



HAL
open science

Analyse critique de la prescription de daptomycine à l'hôpital Beaujon (mai 2014 - avril 2015)

Géraldine Gaube

► **To cite this version:**

Géraldine Gaube. Analyse critique de la prescription de daptomycine à l'hôpital Beaujon (mai 2014 - avril 2015) . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01729751

HAL Id: dumas-01729751

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01729751>

Submitted on 12 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 100

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Analyse critique de la prescription de daptomycine
à l'hôpital Beaujon (mai 2014 – avril 2015)

Présentée et soutenue publiquement
le 19 mai 2017

Par

Géraldine GAUBE

Née le 3 juin 1987 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Bruno Fantin, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Agnès Lefort, PU-PH Président

M. Le Professeur Jean-Luc Mainardi, PU-PH

Mme Le Docteur Tiphaine Goulenok, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Professeur Fantin, merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir conseillée tout au long de ce travail. Merci pour votre soutien et la pertinence de vos remarques dont je tâcherais de toujours me souvenir.

Au Professeur Lefort, merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse, après ces quelques mois passés dans le service et ces visites efficaces, et pleines de bonne humeur.

Merci au Professeur Mainardi d'avoir accepté de participer à ce jury, vous avez rythmé les enseignements d'infectiologie à la faculté Paris-Descartes et ça n'a probablement pas été sans conséquence dans mon choix de l'infectiologie comme spécialité.

Au Docteur Goulenok, merci Tiphaine d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, de m'avoir encouragé lorsque les choix à faire n'étaient pas si simples, et pour tous les moments partagés à Beaujon.

Merci au Dr Jennifer Legrand de m'avoir permis d'avoir accès aux données indispensables de la pharmacie pendant un an.

Merci à Sylvie et l'ensemble des secrétaires de m'avoir aidé à récupérer les dossiers dispersés dans l'hôpital.

Merci à la fine équipe des apprentis médecins : que de moments partagés depuis la P1... et c'est loin d'être fini !

Merci à tous mes cointernes, chefs et amis avec lesquels par tranche de six mois j'ai eu beaucoup de plaisir à découvrir et apprendre la pratique de la médecine et plus encore : la Mignote-team, Camille, Jean-Rémi, les 3 Fougères, Anne-Lyse, Amélie, Maeva (et ses astuces numériques) et Virginie.

Merci à la grande équipe « extra-médicale », même si ça n'a pas toujours été facile de comprendre tous mes charabias, merci d'être toujours à mes côtés et de m'avoir soutenue pendant ce long parcours.

Merci à mes parents, et mes frères pour votre soutien de tous les jours depuis toujours qui m'a permis d'arriver jusqu'ici.

Christophe, merci pour tes encouragements, tes idées (souvent pas si saugrenues), tes blagues et tout le bonheur que tu m'apportes.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
INTRODUCTION.....	6
1. BIBLIOGRAPHIE ET CONTEXTE	7
1.1. LA DAPTOMYCINE.....	7
1.1.1. DONNEES PHARMACOLOGIQUES.....	7
1.1.2. DONNEES CLINIQUES	16
1.1.3. RECOMMANDATIONS DE SA PRESCRIPTION	25
1.2. LA JUSTE PRESCRIPTION ET LA SURVEILLANCE DE LA CONSOMMATION D'ANTIBIOTIQUES EN FRANCE.....	27
1.2.1. CAS GENERAL DES ANTIBIOTIQUES.....	27
1.2.2. CAS DE LA DAPTOMYCINE	29
2. ETUDE DE LA PRESCRIPTION DE DAPTOMYCINE A L'HÔPITAL BEAUJON.....	31
2.1. OBJECTIF DE L'ETUDE.....	31
2.2. MATERIELS ET METHODES	31
2.3. RESULTATS	32
2.3.1. POPULATION DE L'ETUDE.....	32
2.3.2. SITES INFECTIEUX TRAITES.....	35
2.3.3. DOCUMENTATIONS MICROBIOLOGIQUES.....	37
2.3.4. MOTIFS D'UTILISATION ET CONFORMITE AUX RECOMMANDATIONS	39
2.3.5. CARACTERISTIQUES DU TRAITEMENT	43
2.3.6. EVOLUTION ET SURVEILLANCE	45
3. DISCUSSION.....	47
3.1. ETUDE DES PRESCRIPTIONS	47
3.1.1. VOLUME DE PRESCRIPTION	47
3.1.2. MOTIF D'UTILISATION	48
3.1.3. LES GERMES	49
3.1.4. EFFICACITE ET TOLERANCE	50
3.1.5. HETEROGENEITE DE LA PRESCRIPTION	51
3.1.6. AVENIR DE LA PRESCRIPTION DE LA DAPTOMYCINE	52
3.2. LIMITES	53
CONCLUSION.....	54
BIBLIOGRAPHIE.....	55

Liste des figures

Figure 1 - Structure moléculaire de la daptomycine.....	9
Figure 2 - Activité de la daptomycine contre <i>Staphylococcus aureus</i> in vitro en fonction du temps et des concentrations d'antibiotique utilisées [4]	10
Figure 3 - Relations entre les paramètres PK/PD et le nombre de colonies bactériennes survivants dans le cadre d'un modèle d'infection de la cuisse de souris, traitée par différentes posologies de daptomycine [10]	13
Figure 4 - Effet post antibiotique suite à l'administration d'une dose unique de daptomycine (2,5 mg/kg (triangles) et 10 mg/kg (carrés)), dans le cadre d'une infection à <i>Streptococcus pneumoniae</i> [10]	13
Figure 5 - Méta-analyse du succès thérapeutique en intention de traitement dans les infections de la peau et des tissus mous traitées par daptomycine contre les comparateurs (Wang, [28]).....	18
Figure 6 - Méta-analyse du succès microbiologique en intention de traitement dans les infections de la peau et des tissus mous à <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible et résistant à la méticilline) traitées par daptomycine contre les comparateurs (Wang, [28])	18
Figure 7 - Facteurs de risque d'échec ou d'effets secondaires sévères de l'utilisation de la daptomycine forte dose pour les infections ostéo-articulaires [15]	24
Figure 8 - Profil d'utilisation des antibiotiques, tous établissements confondus (N=1 484), issus du rapport sur la consommation en antibiotiques ATB-Raisin, 2014 [47]	29
Figure 9 - Evolution de la consommation d'antibiotiques à visée anti-staphylococcique dans la cohorte de 621 établissements ayant participé de 2009 à 2014 - données Raisin [48]	30
Figure 10 - Documentations bactériologiques retrouvées avant ou après l'initiation d'un traitement par daptomycine	37
Figure 11 - Répartition des staphylocoques à coagulase négative ayant été à l'origine de la prescription de daptomycine	38
Figure 12 - Posologie de la daptomycine en fonction du site traité	43
Figure 13 - Représentation de la durée de prescription de la daptomycine	44

Liste des tableaux

Tableau 1 - Activités in vitro (CMI90 en mg/L) de la daptomycine, et de la vancomycine sur les bactéries à Gram positif (adapté de Cattoir [7]).....	11
Tableau 2 - Concentrations critiques (en mg/L) de la daptomycine et de la vancomycine selon l'EUCAST 2017	11
Tableau 3 - Caractéristiques principales des études prises en compte dans la méta-analyse de Wang (adapté d'après [28])	17
Tableau 4 - Caractéristiques des patients inclus dans l'étude d'analyse de la prescription de daptomycine.....	33
Tableau 5 - Caractéristiques des situations cliniques et microbiologiques des prescriptions de daptomycine.....	36
Tableau 6 - Justification de l'usage de la daptomycine.....	39
Tableau 7 - Distribution des patients selon l'indication de la daptomycine, le site de l'infection et les pathogènes mis en évidence	42
Tableau 8 - Antibiotiques associés à la daptomycine en fonction des situations	45
Tableau 9 - Evolution clinique et biologique suite à la prescription de daptomycine.....	46

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
ASC	Aire Sous Courbe
Raisin	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme-Société Française de Microbiologie
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
COMAI	Commission Médicale des Anti-Infectieux
CORE	Cubicin Outcome Registry and Experience
CPK	Créatinine PhosphoKinase
DDJ	Dose Définie Journalière
EMA	European Medicines Agency
ERV	Entérocoque Résistant à la Vancomycine
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EU-CORE	European Cubicin Outcome Registry and Experience
FDA	Food and Drug Administration
GISA	Glycopeptid Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
IAS	Infection Associée aux Soins
IC_{95%}	Intervalle de Confiance à 95%
ICAAC	Interscience Conference On Antimicrobial Agents and Chemotherapy
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IN	Infection Nosocomiale
InVS	Institut national de Veille Sanitaire
IQR	Interquartile range
JH	Journée d'Hospitalisation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PK/PD	Pharmacocinétique/Pharmacodynamique
PROPIAS	Programme d'actions, de prévention des infections associées aux soins
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méricilline
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible à la Méricilline
SCN	Staphylocoque à Coagulase Négative
SCNMR	Staphylocoque à Coagulase Négative Méricilline Résistant
VISA	Vancomycine Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>

Introduction

L'émergence croissante de bactéries résistantes, voire multirésistantes, aux antibiotiques est un problème majeur en terme de Santé Publique, pouvant aboutir à l'extrême à l'absence de ressource thérapeutique pour certaines infections parfois banales.

Le contrôle des prescriptions d'antibiotiques est une des stratégies utilisée pour limiter le mésusage des antibiotiques, qui est le principal déterminant de l'émergence de résistance. Parallèlement, les industriels et les scientifiques s'attachent à développer de nouveaux antibiotiques afin de pallier la survenue inéluctable de résistance liée à l'adaptation bactérienne par rapport à son environnement.

La daptomycine, commercialisée en France depuis 2006, rentre tout à fait dans ce contexte. En effet cet antibiotique a été développé dans le cadre de l'émergence de staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) principalement dans l'objectif d'avoir une alternative thérapeutique à la vancomycine. En France, à l'inverse des Etats-Unis, les infections à SARM ont une prévalence plus faible, ce qui peut faire penser que l'usage de la daptomycine a probablement été détourné de son objectif initial. Afin de pouvoir statuer sur les modalités de prescriptions de cet antibiotique dans les structures hospitalières françaises, il est nécessaire d'analyser chacune de ces prescriptions. La réalisation d'une telle analyse est fondamentale, permettant par la suite d'optimiser les prescriptions, de limiter le mésusage et de mieux définir les besoins afin d'ouvrir des pistes de recherche pour actualiser les recommandations existantes.

Ainsi à travers cette étude, après une revue des données de la littérature sur la daptomycine, l'objectif sera dans un premier temps de rapporter l'ensemble des prescriptions de daptomycine faites sur un an au sein de l'hôpital Beaujon tous services confondus. Puis dans un second temps, les caractéristiques de ces prescriptions seront analysées sur leurs indications, leur qualité et leur documentation microbiologique. De cette façon une description précise de l'usage de la daptomycine sera réalisée visant à l'amélioration de son utilisation.

1. BIBLIOGRAPHIE ET CONTEXTE

1.1. La daptomycine

1.1.1. Données pharmacologiques

1.1.1.1. Historique

a. Contexte du développement de la daptomycine

En milieu hospitalier, plusieurs études ont mis en évidence une morbi-mortalité importante en rapport avec des infections à des germes particuliers que sont les staphylocoques dorés résistants à la méticilline et les entérocoques résistants à la vancomycine [1]. En effet, progressivement, ces bactéries commensales de l'homme présentes au niveau de la peau et des narines pour les staphylocoques et au niveau du tube digestif pour les entérocoques ont développé une résistance aux antibiotiques de référence. Les premiers cas d'infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) sont apparus aux Etats-Unis dans les années 1970. A partir des années 1990, le SARM était considéré comme endémique dans la plupart des centres médicaux aux Etats-Unis, et devenait un problème de santé publique. La situation s'est compliquée avec l'apparition de cas d'infections communautaires à SARM, responsables d'infections sévères notamment pulmonaires entre 1997 et 1999. Quant aux entérocoques résistants à la vancomycine, ils ont été rapportés pour la première fois en 1989 dans un hôpital américain, et ont progressivement émergé pour devenir une des principales bactéries responsables d'infections nosocomiales sévères [2]. En Europe la situation était moins alarmante, mais la prévalence de ces bactéries était importante (33,3% de SARM en France en 2001, d'après l'Institut National de Veille Sanitaire) nécessitant une prise de conscience, et la recherche de solutions pour limiter sa diffusion mais également pour envisager sa prise en charge thérapeutique.

La vancomycine était une solution thérapeutique connue depuis les années 1960, efficace dans les infections à ce type de germes, et considérée comme le traitement de référence.

Cependant progressivement une ascension des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la vancomycine pour les SARM a été mise en évidence, avec l'apparition de souches de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (dites VISA), ou de souches de sensibilité

intermédiaire aux glycopeptides (GISA). Cette ascension des CMI des staphylocoques nécessitait une augmentation des posologies de la vancomycine aboutissant à une toxicité rénale importante (directement liée aux concentrations sanguines).

Devant cette problématique d'émergence de la résistance de ces bactéries à l'antibiotique de référence, la prise en charge des staphylocoques soulevait des inquiétudes thérapeutiques importantes. Ainsi, le développement d'un nouvel antibiotique se rapprochant dans son activité de la vancomycine et n'ayant pas sa toxicité paraissait intéressant.

b. Les étapes du développement

Dans les années 1980, un antibiotique LY 146032 avait été découvert par Eli Lilly, via une approche globale de screening des extraits de fermentation bactérienne du champignon *Streptomyces roseosporus*, à la recherche d'une activité antibiotique [3]. L'activité de cet antibiotique était comparable à celle de la vancomycine sur les streptocoques. Il était actif sur tous les isolats de staphylocoques, y compris sur les souches résistantes à la méticilline, à une concentration de 1 µg/mL. Enfin, il avait été constaté que son activité augmentait en présence de calcium. Par la suite, LY146032 a été développé sous le nom de daptomycine.

Dans un premier temps, la daptomycine a été rapidement « oubliée » compte tenu de son inefficacité à 2 et 3 mg/kg deux fois par jour et en raison de sa toxicité musculaire trop importante lors de son administration en deux fois par jour à 4 mg/kg. [4]

En 1997, le développement de la daptomycine a repris, suite au rachat de la licence d'utilisation par l'entreprise pharmaceutique Cubist pharmaceuticals Inn (Cubist®). La mise en évidence d'une moindre toxicité chez l'animal lors de l'administration en une fois par jour, et la confirmation de cette donnée chez l'homme relancent la molécule.

En 2003, suite à plusieurs études de phase III, la Food Drug Administration (FDA) approuve l'utilisation de la daptomycine dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, puis en 2006 pour les endocardites du cœur droit et les bactériémies à *Staphylococcus aureus* sensible et résistant à la méticilline.

En Europe, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée en 2006. Son utilisation est limitée à l'usage en milieu hospitalier, dans le cadre d'une indication réduite aux infections de la peau et de tissus mous chez l'adulte. Et c'est en 2007 que l'indication est étendue aux endocardites du cœur droit, et bactériémies associées.

c. Commercialisation

Ainsi, la daptomycine, premier antibiotique d'une nouvelle classe que sont les lipopeptides cycliques, est commercialisée depuis 2006 par les laboratoires Novartis Pharma S.A.S. La daptomycine est commercialisée sous le nom de Cubicin®, sous forme de flacons de poudre pour solution pour perfusion de 350 mg ou 500 mg. Son administration ne peut être réalisée qu'avec du sérum physiologique en raison d'une incompatibilité avec le sérum glucosé, sur trente minutes à une heure. Son coût journalier fluctue entre quatre-vingt-trois et cent-dix-neuf euros pour des posologies respectivement de 4 mg/kg/j et 6 mg/kg/j, soit un coût nettement supérieur à celui de la vancomycine estimé entre quatre et onze euros en fonction du poids du patient.

1.1.1.2. Mode d'action

La daptomycine est un lipopeptide cyclique composé d'un noyau hydrophile et une queue lipophile (Figure 1).

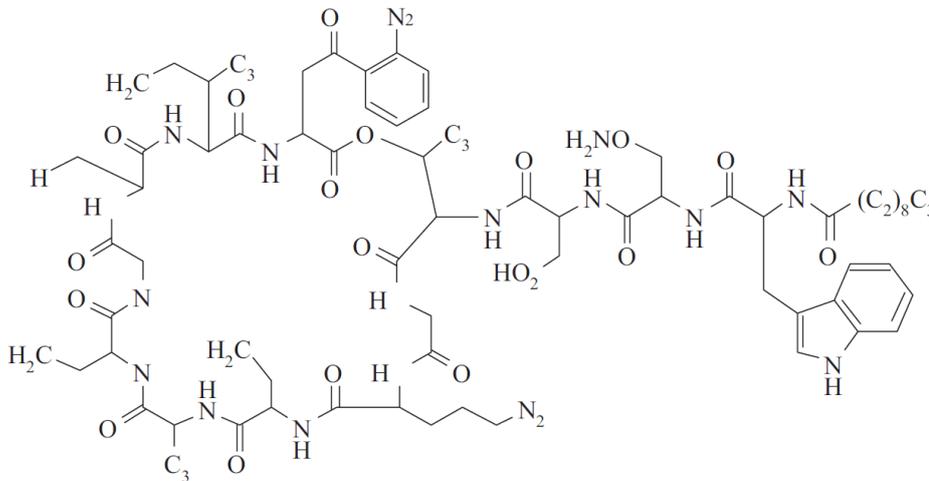


Figure 1 - Structure moléculaire de la daptomycine

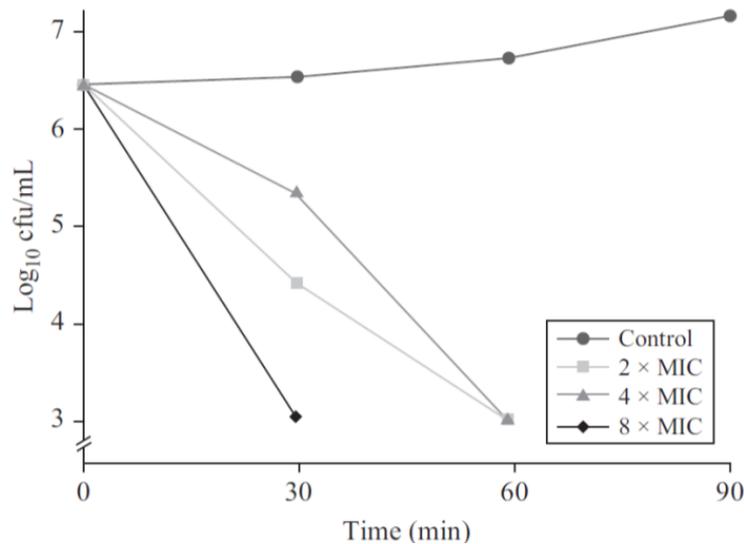
La cible d'action de la daptomycine est la membrane cellulaire.

