



**HAL**  
open science

## Pertinence de l'usage de la daptomycine dans un Centre Hospitalier Universitaire : étude rétrospective

Fatima Abdo

► **To cite this version:**

Fatima Abdo. Pertinence de l'usage de la daptomycine dans un Centre Hospitalier Universitaire : étude rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932021

**HAL Id: hal-01932021**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932021>**

Submitted on 23 Nov 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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et 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 une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

## **THÈSE**

pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du  
troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Fatima ABDO**

Le 10 octobre 2017 à Nancy

### **Pertinence de l'usage de la daptomycine dans un Centre Hospitalier Universitaire : Etude rétrospective**

Membres du jury :

M. Thierry MAY, Professeur	Président
Mme. Céline PULCINI, Professeur	Juge
Mme Béatrice DEMORE, MCU-PH	Juge
M. Antoine KIMMOUN, MCU-PH	Juge
M. François GOEHRINGER, PH	Juge et directeur de thèse



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ DE MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET  
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU  
Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL  
- Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -  
Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD  
Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON  
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE  
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD -  
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie générale*)**

Docteur Cyril PERRENCT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS

Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**A notre Maître et Président de Thèse,  
Monsieur Thierry MAY  
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales**

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre confiance et votre enseignement lors de ces semestres passés dans votre service.

Veillez recevoir l'expression de notre plus profond respect et de notre plus vive gratitude.

**A notre Maître et juge,  
Madame Céline PULCINI  
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour les connaissances que nous avons été amené à acquérir auprès de vous en matière d'esprit critique et rigoureux. Nous vous remercions également pour vos remarques et corrections précieuses de ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre plus profond respect et notre reconnaissance la plus sincère.

**A notre Maître et juge,**

**Madame Béatrice DEMORE**

**Maître de Conférence et Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique au CHU  
de Nancy**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail.

Nous vous remercions pour votre disponibilité pour l'élaboration et la réalisation de ce projet. L'analyse des dossiers avec vous rendait le travail agréable. Nous vous remercions pour votre encadrement, votre investissement auprès des internes et votre pédagogie.

Veillez recevoir l'expression de notre plus profond respect et notre reconnaissance la plus sincère.

**A notre Maître et juge,**

**Monsieur Antoine KIMMOUN**

**Maître de Conférence et Praticien Hospitalier en Réanimation médicale au CHU  
de Nancy**

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger notre travail.

En espérant que ce travail vous intéressera, veuillez recevoir, Monsieur, l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

**A notre Maître, Juge et Directeur de thèse,  
Monsieur François GOEHRINGER,  
Praticien Hospitalier du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU  
de NANCY**

Nous vous remercions pour votre encadrement et votre disponibilité.

C'était un plaisir de travailler avec vous tant sur le plan clinique ou sur le plan de la recherche. Votre patience avec les étudiants, les internes et les patients est un exemple à suivre. Vos qualités professionnelles et humaines sont un modèle pour nous.

Que ce travail soit, pour vous, l'expression de notre reconnaissance la plus sincère et de notre profonde estime.

**A tous ceux que j'ai rencontré pendant ce long périple d'apprentissage de la vie et d'études de médecine.**

**A toute l'équipe d'Hématologie :** en hématologie, on apprend la vie. Beaucoup de larmes mais aussi beaucoup de souvenir et de rires. Luciane, je n'oublierai jamais nos moments de complicité au secteur 2, tu as rendu mes premiers mois en Lorraine plus faciles. Camille, merci pour ta gentillesse et ton écoute. Caroline, Stéphanie et Aurore mes premières chefs, vous m'avez beaucoup appris.

**A toute l'équipe de Maladies Infectieuses :** c'est là où je me sens le mieux et c'est là que j'ai appris et surtout aimé la spécialité que j'ai choisi. Eliette, tu as été ma chef pendant ce premier stage. Je te remercie pour ta disponibilité et les bons moments qu'on passait pendant les visites. Sandrine, merci pour ta présence rassurante. Elisabeth, je ne te remercierai jamais assez, merci pour ces mots qui rassurent en pleine période de doutes. Merci pour tout, les mails du vendredi me manqueront. Caroline, j'étais très contente d'être ton interne, mais tu étais aussi là pour mes crises de larmes, merci ! Marie, Nadia, Marie-Laure... que ça soit au premier semestre ou au dernier en MIT, les moments passés avec vous étaient inoubliables ! Merci à tout l'équipe para-médicale au début et à la fin de mon internat (Dorothee, Hélène, Sophie, Pauline, Chloé, Julie, Tania ...)

**A l'équipe de Gériatrie :** et surtout aux infirmières des soins, vous rendez les moments beaucoup plus faciles à vivre. A Madame le Docteur Marie-Christine Laurain, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

**A l'équipe du Département de Médecine Interne :** Feu Monsieur le Professeur Kaminsky, nous n'oublierons jamais votre disponibilité et votre bienveillance. Madame le Docteur Deibener-Kaminsky, merci pour votre enseignement. A Shirine, tu as toujours été là pour nous, merci maman ! A Marie, ton sens de l'humour est unique.

**A l'équipe d'infectiologie de l'Hôpital Gouvernementale (Rafik Hariri) de Beyrouth :** Docteurs Pierre Abi Hanna, Afaf Minari, Zouheir Kreidly et Oussayma El-Dbouni, je vous remercie pour votre enseignement et surtout votre humanité en

travaillant dans des conditions parfois difficile. Ghenwa, le travail avec toi était unique et en espérant garder ton amitié, même à distance. Mireille, merci pour toutes les explications. Youssef, Pierre, Mira, Marwa, Leila et tous ceux que j'ai croisé pendant ces 6 mois inoubliables, merci pour votre accueil !

**A l'équipe de Réanimation Polyvalente à Mercy :** Messieurs les Docteurs Sébastien Gette, Yoann Picard, Guillaume Louis et Mesdames les Docteurs Jessica Perny et Béatrice Schnitzler, je vous remercie pour votre disponibilité et toujours dans la bonne humeur.

**A l'équipe de médecine A d'Epinal :** Madame le Docteur Hélène Schumacher, vos qualités professionnelles et humaines sont un modèle pour moi, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez transmis et pour votre soutien. Monsieur le Docteur Marc Auburtin, nos discussions médicales et personnelles resteront toujours de bons souvenirs pour moi. Madame le Docteur Isabelle Beguinot et Monsieur le Docteur Loïc Bourdellon, ce fut un plaisir de travailler avec vous. A l'équipe infirmière (Julie, Jimmy, Laura, Aurélie et tout le monde), vous êtes une équipe exceptionnelle !

**A l'équipe de bactériologie :** J'ai beaucoup appris auprès de vous pendant six mois. Nejla, tu m'as tant appris sur le plan professionnelle mais surtout personnel. Merci à Janina et à Tahar pour vos explications. A tous les techniciens, merci pour votre aide et votre accueil !

**A l'équipe de médecine vasculaire :** A Messieurs les Professeurs Denis Wahl et Stéphane Zuily, merci pour votre gentillesse et votre enseignement. A Marina, Emilie et Fatiha, on a passé de très bons moments en six mois. A Magali, aux infirmières de consultations et d'HDJ, merci pour votre sens de l'humour qui m'a aidé pendant ces derniers mois.

**Merci à Mme Nguyen** pour son aide pour la réalisation des résultats statistiques.

**A Linda :** Ton amitié compte beaucoup pour moi. De Nantes au premier jour des choix de stages sous la pluie, aux soirées pizza et vins au premier semestre. Et encore à d'autres moments qui vont venir. Merci d'avoir été là ! Et les oliviers t'attendent...

