : hypertension artérielle, fibrillation atriale, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, adénome prostatique

• **Traitement habituel journalier** :

- bisoprolol 2.5mg cp (1-0-0)
- amiodarone 200mg cp (1-0-0)
- sacubitril/valsartan 48.6/51.4mg cp (1-0-1)
- acide acétylsalicylique 160mg sachet (0-1-0)
- apixaban 5mg cp (1-0-1)
- rosuvastatine 5mg cp (0-0-1)
- furosémide 40mg cp (1-0-0)
- lansoprazole 15mg cp (0-0-1)

• Un mois après l'instauration de la daptomycine, apparition d'une pneumopathie hypoxémiant nécessitant un recours à l'oxygénothérapie, un syndrome inflammatoire et une hyperéosinophilie.

• **Biologie** :

- Leucocytes : 13G/L (norme 4-10G/L)
- PNEo : 1,3 G/L (norme 0.030-0.520 G/L)
- PNN : 8.53G/L (norme 1.5-7G/L)
- CRP : 33.4mg/L (norme < 3mg/mL)
- BDglucanes : négatifs
- PaO₂ < 60 mmHg (norme 80-100mmHg)
- CKDEPI : 86mL/min (norme 90-140 mL/min)
- Potassium : 3.8 mmol/L (norme 3.5-4.5 mmol/L)

• **Devant ce tableau clinico-biologique, et après élimination de diagnostics différentiels, le diagnostic retenu est celui d'une pneumopathie à éosinophiles (PNP Eo) imputable à la daptomycine**

INTERVENTION PHARMACEUTIQUE PROPOSITION D'OPTIMISATION

• LES BONS REFLEXES

- Eliminer toute autre cause que l'origine médicamenteuse (infection parasitaire/fongique, syndrome hyperéosinophilique (SHE) dont vasculaire, toxines, radiations, idiopathique ...) (1) (2) (3).
- Rechercher parmi les autres médicaments du patient ceux qui pourraient induire une PNP Eo (4) (5).
- Déclarer le cas à la pharmacovigilance.

• DETECTION DES PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS :

- [Monitoring à suivre] : Il est nécessaire de réévaluer une antibiothérapie probabiliste au regard de la documentation bactériologique.
- [Effet indésirable] : L'hypersensibilité avec éosinophilie pulmonaire est un des effets indésirables de la daptomycine, de fréquence indéterminée (6).

• INTERVENTION PHARMACEUTIQUE :

- [Suivi thérapeutique] : Suivi des prélèvements bactériologiques, suivi biologique : surveillance des PNE (réduction attendue à l'arrêt du médicament incriminé), CRP, PaO₂, CPK. Suivi clinique : signes pulmonaires, recours à l'oxygénothérapie, ...
- [Arrêt] : L'arrêt du médicament incriminé permet d'évaluer l'amélioration de la symptomatologie du patient (2) (5) (7) (8).
- [Substitution/échange] : Proposition de prendre un avis auprès de l'équipe d'infectiologie pour réévaluer le traitement au regard de la documentation, le cas échéant en lien avec le Centre de Référence d'Infection Ostéo-Articulaire (CRIOAC).

POUR ALLER PLUS LOIN

• L'infection est documentée à SAMS. Le traitement antibiotique est réévalué : un relais per os est proposé après 4 semaines de traitement IV par daptomycine couvrant le SAMS. La PNP Eo a été spontanément résolutive. L'antibiothérapie associée levofloxacin 500mg/12h et rifampicine 600mg/j. Il faut prendre en compte le risque d'interaction entre la rifampicine (inducteur du cytochrome 3A4) et l'apixaban : risque de diminution de l'effet thérapeutique de l'apixaban, un relais par une héparine de bas poids moléculaire est donc effectué (9).

• **Actions menées** : Déclaration effectuée auprès de la pharmacovigilance.