Son mécanisme d'action principal est le suivant : l'extrémité lipophile de la molécule s'enchâsse de façon irréversible dans la membrane plasmique des bactéries à Gram positif, grâce à un mécanisme calcium-dépendant. Suite à la polymérisation des molécules de daptomycine, un canal se forme dans la membrane cellulaire bactérienne, entraînant une fuite potassique et en conséquence une dépolarisation membranaire. Les fonctions cellulaires de la bactérie n'étant plus assurées, le mécanisme aboutit à la mort cellulaire [5], qui n'entraîne pas

de lyse cellulaire, limitant l'inflammation locale, ce qui peut être bénéfique dans certaines situations.

La daptomycine a une activité bactéricide rapide concentration-dépendante, comme le montre la Figure 2. Il existe un effet post antibiotique prolongé suite à l'utilisation de la daptomycine.

Figure 2 - Activité de la daptomycine contre *Staphylococcus aureus* in vitro en fonction du temps et des concentrations d'antibiotique utilisées [4]



La bactéricidie de la daptomycine s'exerce de façon très rapide sur les bactéries en croissance avec une diminution de 3 log de la charge bactérienne en soixante minutes et également en phase stationnaire avec une diminution de 3 log en deux heures. Cette efficacité sur les bactéries qui ne sont pas en cours de multiplication explique en partie son activité sur les biofilms et justifie une utilisation possible dans les infections sur prothèses, les endocardites ou les infections de cathéter [6].

1.1.1.3. Spectre d'activité in vitro

La daptomycine est bactéricide contre les bactéries à Gram positif, et n'a aucune activité contre les bactéries à Gram négatif, en raison de sa volumineuse taille rendant l'accès à la membrane plasmique difficile.

Ainsi, le spectre d'activité de la daptomycine comprend : les staphylocoques dorés, y compris résistant à la méticilline, au linezolid, ou les souches de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides, et les staphylocoques à coagulase négative, les streptocoques, les entérocoques y compris les souches résistant aux glycopeptides. Une activité in vitro contre les anaérobies à

Gram positif que sont les *Clostridium sp.* et *Propionibacterium acnes* a également été mise en évidence [7]. Les CMI des bactéries à Gram positif sont rapportées dans le Tableau 1. Les concentrations critiques recommandées par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont indiquées dans le Tableau 2.

Tableau 1 - Activités in vitro (CMI90 en mg/L) de la daptomycine, et de la vancomycine sur les bactéries à Gram positif (adapté de Cattoir [7])

Pathogènes	Daptomycine CMI 90	Vancomycine CMI 90
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS ou MR)	0,5	2
Staphylocoques à coagulase négative	0,5	4
<i>Enterococcus faecalis</i>		
Vancomycine-S	2	2
Vancomycine-R	2	>16
<i>Enterococcus faecium</i>		
Vancomycine-S	4	1
Vancomycine-R	4	>16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	<0,25
Streptocoques du groupe A	0,06	0,5
<i>Clostridium difficile</i>	1	2
<i>Peptostreptococcus sp</i>	2	0,5
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1

MS : méticilline sensible, MR : méticilline résistant

L'ensemble des CMI de la daptomycine sont relativement faibles, plus faibles que celles de la vancomycine. On note cependant des CMI plus élevées pour *Enterococcus faecium* par rapport aux autres bactéries appartenant au spectre d'activité de la daptomycine.

Tableau 2 - Concentrations critiques (en mg/L) de la daptomycine et de la vancomycine selon l'EUCAST 2017

Pathogènes	Daptomycine	Vancomycine
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS ou MR)	1	2
Staphylocoque à coagulase négative	1	4 (2**)
<i>Enterococcus sp</i>	EI	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	EI	2
Streptocoques du groupe A	1	2
<i>Clostridium difficile</i>	4*	2
<i>Peptostreptococcus sp</i>	-	2
<i>Propionibacterium acnes</i>	-	2

MS : méticilline sensible, MR : méticilline résistant, EI : preuve insuffisante pour considérer une efficacité de l'antibiotique, * non utilisé en clinique, - absence de concentration critique

** Concentration critique définie par le CA-SFM

1.1.1.4. Données pharmacocinétiques

La daptomycine n'est pas absorbée au niveau gastro-intestinal, raison pour laquelle son administration est exclusivement intraveineuse.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est forte environ 90-93%. Son volume de distribution est faible (0,1L/kg), suggérant que sa concentration est principalement extracellulaire.

Sa diffusion est faible au niveau du liquide céphalo-rachidien, améliorée par l'inflammation méningée. Au niveau osseux la diffusion est moyenne. Enfin au niveau pulmonaire la daptomycine est inactivée par le surfactant alvéolaire, rendant son utilisation inutile pour les infections pulmonaires. Son activité au niveau du biofilm est relativement importante : des données in vitro mettent en évidence une meilleure efficacité de la daptomycine par rapport au linezolid ou à la vancomycine, quant à l'éradication du SARM au niveau d'un biofilm constitué sur un cathéter central [8]. De même sa pénétration rapide au niveau de biofilm de staphylocoque à coagulase négative a été démontrée [9].

L'élimination de la daptomycine est très majoritairement rénale (environ 78%). Sa demi-vie d'élimination est d'environ huit heures permettant une administration unique quotidienne, ce qui par ailleurs limite sa toxicité musculaire. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie de la daptomycine est nettement prolongée : dix-neuf heures chez un sujet avec une clairance inférieure à 40 mL/min et vingt-neuf heures en cas de dialyse, ce qui explique la nécessité dans ces situations d'adaptation de posologie avec une administration toutes les 48 heures.

Enfin, cette molécule n'est pas métabolisée par le cytochrome P450, et de ce fait il n'existe pas d'interaction médicamenteuse.

1.1.1.5. Données pharmacodynamiques

L'étude de Safdar [10], dans laquelle les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) sont étudiés dans un modèle d'infection de la cuisse de souris avec différentes souches de *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Enterococcus faecium*, a permis de déterminer que les paramètres les plus fiables permettant de déterminer l'activité de la daptomycine sont les rapports $ASC_{0-24\text{ h}}/CMI$ (ASC pour aire sous la courbe) et Pic/CMI (Pic pour la concentration maximale au pic) (Figure 3). Ces paramètres confirment l'activité concentration-dépendante de la daptomycine. L'efficacité maximale a été retrouvée pour des valeurs $Pic/CMI > 60 - 100$ et $ASC/CMI > 400 - 550$.

Ces valeurs de PK/PD sont également les paramètres d'intérêt chez l'homme. Elles permettent de s'assurer d'une bonne efficacité du traitement pour les posologies recommandées, dans la mesure où le seuil de sensibilité fixé par l'EUCAST est une CMI de 1 mg/L pour les staphylocoques et les streptocoques (sauf *S. pneumoniae*), et que l'ASC au niveau du sérum évaluée après une injection de 4 mg/kg est de 417 (et de 747 pour une administration à la posologie de 6 mg/kg). Ainsi les rapports ASC/CMI obtenus lors de l'utilisation de la daptomycine aux posologies recommandées correspondraient à des paramètres PK/PD optimum [11].

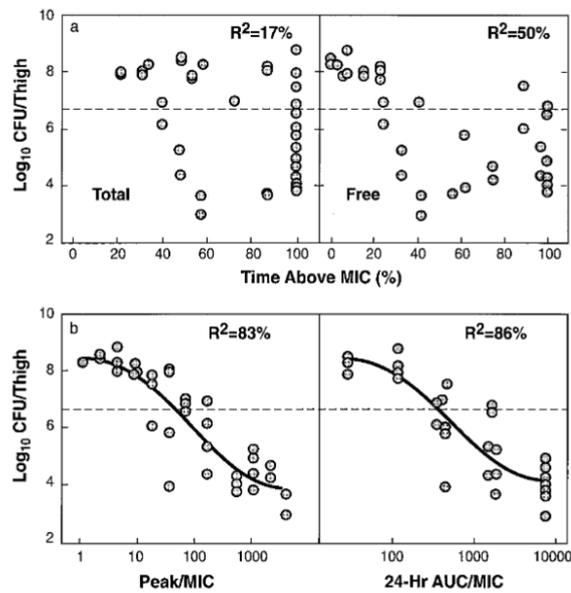


Figure 3 - Relations entre les paramètres PK/PD et le nombre de colonies bactériennes survivants dans le cadre d'un modèle d'infection de la cuisse de souris, traitée par différentes posologies de daptomycine [10]

Par ailleurs, dans cette même étude, l'effet post-antibiotique retrouvé in vitro par Hawkey [4] est confirmé in vivo. Cet effet est proportionnel à la dose administrée.

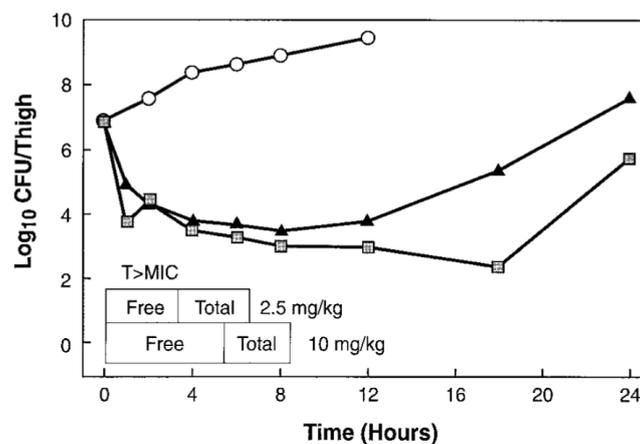


Figure 4 - Effet post antibiotique suite à l'administration d'une dose unique de daptomycine (2,5 mg/kg (triangles) et 10 mg/kg (carrés)), dans le cadre d'une infection à *Streptococcus pneumoniae* [10]

1.1.1.6. Effets secondaires

Le principal effet indésirable de la daptomycine est l'augmentation des CPK (Créatinine Phosphokinase), qui a été à l'origine de l'arrêt de son développement initialement. Cette toxicité musculaire le plus souvent asymptomatique, est limitée par l'administration unique journalière. Une surveillance bihebdomadaire des CPK est nécessaire, et le traitement doit être suspendu en cas d'augmentation à plus de cinq fois la normale. L'étude de Bhavnani [12] a montré que des concentrations résiduelles de daptomycine à 24 heures de la dernière injection supérieure à 24 mg/L étaient plus à risque d'augmentation des CPK.

La survenue de pneumonie à éosinophiles est beaucoup moins fréquente, signalée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) depuis 2011. Une revue réalisée en 2013 signalait 24 cas publiés [13]. Cette complication potentiellement grave survient le plus souvent après deux à trois semaines de traitement [14], et lorsque les concentrations résiduelles de daptomycine sont élevées (supérieures à 24 mg/L)[15].

Quelques cas de neuropathies périphériques et d'insuffisance rénale aiguë ont également été décrits.

Le mode d'administration recommandé est l'administration quotidienne en perfusion de trente minutes. Dans l'étude espagnole de Cervera et al [16] il a été montré sur un petit effectif que l'administration en bolus sur deux minutes n'entraînait pas davantage d'effet secondaire que l'administration classique.

1.1.1.7. L'émergence de résistance

In vitro la fréquence de l'émergence de mutants spontanés est faible : les études par passages successifs en concentrations sub-inhibitrices de daptomycine ont trouvé des taux de résistance par mutation spontanée faibles ($< 10^{-9}$) [7]. In vivo, comme le rapportent quelques études de surveillance épidémiologique, la résistance à la daptomycine est encore très rare, et principalement décrite chez *S. aureus*.

Ainsi, entre 2009 et 2013, en Europe et aux Etats-Unis, les taux de sensibilité étaient les suivants : pour *S. aureus* 99,94% en Europe et 99,97% aux Etats Unis, pour *E. faecium* 100% en Europe et 99,7% aux Etats-Unis et pour *E. faecalis* 100% en Europe et 99,96% aux Etats-Unis [17]. Une autre étude sur 164 457 souches mondiales entre 2005 et 2012, retrouve des données de sensibilité à la daptomycine concordantes ; les pourcentages des souches

résistantes à la daptomycine étaient les suivants : staphylocoques à coagulase négative (0,19%), *E. faecium* (0,18%), *S. aureus* (0,05%), *E. faecalis* (0,02%) et streptocoques β -hémolytique (0%) [18].

Cependant plusieurs études mettent en évidence l'émergence de souches de *S. aureus* résistantes sous traitement, notamment sous vancomycine, mais également sous daptomycine sans notion d'exposition antérieure à la vancomycine ([19]).

Les mécanismes précis sont mal connus, et très probablement multiples.

Quelques mutations ont été mises en évidence comme associées à une réduction de sensibilité de *S. aureus* à la daptomycine au niveau des gènes codant pour des enzymes essentielles à la régulation de la polarité de la membrane bactérienne, notamment *mprF* (codant pour une lysylphosphatidylglycérol synthétase) ou encore *yycFG* (codant pour une histidine kinase) [20]. Un épaissement de la paroi bactérienne rendant la cible difficile à atteindre pour la daptomycine est également une explication de la résistance. Cependant ces mécanismes ne sont pas toujours retrouvés chez les souches résistantes [21].

Des études ont montré, comme c'est le cas pour les bêtalactamines ou les glycopeptides, que la sensibilité à la daptomycine est hétérogène au sein d'une population bactérienne. C'est-à-dire qu'il existe des sous-populations capables de pousser dans des conditions où la concentration d'antibiotique dans le milieu est supérieure à la CMI déterminée pour la souche. Ces sous-populations peuvent être relativement facilement sélectionnées par un traitement préalable par la daptomycine, lors d'un traitement avec une concentration insuffisante au site de l'infection ou lorsque l'inoculum bactérien est majeur. Par ailleurs, certaines études ont montré qu'un traitement préalable par la vancomycine peut induire une augmentation des CMI à la vancomycine et favoriser le phénomène d'hétérorésistance à la daptomycine, sans forcément modifier la CMI à la daptomycine [22].

Ces données de sélection de variants résistants sous traitement font soulever la nécessité d'obtenir des concentrations importantes au site de l'infection et donc de privilégier des posologies élevées (6 à 10 mg/kg/jour), de limiter l'inoculum bactérien en cas de foyer profond et dans ce sens d'envisager des chirurgies de « mise à plat » précoce. Enfin, en cas de traitement antérieur par la vancomycine, il est nécessaire d'obtenir la CMI de la daptomycine avant d'envisager ce traitement.

La bithérapie est également un moyen possible de prévenir l'émergence de résistance. Plusieurs études se sont intéressées à évaluer *in vitro* et sur des modèles animaux l'efficacité de différentes associations d'antibiotiques à la daptomycine, notamment la gentamicine, la

rifampicine et les bêta-lactamines. Ces études ne retrouvent pas d'effet antagoniste des bithérapies. Un effet synergique des associations daptomycine/rifampicine, daptomycine/ampicilline existe pour certains entérocoques résistants à la vancomycine. De même cette synergie est démontrée pour l'association daptomycine/gentamicine et daptomycine/bêta-lactamines contre un certains nombres de souches de *S. aureus* résistants à la méticilline ([23], [24], [25]). Les données cliniques sur ce mode d'utilisation de la daptomycine restent insuffisantes, mais sont des perspectives intéressantes, afin de prévenir les échecs sous traitement ainsi que l'apparition de résistance à cette molécule.

1.1.2. Données cliniques

Comme nous l'avons souligné précédemment, le développement de la daptomycine a été particulièrement associé à l'émergence de *S. aureus* résistants à la méticilline en milieu communautaire, aux Etats-Unis notamment, ainsi qu'à l'apparition plus récente de souches de staphylocoques de sensibilité intermédiaires aux glycopeptides.

Ainsi dans la grande majorité des études qui ont pu être réalisées le comparateur principal utilisé pour mettre en évidence l'efficacité de la daptomycine est la vancomycine, puisque la daptomycine se positionne comme une alternative aux glycopeptides.

1.1.2.1. Etudes princeps

a. Infection de la peau et des tissus mous

L'efficacité de la daptomycine dans le traitement des infections sévères de la peau et des tissus mous a été évaluée grâce à deux essais contrôlés internationaux de phase III de non-infériorité, randomisés et en double aveugle, impliquant 1092 patients [26].

La daptomycine à 4 mg/kg/jour en intraveineux était évaluée par rapport soit une pénicilline M (4 à 12 g/j en plusieurs injections), soit à la vancomycine (1 g deux fois par jour). Pour 80% des patients, une documentation microbiologique fiable était retrouvée. Les germes identifiés étaient les suivants : *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) (52%), SARM (10%) et *S. pyogenes* (22%). Les taux de succès cliniques étaient comparables dans les deux groupes : 83,4% pour la daptomycine et 84,2% pour les comparateurs. En terme microbiologique, pour les patients chez lesquels un prélèvement avant et après antibiothérapie était disponible il n'y avait pas de différence, avec 84,7% versus 85,9% de succès

d'éradication bactérienne, pour la daptomycine et la pénicilline M respectivement. On notait cependant une diminution de la durée de traitement pour les patients traités par la daptomycine : 63% des patients étaient traités pendant 4 à 7 jours, contre seulement 33% des patients dans le bras comparateur. Cette supériorité de rapidité d'efficacité a été confirmée par d'autres études [27].