**A MAB** : Je te connais depuis 3 ans, mais ton amitié et ton calme m'ont beaucoup aidé. Merci pour tout !

**A Virginie** : Depuis le stage de Gériatrie, j'ai su qu'on restera amies... merci !

**A Sophie**, nos trajets à Epinal, avec pleins de belles photos...

**A mes copines de Nantes** : Marion, Pauline et Alice... une amitié qui a résisté à la distance !

**A mes amis Libanais de Nantes** : Maha, Abdallah, Jocelyne, Lama, Salim, Marc, Haifa, Manal, Sabine, Rabab, Joe, Hiba, Dalia, Rana, Amin... On ne se voit peut-être pas assez, mais on a passé des moments inoubliables. Je ne vous oublie pas.

**A Marie, Liza et Solar** : A nos années passées ensemble à Beyrouth.

**A mes co-internes de médecine interne** : Julien, ta vision du monde et nos discussions sur la vie me manquent. Joris, Thomas, Kevin, Lev, Gabriel, Rémy, Paul et Suzanne.

**A Sabine**, je ne te remercierai jamais assez pour ton aide psychologique et pratique. J'aurai tellement aimé travaillé avec toi.

**A Chloé, Arnaud, Noémie**, merci de votre amitié.

**A Esther**, le travail avec toi a rendu la thèse beaucoup plus agréable et facile. **A Elsa**, merci pour ton aide pour le recueil. **A Florence**, merci pour ta disponibilité.

**A mes parents**, je vous aime. Je suis là grâce à vous.

**A Widad, Hannoud, Hamoudi**, vous êtes plus que mes sœurs et mon frère, vous êtes mes meilleurs amis. On restera toujours là, les uns pour les autres. Je vous aime.

**A Jana**, mon amie de toujours.

**A Khalo Youssef, Amto Faika**, Dima, Amer, Salma...Youssef, Faika, José...

**A Jad**, mon chéri, je suis fière de toi. Et je te remercie pour tout.

**Nafnouf**, ton ronronnement est si rassurant...

# SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLES DES MATIÈRES

<b>SERMENT .....</b>	<b>16</b>
<b>I. PARTIE I : INTRODUCTION .....</b>	<b>18</b>
<b>A. Contexte : .....</b>	<b>18</b>
<b>B. La Daptomycine :.....</b>	<b>19</b>
a) Mécanisme d'action :.....	19
b) Pharmacodynamie - Pharmacocinétique :.....	20
c) Le spectre bactérien :.....	21
d) Résistance .....	22
e) Daptomycine et poumon .....	24
f) Effets indésirables :.....	24
<b>C. Les Indications d'utilisation de la daptomycine : .....</b>	<b>26</b>
a) Le comité de transparence de l'Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 :.....	27
b) Recommandations de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) :.....	27
c) Les recommandations de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) : .....	28
d) Indications thérapeutiques, posologies et place de la daptomycine selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) de 2015 :.....	29
e) Indications de traitement, posologies et place de la daptomycine selon le référentiel lorrain d'antibiologie en établissement de soins (Antibioguide, 2016 – v8) :....	31
<b>D. La consommation de la Daptomycine au CHRU de Nancy :.....</b>	<b>33</b>
<b>II. PARTIE II : ARTICLE .....</b>	<b>35</b>
<b>III. PARTIE III : CONCLUSION .....</b>	<b>54</b>
<b>IV. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>
<b>V. ANNEXE.....</b>	<b>70</b>

## I. PARTIE I : INTRODUCTION

### A. CONTEXTE :

Depuis le début des années 1980, on a observé l'émergence et la propagation rapide de souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), donc résistant à toutes les bêta-lactamines de l'époque, avec une inquiétude croissante de se retrouver face à des impasses thérapeutiques face au peu de nouvelles molécules pharmaceutiques actives contre ce microorganisme(1).

La prévalence du SARM était de 32,95% au niveau européen (32,8% en France) en 2002 ce qui a nécessité la mise en place de plans de lutte contre la transmission croisée hospitalière avec comme résultat une baisse du pourcentage de SARM à 18% (17,1% en France) en 2013 (2).

En France, les données de 2015 montrent une prévalence de 15,7% de SARM (3).

Le traitement de choix des infections causées par ce germe repose sur la famille des glycopeptides dont le chef de file est la vancomycine. Cet antibiotique présente des inconvénients non négligeables tels que son importante toxicité rénale, sa bactéricidie lente et une marge thérapeutique étroite nécessitant un suivi de ses concentrations plasmatiques toutes les 48 heures.

Depuis la fin des années 1980 puis au cours des années 1990 et 2000, on a observé l'émergence sur le plan mondial (4) de souches d'Enterocoque résistants aux glycopeptides (ERG) décrit pour la première fois en 1988 (5), du *Staphylocoques aureus* de sensibilité diminuées à la vancomycine (appelé GISA pour *Glycopeptide-Intermediate S.aureus*) décrit en 1997(6) et même du Staphylocoque résistant à la vancomycine en 2002 par transfert de gène de résistance d'un ERG (7).

De ce fait, des nouvelles molécules anti-cocci gram positif ont été développées comme le linézolide (ZYVOXID®), quinupristin-dalfopristin et la daptomycine (CUBICIN®).

## **B. LA DAPTOMYCINE :**

La daptomycine, nommée initialement LY146032, est un antibiotique mis au point en 1987, par le laboratoire Eli Lilly, ayant une action intéressante contre les bactéries Gram positifs (*Staphylocoque*, *Streptocoque*, *Enterocoque*, *Listeria* et *Corynebacterium*) avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieures ou égales à 1µg/mL (8-10).

### **a) Mécanisme d'action :**

La daptomycine est le premier représentant de la classe des lipopeptides cycliques (11). C'est un produit de fermentation de *Streptomyces roseosporus* (12) composé d'un acide décanoïque attaché à un cycle peptidique de 13 acides aminés (13) (figure 1). Le mécanisme d'action exacte de l'antibiotique n'est pas encore complètement éclairci, deux hypothèses sont évoquées. La première est la plus ancienne, évoquée au début des années 2000 : la daptomycine se lie à la membrane des bactéries Gram positif en présence d'ions calcium (14) permettant le changement de conformation de la molécule avec une oligomérisation créant des canaux et entraîne une dépolarisation du potentiel de la membrane et la libération d'ions de potassium en intracellulaire (15,16). La perte du potentiel de la membrane entraîne l'inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, ce qui aboutit à la mort de la cellule bactérienne (17).

La deuxième hypothèse est plus récente, elle date de 2014 et repose sur un processus appelé « l'extraction lipidique » (18). L'insertion de la daptomycine au niveau de la membrane cellulaire induit l'agrégation des lipides de la membrane (19). Cette agrégation est concentration dépendante ce qui entraîne l'extraction des agrégats, fragilise la membrane provoquant une dépolarisation secondaire (19). Ce phénomène n'a lieu qu'en présence d'ions calcium et de Phosphatidylglycérol (PG) (19).

L'effet bactéricide de la molécule n'induit pas de lyse cellulaire avec peu de risque de réaction inflammatoire secondaire (20).

#### **b) Pharmacodynamie - Pharmacocinétique :**

La daptomycine est un antibiotique bactéricide à activité concentration-dépendante et un effet post-antibiotique entre 1 et 6h (21,22). Contrairement à la vancomycine, la daptomycine possède un effet bactéricide rapide avec des concentrations 4-8 fois la CMI, on obtient une réduction de plus de  $3 \log^{10}$  des bactéries en moins d'une heure (23). Cette activité bactéricide agit également sur les bactéries en phase stationnaire rendant son utilisation intéressante dans les infections ostéo-articulaires et l'endocardite infectieuse (24). Plusieurs études ont montré la supériorité de l'action *in vitro* de la daptomycine par rapport à la vancomycine et au linézolide sur la formation du biofilm, d'où l'intérêt dans les infections sur matériel (25-27).