• **Conduite à tenir en cas de PNP Eo d'origine médicamenteuse** : arrêt du médicament incriminé avec +/- corticothérapie en cas d'insuffisance respiratoire sévère. Le médicament incriminé est par la suite contre-indiqué à vie (2) (7) (5).

• **Les médicaments incriminés** dans la PNP Eo d'origine médicamenteuse peuvent être : antibiotiques (Daptomycine, Minocycline, Nitrofurantoin ..., AINS et amiodarone (7) (5) (10). Le site « PNEUMOTOX » permet de vérifier l'incrimination d'un médicament dans une pathologie respiratoire telle que la PNP Eo, en attendant le retour de la pharmacovigilance (4). Le délai d'apparition moyenne de la PNP Eo est de 2.8 +/- 1.6 semaines (11).

• Plusieurs cas de PNP Eo sous daptomycine ont été reportés dans la littérature (7) (12). De plus, 96 cas similaires ont été rapportés sur la base nationale de pharmacovigilance entre 2010 et 2023 en France.

• **Autres paramètres à surveiller** chez un patient sous daptomycine : dosage des CPK (risque de rhabdomyolyse), évaluation de la clairance de la créatinine (adaptation à fonction rénale) (6) (10) (13). Prendre en compte le risque d'interaction avec les statines : association déconseillée, mais maintien de la statine possible en fonction de la posologie et si surveillance régulière des CPK (14).

• Selon les recommandations de l'HAS, le diagnostic d'une infection de PTH est une urgence médico chirurgicale : le **traitement** médical repose sur une antibiothérapie probabiliste secondairement adaptée au micro-organisme identifié (15). Dans notre cas, la durée du traitement probabiliste associant daptomycine et céfépime est trop longue au regard de la documentation du SAMS et de la localisation. Un relais aurait dû être effectué plus précocement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tillie-Leblond I, Bervar J -F., Cortot A. Poumon à éosinophiles : algorithme diagnostique. Rev des Mal Respir Actual. 2011;3(2):114-9.
2. Groh M, Lefevre G, Kahn JE. Hyperéosinophilie et syndromes hyperéosinophiliques [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1155198411525105>.
3. Djakovic T, Ribeiro D, Brossard C, Nicod LP. Pneumopathies à éosinophiles, comment les différencier: classification et démarche diagnostique. RMS. 2016;539:1958-65.
4. Camus P. Pneumotox [Internet]. Disponible sur: <https://www.pneumotox.com/drug/index/>
5. Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27(2):192-7.
6. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0313478.htm>
7. Zimmer MA, Haffner E, Weisser CW, Mols G. Daptomycin-induzierte eosinophile Pneumonitis im Rahmen eines Endoprothesenfrühinfektes. Anaesthesist. 2020;69(6):414-20.
8. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märkl B, Foerg W, Berghaus T. Drug Induced Interstitial Lung Disease. Open Respir Med J. 2012;6:63-74.
9. Vakkalagadda B, Frost C, Byon W, Boyd RA, Wang J, Zhang D, et al. Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Apixaban, an Oral Direct Inhibitor of Factor Xa. Am J Cardiovasc Drugs. 2016;16(2):119-27.
10. OMEDIT. Ordonnance daptomycine [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/6010.pdf
11. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control. 12 déc 2016;5:55.
12. Camus P. Pneumotox - Daptomycine - Eosinophilic pneumonia [Internet]. Disponible sur: <https://www.pneumotox.com/effect/view/388/daptomycin/1039/eosinophilic-pneumonia-pulmonary-infiltrates-and-eosinophilia>
13. SiteGPR [Internet]. Disponible sur: <http://sitegpr.com/fr/>
14. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/27/20201027-thésaurus-referentiel-national-des-interactions-médicamenteuses-20102020.pdf>
15. HAS. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1228574/fr/prothese-de-hanche-ou-de-genou-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-infection-dans-le-mois-suivant-l-implantation.