Plus récemment une méta-analyse [28] s'intéressant aux essais contrôlés randomisés étudiant la daptomycine dans les infections de la peau et des tissus mous retrouve ces mêmes résultats d'efficacité. Les caractéristiques principales de ces six essais (dont l'étude initiale de Arbeit [26]) sont indiquées dans le tableau ci-dessous (Tableau 3). Ces études sélectionnées avaient une qualité méthodologique importante avec un score de Jadad entre 2 et 3, ce score s'étendant entre 0 et 5, et la haute qualité méthodologique étant considérée à partir de 2.

Tableau 3 - Caractéristiques principales des études prises en compte dans la méta-analyse de Wang (adapté d'après [28])

Références	Type d'étude	Patients	Bras de l'étude		Population analysée
			Daptomycine (posologie et durée)	Comparateur (posologie et durée)	ITT**, n (daptomycine vs comparateur)
Konychev	ECR* multicentres	N=120, âge >65 ans, infections compliquées de la peau et des tissus mous	4 à 6 mg/kg/J pour 5 à 14 jours ou 10 à 28 jours en cas de bactériémie	Pénicilline 2 g toutes les 6h (à 4h si bactériémie) ; vancomycine 1 g deux fois par jour (5 à 14 jours ou 10 à 28 jours si bactériémie)	120 (81 vs 39)
Aikawa	ECR* multicentres	N=101, âge >20 ans, infections cutanées à SARM	4 mg/kg/J pour 10 à 14 jours	Vancomycine 1 g deux fois par jour 7 à 14 jours	111 (88 vs 22)
Quist	ECR* multicentres	N=194, adultes, infections compliquées de la peau et des tissus mous	4 mg/kg/J	Vancomycine 1 g deux fois par jour ou teicoplanine 400 mg/jour	189 (97 vs 92)
Pertel	ECR* multicentres	N=103, âge >18 ans, cellulite ou érysipèle	4 mg/kg/J pour 7 à 14 jours	Vancomycine pendant 7 à 14 jours	103 (51 vs 52)
Katz	ECR* multicentres	N=100, âge > 18 ans, infections cutanées compliquées	10 mg/kg/j pour 4 jours	Vancomycine 1 g jusqu'à 14 jours	96 (48 vs 48)
Arbeit	ECR* multicentres	N=1092, de 18 à 85 ans, infections compliquées de la peau et des tissus mous	4 mg/kg/j pour 7 à 14 jours	Pénicilline résistante au pénicillinase 4 à 12 g en 4 fois par jour, ou vancomycine 1g	1092 (534 vs 558)

*ECR : essai contrôlé randomisé, **ITT intention de traitement

Cette méta-analyse démontre la non-infériorité de la daptomycine par rapport aux autres traitements de première intention dans les infections de la peau et des tissus mous, en termes d'efficacité clinique et microbiologique, comme le montre l'analyse représentée en boîte à moustaches (Figure 5).

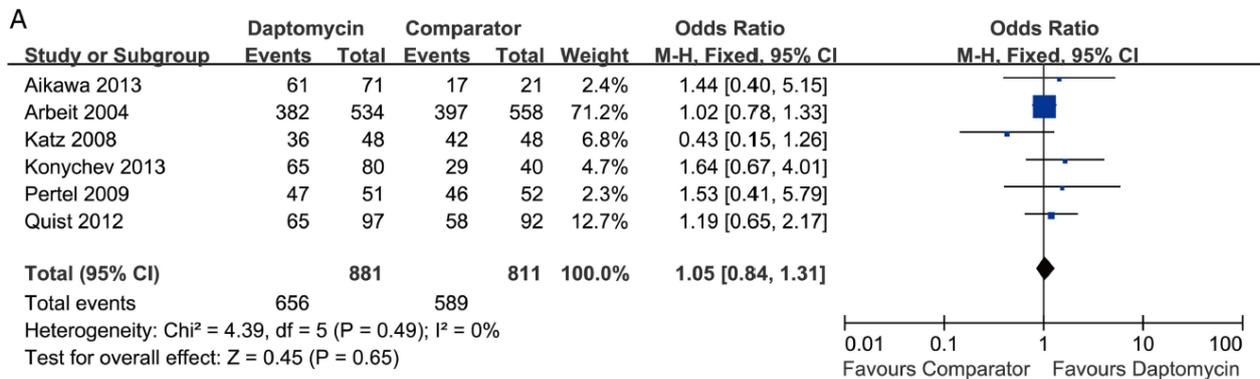


Figure 5 - Méta-analyse du succès thérapeutique en intention de traitement dans les infections de la peau et des tissus mous traitées par daptomycine contre les comparateurs (Wang, [28])

Une tendance à la supériorité d'efficacité par rapport à la vancomycine ou aux autres comparateurs dans les infections liées à *S. aureus* (qu'il soit sensible ou résistant à la méticilline) est également mise en évidence Figure 6. L'étude de Katz, dans laquelle la daptomycine était utilisée à une posologie élevée (10 mg/kg/J) semble cependant plutôt démontrer une tendance opposée, mais sur un faible effectif.

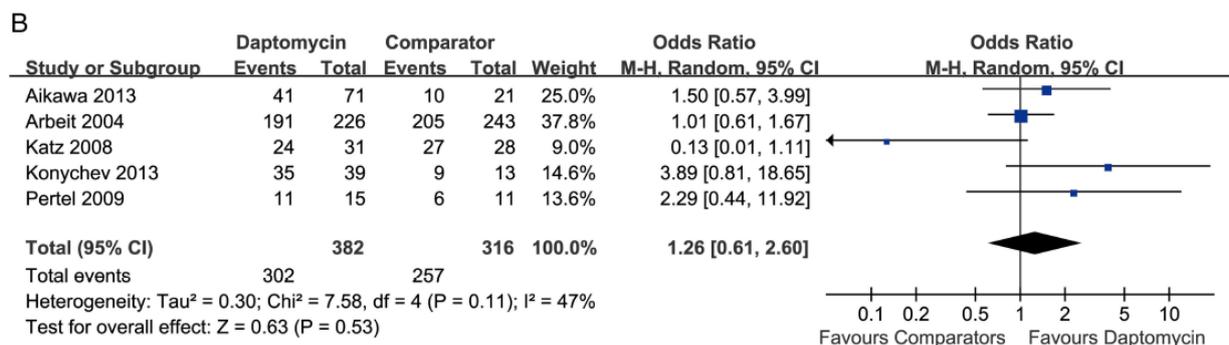


Figure 6 - Méta-analyse du succès microbiologique en intention de traitement dans les infections de la peau et des tissus mous à *Staphylococcus aureus* (sensible et résistant à la méticilline) traitées par daptomycine contre les comparateurs (Wang, [28])

Enfin, la bonne tolérance de la daptomycine dans cette utilisation est confirmée, avec une tendance à un moindre arrêt de l'antibiothérapie pour effets secondaires (OR = 0,71, IC_{95%} [0,46–1,10], p=0,12). Cependant l'augmentation des CPK lors du traitement par daptomycine est significative par rapport aux autres traitements utilisés comme comparateurs.

b. Bactériémie et endocardite

Fowler a comparé, lors d'un essai de non infériorité dans le traitement des bactériémies compliquées ou non à *S. aureus*, l'efficacité de la daptomycine à 6 mg/kg/j à celle de la pénicilline M (en cas de SASM) ou de la vancomycine (en cas de SARM) associée à de la gentamicine [19]. Il s'agissait d'un essai comparatif, randomisé, ouvert, dont les critères de succès étaient très stricts puisque les patients étaient considérés comme étant en échec thérapeutique dans les cas suivants : poursuite ou rechute de l'infection (clinique ou microbiologique) sous traitement, absence de visite de suivi 42 jours après la fin de l'antibiothérapie ou absence d'hémoculture lors de cette visite.

Sur les 246 patients randomisés, les taux de succès étaient similaires en intention de traiter : 44,2 % pour la daptomycine versus 41,7 % pour les comparateurs, permettant de conclure à la non-infériorité de la daptomycine sur les comparateurs. Cependant, parmi les patients considérés comme étant en échec du traitement, le motif microbiologique, c'est-à-dire la persistance d'hémocultures positives ou d'hémocultures redevenant positives sous ou après le traitement, dans le bras daptomycine était plus important que dans les bras comparateurs (15,8% contre 9,6 %, différence non significative $p=0,17$). Par ailleurs, parmi les 19 échecs microbiologiques sous traitement par daptomycine, une augmentation importante de la CMI des souches de SARM a été mise en évidence dans six cas : les CMI passant de 0,25 ou 0,5 mg/L en pré-thérapeutique à des CMI de 2 voire 4 mg/L, soulevant la problématique de la sélection de souches résistantes sous traitement. Enfin, une étude de sous-groupe s'est spécifiquement intéressée aux patients présentant une bactériémie ou une endocardite du cœur droit à SARM. Les résultats n'étaient pas significativement différents entre les deux bras daptomycine et vancomycine/gentamicine (respectivement 44,4% de succès contre 32,6%).

On remarque que les échecs thérapeutiques dans cette étude sont relativement nombreux en raison des critères très stricts choisis pour définir le succès de l'antibiothérapie, quel que soit le groupe analysé. Cependant globalement cette étude ne montrait pas de différence significative dans le traitement de la bactériémie à SASM ou SARM et a été une des études pivot de l'autorisation de mise sur le marché de la daptomycine.

Suite à cette étude, devant le constat de l'augmentation du risque d'échec thérapeutique lié à l'utilisation de vancomycine dans le traitement d'infection à SARM avec CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L [29], l'utilisation de la daptomycine dans le traitement des bactériémies à SARM ayant ces caractéristiques paraissait intéressante. Plusieurs études se sont donc intéressées à comparer l'efficacité de la daptomycine et de la

vancomycine dans les bactériémies à SARM avec CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L.

Une première étude comparative rétrospective monocentrique a été réalisée aux Etats-Unis [30]. Les patients étaient appariés selon l'âge, la gravité de la bactériémie, et l'origine de la bactériémie. Toutes les bactériémies dont l'origine présumée était un cathéter veineux central étaient exclues de l'étude. La daptomycine était administrée à 6 mg/kg/j au minimum et la vancomycine dans le but d'obtenir des taux sériques entre 15 et 20 mg/L. Les antibiotiques associés à la daptomycine ou à la vancomycine n'étaient pas différents dans les deux groupes ; 85 patients dans chacun des groupes ont été analysés. Le taux d'échec clinique (c'est-à-dire persistance de la positivité des hémocultures et la survenue de décès) à trente jours de la première hémoculture positive était significativement inférieur dans le groupe traité par daptomycine : 20% contre 48,2% ($p < 0,001$).

Plus récemment, une étude similaire multicentrique a démontré des résultats moins évidents [31]. L'échec thérapeutique était défini par un score composite comprenant le décès à J60, l'échec clinique ou microbiologique, arrêt ou changement du traitement de façon prématuré (pour échec ou effets secondaires), ou la rechute de la bactériémie à J30. Sur 170 patients, l'échec thérapeutique était comparable dans les deux bras 31 % versus 39 %, pour la daptomycine et la vancomycine respectivement. A J7 le taux d'échec clinique ou microbiologique était identique dans les deux groupes et s'élevait à 14 %. Aucune rechute microbiologique à J30. L'arrêt prématuré de l'antibiotique était significativement plus important dans le groupe traité par vancomycine, sans que la cause soit bien spécifiée.

Dernièrement une étude rétrospective, d'une cohorte de patients présentant une bactériémie à SARM, traitée par vancomycine ou daptomycine entre 2010 et 2015 a été publiée [32]. Les patients étaient appariés sur l'âge, la gravité de la bactériémie, la porte d'entrée de la bactériémie et le lieu de prise en charge. L'échec clinique était défini par un critère composite associant : la mortalité à J30, la persistance de la bactériémie au-delà de 7 jours, ou le changement précoce d'antibiothérapie devant l'aggravation de la symptomatologie. Sur 262 patients inclus, l'échec était significativement supérieur dans le groupe traité par vancomycine par rapport à la daptomycine (45.0% versus 29.0%; $P = 0.007$), et cette différence restait significative après stratification sur la CMI à la vancomycine.

Concernant les bactériémies à entérocoques, quelques études sont retrouvées dans la littérature.

Tout d'abord, les premières données sont celles du groupe d'étude sur la daptomycine CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience), qui s'est intéressé entre 2005 et 2006 aux patients présentant une bactériémie à entérocoques. Etaient exclus de l'étude les patients présentant une endocardite, ou du matériel étranger intra-cardiaque. Sur un total de 159 patients inclus, *E. faecium* et *E. faecalis* étaient isolés chez 120 (75,5%) et 39 patients (24,5%) respectivement. La résistance à la vancomycine était observée dans 91% et 23% des patients pour *E. faecium* et *E. faecalis* respectivement. L'utilisation de la daptomycine permettait : 87% de succès dans le cas d'une infection à *E. faecium* et 90% de succès lors d'une infection à *E. faecalis*. Vingt patients (9,5%) ont présenté des effets secondaires, huit de ces effets secondaires étaient considérés comme sérieux [33]. Bien que l'efficacité de la daptomycine sur les entérocoques semble majeure [7], il est important de souligner que l'écologie présentée dans cette étude n'est pas le reflet de celle observée dans les hôpitaux en France, où *E. faecalis* est prédominant et sensible à l'amoxicilline et à la vancomycine.

Le travail de Gallagher J.C. présenté à l'ICAAC en 2012 [34] rapporte le sous-groupe des endocardites infectieuses à entérocoques de la cohorte CORE entre 2005 et 2009. Cette étude observationnelle analyse 37 patients, dont 65 % ont une infection du cœur gauche (ce qui est une utilisation hors AMM). Les posologies utilisées étaient basses, conformes à l'AMM ; seules 19 % des endocardites infectieuses étaient traitées avec une posologie supérieure à 8 mg/kg/j. Quelle que soit l'espèce d'entérocoque responsable de l'infection, et quelle que soit sa sensibilité à la vancomycine, la daptomycine semble efficace : 76% de succès (43% de guérison ; 32% d'amélioration). L'ensemble des échecs étaient observés lors d'endocardites du cœur gauche. Bien que le risque de biais soit élevé dans le contexte d'étude à partir d'un registre, ce résultat est intéressant et confirme une certaine efficacité de la daptomycine sur les entérocoques en pratique clinique.

Enfin plus récemment, en 2013, l'étude multicentrique de Casapao s'est intéressée de façon rétrospective à l'ensemble des infections à entérocoques (tous sites confondus) traitées par de forte posologie de daptomycine aux Etats-Unis [35]. Sur 245 patients évalués, *E. faecium* était responsable de l'infection dans 71% des cas, contre 20% pour *E. faecalis*, et dans 9% des cas l'entérocoque était d'espèce indéterminée. Dans 83% des cas, les isolats étaient résistants à la vancomycine. Au total, 71% des patients présentaient une bactériémie, 14% une infection intra-abdominale et 10% une infection ostéo-articulaire. L'efficacité clinique globale était de 89% avec 93% d'éradication microbiologique. La posologie médiane était de 8,2 mg/kg/jour

[IQR : 7,7-9,7], et la durée médiane de traitement de dix jours. La durée médiane de traitement nécessaire pour obtenir la négativation des hémocultures étaient de trois jours [IQR : 2-5].

c. Infection ostéo-articulaire

La daptomycine semble être une option thérapeutique intéressante dans ces infections, compte tenu de l'implication principale des cocci à Gram positifs (et plus particulièrement les staphylocoques dorés et les staphylocoques à coagulase négative) dans ces localisations septiques.

Très précocement par rapport à sa commercialisation, en 2007, une revue de la littérature met en avant, à travers des cas cliniques rapportés et des séries de cas rétrospectives et prospectives, une certaine efficacité de la daptomycine dans le traitement des infections ostéo-articulaires. La résolution complète de l'infection était obtenue dans 43 cas sur 53 analysés (81,1%) [36]. Ces premières observations étaient plutôt satisfaisantes mais d'impact limité, la daptomycine étant bien souvent associée à d'autres antibiotiques rendant les conclusions sur son efficacité intrinsèque difficiles. Une étude rétrospective du sous-groupe des patients ayant une localisation septique ostéoarticulaire au sein de l'étude de Fowler comparant la daptomycine au traitement standard dans les bactériémies à *S. aureus* allait dans le même sens [37].

L'efficacité de la daptomycine dans les infections osseuses est plus clairement appuyée par l'étude de Byren [38], à travers un essai prospectif, contrôlé randomisé, multicentrique, mondial, comparant la daptomycine à une stratégie standard d'antibiotiques dans le cadre d'infection de prothèse articulaire avec changement de prothèse en deux temps. La daptomycine était utilisée à 6 ou 8 mg/kg/jour et comparée à la vancomycine (1 g deux fois par jour) ou à la teicoplanine (6 mg/kg/jour) ou à une pénicilline semi-synthétique. Les patients étaient traités pendant six semaines au décours de l'ablation de la prothèse infectée, puis suite à une période de deux à six semaines sans antibiotique, une nouvelle prothèse était posée. Une à deux semaines après la repose, les succès clinique et microbiologique (grâce aux prélèvements réalisés à la dépose et à la repose de prothèse) étaient évalués. Le succès clinique était défini par la résolution ou l'amélioration de l'état clinique et radiologique, ainsi que la négativité des prélèvements microbiologiques réalisés lors du second temps chirurgical. Le succès microbiologique était défini par l'éradication de l'ensemble des pathogènes présents initialement ou de nouveaux pathogènes sur les prélèvements per-opératoire de la repose, et l'absence de prélèvement de liquide synovial positif en culture dans l'intervalle

entre la repose et l'évaluation. Ainsi, les analyses retrouvent une tendance à une meilleure efficacité de la daptomycine, sans que cela puisse être affirmé au plan statistique compte tenu du design de l'étude. Au plan clinique (et microbiologique) le succès était de 58,3% (50%) pour la daptomycine à 6 mg/kg/j, 60,9% (52,2%) pour la daptomycine à 8 mg/kg/j et de 38,1% (38,1%) pour les comparateurs.