La molécule se lie fortement (environ 92 %) aux protéines plasmatiques humaines de manière réversible et indépendante de la concentration. Sa demi-vie est de 8 à 9h heures et son élimination se fait principalement par voie rénale (78%), sous forme inchangée (28).

L'injection de la daptomycine se fait une fois par 24h pour limiter les risques de rhabdomyolyse qui avait été observée chez des volontaires sains lors d'administrations fractionnées trois fois par jour (29). Cette dose doit être adaptée à la fonction rénale avec une injection par 48h si la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min.

### **c) Le spectre bactérien :**

Dès sa découverte dans les années 1980, la daptomycine a été classée comme un antibiotique anti-gram positif comparable à la vancomycine (30) avec une absence totale d'activité contre les bactéries à gram négatif. Les germes identifiés comme faisant partie du spectre de la daptomycine in vitro étaient : *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus* coagulase négative spp (mécilline sensible et résistant), *Streptococcus* spp, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, *Corynebacterium* spp, quelques germes anaérobies comme le *Clostridium difficile* et *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Fingoldia magna* et à moindre degré *Listeria monocytogenes* et *Bacillus* spp (30-36). Actuellement les données de bactéricidie in vivo sur des modèles expérimentaux ainsi que l'efficacité prouvée en pratique clinique dans la littérature concerne essentiellement les *Staphylococcaceae* et *Streptococcaceae*, (*Streptococcus* et *Enterococcus*).

L'intérêt clinique de la daptomycine est principalement son usage contre des bactéries gram positives multi-résistantes notamment le SARM, le GISA, l'ERG et le Pneumocoque résistant à la Pénicillines (34,37,38). Plusieurs études ont présenté l'intérêt de la daptomycine dans les infections à SARM avec une CMI à la Vancomycine élevée (CMI>1 mg/L) (39-41), dont une étude cas-témoin de Murray et al. en 2012, qui comparait le traitement par daptomycine au traitement par

vancomycine de bactériémies à SARM avec une CMI à la vancomycine >1 mg/L, et montrait un taux de mortalité à 30 jours, de bactériémies persistantes et d'échecs cliniques significativement inférieurs en cas de traitement par daptomycine (42).

Les CMI critiques des principales bactéries sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Germe	CMI critique (mg/L)
Staphylocoque	1
Enterocoque	4
Streptocoque	1

#### d) Résistance

Le développement de résistances est le principal risque du mésusage des antibiotiques avec une large exposition des bactéries à un antibiotique.

La résistance à la daptomycine reste rare. Dans une étude mondiale réalisée sur 164 457 bactéries gram positif de 2005 à 2012, la prévalence de souches résistantes à la daptomycine était faible avec par ordre décroissant : Staphylocoque coagulase négative (0,19%), puis *Enterococcus faecium* (0,18%), *Staphylococcus aureus* (0,05%), *Enterococcus faecalis* (0,02%) et *Streptococcus haemolyticus* (0%) (43).

Le premier cas de bactériémie à SARM résistant à la daptomycine a été rapporté en 2005, résistance apparue au bout de 28 jours de traitement par daptomycine (44). Plusieurs cas ont été rapportés de souches de *S.aureus* et d'*E.faecalis* et *faecium* présents dans différents types de prélèvements, devenus résistant à la daptomycine en cours de traitement par la molécule (45-47). Dans

l'étude prospective de Fowler et al. publiée en 2006, parmi les 120 patients traités pour une bactériémie ou une endocardite à *S.aureus* par daptomycine, 5% ont présenté une augmentation de la CMI à la daptomycine durant le traitement (de 0.25 ou 0.5µg/L à 2 ou 4µg/L) (48).

Plusieurs mécanismes ont été évoqués dont la modification de la composition de la membrane cellulaire avec une diminution de la fluidité induite par la diminution de phosphatidylglycérol (PG) et l'augmentation du glycerolphosphodiglycodiacylglycerol (GP-DGDAG). Ces altérations de la membrane induisent aussi une diminution de la charge négative nécessaire à l'interaction du complexe Ca<sup>2+</sup>-daptomycine avec la membrane (49-52).

Une autre molécule impliquée dans le mécanisme de résistance est la lysyl-phosphatidylglycerol (lysyl-PG), il s'agit d'un composant de la membrane cellulaire des bactéries Gram-positif. La lysyl-PG est formée à travers une réaction entre le PG et la lysyl-tRNA, catalysée par une protéine appelée MprF. Cette dernière, est aussi responsable de la translocation de lysyl-PG vers la surface membranaire (53,54). Sur le plan génétique, il a été montré qu'une mutation avec un gain de fonction au niveau du gène *mprF*, induit une augmentation de lysyl-PG dans la membrane cellulaire et une diminution du PG, avec une diminution de la charge négative de la membrane du *S.aureus* devenu résistant à la daptomycine (55,57). D'autres mutations au niveau de gènes responsables de la synthèse des phospholipides membranaires ont été impliquées dans la sensibilité du *S.aureus* à la daptomycine : *pgsA* phosphatidyltransferase (synthèse du PG) et *cls2* synthase (synthèse de cardiolipine) (58). En plus des modifications au niveau de la membrane cellulaire, ces mutations paraissent induire aussi un épaissement de la paroi bactérienne (58). La mutation du *cls2* a été aussi retrouvée dans l'*E.faecalis*

résistant à la daptomycine, ainsi que la mutation du gène *GdpD* codant pour le glycerophosphoryl diester phosphodiesterase (59)

### **e) Daptomycine et poumon**

La daptomycine présente une activité *in vitro* contre le *S.pneumoniae* et le *S.aureus*. Malgré cela, les données sur les modèles animaux montrent une inefficacité *in vivo* de la molécule dans le traitement des infections pulmonaires même à germes sensibles (60). Une étude clinique de phase III, de non-infériorité par rapport à la ceftriaxone dans le traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC), retrouve une infériorité de la daptomycine par rapport à la ceftriaxone (efficacité clinique 79% et 87% respectivement) (61).

Cette inefficacité est en lien avec la composition du surfactant pulmonaire de 10% de PG. Il en résulte une agrégation du surfactant avec l'antibiotique, et une séquestration de la molécule, la rendant inactive (60).

### **f) Effets indésirables :**

La toxicité musculaire de la daptomycine est connue depuis le début du développement de la molécule.

Au début des années 1990, les essais cliniques réalisés sur la daptomycine utilisaient des doses fractionnés à 12h d'intervalle (62). Par la suite, les essais de Phase 1 et 2, réalisée à 4mg/kg toutes les 12h, rapportent la survenue chez 2 patients sur 5 de myalgie avec une faiblesse musculaire précédée d'une élévation des CPK avec un pic à 20000 U/L (21,23). Les signes biologiques et cliniques disparaissaient progressivement à l'arrêt de l'antibiotique (21,23). Par la suite, un

modèle animal sur le chien montre l'intérêt d'une dose par jour par rapport aux doses fractionnées pour diminuer l'effet musculaire de la daptomycine (29). L'étude de phase III réalisée sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM) publiée en 2004, ne retrouvait pas de différence significative d'élévation des CPK entre la daptomycine et les traitements conventionnels (vancomycine et pénicilline-inhibiteur de beta-lactamase) (1). Plusieurs études ont montré la bonne tolérance globale de la molécule sur le plan musculaire pour des doses unitaires plus élevées : des doses de 8mg/kg/jour pendant 14 jours (63), des doses de 10mg/kg/jour pendant 4 jours pour une IcPTM (64) et des doses de 6 mg/kg/jour pendant 6 semaines pour une bactériémie ou une endocardite (48) avec un pourcentage d'arrêt de la daptomycine en lien avec l'élévation de CPK aux alentours de 2% globalement. A noter que dans l'étude de Fowler et al., 9.5% des patients traités par daptomycine ont présenté une augmentation des CPK supérieure à 500 UI/L (48).

Il est recommandé de surveiller les CPK une fois/semaine, ou 2 fois/semaine en cas d'insuffisance rénale, et d'arrêter le traitement si les CPK sont supérieurs à 5 fois la normale avec des signes de myopathie et supérieurs à 10N en l'absence de symptômes (65). Il est également recommandé d'arrêter un traitement par statines chez un patient traité par daptomycine (65).

Sur le plan pulmonaire, la pneumopathie à éosinophile est le deuxième effet indésirable à connaître du fait de sa gravité. L'agence américaine des médicaments, FDA (U.S Food and Drug Administration) en 2010 puis l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé (ANSM) en 2011, ont publié une lettre d'information concernant la survenue de cas de pneumonie à éosinophile (66,67). En effet, un premier cas de pneumopathie à éosinophile a été publié en

2007 (68) avec un tableau de détresse respiratoire aiguë. Depuis, plusieurs cas ont été rapportés avec une triade clinique de fièvre, dyspnée et des crépitations fins à l'auscultation (69). La majorité des patients étaient âgés de plus de 60 ans avec une prédominance masculine (69). Le mécanisme de la toxicité pulmonaire n'est pas encore élucidé. Une première hypothèse évoque un effet de l'accumulation de la daptomycine au niveau alvéolaire qui induit des lésions épithéliales avec une réaction inflammatoire (70) et parfois des séquelles à long terme chez des patients devenus cortico-dépendants (71). La deuxième hypothèse est d'ordre immuno-allergique impliquant la détection d'un antigène par les macrophages pulmonaires, l'activation des lymphocytes Th-2 helper avec production d'Interleukine-5 et le recrutement d'éosinophiles au niveau pulmonaire (69)(72).

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, infections mycosiques, rash, réaction au site de perfusion, élévation des enzymes hépatiques (73).

### **C. LES INDICATIONS D'UTILISATION DE LA DAPTOMYCINE :**

La daptomycine a reçu en 2006 l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et autorisation de commercialisation aux Etats-Unis par la FDA. Les indications de la daptomycine recommandées par les experts (IDSA, ESC..) sont plus larges que l'AMM avec des posologies plus élevées.

Au CHRU de Nancy, la daptomycine est utilisée depuis 2009. Les indications de l'utilisation de la daptomycine, au sein de l'établissement, ont été résumées dans le référentiel lorrain d'antibiologie en établissement de soins (Antibioguide).

**a) Le comité de transparence de l'Haute Autorité de Santé (HAS) en 2008 :**

La daptomycine est indiquée dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM) : lorsqu'elle n'est pas associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* la dose recommandée est de 4 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures, pendant 7 à 14 jours jusqu'à résolution de l'infection. Si elle est associée à une bactériémie à *Staphylococcus aureus* la dose recommandée est de 6 mg/kg une fois toutes les 24 heures
- Endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à *Staphylococcus aureus*. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert. La dose recommandée est de 6 mg/kg administrée une fois toutes les 24 heures.
- Bactériémie à *Staphylococcus aureus* lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM
- Les posologies sont à adapter selon la clairance de la créatinine : pour une clairance inférieure à 30 ml/min la fréquence d'injection préconisée est toutes les 48 heures (74).

**b) Recommandations de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) :**

La FDA recommande l'utilisation de la daptomycine dans les mêmes situations et aux mêmes posologies que l'HAS.

Mais en plus des indications, la FDA précise bien les non-indications (75) :

- La daptomycine n'est pas indiquée dans le traitement des pneumonies
- La daptomycine n'est pas indiquée dans le traitement des EI du cœur gauche à S.aureus.

L'utilisation en pédiatrie est autorisée par la FDA à partir de l'âge de 1 an. L'utilisation de la molécule chez les enfants de moins de 1 an n'est pas recommandée devant le risque de toxicité musculaire, neuromusculaire et neurologique retrouvée chez les chiens néonataux (75).

Les posologies en pédiatrie sont précisées en fonction de l'âge chez les enfants à fonction rénale normale. Les posologies chez les enfants insuffisants rénaux n'ont pas été établies. La FDA souligne la différence de durée de perfusion entre l'adulte (2 minutes) et l'enfant (60 minutes entre l'âge de 1 et 6 ans puis 30 minutes à partir de l'âge de 7 ans) (75).

### **c) Les recommandations de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) :**

En 2013, l'IDSA publie des recommandations sur la prise en charge des infections à SARM. Ces recommandations reprennent les indications citées par la FDA avec des subtilités en plus (76) :

- IcPTM chez les patients hospitalisés : daptomycine à 4 mg/kg/jour, une fois par jour, pendant 7 à 14 jours (recommandation grade A-I)
- Bactériémie non compliquée à SARM : vancomycine IV (A-II) ou daptomycine à 6 mg/kg/jour pendant au moins 2 semaines (A-I)
- Bactériémie compliquée et EI sur valve native à SARM (sans précision d'EI du cœur droit) : vancomycine IV (A-II) ou daptomycine à 6 mg/kg/jour pendant 4 à 6 semaines (A-I)

- Certains experts recommandent des posologies plus élevées de la daptomycine à 10 mg/kg/jour dans les bactériémies et les EI à valve native (recommandation grade B-III)
- Place de la daptomycine à 10 mg/kg/jour en cas de bactériémie persistante ou d'échec de traitement par la vancomycine, si la bactérie est sensible à la daptomycine. En association avec un autre antibiotique (gentamicine, rifampicine, bactrim, linézolide,  $\beta$ -lactamine) (B-III).
- Ostéomyélite et arthrite septique à SARM : par voie intraveineuse, vancomycine ou daptomycine (6 mg/kg/jour), per os, linézolide ou Bactrim et rifampicine. La durée de traitement est d'au minimum 8 semaines pour l'ostéomyélite et 3 à 4 semaines pour l'arthrite septique.

**d) Indications thérapeutiques, posologies et place de la daptomycine selon les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) de 2015 :**

La daptomycine a été citée comme alternative dans les recommandations européennes devant son indisponibilité dans certains pays (77). Elle doit être utilisée à 10 mg/kg/jour, administrée en une injection par jour (77).

Les indications de la daptomycine dans les endocardites infectieuses selon les recommandations de 2015 :

- EI sur valve native documentée à SAMS en cas d'allergie aux pénicillines. Certains experts recommandent l'association de la daptomycine à l'oxacilline ou la fosfomycine pour augmenter son activité et éviter l'émergence de résistance. La durée de traitement est de 4 à 6 semaines (77).

- EI sur valve native documentée à SARM : la daptomycine peut être utilisée en alternative à la vancomycine, avec une supériorité de la daptomycine sur les souches avec une CMI à la vancomycine >1mg/L. La durée de traitement est de 4 à 6 semaines (77).
- EI documentée à Entérocoques : les EI à Entérocoques sont majoritairement causées par *Enterococcus faecalis* (90 % des cas) et plus rarement par *Enterococcus faecium* (5 % des cas). Le traitement de première intention reste l'amoxicilline à la posologie de 200 mg/kg/jour en 4 à 6 injections, associée à la gentamicine à la posologie de 3 mg/kg/j en une injection unique. La durée de traitement préconisée est de 6 semaines pour les patients qui ont des symptômes depuis plus de 3 mois ou lorsqu'il s'agit d'une EI sur valve prothétique. Lors de la multi-résistance aux aminosides, aux bêta-lactamines et à la vancomycine, les recommandations de l'ESC proposent en alternative :
  - La daptomycine à la posologie de 10 mg/kg/jour en une injection associée à l'ampicilline à la posologie de 200 mg/kg/jour en 4 à 6 injections ;
  - Le linézolide à la posologie de 1200 mg/j en deux injections ou prises pour une durée supérieure ou égale à 8 semaines sous étroite surveillance hématologique
  - Un avis auprès d'un infectiologue est recommandé.