De même, la base de données de l'EU-CORE (European Cubicin Outcomes Registry and Experience) regroupant les données épidémiologiques de la prescription de la daptomycine en situation de prise en charge classique (en dehors de toute étude comparative), permet de mettre en évidence une efficacité de la daptomycine pour la prise en charge des ostéomyélites toutes confondues (sur prothèse ou non)[39]. Bien que ces données soient à prendre avec précaution compte tenu des biais d'une analyse financée par le laboratoire pharmaceutique commercialisant la daptomycine, et compte tenu de l'hétérogénéité des infections et des prises en charge, elles permettent de rendre compte de l'utilisation de la daptomycine en situation réelle entre 2006 et 2010. Ainsi l'utilisation de la daptomycine dans le traitement d'un groupe varié d'infections ostéo-articulaires a permis un succès thérapeutique dans 75 % des cas (165/220 patients). Dans 23% des cas il s'agissait d'une résolution complète de l'infection et dans 52% des cas d'une résolution partielle avec éventuellement nécessité d'une antibiothérapie supplémentaire à la fin du traitement par daptomycine. La posologie de la daptomycine n'était pas homogène : elle était de 6 mg/kg/j dans 56% des cas, dans 21% supérieure à 6 mg/kg/j et dans 23% des cas inférieure à 6 mg/kg/j. Enfin les documentations bactériologiques traitées étaient variées : staphylocoques dorés, staphylocoques à coagulase négative, et entérocoques. On peut noter que l'efficacité semblait moins importante pour le traitement des entérocoques (64% de succès) par rapport aux autres espèces.

Enfin, très récemment, suite aux propositions de certains auteurs à partir des données de diffusion de la daptomycine au niveau osseux, d'augmenter les posologies à 8 mg/kg/jour dans les atteintes osseuses [21], un travail sur l'utilisation de la daptomycine à forte dose dans les infections complexes ostéo-articulaires a été réalisé par une équipe lyonnaise [15]. Cette étude de cohorte réalisée dans un centre de référence des infections ostéo-articulaires rapporte l'ensemble des infections ostéo-articulaires traitées par de la daptomycine à plus de 6 mg/kg/J entre 2011 et 2013, et s'intéresse à l'efficacité et à la tolérance du traitement. Au total, 43 patients ont été analysés. Ils recevaient en moyenne 8 +/- 0,9 mg/kg/jour de daptomycine pour une durée prolongée de 81 jours en moyenne (de 6 à 303 jours). Dans la majorité des cas (86%) il s'agissait d'infection chronique, et d'infection sur matériel (86%). Dans 74% des cas une documentation à staphylocoque à coagulase négative était retrouvée (devant *S. aureus*

26%, *P. acnes* 19%, les corynébactéries 9% et les entérocoques 7%). Dans 59% des cas, l'infection était polymicrobienne : 12% de coinfection avec des bacilles à Gram négatif, et 8% avec des champignons. L'évolution était favorable pour 77% des patients. Les échecs étaient attribués : pour 10% à une rechute au germe initialement retrouvé, 10% de surinfection à une autre bactérie à Gram positif, et enfin 3% à une rechute clinique. Les facteurs associés significativement à l'échec thérapeutique étaient : l'âge élevé, une chirurgie non optimale et l'arrêt précoce pour effet indésirable de la daptomycine. Il faut souligner que dans cette étude la daptomycine était associée dans la très grande majorité des cas (86%) à un autre antibiotique « anti-Gram positif » : 35 % d'association à la fosfomycine, 21% à la rifampicine, et 12% à la clindamycine. De ce fait, les résultats ne sont pas le reflet d'une efficacité isolée de la daptomycine. Enfin, des posologies supérieures à 8 mg/kg/j ne permettaient pas d'obtenir une meilleure efficacité.

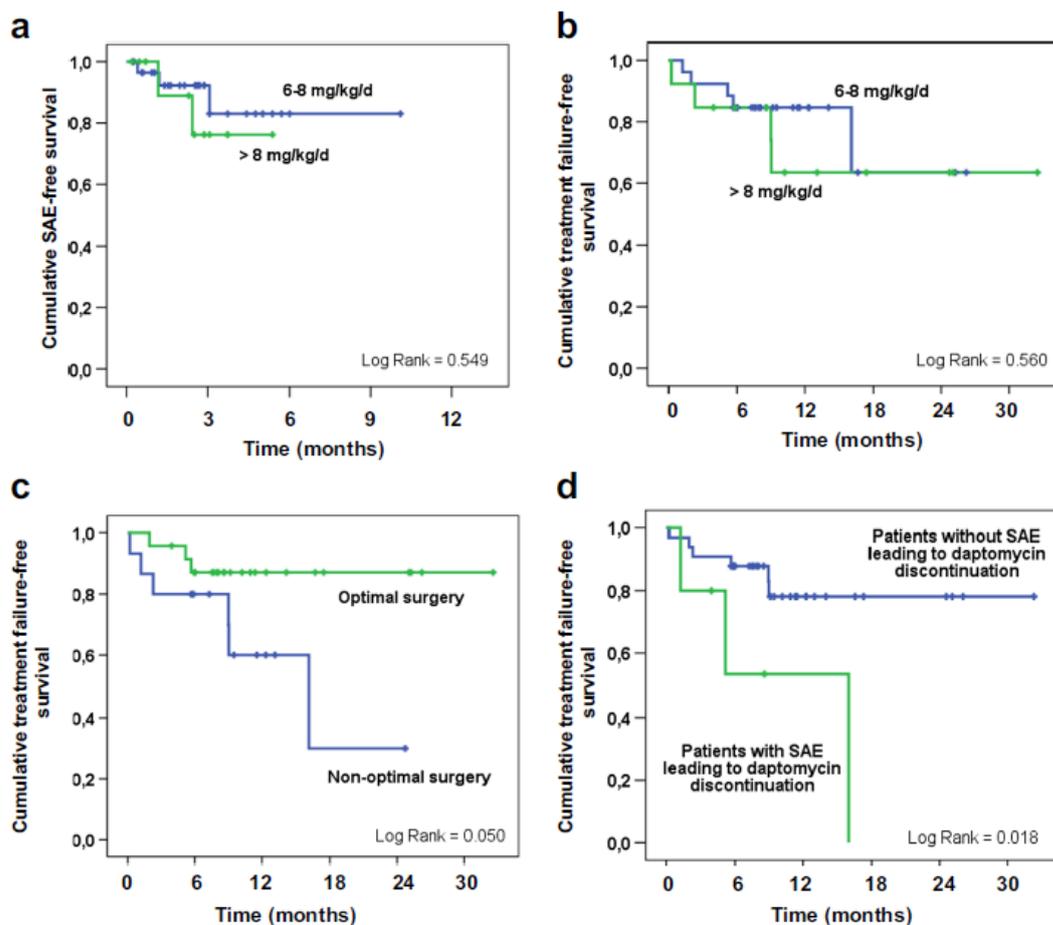


Figure 7 - Facteurs de risque d'échec ou d'effets secondaires sévères de l'utilisation de la daptomycine forte dose pour les infections ostéo-articulaires [15]

1.1.3. Recommandations de sa prescription

1.1.3.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

En France, les indications pour lesquelles la daptomycine a reçu l'AMM sont limitées [40] :

- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- endocardite infectieuse du cœur droit dûe à *Staphylococcus aureus*
- bactériémie à *Staphylococcus aureus* lorsqu'elle est associée à une infection compliquée de la peau et des tissus mous ou à une endocardite infectieuse du cœur droit

La posologie recommandée est de 4 mg/kg/j en cas d'infection compliquée de la peau et des tissus mous, et de 6 mg/kg/j en cas d'endocardite du cœur droit ou de bactériémie.

1.1.3.2. Autres recommandations

Les agences du médicament européenne EMA (European Medicines Agency) et américaine FDA (Food and Drug Administration) [41] autorisent l'utilisation de la daptomycine dans les mêmes indications que l'AMM délivrée en France.

Au-delà de ces recommandations légales, comme nous l'avons décrit plus haut dans un certain nombre d'études, la daptomycine a été utilisée à plusieurs reprises dans d'autres indications en rapport avec des infections à bactéries à Gram positif, en raison de ces différentes propriétés de diffusion, de faible toxicité et d'efficacité. De ce fait, d'autres recommandations positionnent la daptomycine comme une alternative thérapeutique dans différentes situations cliniques.

La société de pathologie infectieuse américaine (IDSA), en 2011, positionne la daptomycine en alternative ou au même titre que la vancomycine dans certaines infections à SARM [42] et certaines ostéomyélites à staphylocoques ou entérocoques.

Ainsi en cas de bactériémie à SARM non compliquée (à l'exclusion des endocardites, de l'existence d'une prothèse, de la persistance de prélèvements positifs deux à quatre jours après le début du traitement, de l'absence d'amélioration clinique à 72 heures du début du traitement, ou de la présence de métastases septiques) la vancomycine ou la daptomycine à 6 mg/kg/jour sont proposées pour au moins deux semaines. Pour les bactériémies compliquées à SARM, le traitement doit être prolongé quatre à six semaines au total et certains experts recommandent l'usage de la daptomycine à une posologie plus élevée de 8 à 10 mg/kg/jour.

En cas d'échec d'un traitement par vancomycine, le choix d'une bithérapie associant des fortes doses de daptomycine à 10 mg/kg/j (en s'assurant de la sensibilité du germe) avec de la gentamicine, ou de la rifampicine, ou du linézolide, ou du triméthoprim-sulfaméthoxazole, ou encore une bétalactamine, doit être considéré.

En cas d'endocardite à SARM sur valve native la daptomycine à 6 mg/kg/jour est recommandée en première intention au même titre que la vancomycine pour une durée totale de six semaines. Certains experts recommandent l'usage de la daptomycine à plus forte posologie de 8 à 10 mg/kg/jour.

En cas d'infection ostéo-articulaire à staphylocoques ou entérocoques, la daptomycine à 6 mg/kg/jour est considérée comme une alternative thérapeutique, tout en rappelant que la prise en charge chirurgicale est un élément majeur qui doit être réalisé dès que possible [27].

Chez les patients hospitalisés, en cas d'infection de la peau et des tissus mous simple ou compliquée (infection profonde des tissus mous, infections sur plaie traumatique ou chirurgicale, abcès, cellulite, infection d'ulcère ou de brûlure), dans le cadre d'un traitement probabiliste actif sur le SARM jusqu'à l'obtention des résultats des prélèvements microbiologiques, la daptomycine à 4 mg/kg/j est recommandée au même titre que la vancomycine, le linézolide, ou la télavancine (ce dernier n'ayant pas obtenu d'AMM en France).

En France, des recommandations sur le bon usage des glycopeptides et lipopeptides ont été publiées par la Commission des Anti-Infectieux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris en 2012 [43]. Les recommandations proposées pour l'utilisation de la daptomycine sont celles de l'AMM, avec une proposition de posologie plus élevée de 8 à 10 mg/kg/j en cas d'endocardite. En cas d'allergie à la vancomycine ou d'accès veineux périphérique difficile, la daptomycine peut être considérée comme une alternative à la vancomycine au même titre que la teicoplanine. Enfin, son utilisation est également suggérée dans les infections documentées à staphylocoque : en cas d'insuffisance rénale sous vancomycine, ou en cas d'échec clinique sous traitement par vancomycine bien conduit avec documentation d'une souche avec une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L. Dans cette dernière situation, du fait de la survenue possible de résistance à la daptomycine sous traitement par vancomycine, la vérification de la CMI de la souche à la daptomycine est nécessaire avant d'envisager son utilisation. Dans cette publication la place de la daptomycine dans les infections ostéo-articulaires, les infections du sujet neutropénique ou les infections à entérocoques n'est pas clairement définie.

1.2. La juste prescription et la surveillance de la consommation d'antibiotiques en France

1.2.1. Cas général des antibiotiques

L'émergence de bactéries multirésistantes associée à la réduction progressive des antibiotiques disponibles sur le marché, avec très peu de nouveaux antibiotiques en développement, a engendré des préoccupations croissantes sur l'épargne des antibiotiques et leur juste prescription.

Depuis plusieurs dizaines d'années, différents programmes ont été mis en place au plan national pour promouvoir le bon usage des antibiotiques. Le programme de lutte contre les infections nosocomiales et associées au soins débuté en 1994, prolongé depuis 2015 par le programme PROPIAS (Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins) s'intéresse dans l'ensemble des secteurs de soins à renforcer la prévention des infections associées aux soins, à maîtriser l'antibiorésistance et à réduire les risques infectieux associés aux actes invasifs. Le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 est plus spécifiquement centré sur la maîtrise de la consommation des antibiotiques dans le but de limiter l'antibiorésistance. L'objectif étant de diminuer de 25% la prescription globale d'antibiotiques. Cette politique de limitation des prescriptions d'antibiotiques s'inscrit également dans le cadre du plan d'action global de lutte contre l'antibiorésistance adopté par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2015.

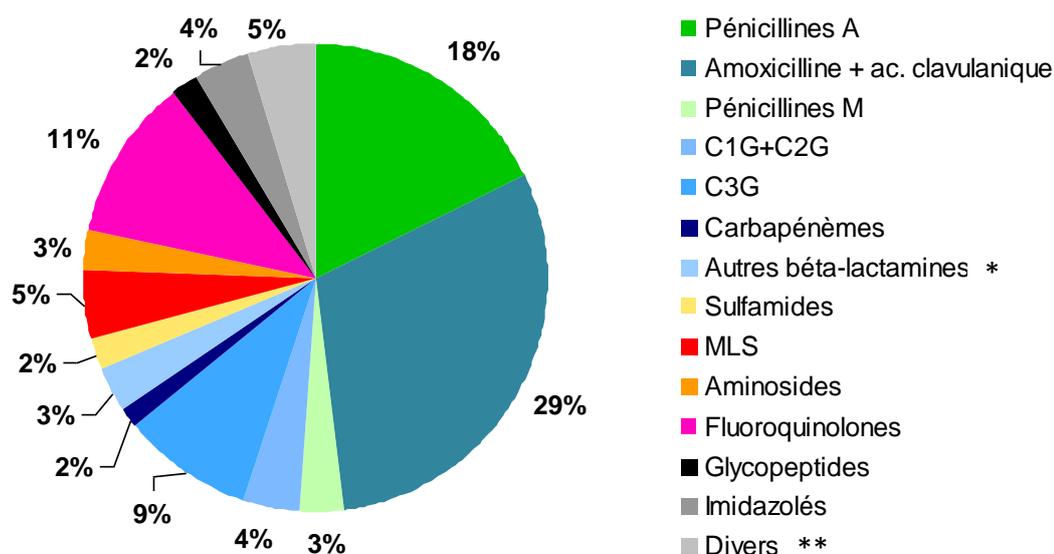
Le bon usage des antibiotiques est fondamental pour prévenir l'émergence, la sélection et la diffusion des bactéries multirésistantes. Ce qu'on entend par bon usage, c'est finalement une prescription juste et raisonnée. Toutes les étapes sont importantes : le choix de l'initiation d'une antibiothérapie, le choix de la molécule en fonction de son spectre anti-bactérien, la posologie utilisée, et la durée de son utilisation.

Des études montrent que le mésusage des antibiotiques peut conduire à la colonisation ou à l'infection de patients par des bactéries résistantes aux antibiotiques, comme *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV), et les bacilles à Gram négatif hautement résistants [44],[45]. Le mésusage des antibiotiques est

également associé à une augmentation de l'incidence des infections à *Clostridium difficile* [46].

Dans ce contexte, différents réseaux de surveillance des prescriptions ont été mis en place, en particulier ATB-Raisin (Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales) en juillet 2009, s'intéressant aux prescriptions d'antibiotiques dans les établissements de santé (centre hospitalier universitaire, centre hospitalier général, hôpital d'instruction des armées, centre de lutte contre le cancer, centre de médecine et chirurgie obstétrique, soins de suite et soins de longue durée, hôpital psychiatrique). Les objectifs sont de permettre à chaque établissement de santé de décrire et d'analyser ses consommations par rapport à un ensemble comparable et de les confronter aux données de résistance bactérienne. La prescription est exprimée pour chaque antibiotique en nombre de doses définies journalières (DDJ) rapportée à l'activité pour 1000 journées d'hospitalisation (JH). Cette unité de mesure « dose définie journalière » est établie par l'OMS. Elle correspond à la dose moyenne quotidienne d'un traitement d'entretien pour un adulte de 70 kg d'une substance utilisée dans son indication principale (pour la vancomycine elle est de 2 g et pour la daptomycine de 280 mg).

Ainsi, le rapport de l'enquête rétrospective réalisée sur l'année 2014, basée sur le volontariat des établissements de santé de France métropolitaine et d'outre-mer, rapporte le profil d'utilisation des antibiotiques tous confondus. Les glycopeptides (2% de l'ensemble des prescriptions d'antibiotiques) et la daptomycine intégrée aux antibiotiques étiquetés « Divers » correspondent à un très faible effectif de la consommation d'antibiotiques en France, par rapport aux pénicillines (Figure 8). Ils ne représentent probablement pas le problème de santé publique le plus important en terme de limitation de la consommation d'antibiotiques et de prévention de l'antibiorésistance ; cependant la connaissance de leur modalité de prescription en particulier de la daptomycine, nouvel antibiotique, est intéressante. En effet on peut penser qu'un mésusage pourrait conduire à l'émergence de résistance dans les années à venir.