**e) Indications de traitement, posologies et place de la daptomycine selon le référentiel lorrain d'antibiologie en établissement de soins (Antibioguide, 2016 – v8) :**

Ce référentiel local s'appuie sur des recommandations nationales ou en leur absence sur un consensus régional des pratiques professionnelles en infectiologie. Il est réactualisé régulièrement et diffusé à l'ensemble des prescripteurs du CHRU. La 8<sup>ème</sup> version est diffusée depuis le 1er juin 2016.

Les posologies recommandées par les experts sont plus importantes que celles mentionnées par l'AMM de la daptomycine. Les indications thérapeutiques sont, quant à elles, plus étendues. Elles concernent les foyers infectieux suivants (78):

- Bactériémie non compliquée à Staphylocoque Méricilline-Résistant (*S.aureus* ou Staphylocoque coagulase négative) : la daptomycine se présente comme une alternative à la vancomycine (traitement de première intention) en cas de CMI à la vancomycine  $\geq$  1mg/L. La posologie recommandée est de 8 à 10 mg/kg/j en une injection ; la durée de traitement préconisée est de 7 à 14 jour
- Endocardite à Staphylocoque Méricilline-Résistant :
  - Sur valve native : la daptomycine se positionne en seconde intention si la CMI à la vancomycine est supérieure à 1 mg/L à la posologie de 10 mg/kg/jour en une injection. Elle doit être associée à l'oxacilline à la posologie de 200 mg/kg/jour en 4 ou 6 injections, cette association étant synergique sur le SARM, ou à la fosfomycine (si la souche est sensible) à la posologie de 2 grammes par prise 4 fois par jour. La durée du traitement est de 4 à 6 semaines.
  - Sur valve prothétique : un avis spécialisé est recommandé.

- Endocardite à hémocultures négatives sur valves prothétiques récentes (< à 12 mois) : la daptomycine se positionne en seconde intention à la posologie de 10 mg/kg/jour en une injection en association au cefotaxime (200 mg/kg/jour en 4 à 6 injections) et à la gentamicine (3mg/kg/jour en une injection). Il est à noter que ce schéma proposé ne figure pas dans les recommandations de l'ESC publiées en 2015.
- Infection ostéo-articulaire à Staphylocoque Méricilline-Résistant : la daptomycine est une alternative au schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> intention (association d'un glycopeptide à un aminoside). La posologie est de 8 à 10 mg/kg/jour en une injection, en association à la rifampicine (20 mg/kg/jour). La durée de traitement préconisée est de 6 semaines à 3 mois.

La daptomycine peut-être aussi utilisée en probabiliste dans des situations cliniques bien précises (78) :

- Chez le patient diabétique en sepsis sévère ou en choc septique, dans le but de couvrir le SAMR, les bacilles gram négatifs et les anaérobies, l'imipénème (1 g x 3/jour) en association à la daptomycine (8 mg/kg/jour) peut être utilisée en alternative à l'association imipénème et vancomycine.
- Chez le patient neutropénique à haut risque (neutropénie longue ou échec de la première ligne) en sepsis sévère ou choc septique, avec un cathéter inflammatoire ou des hémocultures positives à Cocci Gram Positive, l'antibiothérapie conseillée est : pipéracilline-tazobactam (200 mg/kg/jour IVSE) ou ceftazidime (100 mg/kg/jour IVSE) avec l'amikacine (30 mg/kg/jour en 1 injection) et la daptomycine (10 mg/kg/jour en 1 injection).

#### **D. LA CONSOMMATION DE LA DAPTOMYCINE AU CHRU DE NANCY :**

Au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Nancy, la daptomycine est utilisée depuis 2009 dans des indications plus larges que celles de l'AMM.

Par ailleurs, depuis 2013, les données ATB-RAISIN (79) témoignent d'une augmentation de consommation de daptomycine en France, et les données locales (80) (ConsoRes) mettent en évidence une augmentation importante de sa consommation dans l'établissement, le positionnant 3ème plus gros consommateur parmi 14 CHRU français. Cette forte consommation observée au niveau local et national pourrait à terme générer des résistances et placer les cliniciens face à des situations d'impasses thérapeutiques. C'est pourquoi depuis 2013 la daptomycine est inscrite sur la liste des antibiotiques de dernier recours publiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et réactualisée en 2015 (81).

D'autre part, cette molécule a un coût élevé avec un coût annuel en 2016 au CHRU de Nancy de 510 405,87 € (tout dosages confondus). En effet, son prix journalier actuel à la posologie de 10 mg/kg pour un patient de 80 kg, est d'environ 200 € versus 14 € pour le linézolide récemment génériqué et 5 € pour la vancomycine.

Malgré cela la consommation de cette molécule en France, et particulièrement au CHRU de Nancy est en augmentation (Pour les flacons de 350mg, Dose Définie Journalière à 1600 en 2014, 1940 en 2015 et 2703 en 2016 – Pour les flacons de 500mg, Dose définie Journalière à 3607 en 2014, 3658 en 2015 et 4425 en 2016).

Cela justifie une réflexion sur la pertinence des indications de cette molécule dans notre centre.

## **II. PARTIE II : ARTICLE**

**Pertinence de l'usage de la daptomycine dans un Centre Hospitalier Universitaire : Etude rétrospective monocentrique.**

F. Abdo<sup>1</sup>, E. Marin<sup>2</sup>, F. Meyer<sup>2</sup>, C. Rabaud<sup>1</sup>, C. Pulcini<sup>1,3</sup>, T. May<sup>1,3</sup>, B. Demoré<sup>2,3</sup>, F. Goehringer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de maladies infectieuses et tropicales, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy

<sup>2</sup>Pharmacie, Hôpitaux de Brabois, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy

<sup>3</sup>EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, 54000 Nancy

Mots clés : Bon usage des antibiotiques ; Daptomycine ; Pertinence.

## Introduction :

A partir du début des années 1980, l'émergence et la propagation de souches de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), donc résistant à toutes les bêta-lactamines de l'époque, entraînait un risque d'impasses thérapeutiques face à ce pathogène majeur en cas d'échec ou d'intolérance à la seule classe thérapeutique d'antibiotique restant efficace, les glycopeptides (1,2). Puis l'émergence de souches d'Enterocoques résistants aux glycopeptides (ERG) fut décrite pour la première fois en 1988 (5), suivi par le *Staphylococcus aureus* de sensibilité diminuées à la vancomycine (GISA) en 1997 (6) et le Staphylocoque résistant à la vancomycine en 2002 par transfert de gène de résistance d'un ERG (7).

La daptomycine, mise au point en 1987, est le premier représentant de la classe des lipopeptides cycliques (11), avec un spectre d'action intéressant les cocci Gram positif y compris multi résistants (8,10). C'est un antibiotique bactéricide à activité concentration-dépendante et un effet post-antibiotique entre 1 et 6h (21,22). Si la vancomycine reste le traitement de référence pour les infections à SARM, la daptomycine possède un effet bactéricide plus rapide pour des concentrations de 4-8 fois la CMI (23) à la fois sur les Staphylocoques sensibles et résistants à la méticilline, la plupart des Entérocoques et des Streptocoques (31,38). La molécule a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France en 2006 pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des endocardites infectieuses du cœur droit due à *Staphylococcus aureus* et des bactériémies à *Staphylococcus aureus* lorsqu'elles sont associées à une endocardite infectieuse du cœur droit ou à une infection compliquée de la peau et des tissus mous (74). Il s'agit donc d'une molécule de dernier recours intéressante en cas d'infection grave à

bactérie cocci Gram positif multi résistante. C'est aussi une alternative possiblement intéressante à l'utilisation de la vancomycine chez les patients à risque d'insuffisance rénale, car non néphrotoxique (82).

Dans notre Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), la daptomycine est référencée et utilisée depuis 2009. Ses indications d'utilisation sont résumées dans le référentiel régional Antibioguide qui s'appuie sur les recommandations nationales et internationales ou en leur absence sur un consensus régional des pratiques professionnelles en infectiologie (78). Il est mis à jour tous les 2 ans et diffusé à l'ensemble des prescripteurs, en version papier, Internet et smartphone depuis 2016 (78).

L'objectif de notre étude est l'évaluation de la pertinence, de la prescription de la daptomycine dans notre CHRU, en prenant l'Antibioguide comme référentiel, et la description de l'utilisation de la molécule, des indications, et du respect des précautions d'emploi en termes de surveillance.

## **Patients et Méthodes :**

### **Type d'étude et population étudiée :**

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective observationnelle réalisée dans les services les plus prescripteurs de daptomycine au CHRU de Nancy, établissement de soins tertiaire de 1700 lits, sur la période du 01/06/2016 au 30/11/2016. Les services de soins de l'étude ont été sélectionnés au regard d'une analyse préliminaire des consommations en daptomycine au sein de l'établissement en 2014, 2015 et 2016. Elle montrait que la consommation de daptomycine des services énumérés ci-dessous représentait 70% des prescriptions totales de daptomycine. Il s'agit des services de Maladies Infectieuses et Tropicales, de

Réanimation et soins intensifs, d'Hématologie, de Néphrologie et de Cardiologie, Chirurgie Cardiaque et Chirurgie Vasculaire.

Les prescriptions de daptomycine ont été extraites depuis le logiciel Pharma®, utilisé par 100% des services pour la prescription des médicaments, mais aussi utilisé comme outil de contrôle des prescriptions antibiotiques, la durée maximale de prescription étant paramétrée à 7 jours, et toutes les prescriptions antibiotiques étant validées par un pharmacien. Cela nous a permis d'établir rétrospectivement la liste exhaustive des patients ayant bénéficié d'un traitement par daptomycine pendant la période étudiée. Les patients de moins de 18 ans étaient exclus de l'étude.

### **Paramètres étudiés :**

Les données concernant chaque prescription ont été recueillies sur un tableau anonymisé en consultant les dossiers médicaux informatisés des patients (logiciel DxCare™), après accord des chefs des départements concernés par l'étude. Aucune donnée nominative n'a été colligée.

Les paramètres recueillis concernaient des caractéristiques générales des patients telles le sexe, l'âge, le poids, les antécédents d'hospitalisation récente (moins de 3 mois). Nous avons considéré comme patient présentant un risque d'évolution vers une insuffisance rénale aigue sous glycopeptides tout patient présentant au moins une des comorbidités suivantes : insuffisance rénale chronique (CKD-EPI < 60 mL/min), rein unique, myélome multiple, greffe rénale (83). Nous avons considéré les facteurs de risque d'infection à SARM suivants : hémodialysé chronique, traité récemment par fluoroquinolones, céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ou amoxicilline-clavulanate (moins de 3 mois), antécédent de portage de SARM, ou hospitalisation dans les 30 derniers jours (84). La situation clinique était aussi colligée : le motif d'hospitalisation, type d'infection (communautaire ou nosocomiale), le site infectieux à

l'initiation du traitement, type de traitement (probabiliste ou documentée) et si le patient était en choc septique. Nous avons notifié le motif du choix de la daptomycine : échec clinique sous glycopeptides, allergie/effet indésirable aux glycopeptides, insuffisance rénale aigue sous glycopeptides, risque d'évolution vers une insuffisance rénale aigue, cause inconnue en absence d'information dans le dossier. Concernant le traitement par daptomycine, étaient renseignés : la voie d'administration, la posologie, les dates de début et fin de traitement, l'arrêt d'un éventuel traitement concomitant par statines et la réalisation éventuelle d'une surveillance biologique des CPK en cours de traitement. En cas d'infection documentée, nous avons recherché les bactéries isolées, si la daptomycine avait bien été testée sur l'antibiogramme et si les CMI (E-test) avaient été réalisées pour la vancomycine et la daptomycine. D'éventuel effets indésirables ont été recherchés.

#### **Indications de la daptomycine considérées comme valides :**

Nous avons considéré comme valides les situations cliniques citées dans le référentiel Antibioguide version Juin 2016 (tableau I) (78). Etaient aussi considérées comme valides, les situations pour lesquelles la daptomycine était instaurée en première intention à la place d'un glycopeptide si allergie aux glycopeptides ou risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë. L'association avec les  $\beta$ -lactamines, les aminosides et la rifampicine était considérée comme synergique.

#### **Evaluation et analyse statistique :**

Pour chaque dossier, la pertinence de la prescription était évaluée en utilisant l'algorithme développé par Gyssens et al. (85) par un comité d'adjudication composé de 2 médecins infectiologues et 3 pharmaciens. La pertinence de l'indication est initialement évaluée. La conformité de la prescription était secondairement évaluée. Etais considérée comme conforme une prescription avec une indication pertinente et

une posologie, une voie d'administration, une fréquence d'administration et une durée de traitement adaptées ainsi qu'une association adaptée avec un autre antibiotique le cas échéant.

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel de statistiques SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA©). Les variables qualitatives sont présentées en pourcentages, les variables quantitatives en médianes et extrêmes. La comparaison de deux variables qualitatives a été réalisée en utilisant le test de Khi-2 ou le test exact de Fisher selon les conditions d'application.

## **Résultats :**

### **Caractéristiques de la population :**

Quatre-vingt-six prescriptions de daptomycine ont été recensées pendant la période de l'étude dans les services éligibles : 39 femmes et 47 hommes, âgé de 18 à 90 ans (médiane 62 ans). Dix-sept patients (19,8%) présentaient une allergie à un ou plusieurs antibiotiques, dont 10 patients à la pénicilline et 5 patients aux glycopeptides. Vingt-sept patients (31,4%) étaient à risque d'insuffisance rénale aiguë sous glycopeptides. Quarante-neuf (57%) patients présentaient des facteurs de risque de SARM. La répartition des patients par facteur de risque d'insuffisance rénale et par facteur de risque de SARM est détaillée dans le tableau II. L'infection était d'origine nosocomiale pour 61 patients (70,9%). Vingt-cinq patients (29,1%) présentaient une infection communautaire. Le traitement était introduit dans un contexte de choc septique pour 22 patients (25,6%).

### **Microbiologie :**

En cas d'infection documentée, les prélèvements réalisés étaient positifs à Staphylocoque dans 89,7% (35 patients), 61,5% (24) *Staphylococcus* coagulase

négative méticilline-résistant (SCNMR), 17,9% (7) *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible SAMS, 5,1% (2) SARM, 5,13% (2) SCNMS, 15,4% (6) à Enterocoque et une autre bactérie chez 12, 8%(5). L'antibiogramme était réalisé dans 95% des infections documentées. Une CMI de la daptomycine était réalisée dans 34,8% des cas (16 patients) : CMI médiane à 0,44 mg/L [0,125-4] mg/L. La CMI de la vancomycine a été réalisée dans 58,7% des cas (27 bactéries) et était supérieure à 1 mg/L dans 21 cas (45,6% des bactéries).