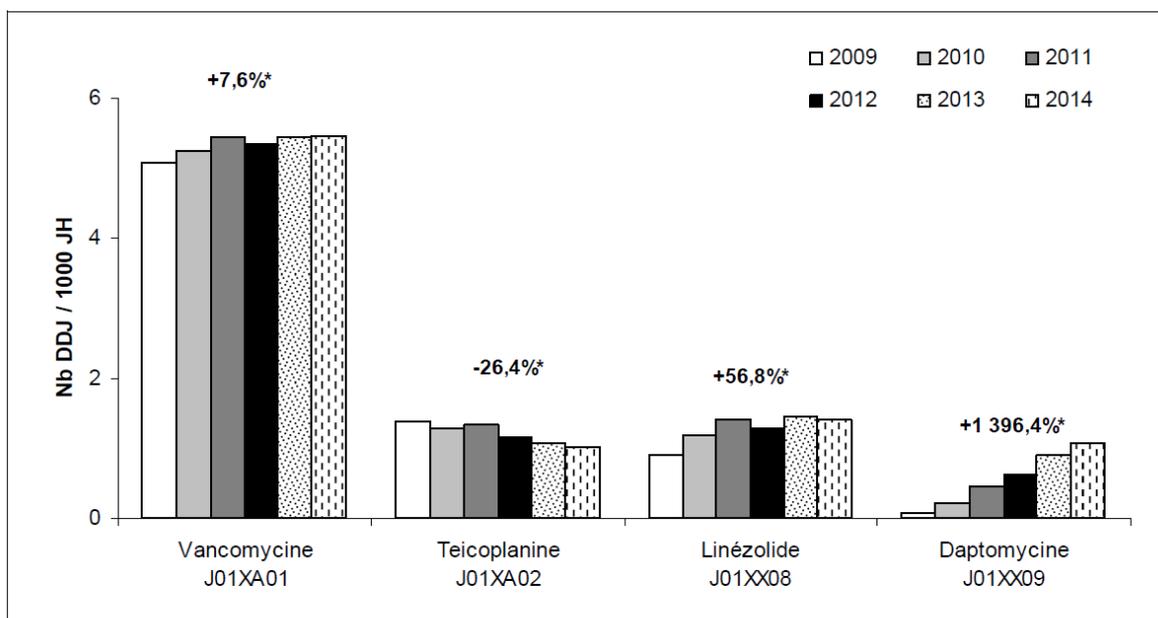
* Autres bêta-lactamines : pénicillines G, V, ampicilline sulbactam, pivmécillinam, ceftobiprole, ceftaroline, pipéracilline, pipéracilline-tazobactam, ticarcilline, témocilline, ticarcilline-acide clavulanique et aztréonam

** Divers : cyclines, phénicolés, quinolones de 1^{ère} génération, acide fusidique, fosfomycine, linézolide, colistine, nitrofurantoïne, spectinomycine, daptomycine, rifampicine, fidaxomicine

Figure 8 - Profil d'utilisation des antibiotiques, tous établissements confondus (N=1 484), issu du rapport sur la consommation en antibiotiques ATB-Raisin, 2014 [47]

1.2.2. Cas de la daptomycine

La daptomycine fait partie des nouveaux antibiotiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché depuis 2006. La surveillance par le réseau ATB-Raisin entre 2009 et 2014 permet de mettre en évidence que la prescription de cet antibiotique est croissante, quasi nulle en 2009, elle atteint 1,08 DDJ/1000 JH. Elle reste largement inférieure à celle de la vancomycine de 5,81 DDJ/1000 JH, par rapport à laquelle elle est souvent positionnée comme une alternative [48].



* tendance d'évolution statistique significative (régression linéaire)

Figure 9 - Evolution de la consommation d'antibiotiques à visée anti-staphylococcique dans la cohorte de 621 établissements ayant participé de 2009 à 2014 - données Raisin [48]

2. ETUDE DE LA PRESCRIPTION DE DAPTOMYCINE A L'HÔPITAL BEAUJON

2.1. Objectif de l'étude

Cette étude a été réalisée au sein de l'hôpital universitaire Beaujon, Clichy, entre mai 2014 et avril 2015.

Au cours de cette étude, l'objectif était de mettre en évidence quelles étaient les modalités de la prescription de la daptomycine en terme d'indication, de posologie, et de surveillance.

Aucune intervention particulière n'était réalisée auprès des services de l'hôpital quant aux prescriptions de daptomycine. Cependant la commission des antibiotiques de l'hôpital Beaujon avait positionné l'utilisation de la daptomycine comme le recommandait la Commission des Anti-Infectieux de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris en 2012 [43], c'est-à-dire pour : les infections de la peau et des tissus mous à Gram positif, les bactériémies et endocardites du cœur droit à *S. aureus*, mais également en alternative à la vancomycine en cas d'allergie, d'accès veineux périphérique difficile, d'échec de la vancomycine pour une infection à staphylocoque dont la CMI est supérieure à 1 mg/L, ou en cas d'insuffisance rénale aiguë sous vancomycine.

2.2. Matériels et méthodes

Cette étude descriptive, d'une durée d'un an, a été réalisée initialement de façon rétrospective, du 1^{er} mai 2014 au 30 juin 2014, et prospective du 1^{er} juillet 2014 au 30 avril 2015.

La prescription de la daptomycine étant nominative avec une délivrance de l'antibiotique au coup par coup par la pharmacie de l'hôpital, l'ensemble des patients pour lesquels une prescription de daptomycine a été réalisée entre mai 2014 et avril 2015 a pu être retrouvé.

L'ensemble des prescriptions a été prise en compte, y compris celles n'ayant pas été renouvelées après vingt-quatre heures.

Pour chacune des prescriptions, le dossier médical du patient était consulté afin de recueillir l'ensemble des données d'intérêt clinique, biologique et bactériologique.

Les différents paramètres recueillis étaient les suivants : le service prescripteur, les caractéristiques démographiques et les comorbidités de chaque patient, le site de l'infection traitée (documentée ou suspectée), l'existence d'une documentation microbiologique, l'indication de l'utilisation de la daptomycine, l'existence d'un traitement préalable, les traitements associés à la daptomycine, la durée et la posologie du traitement par daptomycine, l'évolution clinique, les paramètres de surveillance biologique que sont la créatinémie et le dosage des CPK.

L'indication de l'utilisation de la daptomycine était dans un second temps analysée pour la classer comme correspondant ou non aux recommandations (nationale ou locale). Trois modes de prescriptions étaient définis selon la recommandation suivie : conforme à l'AMM, conforme aux recommandations de l'APHP, ne correspondant à aucune recommandation.

Nous avons analysé quelles étaient les caractéristiques des documentations microbiologiques réalisées dans le cadre d'une prescription de daptomycine. Puis nous avons étudié les posologies utilisées pour les différentes indications, et enfin nous nous sommes intéressés à la surveillance de l'administration de l'antibiotique en particulier vis-à-vis de sa toxicité principale musculaire.

2.3. Résultats

2.3.1. Population de l'étude

Sur l'année étudiée vingt-cinq prescriptions de daptomycine ont été enregistrées par la pharmacie de l'hôpital pour vingt-quatre patients concernés. Un patient a bénéficié de daptomycine à des périodes différentes de son hospitalisation, et donc a été pris en compte deux fois, le contexte clinique et microbiologique étant différent. Au total dix sept hommes et huit femmes étaient concernés et l'âge médian était de 66 ans. L'initiation du traitement revenait dans 60% des cas au service de médecine interne, dans 24 % des cas au service d'assistance nutritive, les autres services (chirurgie digestive et orthopédique et réanimation spécialisée) étant très minoritaire dans l'effectif de la prescription de cet antibiotique.

Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le Tableau 4.

Tableau 4 - Caractéristiques des patients inclus dans l'étude d'analyse de la prescription de daptomycine

	effectif	% de l'effectif total
Effectif total des prescriptions	25	100%
Sexe		
Homme	17	68%
Femme	8	32%
Age médian (années)	66 [49,5-71,5]	
Comorbidités		
Facteurs de risque cardiovasculaire	19	76%
Immunodépression*	3	12%
Néoplasie	6	24%
Pathologie digestive chronique**	7	28%
Insuffisance rénale		
MDRD > 60 mL/min	11	44%
MDRD 30-60 mL/min	10	40%
MDRD 15-30 mL/min	3	12%
MDRD <15 mL/min ou EER	1	4%
Matériel étranger***	14	56%
Prothèse orthopédique	7	28%
Dispositif de perfusion	8	32%
Prothèse digestive	1	4%
Chirurgie récente < 1 an	13	52%
Service d'hospitalisation lors de l'introduction de la daptomycine		
Médecine interne	15	60%
Chirurgie digestive	1	4%
Chirurgie orthopédique	1	4%
Réanimation spécialisée	2	8%
Assistance nutritive	6	24%
Antibiothérapie dans les 48 heures précédant l'introduction de la daptomycine		
Oui	16	64%
Vancomycine seule ou en association	11	44%
Linézolide en association	1	4%
Cloxacilline	1	4%
Daptomycine seule ou en association	2	8%
Autre	1	4%
Non	8	32%
Non renseigné	1	4%

* Traitement immunosuppresseur (transplantation hépatique), corticothérapie

** Pseudoocclusion intestinale chronique, grêle court post chirurgical, cirrhose

*** Deux patients sont porteurs de matériel étranger différent : cathéter et prothèse orthopédique et cathéter et prothèse digestive

La majorité des patients étudiés avait subi une chirurgie récente dans l'année précédant la prescription de daptomycine (52% des patients), ou était porteur de matériel étranger (56% des patients) à type de : matériel orthopédique (arthrodèse, prothèse de genou ou de hanche), dispositif de perfusion au long cours (chambre implantable, cathéter veineux central, ou PICC-line), ou pour un patient de prothèse digestive biliaire.

Sur l'effectif rapporté dans cette étude, la daptomycine était utilisée le plus souvent en relais d'une antibiothérapie préalable. L'antibiotique précédant le plus souvent sa prescription était la vancomycine dans 44 % des cas. Pour huit patients (soit 32% de l'effectif) la prescription de daptomycine correspondait à une prescription initiale d'antibiotique.

2.3.2. Sites infectieux traités

L'ensemble des situations cliniques pour lesquelles l'usage de la daptomycine a été nécessaire correspondait à des infections associées aux soins (IAS) ou nosocomiales (IN). Pour rappel, par définition depuis mai 2007, les IAS sont des infections survenant au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge indépendamment du lieu de soins (y compris au domicile). Pour les infections du site opératoire, on considère habituellement comme associées aux soins les infections survenant dans les trente jours suivant l'intervention, ou s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention. Le terme d'IN est réservé aux IAS contractée dans un établissement de santé [49]. Aucun cas n'était en rapport avec une infection communautaire : 44% des infections étaient liées aux soins et 56% des infections étaient nosocomiales.

Les caractéristiques des sites traités par la daptomycine et des documentations microbiologiques associées sont rapportés dans le Tableau 5.

Les principaux sites traités dans le cadre d'une infection documentée ou suspectée sont : les infections ostéo-articulaires (n=9, 36%) principalement en rapport avec des arthrites (n=8), et les infections de dispositifs de perfusion (chambre implantable, cathéter central de réanimation ou de renutrition parentérale) (n=5, 20%). Les infections de la peau et des tissus mous représentent 12% des prescriptions de daptomycine, tout comme les infections suspectées sans porte d'entrée identifiée. Quatre infections (16%) classées comme intra-abdominales ont motivé l'utilisation de daptomycine ; il s'agissait d'un abcès hépatique, d'une infection de coulée de nécrose, d'une infection de liquide de drainage hépatique ainsi que d'une infection du liquide d'ascite. Un seul cas d'infection urinaire a été retrouvé au cours de cette période.

Dans cette cohorte la daptomycine n'a pas été utilisée pour le traitement d'une endocardite droite ou gauche.

Tableau 5 - Caractéristiques des situations cliniques et microbiologiques des prescriptions de daptomycine

Caractéristiques de l'infection	Nombre de prescriptions	% des prescriptions
	25	100
Type d'infection		
Nosocomiale	14	56
Associée aux soins	11	44
Communautaire	0	0
Nature du foyer infectieux suspecté ou prouvé		
Peau et tissus mous	3	12
Ostéoarticulaire	9	36
Ostéite	1	4
Arthrite (1)	8	32
Dispositif de perfusion	5	20
Intra-abdominale (2)	4	16
Urinaire	1	4
Sans point d'appel	3	12
Endocardie	0	0
Documentation microbiologique		
Présente	21	84
Bactéries traitées sur documentation	15	60
Staphylocoques à coagulase négative	11	44
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	5	20
Staphylocoque à coagulase négative non typé*	4	16
<i>Staphylococcus lugdunensis</i> *	1	4
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	4
<i>Enterococcus faecium</i>	3	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	8
<i>Bacterioides fragilis</i> *	1	4
<i>Enterococcus faecalis</i> *	1	4
Plurimicrobien	3	12
Bactéries isolées après initiation du traitement probabiliste	6	24
Staphylocoques à coagulase négative	2	8
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	4
<i>Escherichia coli</i> *	2	8
<i>Staphylococcus aureus</i> *	1	4
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	4
<i>Streptococcus agalactiae</i> *	1	4
<i>Streptococcus constellatus</i> *	1	4
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> *	1	4
Plurimicrobien	2	8
Absente	4	16
Administration probabiliste ou non		
Probabiliste	10	40
Sur documentation microbiologique	15	60

(1) 6 discovertébrales (dont 3 sur matériel) et 2 articulations périphériques dont une sur prothèse

(2) abcès hépatique, coulée de nécrose, liquide de drainage hépatique, liquide d'ascite

*documentation bactériologique associée dans un contexte plurimicrobien

2.3.3. Documentations microbiologiques

Dans la majorité des cas, la prescription de daptomycine était initiée sur une documentation microbiologique préalable (60% des cas) issue de prélèvements variés : liquide articulaire, biopsie osseuse, hémoculture, urine, liquide d'ascite, collection sous cutanée, autres prélèvements profonds.

Les résultats des cultures microbiologiques ont pu être obtenus dans 84% des cas traités par daptomycine. Dans un cas la documentation microbiologique excluait l'utilisation de la daptomycine en terme de spectre d'activité antibactérienne (*E. coli*) et après vingt-quatre heures d'utilisation de daptomycine, l'antibiothérapie a été adaptée avec l'introduction d'imipénème pour une infection de cathéter central. Dans 16% des cas aucune documentation microbiologique n'était retrouvée.

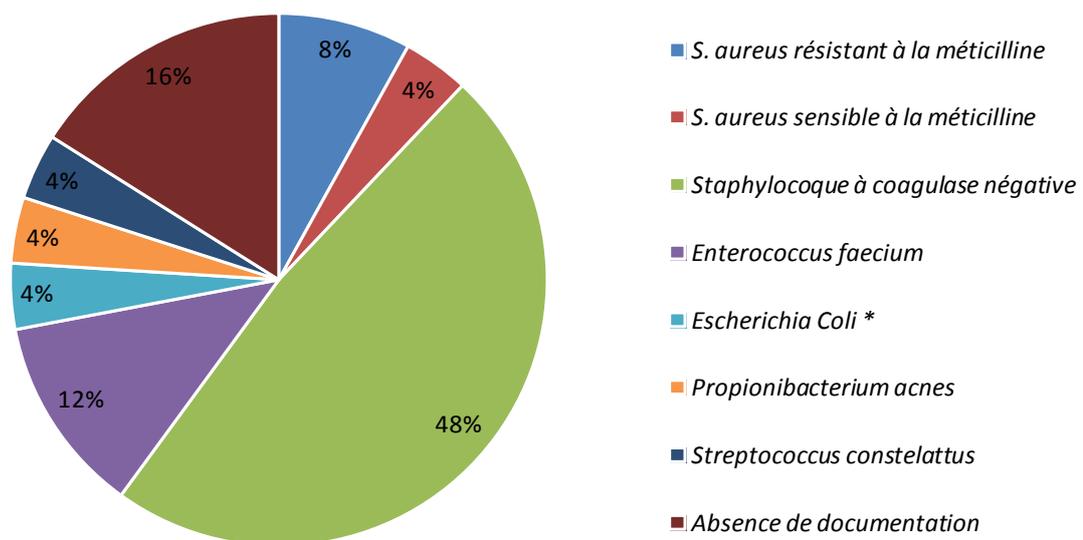


Figure 10 - Documentations bactériologiques retrouvées avant ou après l'initiation d'un traitement par daptomycine

Plusieurs bactéries n'ont pas été représentées, car elles étaient associées dans un contexte plurimicrobien, nous avons choisi de ne représenter qu'une seule documentation par patient.

*Traitement probabiliste d'une infection de chambre implantable ; après 24 heures le traitement a été adapté avec introduction d'imipénème.

Comme le représente la Figure 10 la répartition des documentations microbiologiques retrouvées en contexte de prescription de daptomycine, les staphylocoques sont impliqués dans la grande majorité des cas : 60% des cas au total. Les staphylocoques à coagulase négative représentent 48% des prescriptions de daptomycine, et *S. aureus* 12%.

Pour quatre patients (20%) une coinfection avec des bacilles à Gram négatif était retrouvée. Aucune coinfection fongique n'a été mise en évidence.

Les documentations étaient plurimicrobiennes pour six patients (24%). Pour deux d'entre eux, il s'agissait de plusieurs staphylocoques à coagulase négative. Pour les quatre autres l'association des bactéries retrouvées était plus complexe :

- *Streptococcus constellatus*, *Peptinophilus asccharolyticus*, et *E. coli*
- Staphylocoque à coagulase négative, *Bacterioides fragilis* et *E. coli*
- *S. aureus* et *Streptococcus agalactiae*
- *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*

Dix parmi les quatorze staphylocoques à coagulase négative isolés (soit 71%) sont résistants à la méticilline. Parmi ces staphylocoques résistants à méticilline, trois souches (30%) ont une CMI à la vancomycine supérieure ou égale à 1,5 mg/L. Ces CMI ont été mesurées par E-test. La sensibilité à la daptomycine est disponible dans deux cas sur trois : mesurée à 0,2 mg/L (pour une CMI à la vancomycine de 2 mg/L) et à 1 mg/L (pour une CMI à la vancomycine de 1,5 mg/L).