### **Usage de la daptomycine :**

La daptomycine a été introduite chez 47 patients (54,7%) en probabiliste, et chez 39 patients (45,3%) en documenté (tableau III).

Les indications d'administration étaient pour : 26,2% une bactériémie, 22,3% une neutropénie fébrile, 12,6% une infection cardio-vasculaire (endocardites infectieuses, infections de matériel d'assistance circulatoire, infection de prothèse vasculaire), 12,6% une infection sur cathéter, 5,8% une infection ostéo-articulaire, et dans 3,9% des cas l'indication était inconnue. La prescription était réalisée en monothérapie chez 6 patients (7%) et en bithérapie chez 80 patients (93%). L'association était alors synergique dans 97,5% des cas. Les  $\beta$ -lactamines étaient utilisées en association dans 90% des cas, la rifampicine et la gentamicine dans 8,1% et 5,8% des cas respectivement. La durée moyenne de traitement par daptomycine était de 10,9 jours [1-44] jours. Le détail de l'indication de traitement en probabiliste ou documenté selon le service prescripteur est présenté sur la figure 1.

Le motif de choix de la daptomycine (tableau III) était dans 31,4% des cas un risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë, dans 12,8% la documentation d'une bactérie avec une CMI à la vancomycine supérieure à 1 mg/L, dans 11,6% l'apparition d'insuffisance rénale aiguë sous glycopeptides, dans 9,3% un échec de

traitement bien conduit par glycopeptides et dans 7% une allergie au traitement initial. Aucune raison n'était tracée chez 26,7% des patients. La posologie était inférieure à 8 mg/kg/jour dans 8,1% des cas, entre 8 et 10 mg/kg/jour dans 75,6% des cas et supérieure à 10 mg/kg/jour dans 16,3% des cas. Les posologies variaient de 3,9 mg/kg à 14 mg/kg par dose. Dans notre établissement, pendant la période de l'étude, le flacon de 350mg de daptomycine coûtait 89,85€ et le flacon de 500mg coûtait 119,41€. Le coût total cumulé des traitements sur les 6 mois de l'étude s'élevait à 174393,45€ avec un coût moyen de 2027€ par patient [179-10508] euros. La quantité de daptomycine consommée pendant cette période était de 12 DDJ/1000JH.

Le dosage des CPK a été réalisé chez 50% des patients : 71,4% des patients en cardiologie et chirurgie cardiaque, 90,9% des patients en maladies infectieuses, 45,5% des patients dans les services de réanimation et de soins continus, 41% des patients en hématologie, et aucun des patients en néphrologie. Seulement 24% des patients insuffisants rénaux ont eu une surveillance des CPK deux fois par semaine comme recommandé. Des effets indésirables (cliniques ou biologiques) imputables au traitement par daptomycine ont été recensés chez 10 patients (11,6%). Quatre patients avaient des effets indésirables cliniques : un prurit (n=3) et des céphalées (n=1). Sept patients des effets indésirables biologiques : une hyperéosinophilie isolée (n=2), une élévation des CPK inférieure à 5 fois la norme (n=5) et 1 cas de rhabdomyolyse. Parmi les patients traités par statine, le traitement n'a été arrêté de manière préventive que dans 40% des cas.

### **Évaluation de la pertinence :**

L'indication était jugée pertinente dans 55,8 % des cas. Le taux de pertinence variait selon les services (Figure 2) : Maladies infectieuses 90,9%, Cardiologie et

chirurgie cardiaque 85,7%, Hématologie 48,8%, Réanimations et soins continus 45,5% et Néphrologie 40%. Parmi les 48 prescriptions dont l'indication était jugée pertinente, 38 (79,2 %) étaient conformes selon les critères cités ci-dessus. Le taux de conformité selon les services est présenté dans la figure 2 : Maladies infectieuses 90%, Cardiologie et chirurgie cardiaque, 83,3%, Hématologie 80%, Réanimation 70% et en Néphrologie 50%. Les causes de non-conformité étaient : 36,4% une posologie non adaptée (4 patients), 27,3% une durée non adaptée (3 patients) et dans 36,4% fréquence d'administration non adaptée (4 patients).

La daptomycine a été administrée toutes les 24 heures chez 4 patients en insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min.

Pour l'ensemble des 86 prescriptions de l'étude, la voie d'administration était conforme (intraveineuse). Chez 80 patients (93%) la fréquence d'administration était adaptée et pour 78 patients (90,7%) la posologie était adaptée. L'association de la daptomycine était pertinente pour 77 patients (89,5 %) et la durée du traitement était pertinente pour 49 patients (57 %) (Figure 3).

#### **Avis auprès d'un infectiologue :**

L'expertise d'un infectiologue a été sollicitée (hors service de Maladies infectieuses) pour 40 des prescriptions (46,5%). Ce taux variait selon les services : Cardiologie et chirurgie cardiaque 71,4% des prescriptions, Réanimations et soins continus 54,5%, Néphrologie 40% et Hématologie 24,4% des prescriptions. On notait une meilleure pertinence des indications des prescriptions quand un infectiologue avait été consulté (67,5% vs 45,7% ;  $p=0,041$ ). Il n'y avait par contre pas d'association significative entre la conformité de la prescription et la consultation d'un infectiologue (85,7 vs 74,1 ;  $p=0,47$ ).

## Discussion

Notre étude reflète les pratiques de prescription et d'utilisation de la daptomycine en 2016 dans un CHRU avec l'évaluation de la pertinence des indications et leur conformité aux recommandations locales en vigueur. Nous avons rapporté 86 prescriptions sur 6 mois, nombre relativement important par rapport à deux autres études françaises réalisées sur une durée plus longue de 1 an, la première réalisée en 2010 incluant 21 patients et la deuxième 32 patients en 2015, ce qui fait de cette étude, à notre connaissance, la plus importante sur ce sujet en nombre de patient (86,87). Les caractéristiques démographiques de notre population sont comparables à celles déjà publiées dans les registres internationaux qui notent 57% d'hommes et une médiane d'âge de 62 ans (54,7% d'hommes et une médiane d'âge de 62 ans dans notre étude) et un taux d'infection nosocomiale de 66,7% et d'infection communautaire de 32,6% (70,9% et 29,1% respectivement dans notre étude) (88).

La bactérie la plus fréquemment isolée dans les prélèvements est le SCNMR chez 27,9% suivi dans 8% des cas par le SAMS. Seulement 2 patients (2,3%) avaient des prélèvements positifs à SARM. Ce faible taux est le reflet de la faible prévalence du SARM dans notre établissement, 11,4% des *Staphylococcus aureus* en 2016, bien moins important que ceux rapportés dans les cohortes CORE et EU-CORE (incluant des pays d'Europe, d'Asie, d'Amérique latine et les Etats-Unis) avec une prévalence de *Staphylococcus aureus* (46,4%) dont 14% de SAMS et 28% de SARM (88). Même si la résistance à la daptomycine reste rare (Staphylocoque coagulase négative (0,19%), *Enterococcus faecium* (0,18%), *Staphylococcus aureus* (0,05%), *Enterococcus faecalis* (0,02%)) dans une étude mondiale réalisée entre 2005 et 2012 (89), des cas d'augmentation de la CMI avec apparition de résistances secondaires à la daptomycine ont été décrits dans les suites ou au cours du

traitement (47,48,90) ce qui impose la réalisation de la CMI avant toute utilisation. Les *entérocoques* ont été isolés dans 6 prélèvements : 2 sensibles à l'amoxicilline et 3 résistants (pas de données disponibles dans 1 cas). Aucun ERG n'a été identifié dans notre étude. La CMI doit être également réalisée pour les *Enterocoques* devant l'émergence d'ERG avec une sensibilité diminuée à la daptomycine (CMI entre 3 et 4 mg/L) voire résistants (CMI>4mg/L) chez des patients qui parfois n'ont pas été exposés à la daptomycine (91-93).