Parmi les souches de *S. aureus*, la résistance à la méticilline a été détectée dans deux cas (8% de l'effectif total de prescription), avec pour l'un d'eux une sensibilité à la vancomycine définie par une CMI de 1,5 mg/L ; aucune CMI à la daptomycine n'a été réalisée dans ces situations.

Parmi l'ensemble des staphylocoques à coagulase négative documentés dans cette série, Figure 11, le plus fréquemment isolé était *S. epidermidis*, un grand nombre de staphylocoques restant non typés.

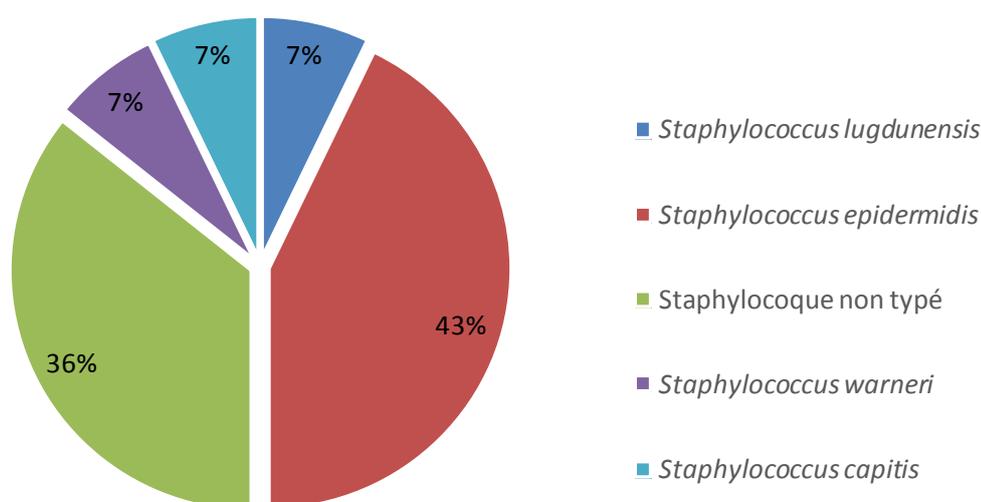


Figure 11 - Répartition des staphylocoques à coagulase négative ayant été à l'origine de la prescription de daptomycine

L'ensemble des staphylocoques à coagulase négative isolés sont représentés y compris ceux responsables de coinfections.

2.3.4. Motifs d'utilisation et conformité aux recommandations

Suite à la description de la documentation microbiologique il est intéressant de s'interroger sur le motif de la prescription de la daptomycine par rapport aux indications ou recommandations concernant son utilisation que nous avons décrites précédemment.

D'emblée une prescription doit être écartée de l'analyse : il s'agit d'une prescription probabiliste sur une infection de chambre implantable (utilisée pour une nutrition parentérale), avec signes de gravité cliniques, pour laquelle la prescription a été suspendue dans les vingt-quatre premières heures suite aux résultats des hémocultures isolant exclusivement *E. coli*. La daptomycine, n'ayant aucune efficacité sur les bactéries à Gram négatif, a été suspendue et remplacée par de l'imipénème.

L'utilisation de la daptomycine se fait dans la majorité des cas en seconde intention après une première ligne d'antibiotique et le plus souvent en alternative à la vancomycine. En effet, pour seize prescriptions sur vingt-quatre (66,7%), la prescription de daptomycine avait été précédée dans les 48 heures d'une antibiothérapie qui pour onze comportait de la vancomycine (soit 45,8% de l'effectif total). La répartition des justifications de son usage est rapportée dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Justification de l'usage de la daptomycine

Justification de l'utilisation de daptomycine	Nombre de prescriptions n = 24**
Insuffisance rénale sous vancomycine*	7 (28%)
Insuffisance rénale préalable au traitement	6 (24%)
Absence de voie veineuse périphérique	4 (16%)
CMI à la vancomycine > ou égale à 1.5 mg/L*	4 (16%)
Absence de justification évidente	3 (12,5%)
Allergie à la vancomycine	1 (4%)
Echec de la vancomycine sans CMI	1 (4%)

*deux patients ont une double justification : insuffisance rénale sous traitement et voie d'abord ou CMI > 1,5 mg/L

** une prescription écartée car non appropriée en terme de spectre anti-bactérien

Les deux justifications principales de la prescription de daptomycine représentant la majorité de son utilisation sont :

- dans 28% des cas, l'existence d'une insuffisance rénale survenant sous vancomycine

- dans 24% des cas, l'existence d'une insuffisance rénale préalable à l'initiation du traitement antibiotique.

L'absence de voie veineuse périphérique ou encore l'apparition de veinite ne permettant pas une perfusion continue de vancomycine de façon prolongée représente 16% des prescriptions. Les échecs du traitement par vancomycine avec ou sans CMI mesurée à la vancomycine supérieure ou égale à 1,5 mg/L représentent 20% des motifs de prescription.

Dans trois cas (12,5% de l'effectif) de prescription probabiliste aucune justification évidente n'a été retrouvée. Pour le premier, il s'agissait d'une arthrite iatrogène (sur voie veineuse périphérique) du pouce documentée à *Propionibacterium acnes* sur le prélèvement de l'articulation métacarpophalangienne. Dès l'obtention de la documentation le traitement a été relayé par amoxicilline-acide clavulanique. Le deuxième cas retrouvé était justifié par la reprise fébrile à 48h de l'arrêt de la daptomycine sans qu'aucune nouvelle documentation ne soit retrouvée, y compris à la culture du cathéter central : la daptomycine a été suspendue après six jours de traitement en monothérapie. Enfin, le dernier cas était en rapport avec un sepsis, sans signe de gravité, suspecté à point de départ d'un cathéter central, utilisé pour une nutrition parentérale quotidienne dans un contexte de pseudo-occlusion intestinale chronique. Un traitement par daptomycine associée à de la tazocilline a été initié en probabiliste et poursuivi pendant sept jours, avec documentation de *S. epidermidis* sensible à la méticilline sur des hémocultures ; par la suite un relais par cloxacilline a été réalisé.

Enfin, nous avons classé l'ensemble des prescriptions de daptomycine en fonction de leur indication, considérant ainsi trois types d'indication :

- indication conforme à l'AMM
- indication conforme aux recommandations locales, éditées par l'AP-HP [43]
- indication non conforme aux recommandations locales

La distribution de l'ensemble des prescriptions relevées sur la période de mai 2014 à avril 2015 en fonction de leur indication se trouve dans le Tableau 7. L'effectif analysé est de 24 prescriptions, une prescription ayant été écartée correspondant à une infection à une bactérie (*E. coli*) ne correspondant pas au spectre d'activité de la daptomycine.

Ainsi :

- trois prescriptions (représentant 12,5 % de l'effectif) sont conformes à l'AMM correspondant à des infections de la peau et des tissus mous. L'endocardite du cœur droit seconde indication de l'AMM n'a pas justifié de prescription dans cette étude.

- onze prescriptions (45,8% de l'effectif) sont en rapport avec les recommandations locales, dans la mesure où elles correspondent au traitement d'une infection documentée à staphylocoque doré ou blanc, dans un contexte d'alternative à l'usage de la vancomycine justifiée par : une allergie, une insuffisance rénale préalable au traitement ou survenant sous traitement, ou encore un échec de la vancomycine avec des CMI mesurées à la vancomycine supérieure ou égale à 1,5 mg/L.
- dix prescriptions (41,7 % de l'effectif) ne sont conformes à aucune recommandation. Dans trois cas il s'agit d'une infection de localisation intra-abdominale à *E. faecium*. Six cas correspondent à un usage en probabiliste : avec absence de germe mis en évidence pour trois d'entre eux, mise en évidence a posteriori de staphylocoque blanc sensible à la méticilline pour deux d'entre eux et enfin pour un patient mise en évidence de *Propionibacterium acnes* au sein d'une articulation. Une situation est atypique puisqu'il s'agit d'une spondylodiscite documentée à staphylocoque blanc sensible à la méticilline, dans un contexte de toxicité de la méticilline avec insuffisance rénale sévère : la daptomycine permet donc dans ce cas là une alternative à la méticilline.

Il est également important de souligner que cette étude retrouve 40% de prescriptions réalisées de façon probabiliste, bien que la daptomycine n'ait aucune place définie dans ce contexte.

Tableau 7 - Distribution des patients selon l'indication de la daptomycine, le site de l'infection et les pathogènes mis en évidence

Type d'indication	Site de l'infection	Pathogènes	Nombre de cas	Motif du choix de la daptomycine
Conforme à l'AMM (3/24 ; 12,5%)	Peau et tissus mous	non documenté	3	Insuffisance rénale préalable
		<i>S. constellatus</i>		Insuffisance rénale préalable
		SAMS		Insuffisance rénale préalable
Conforme aux recommandations locales de l'AP-HP (11/24 ; 45,8%)	Infection de cathéter	SCNMR	2	Allergie, échec vancomycine
	Abcès hépatique avec septicémie	SARM	1	Veinite
	Spondylodiscite	SCNMR	3	Veinite, CMI Vanco à 2, CMI Vanco à 1,5
	Ostéite	SCNMR	1	CMI Vanco à 2
	Infection articulaire sur prothèse	SCNMR	1	Insuffisance rénale préalable
	Spondylodiscite sur matériel	SCNMR	1	Insuffisance rénale sous vancomycine et toxicité du linézolide
	Spondylodiscite sur matériel	SARM	1	CMI Vanco 1,5
	Infection intra-abdominale	SCNMR	1	Insuffisance rénale préalable
Non conforme aux recommandations locales (10/24 ; 41,7%)	Infection intra-abdominale	<i>E. faecium</i>	3	Insuffisance rénale sous vancomycine, voie d'abord
	Infection articulaire	<i>P. acnes</i>	1	Absence de justification
	Spondylodiscite	SCNMS	1	Insuffisance rénale préalable et néphropathie à la méticilline
	Infection cathéter	SCNMS	2	Insuffisance rénale préalable et voie d'abord
	Inconnu	non documenté	3	Insuffisance rénale préalable, non justifié

AMM : autorisation de mise sur le marché, SCNMR : staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline, SCNMS : staphylocoque à coagulase négative sensible à la méticilline, SARM : *S. aureus* résistant à la méticilline, SAMS : *S. aureus* sensible à la méticilline, CMI Vanco : Concentration Minimale Inhibitrice à la vancomycine

2.3.5. Caractéristiques du traitement

Posologie

La daptomycine a été administrée à des posologies fluctuant entre 4 et 10 mg/kg/J, avec une médiane à 6 mg/kg/J. Cinq patients ont reçu une posologie supérieure ou égale à 8 mg/kg/j [IQR=5,3 ; 7,2]. A noter, que pour un patient la posologie utilisée n'a pas été retrouvée.

Compte tenu de l'hétérogénéité de la posologie de la daptomycine, la posologie utilisée de daptomycine a été analysée en fonction des sites infectieux traités (Figure 12).

Dans cette analyse, quatre prescriptions n'ont pas été considérées car ne correspondant pas à une prescription indiquée ou documentée : une infection de chambre implantable, et trois infections non documentées. On peut constater sur cette représentation graphique, qu'au sein d'une même indication, les posologies restent hétérogènes. Les prescriptions de moins de 6 mg/kg/j sont minoritaires, et ont été utilisées pour le traitement d'infections variées : peau et tissus mous, ostéo-articulaire, dispositif de perfusion et urinaire. Seules les infections intra-abdominales ont bénéficié de posologies systématiquement supérieures ou égales à 6 mg/kg/j.

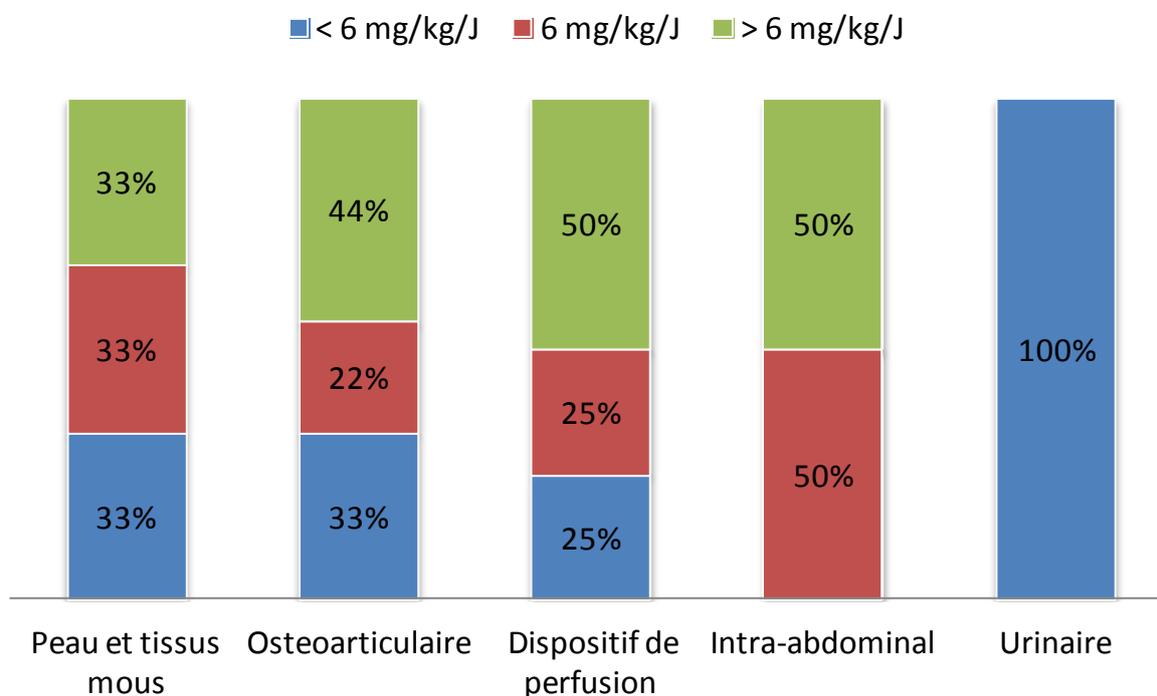


Figure 12 - Posologie de la daptomycine en fonction du site traité

Durée de traitement

La majorité de l'effectif de cette étude, treize patients (52%), a reçu la daptomycine pour une durée variant entre sept et quatorze jours. La durée médiane de la prescription de daptomycine était de huit jours [IQR : 6 -12,5]. Sept patients ont reçu moins de sept jours de traitement. Cinq patients (20%) ont reçu plus de quatorze jours de daptomycine, certains jusqu'à 57 jours témoignant d'une bonne tolérance de ce traitement au long cours.

Figure 13 sont représentées les durées d'utilisation de la daptomycine dans chacun des cas relevés dans cette étude, que le traitement ait été réalisé de façon complète par de la daptomycine ou qu'une antibiothérapie de relais ait été choisie.

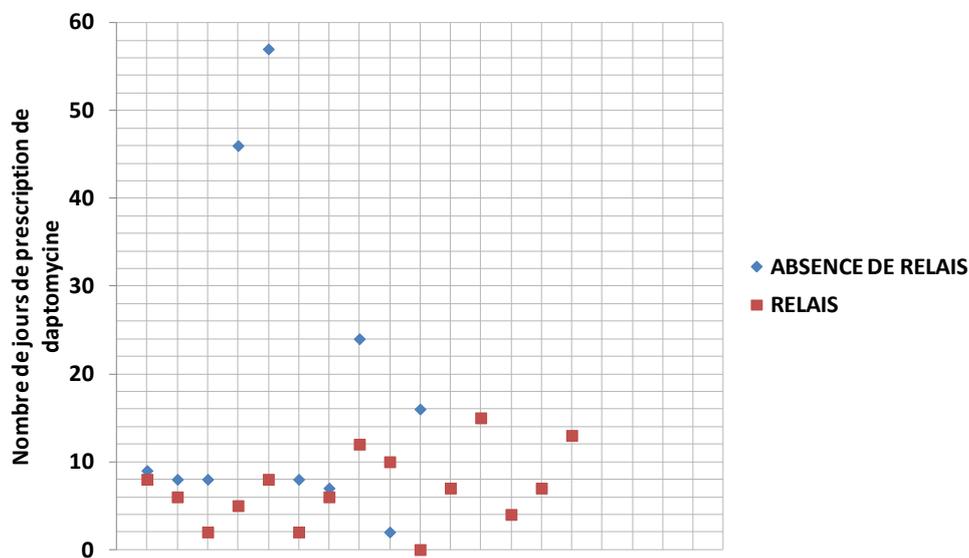


Figure 13 - Représentation de la durée de prescription de la daptomycine en fonction de la réalisation ou non d'un relais à l'antibiothérapie

Antibiothérapie associée

La daptomycine était prescrite le plus souvent en monothérapie (60% des cas). Pour dix des quinze prescriptions en monothérapie il s'agissait d'une prescription sur documentation. Dans les autres situations la daptomycine était combinée à une antibiothérapie multiple à large spectre. Dans deux situations seulement le spectre de l'antibiothérapie était exclusivement à visée anti bactérie à Gram positif (association avec de la rifampicine ou du linézolide).

Les différentes antibiothérapies utilisées dans cette étude et le motif de leur utilisation en association à la daptomycine sont rapportés Tableau 8.

Tableau 8 - Antibiotiques associés à la daptomycine en fonction des situations

Traitement associé	Nombre de cas	Motif de l'association
aucun	15 (60%)	
présent	10 (40%)	
Pipéracilline -Tazobactam	3	Traitement probabiliste sur sepsis sévère
Imipénème	1	Traitement probabiliste dans un contexte d'immunodépression
Céfépime	1	Traitement probabiliste en réanimation
Linézolide	1	Infection dispositif de perfusion
Métronidazole*,**	2	Infection polymicrobienne
Rifampicine	1	Infection discovertébrale
Cefotaxime	1	Post chirurgie digestive
Méropénème**	1	Infection polymicrobienne (dont BLSE)
Amikacine**	1	Infection polymicrobienne
Amoxicilline*	1	Infection polymicrobienne

*biantibiothérapie associée, ** triantibiothérapie associée

2.3.6. Evolution et surveillance

L'ensemble des patients pour lesquels une antibiothérapie par daptomycine avait été débutée ont eu une évolution clinique favorable (Tableau 9). Deux patients sont décédés au décours de l'hospitalisation au cours de laquelle la daptomycine avait été introduite, cependant les causes du décès n'étaient pas en rapport avec l'infection traitée ni avec la daptomycine.

La surveillance recommandée des CPK a été réalisée dans 60% des cas, aucune symptomatologie musculaire n'a été rapportée et une augmentation des CPK a été détectée dans une seule situation (augmentation jusqu'à 431 UI/mL, les normes du dosage des CPK au laboratoire de l'hôpital Beaujon s'étendant de 30 à 200 UI/mL).

Aucune complication pulmonaire n'a été retrouvée.

Tableau 9 - Evolution clinique et biologique suite à la prescription de daptomycine

Effectif des prescriptions	25
Evolution	
Favorable	25 (100%)
traitement complet par daptomycine	9 (36%)
traitement partiel par daptomycine	
- relais par voie orale	8 (32%)
- relais par voie intraveineuse	5 (20%)
- reprise de la vancomycine*	1 (4%)
arrêt sur absence de documentation ou spectre inadapté	2 (8%)
Défavorable	
décès liés à l'infection	0 (0%)
Surveillance des CPK	
oui	15 (60%)
non	10 (40%)
augmentation des CPK	1 (4%)
symptomatologie musculaire	0 (0%)
Surveillance de la créatinémie	
oui	25 (100%)
Evolution de la fonction rénale	
dégradation du MDRD > 5 mL/min	7 (28%)
stabilisation du MDRD	6 (24%)
amélioration du MDRD	11 (44%)
Dans le cadre d'une insuffisance rénale motivant l'usage de daptomycine	
dégradation	2 (13,3%)
stabilisation	4 (26,7%)
amélioration	9 (60%)

*reprise de la vancomycine en chirurgie digestive devant l'amélioration de la fonction rénale

Au plan rénal, l'évolution sous traitement est satisfaisante, avec une stabilisation voire une amélioration de la fonction rénale dans 68% des cas. Chez les patients pour lesquels la justification principale de la daptomycine était une insuffisance rénale, la fonction rénale s'améliore dans 60% des cas, ou se stabilise dans 26,7% des cas. Deux patients ont une dégradation de leur fonction rénale dans ce contexte.

3. DISCUSSION

3.1. Etude des prescriptions

3.1.1. Volume de prescription

Cette étude rétrospective met en évidence une prescription relativement peu fréquente avec seulement vingt-cinq traitements sur un an. Ces valeurs sont proches des données rapportées par l'étude descriptive rétrospective réalisée à l'hôpital Bichât quelques années plus tôt en 2010, avec un total de vingt et une prescriptions sur l'année [50].

Les chiffres de consommation d'antibiotiques rapportés par la COMAI de l'AP-HP (Commission des Anti-infectieux de l'Assistance Publique) ont été utilisés afin de mettre en perspective l'utilisation de la daptomycine par rapport aux glycopeptides et autres anti-SARM, qui sont les principaux antibiotiques par rapport auxquels elle se positionne. Les analyses des prescriptions sur l'année 2015 [51] témoignent d'une diminution globale de la prescription des anti-SARM de 2,2% avec au total 21,5 DDJ/1000 JH > 24H. La vancomycine reste de loin l'antibiotique le plus consommé (11,3 DDJ/1000 JH >24H), avec cependant une prescription à la baisse de 3,4% par rapport à 2014. Parallèlement la consommation de daptomycine est à la hausse de 6,6%, avec 3,2 DDJ/1000 JH >24H. Cette augmentation de la consommation est continue depuis 2011 et représente une croissance de 120%.

Ainsi, depuis sa mise sur le marché, la daptomycine trouve sa place au sein d'une prescription assez spécifique, pour le moment plutôt d'experts, compte tenu de la disponibilité d'alternatives utilisées depuis plus longtemps et de moindre coût. En effet, la vancomycine, commercialisée depuis plus de cinquante ans garde une place prépondérante dans le traitement des infections à Gram positif résistants aux bêtalactamines. Mais son utilisation est de plus en plus débattue face à la mise en évidence d'échecs de traitement dans le contexte de souches de *S. aureus* résistants à la méticilline avec CMI élevées à la vancomycine. Ce débat est renforcé par la connaissance ancienne des inconvénients de son utilisation, c'est à dire la toxicité rénale et la veinotoxicité. Ainsi, parmi les nouvelles molécules développées pour trouver d'autres alternatives contre les SARM (soit principalement : linézolide, tigécycline, telavancine, ceftaroline, ces deux dernières n'ayant pas l'AMM en France), la daptomycine est celle qui est la plus utilisée.

3.1.2. Motif d'utilisation

Dans la grande majorité des cas, la daptomycine est utilisée en deuxième intention après échec de la vancomycine. Cependant elle devient progressivement utilisée en première intention dans le cadre de fort inoculum bactérien afin de privilégier une bactéricidie rapide.

Cette étude retrouve des caractéristiques de prescriptions qui vont dans ce sens :

- le plus fréquemment, une utilisation de deuxième ligne, après une première antibiothérapie anti-staphylococcique marquée soit par un échec soit par une toxicité trop importante. Dans ces situations une documentation microbiologique appuyait la prescription de la daptomycine dans quatorze cas sur dix-sept.
- pour huit prescriptions (32% de l'effectif) la daptomycine était utilisée en première intention, sept fois sur huit dans un contexte probabiliste (trois fois dans le contexte d'infection à point de départ d'un cathéter, deux fois pour une infection de la peau et des tissus mous, une fois pour un cas d'arthrite, et une fois sans porte d'entrée évidente suspectée). Dans ces sept cas, la documentation retrouvée dans un second temps, ne nécessitait dans aucun cas l'utilisation d'un antibiotique à spectre anti-SARM tel que la vancomycine.

Dans cette étude, les principaux sites traités dans le cadre de l'usage de la daptomycine sont les infections ostéo-articulaires tout particulièrement sur matériel, ainsi que les infections endovasculaires sur cathéter central responsables de bactériémies.

Les infections ostéoarticulaires traitées dans cette étude sont au nombre de neuf (une infection osseuse et huit infections articulaires), et sont peu souvent responsables de bactériémies (seulement 33%). A l'exception d'un cas (en rapport avec une arthrite du premier rayon de la main à *P. acnes*) l'ensemble des prescriptions de daptomycine ont été faites sur documentation, en deuxième ligne de traitement. Six de ces prescriptions étaient débutées au décours de l'utilisation de vancomycine. Sept prescriptions sur les neuf étaient en rapport avec une documentation de SCNMR (6) ou de SARM (1) justifiant en terme microbiologique l'usage de la daptomycine. Une seule de ces prescriptions était associée à de la rifampicine, les autres étant des monothérapies, jusqu'à la réalisation d'un relais par voie orale où une bithérapie était proposée.

Il est important de souligner que bien que les infections ostéo-articulaires ne fassent pas partie des indications de l'AMM de la daptomycine, plusieurs études ont prouvé son efficacité ([37],[15]). Les registres observationnels rapportent également une utilisation non négligeable

dans cette indication (994 prescriptions entre 2004 et 2012, soit 8,6% des prescriptions de daptomycine sur une évaluation mondiale réalisée par l'industriel) [52]. Néanmoins la nécessité d'une bithérapie dans cet usage est fondamentale afin de prévenir l'émergence de souches résistantes au niveau du site de l'infection, comme l'avait démontré l'étude sur le modèle de l'infection de prothèse chez le lapin [53].

A l'inverse l'utilisation dans le cadre d'infection de cathéter dans cette étude semble moins rigoureuse. Les cinq cas rapportés étaient responsables de bactériémies et pour l'un d'eux la prescription de daptomycine était inefficace compte tenu d'une erreur de spectre (infection à *E. coli*). Parmi les quatre prescriptions restantes, deux étaient probabilistes et rapidement adaptées. Parmi les deux cas d'infection à SCNMR, un seul cas avait bénéficié de l'utilisation de vancomycine dans un premier temps, en raison d'une allergie à la vancomycine pour le second patient.

3.1.3. Les germes

Dans l'étude présentée dans ce rapport, l'ensemble des germes isolés pour lesquels la daptomycine a été utilisée est intéressant à analyser. En effet, la majorité des prescriptions est en rapport avec une documentation de staphylocoques, mais finalement très peu de *S. aureus* sont concernés : deux SARM et un SASM. Les staphylocoques blancs sont les plus fréquemment retrouvés, correspondant bien à une épidémiologie d'infections liées aux soins. Par ailleurs, ces derniers sont le plus souvent résistants à la méticilline, en raison d'une relativement faible prévalence des SARM en France. Finalement, ceci met en évidence un détournement en pratique clinique de l'usage de la daptomycine, par rapport à ce pour quoi elle avait été développée initialement. Cette utilisation de la daptomycine centrée sur le traitement des staphylocoques blancs se retrouvent dans la littérature, en particulier dans l'étude française de Roux [15] qui met en évidence une prescription de daptomycine rapportée dans 74% des cas à des infections ostéo-articulaires à staphylocoques blancs. L'étude rétrospective sur la prescription de daptomycine à l'hôpital Bichat détaille une utilisation similaire où les germes les plus fréquemment isolés étaient des staphylocoques blancs résistants à la méticilline [50].

Au plan international (considérant les Etats-Unis, l'Europe, l'Asie et l'Amérique latine), les prescriptions de daptomycine sont plus souvent en rapport avec des infections à staphylocoques dorés (sensibles ou non à la méticilline) avec 46,4% contre 21,4% de staphylocoques à coagulase négative [52].

Dans l'expérience de l'hôpital Beaujon rapportée par cette étude les souches de *E. faecium* sont les deuxièmes pourvoyeurs de prescription, les autres germes restant anecdotiques.

Ainsi, c'est dans ces situations d'infections à staphylocoques à coagulase négative résistants à la méticilline que des CMI $\geq 1,5$ mg/L à la vancomycine justifient une prescription de daptomycine, alors que les démonstrations d'échec en rapport avec des augmentations de la CMI sont bien décrites dans la littérature pour le staphylocoque doré. Un parallélisme est donc effectué entre les données connues du staphylocoque doré et le staphylocoque blanc. L'émergence de cas de staphylocoques de moindre sensibilité aux glycopeptides et de mécanismes d'hétérorésistances a été décrite dans quelques études [54], [55], [56] mais l'impact thérapeutique notamment sur l'utilisation de daptomycine est moins clair que pour les staphylocoques dorés. En particulier l'étude rétrospective de Valencia-Rey à Boston ne retrouve pas de corrélation entre des CMI hautes (supérieure à 2 mg/L) à la vancomycine des staphylocoques à coagulase négative et l'échec thérapeutique [57]. De même, il est intéressant de souligner la différence troublante de seuil de sensibilité rapporté par l'EUCAST et la CA-SFM concernant les staphylocoques blancs par rapport à la vancomycine : 4 mg/L pour l'EUCAST et 2 mg/L pour la CA-SFM. Une valeur de CMI à 4 mg/L pour la vancomycine rend son utilisation en pratique clinique difficilement envisageable pour des raisons de paramètres PK/PD non atteignables sans engendrer de forte toxicité. Ceci rend bien compte d'une certaine difficulté dans l'interprétation de ces données et de leur utilisation pratique. On notera également que sur la période de réalisation de l'étude, les CMI à la vancomycine étaient déterminées à l'aide de bandelette E-test en milieu gélosé, ce qui a pu surestimer les valeurs de ces CMI, raison pour laquelle la méthode de détermination de la CMI par microdilution est à présent recommandée.

Dans les autres cas, l'insuffisance rénale et les difficultés de perfusion en raison de l'absence de cathéter veineux central justifient le plus souvent l'utilisation de daptomycine.

3.1.4. Efficacité et tolérance

Dans toutes les situations analysées la daptomycine a démontré son efficacité, avec une évolution favorable systématique. Cependant on peut critiquer le fait que bien souvent la daptomycine était utilisée comme un traitement initial, relayée dans un second temps. Dans seulement huit cas la daptomycine était poursuivie pendant l'intégralité de la durée du traitement, et dans cinq de ces cas le traitement ne comportait que de la daptomycine. Malgré tout, pour les patients dont le traitement par daptomycine ne représentait pas la totalité du

traitement, aucun cas n'a été retrouvé de mauvaise évolution au plan infectieux au moment du relais par une autre antibiothérapie. Ainsi, dans l'expérience rapportée dans cette étude, il a été montré que la daptomycine était efficace et qu'une utilisation courte avait un impact fort sur le contrôle initial de l'infection. Par ailleurs elle ne semblait pas être une perte de chance pour les patients pour lesquels les données microbiologiques autorisaient une antibiothérapie plus simple (staphylocoques blancs ou dorés sensibles à la méticilline).

Enfin, cette étude retrouve ce qui était connu de la littérature : une bonne tolérance globale, avec une amélioration de la fonction rénale très fréquente et l'absence de rhabdomyolyse majeure bien que la surveillance des enzymes musculaires puisse être améliorée par une réalisation plus systématique. Dans 40% des prescriptions de daptomycine les CPK n'étaient pas contrôlés.

3.1.5. Hétérogénéité de la prescription

A travers ce recueil de prescription sur une année sur l'ensemble de la structure hospitalière, une hétérogénéité importante de la « prescription » au sens large est mise en évidence, probablement renforcée par le fait que la daptomycine soit une molécule relativement récente. En effet, il est difficile de retrouver une homogénéité dans le choix des posologies pour une même indication. On constate également quelques choix de prescriptions atypiques et parfois difficilement justifiables.

Ainsi, bien que des recommandations locales de l'AP-HP soient éditées depuis 2011, un grand nombre de prescriptions (41,7%) ne sont pas conformes à ces recommandations. Ceci met en évidence les difficultés des prescripteurs au maniement de thérapeutique spécialisée, nouvelle, dont l'utilisation reste rare. Ces situations, à l'image de celle observée dans cette étude, sont probablement fréquentes avec un certain nombre d'antibiotiques, et montrent bien le bénéfice attendu d'équipe mobile d'infectiologie et d'aide à l'antibiothérapie. Que ce soit en amont de la prescription pour optimiser la juste prescription ou en aval pour réévaluer la poursuite de l'antibiothérapie dans les meilleures conditions, ces équipes spécialisées deviennent de plus en plus importantes [58]. De cette manière, les prescriptions sont plus harmonieuses sur l'ensemble des services de la structure de soins, et les équipes non spécialisées en infectiologie sont formées sur des pratiques optimales. Ainsi, favorisant la prescription la plus « juste », la consommation des antibiotiques et l'émergence de résistance sont mieux contrôlées.

3.1.6. Avenir de la prescription de la daptomycine

Cette étude montre deux tendances qui se détachent de ce qui est connu de la littérature :

- une augmentation des prescriptions de la daptomycine pour des indications ostéoarticulaires. Bien que cette indication ne fasse pas partie des recommandations en rapport avec l'AMM ou celles plus larges de l'AP-HP, l'utilisation dans ce cadre là est utile. Elle a permis pour les cas rapportés d'obtenir un succès thérapeutique, bien souvent après échec d'une première ligne d'antibiotiques. Cette indication pourrait être mise en avant dans de futures recommandations de pratique locale voire à plus grande échelle, en intégrant la nécessité d'une bithérapie.
- une place importante dans le traitement des infections à staphylocoques à coagulase négative résistants à la méticilline, avec comme principal représentant en fréquence *S. epidermidis*. L'utilisation de la daptomycine dans ces situations mériterait d'être mieux définie, car il s'agit d'une des principales causes d'infections liées aux soins en France, et dont l'impact en terme de mortalité lors d'une bactériémie n'est pas différent des infections à staphylocoques dorés [59]. Plusieurs études démontrent l'augmentation de l'incidence des bactériémies à SCN par rapport à celle des staphylocoques dorés en Europe. Ces infections à staphylocoques à coagulase négatives sont d'autant plus importantes que ces souches sont le plus souvent résistantes à la méticilline, bien plus fréquemment que les souches de staphylocoques dorés [60]. Dans ces cas là, bien souvent des approximations sont faites, appuyées sur le modèle de ce qui est connu des infections à staphylocoques de sensibilité diminuée aux glycopeptides, avec une valeur de CMI choisit à 1,5 mg/L pour définir le risque d'échec sous vancomycine (en rapport avec le risque d'hétérorésistance au sein de la population bactérienne).
- une place en première ligne à discuter, mais probablement pas de façon probabiliste, compte tenu de l'écologie des structures hospitalières françaises, d'autant plus qu'il faut prévenir l'émergence de résistance à cette nouvelle molécule.

Ainsi on se rend compte à travers cette étude que la pratique quotidienne ne se plie pas forcément aux recommandations mais reste le plus souvent justifiée.

Cependant les recommandations restent un support important pour une cohérence de prescriptions et c'est l'évaluation des pratiques locales qui permet de faire évoluer au mieux

les recommandations pour qu'il y ait une meilleure corrélation entre prescriptions et recommandations.

3.2. Limites

Cette étude descriptive monocentrique réalisée à l'hôpital Beaujon, disposant de 464 lits d'hospitalisation, reflète de fait les caractéristiques du mode de prescription spécifique à ce site, et est donc influencé par le recrutement de la structure. Il est important de concevoir l'ensemble des résultats rapportés en connaissant l'importance de l'expertise de cet hôpital en gastro-entérologie, tout particulièrement en renutrition et en chirurgie orthopédique. On peut supposer que par ce recrutement spécialisé, la proportion d'infections de cathéter centraux (souvent utilisés dans le cadre d'une pathologie chronique du tube digestif nécessitant une alimentation parentérale de substitution), et d'infections de matériel orthopédique, est plus élevée que dans d'autres structures. A l'inverse, aucun cas d'endocardite n'a été retrouvé, ce qui se justifie en partie par le fait que l'hôpital Beaujon n'a pas d'unité d'hospitalisation en chirurgie cardiaque ou en cardiologie. L'expérience rapportée permet d'évaluer les pratiques locales, dans le but notamment de les améliorer, et même si certaines tendances sont mises en évidence, toutes les données ne peuvent pas être extrapolées à plus grande échelle.

L'autre principale limite de cette étude est liée au mode de recrutement des patients. Ce recueil à visée descriptive a été réalisé de deux façons : initialement de façon rétrospective puis prospective. Une influence possible de la réalisation du recueil en prospectif sur les habitudes de prescriptions à la fois en terme de volume de prescription et de qualité de la prescription ne peut pas être exclue. Cependant, concernant les volumes de prescriptions, il ne semble pas y avoir eu d'influence puisque sur les vingt cinq prescriptions, six ont été réalisées sur la période de recueil rétrospectif du 1^{er} mai au 30 juin 2014 et dix-neuf sur la période de recueil prospectif du 1^{er} juillet 2014 au 31 avril 2015. Ainsi au cours de la période pour laquelle le recueil a été réalisé en prospectif, les prescriptions mensuelles sont à environ deux par mois, contre trois en rétrospectif. L'hypothèse d'une meilleure qualité de la prescription ne semble pas évidente sur la base des résultats relativement hétérogènes qui ont pu être mis en évidence.

Conclusion

Cette étude monocentrique à l'hôpital Beaujon et les éléments bibliographiques rapportés dans ce travail montrent que la prescription de la daptomycine prend progressivement place dans l'arsenal des antibiotiques en France. Son utilisation reste modeste, mais représente une bonne alternative à l'usage de la vancomycine lorsque la toxicité de cet antibiotique devient un obstacle à son usage (en rapport avec sa toxicité rénale et veineuse) ou que les caractéristiques microbiologiques des souches isolées font envisager un échec thérapeutique sous vancomycine. Les prescriptions de daptomycine au sein de cette structure hospitalière parisienne sont toutes en rapport avec des infections associées aux soins, principalement des infections discovertébrales et de cathéters centraux. Au plan microbiologique la majorité des documentations sont en rapport avec des souches de staphylocoques à coagulase négative et quelques souches de staphylocoques dorés.

Les données recueillies dans cette étude mettent en évidence un décalage important entre les recommandations et l'utilisation en pratique quotidienne, avec quelques utilisations non souhaitables et d'autres permettant de faire évoluer les recommandations au moins localement. Ainsi, à travers les cas rapportés, il semble que l'utilisation en probabiliste, qui est non recommandée, soit le plus souvent inutile voire source d'erreur en terme de spectre d'activité. L'utilisation de la daptomycine doit être documentée au plan microbiologique, pour s'assurer de son efficacité. Par contre, la place importante de l'utilisation dans les infections discovertébrales semble légitime comme le montre également des études récentes. Cependant l'absence de bithérapie dans ces situations pourrait être une source d'échec avec le risque d'émergence de résistance et mériterait d'être précisée. L'importance des documentations bactériologiques en rapport avec des staphylocoques blancs dans les pathologies liées aux soins donne une importance aux stratégies thérapeutiques pour la prise en charge d'infections à ce type de souche. La daptomycine est de façon assez évidente une bonne alternative mais reste mal définie.

Enfin, le bénéfice attendu d'équipe mobile d'infectiologie ou de conseils en antibiothérapie est souligné dans cette étude afin d'harmoniser et optimiser les prescriptions, de soulever les incohérences de prescriptions. Cette étude pourrait être une base à l'adaptation de recommandations locales adaptées à la structure hospitalière étudiée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. M. Rivera and H. W. Boucher, "Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 86, no. 12, pp. 1230–1243, Dec. 2011.
- [2] D. M. Sievert, J. T. Rudrik, J. B. Patel, L. C. McDonald, M. J. Wilkins, and J. C. Hageman, "Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 46, no. 5, pp. 668–674, Mar. 2008.
- [3] G. M. Eliopoulos, S. Willey, E. Reiszner, P. G. Spitzer, G. Caputo, and R. C. Moellering, "In vitro and in vivo activity of LY 146032, a new cyclic lipopeptide antibiotic," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 30, no. 4, pp. 532–535, Oct. 1986.
- [4] P. M. Hawkey, "Pre-clinical experience with daptomycin," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 62 Suppl 3, p. iii7–14, Nov. 2008.
- [5] J. A. Silverman, N. G. Perlmutter, and H. M. Shapiro, "Correlation of Daptomycin Bactericidal Activity and Membrane Depolarization in *Staphylococcus aureus*," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 47, no. 8, pp. 2538–2544, Aug. 2003.
- [6] C. T. M. Mascio, J. D. Alder, and J. A. Silverman, "Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 12, pp. 4255–4260, Dec. 2007.
- [7] V. Cattoir and C. Daurel, "[Update on antimicrobial chemotherapy]," *Med. Mal. Infect.*, vol. 40, no. 3, pp. 135–154, Mar. 2010.
- [8] I. Raad *et al.*, "Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter-Related Methicillin-Resistant *Staphylococcus Bacteremic Isolates Embedded in Biofilm*," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 5, pp. 1656–1660, May 2007.
- [9] P. S. Stewart, W. M. Davison, and J. N. Steenbergen, "Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 8, pp. 3505–3507, Aug. 2009.
- [10] N. Safdar, D. Andes, and W. A. Craig, "In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, no. 1, pp. 63–68, Jan. 2004.
- [11] Pr F. Van Bambeke, Pr B. Vandercam, "Les 'nouvelles' molécules anti-MRSA (linézolide, tigécycline, daptomycine, ...): livrent-elles ce qu'elles promettent."
- [12] S. M. Bhavnani, C. M. Rubino, P. G. Ambrose, and G. L. Drusano, "Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 50, no. 12, pp. 1568–1574, Jun. 2010.
- [13] J. Phillips, A. P. Cardile, T. F. Patterson, and J. S. Lewis, "Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia: analysis of the current data and illustrative case reports," *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 45, no. 10, pp. 804–808, Oct. 2013.
- [14] P. W. Kim, A. F. Sorbello, R. T. Wassel, T. M. Pham, J. M. Tønning, and S. Nambiar, "Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports," *Drug Saf.*, vol. 35, no. 6, pp. 447–457, Jun. 2012.
- [15] S. Roux *et al.*, "Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center," *BMC Infect. Dis.*, vol. 16, Feb. 2016.

- [16]C. Cervera *et al.*, "Safety and efficacy of daptomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a prospective and multicenter cohort study (DAPTODOM trial)," *Infect. Dis. Lond. Engl.*, pp. 1–8, Nov. 2016.
- [17]H. S. Sader, D. J. Farrell, R. K. Flamm, and R. N. Jones, "Analysis of 5-year trends in daptomycin activity tested against *Staphylococcus aureus* and enterococci from European and US hospitals (2009-2013)," *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 3, no. 3, pp. 161–165, Sep. 2015.
- [18]H. S. Sader, D. J. Farrell, R. K. Flamm, and R. N. Jones, "Daptomycin activity tested against 164457 bacterial isolates from hospitalised patients: summary of 8 years of a Worldwide Surveillance Programme (2005-2012)," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 43, no. 5, pp. 465–469, May 2014.
- [19]V. G. Fowler *et al.*, "Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*," *N. Engl. J. Med.*, vol. 355, no. 7, pp. 653–665, Aug. 2006.
- [20]L. Friedman, J. D. Alder, and J. A. Silverman, "Genetic Changes That Correlate with Reduced Susceptibility to Daptomycin in *Staphylococcus aureus*," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, no. 6, pp. 2137–2145, Jun. 2006.
- [21]S. K. Pillai, H. S. Gold, G. Sakoulas, C. Wennersten, R. C. Moellering, and G. M. Eliopoulos, "Daptomycin nonsusceptibility in *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility is independent of alterations in MprF," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 6, pp. 2223–2225, Jun. 2007.
- [22]P. A. Moise, D. North, J. N. Steenbergen, and G. Sakoulas, "Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions," *Lancet Infect. Dis.*, vol. 9, no. 10, pp. 617–624, Oct. 2009.
- [23]J. N. Steenbergen, J. F. Mohr, and G. M. Thorne, "Effects of daptomycin in combination with other antimicrobial agents: a review of in vitro and animal model studies," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 64, no. 6, pp. 1130–1138, Dec. 2009.
- [24]J. A. Hindler *et al.*, "In vitro activity of daptomycin in combination with β -lactams, gentamicin, rifampin, and tigecycline against daptomycin-nonsusceptible enterococci," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 59, no. 7, pp. 4279–4288, Jul. 2015.
- [25]K. Credito, G. Lin, and P. C. Appelbaum, "Activity of daptomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against *Staphylococcus aureus* assessed by time-kill methodology," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 4, pp. 1504–1507, Apr. 2007.
- [26]R. D. Arbeit, D. Maki, F. P. Tally, E. Campanaro, B. I. Eisenstein, and Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators, "The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 38, no. 12, pp. 1673–1681, Jun. 2004.
- [27]R. A. Seaton, "Daptomycin: rationale and role in the management of skin and soft tissue infections," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 62 Suppl 3, p. iii15-23, Nov. 2008.
- [28]S. Z. Wang *et al.*, "The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a meta-analysis of randomised controlled trials," *BMJ Open*, vol. 4, no. 6, Jun. 2014.
- [29]S. J. van Hal, T. P. Lodise, and D. L. Paterson, "The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, no. 6, pp. 755–771, Mar. 2012.

- [30]K. P. Murray *et al.*, “Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study,” *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 56, no. 11, pp. 1562–1569, Jun. 2013.
- [31]P. A. Moise *et al.*, “Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC >1 mg/L: A Multicenter Evaluation,” *Clin. Ther.*, vol. 38, no. 1, pp. 16–30, Jan. 2016.
- [32]K. C. Claeys *et al.*, “Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 60, no. 10, pp. 5841–5848, Oct. 2016.
- [33]J. F. Mohr, L. V. Friedrich, S. Yankelev, and K. C. Lamp, “Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE),” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 33, no. 6, pp. 543–548, Jun. 2009.
- [34]“La lettre de l’infectiologue ICAAC 2012, Chapitre IV.”
- [35]A. M. Casapao *et al.*, “Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 57, no. 9, pp. 4190–4196, Sep. 2013.
- [36]M. E. Falagas, K. P. Giannopoulou, F. Ntziora, and P. J. Papagelopoulos, “Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 30, no. 3, pp. 202–209, Sep. 2007.
- [37]T. Lalani *et al.*, “Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 61, no. 1, pp. 177–182, Jan. 2008.
- [38]I. Byren *et al.*, “Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, no. 11, pp. 5626–5632, Nov. 2012.
- [39]R. A. Seaton *et al.*, “Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE(SM) database,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 68, no. 7, pp. 1642–1649, Jul. 2013.
- [40]HAS, “Comission de la transparence Cubicin, mai 2008.”
- [41]“Daptomycin Prescribing and Labeling Information.”
- [42]C. Liu *et al.*, “Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52, no. 3, pp. e18–e55, Feb. 2011.
- [43]F. Jaureguy *et al.*, “Recommandations de bon usage des glycopeptides et lipoglycopeptides,” *J. Anti-Infect.*, vol. 14, no. 1, pp. 11–19, Mar. 2012.
- [44]N. Safdar and D. G. Maki, “The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 136, no. 11, pp. 834–844, Jun. 2002.
- [45]E. Tacconelli *et al.*, “Antibiotic usage and risk of colonization and infection with antibiotic-resistant bacteria: a hospital population-based study,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 53, no. 10, pp. 4264–4269, Oct. 2009.
- [46]S. Fowler *et al.*, “Successful use of feedback to improve antibiotic prescribing and reduce *Clostridium difficile* infection: a controlled interrupted time series,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 59, no. 5, pp. 990–995, May 2007.

- [47]ATB-Raisin, "Présentation Power point sur la consommation des antibiotiques dans les établissements de santé en 2014. Surveillance ATB-RAISIN."
- [48]Réseau ATB-Raisin - InVS, "Surveillance de la consommation des antibiotiques- Résultats 2014."
- [49]"CCLIN Sud-Est : definition in." [Online]. Available: http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/CCLIN/definition_in.html. [Accessed: 29-Jan-2017].
- [50]F. Marc *et al.*, "A retrospective study of daptomycin use in a Paris teaching-hospital," *Médecine Mal. Infect.*, vol. 44, no. 1, pp. 25–31, Jan. 2014.
- [51]APHP, "Bulletin Comedims Decembre 2016 N°35."
- [52]R. A. Seaton, A. Gonzalez-Ruiz, K. O. Cleveland, K. A. Couch, R. Pathan, and K. Hamed, "Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE," *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, vol. 15, p. 18, 2016.
- [53]A. Saleh-Mghir, C. Muller-Serieys, A. Dinh, L. Massias, and A.-C. Crémieux, "Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, no. 10, pp. 4589–4593, Oct. 2011.
- [54]J. Chong, C. Caya, S. Lévesque, and C. Quach, "Heteroresistant Vancomycin Intermediate Coagulase Negative *Staphylococcus* in the NICU: A Systematic Review," *PloS One*, vol. 11, no. 10, p. e0164136, 2016.
- [55]D. O. Garrett *et al.*, "The emergence of decreased susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus epidermidis*," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 20, no. 3, pp. 167–170, Mar. 1999.
- [56]F. Biavasco, C. Vignaroli, and P. E. Varaldo, "Glycopeptide resistance in coagulase-negative staphylococci," *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 19, no. 6, pp. 403–417, Jun. 2000.
- [57]P. Valencia-Rey, J. Weinberg, N. S. Miller, and T. F. Barlam, "Coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections: Does vancomycin remain appropriate empiric therapy?," *J. Infect.*, vol. 71, no. 1, pp. 53–60, Jul. 2015.
- [58]P. D. Tamma *et al.*, "What is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Pre-Prescription Authorization or Post-Prescription Review with Feedback?," *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Dec. 2016.
- [59]Y. N'Guyen *et al.*, "Coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia accounts for one third of *Staphylococcus* bacteraemia in a French university hospital," *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 44, no. 2, pp. 79–85, Feb. 2012.
- [60]J. Wilson *et al.*, "Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008," *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 17, no. 3, pp. 451–458, Mar. 2011.

Analyse critique de la prescription de la daptomycine à l'hôpital Beaujon (mai 2014 – avril 2015)

La daptomycine, nouvel antibiotique de la classe des lipopeptides cycliques, est disponible à la prescription en France depuis 2006, et positionnée comme alternative à la vancomycine. Afin de mieux comprendre son utilisation, cette étude observationnelle de l'ensemble des prescriptions de daptomycine entre mai 2014 et avril 2015 a été réalisée au sein de l'hôpital Beaujon. Vingt-cinq prescriptions ont été analysées concernant leurs caractéristiques telles que le site de l'infection, les données microbiologiques, les posologies et les antibiotiques associés. L'ensemble des prescriptions étaient en rapport avec des infections liées aux soins. 12,5% des prescriptions suivaient les recommandations de l'AMM, et 45,8% étaient conformes aux recommandations locales. Les infections ostéo-articulaires et de cathéter étaient souvent impliquées dans son utilisation. Dans la majorité des cas (68%), il s'agissait d'une antibiothérapie de deuxième intention, après échec ou toxicité de la vancomycine. Les staphylocoques à coagulase négative représentaient la principale documentation microbiologique (48%). Les posologies utilisées étaient hétérogènes, avec l'utilisation fréquente de posologies élevées jusqu'à 10mg/kg/j, sans complication. Cette étude met en évidence une utilisation pratique de la daptomycine pour des indications différentes de celles pour lesquelles les recommandations se sont positionnées. Ainsi, de nouvelles recommandations locales pourraient être développées à l'aide de ces données et la présence d'équipes d'infectiologie dédiées à la structuration des prescriptions de la daptomycine semble nécessaire à son bon usage et à celui des antibiotiques de façon générale.

Mots clés :

daptomycine, staphylocoque à coagulase négative, spondylodiscite, alternative à la vancomycine

Study of daptomycin use in the Beaujon hospital (May 2014 - April 2015)

Daptomycin is a new antibiotic, a cyclic lipopeptide, which was given a marketing authorization in France in 2006. It is considered mainly as an alternative to vancomycin. To better understand how it is used, we conducted this observational study in the Beaujon hospital, analyzing all the prescriptions of daptomycin between May 2014 and April 2015. Twenty-five prescriptions have been collected and their characteristics analyzed: the site of infection, justification of use, microbiological elements, posology and duration of treatment. All the prescriptions were about care-associated infections. Only 12,5% of the prescriptions complied with the AMM recommendations, and 45,8% complied with local guidelines. Bone infections (spondylodiscitis, arthritis and osteitis) and catheter infections were the most frequent infections involving the use of daptomycin. Most of the time (68% of the cases), this use was a second-choice antibiotherapy, after a failure or major side effects of vancomycin. Coagulase-negative staphylococci were the most frequent bacteria isolated (48%). Doses were heterogeneous, with higher dosages until 10 mg/kg/d without complication. This study underlines a practical purpose of daptomycin for indications whose are slightly different from the guidelines, especially spondylodiscitis and infections with coagulase-negative staphylococci. This study may lead to the development of new local recommendations, highlighting the necessity of setting up teams dedicated to antibiotic prescriptions to ensure a suitable use of daptomycin and antibiotics as a whole.

Keywords :

daptomycin, coagulase-negative staphylococci, bone infection, alternative to vancomycin

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**