La CMI à la vancomycine avait été réalisée chez 27 patients et 21 avaient une CMI>1mg/L en majorité chez des SCNMR. La CMI à la vancomycine est un facteur associé à une moins bonne réponse au traitement en cas de CMI élevée dans les bactériémies à SARM dans certaines études (94,95) avec un gain en termes de mortalité et de risque de récurrence en cas d'utilisation de daptomycine vs. vancomycine dans quelques études (42),. Cette association n'a pas été retrouvée avec le SCNMR (96).

La daptomycine a été utilisée de façon majoritaire (54,6%) en probabiliste ce qui pourrait exposer le patient à un risque d'échec clinique. La durée moyenne de traitement était comparable à celle retrouvée dans les cohortes internationales (12 jours vs 10,9 jours dans notre étude) (88). Le traitement a été prescrit en association avec un autre antibiotique dans 93% des cas dans notre étude. Une étude espagnole réalisée sur 175 patients entre 2008 et 2010, retrouvait des résultats analogues (bithérapie pour 86,3% des patients, en association avec une  $\beta$ -lactamine essentiellement) (97). Ces résultats sont en concordance avec différentes publications montrant l'intérêt de la bithérapie en terme de synergie in vitro avec les  $\beta$ -lactamines (34,98) et la diminution de risque d'émergence de résistance à la daptomycine (99). Les posologies utilisées en pratique quotidienne dans notre

CHRU se situent entre 8 et 10mg/kg/ jour dans trois quarts des cas. Plusieurs études ont montré le bénéfice de ces posologies supérieures à celles recommandées dans le dossier d'AMM en termes d'efficacité clinique (bactéricide plus importante et plus rapide) et de résistance microbiologique (100,101). Le traitement a été mis en place dans la moitié des cas pour des bactériémies et des neutropénies fébriles. Dans un cas, le traitement a été instauré en probabiliste pour une pneumopathie malgré la contre-indication précisée dans le référentiel de l'établissement. La daptomycine a été principalement utilisée en raison de la néphrotoxicité de la vancomycine et le risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë sous glycopeptides (43% des cas). La daptomycine a été utilisée pour une CMI à la vancomycine > 1 mg/L dans seulement 8 cas malgré la présence de 21 cas avec des CMI élevées. Ceci reflète une compréhension incomplète de l'intérêt de la molécule. Ou l'absence de preuve formelle dans la littérature, et l'absence de recommandations nationales ou internationales allant dans ce sens. Les recommandations ESCMID et IDSA sur les bactériémies à SAMS et SARM sont en cours de révision.

La daptomycine est globalement bien tolérée. Dans une étude rétrospective de 5989 patients, un taux de 6,5% d'effets indésirables a été rapporté pour des posologies  $\geq 8$ mg/Kg/jour. Les CPK étaient augmentées dans 2,8% des cas. Les effets indésirables musculaires étaient rares (0,3%) (102). Dans notre étude, 11,6% (10 patients) des patients ont eu un effet indésirable dont 5 patients présentant une élévation des CPK et 2 patients une hyperéosinophilie dont l'imputabilité à la daptomycine restait incertaine. Le traitement a été interrompu chez 1 patient. A noter que le dosage des CPK n'était réalisé que dans 50% des cas, et particulièrement chez 24% des patients insuffisants rénaux chez qui le risque d'effets indésirables est

plus élevé. L'augmentation des CPK peut être favorisée par un traitement par statine qui n'a été arrêté que chez 40% de nos patients.

Les prescriptions étaient pertinentes dans seulement 55,8% des cas. Le taux de pertinence était le plus bas en hématologie (24,4%). Ce taux de pertinence était supérieur à celui retrouvé dans une étude parisienne de 2014 avec un taux de 43% de prescriptions respectant les recommandations locales (86). Notre travail montre que cet antibiotique, initialement destiné aux bactéries résistantes comme le SARM et l'ERG, était fréquemment utilisé dans des situations en dehors de ce cadre, probablement pour des raisons de facilité d'emploi et/ou de tolérance. Pour la conformité des prescriptions pertinentes, 79,2% étaient conformes aux différents critères étudiés. Un avis auprès d'un infectiologue a été pris chez 46,5% des patients. Un lien significatif a été noté entre la présence d'un avis infectieux et la pertinence de l'indication, mais pas avec la conformité de l'indication. Ces résultats peuvent être biaisés par l'éventuel défaut de traçabilité des avis infectiologiques pris dans le dossier médical du patient. De plus, il est possible que l'avis préconisé par les infectiologues du CHRU ne soit pas entièrement respecté par le prescripteur. Autre limitation, notre étude est rétrospective, mais le dossier informatisé permettait d'accéder à l'ensemble des informations médicales cliniques et biologiques des patients avec peu de données manquantes et une bonne fiabilité du recueil limitant ainsi les biais de déclaration. Nous n'avons analysé que 70% des prescriptions au CHU au niveau des services les plus prescripteurs afin de pouvoir comparer les services entre eux, mais cela pose la question de la pertinence des prescriptions dans les services peu prescripteurs ayant peu l'habitude de manipuler cette molécule avec possiblement un besoin plus important d'expertise infectiologique.

## **Conclusion**

Dans notre établissement, la daptomycine était souvent utilisée dans des situations en marge des recommandations locales, et souvent sans avis infectiologique formalisé. L'utilisation de cet antibiotique dans des situations probabilistes était une situation fréquente bien que non recommandée. La pertinence médiocre des prescriptions doit nous inciter à renforcer des mesures correctrices d'information aux prescripteurs et de contrôle des prescriptions en favorisant le recours systématique à une expertise infectiologique pour en limiter le mésusage. Un avis de la commission des anti-infectieux de l'établissement a été diffusé en novembre 2016 à l'ensemble des prescripteurs, rappelant les indications et les modalités d'utilisation de la molécule. Par la suite, une équipe d'infectiologie transversale a été mise en place en décembre 2016, et une consultation systématique infectiologique est désormais prévue à J1 et J3 de toute prescription de daptomycine. Les consultations seront tracées de façon systématique dans le dossier médical. Une évaluation des prescriptions de la daptomycine est prévue après la mise en place de ces mesures.

**Tableau I : Indications de la daptomycine considérées comme valides selon le référentiel Antibioguide**

Situation clinique	Traitement de 1ère intention	Alternative thérapeutique	Durée de traitement
<b>Bactériémie non compliquée à Staphylocoque méticilline résistant</b>	Vancomycine	Daptomycine en cas de CMI à la vancomycine $\geq$ 1 mg/L	7 à 14 jours
<b>Endocardite à Staphylocoque méticilline résistant sur valve native</b>	Vancomycine	Daptomycine si CMI à la vancomycine $\geq$ 1 mg/L + (cl)oxacilline ou fosfomycine	4 à 6 semaines
<b>Endocardite à hémocultures négatives sur valve prothétique récente (&lt;12mois)</b>	Vancomycine + gentamicine + rifampicine	Daptomycine + cefotaxime + gentamicine	6 semaines
<b>Infections ostéo-articulaires à Staphylocoque méticilline résistant</b>	Vancomycine ou teicoplanine + Aminoside pendant 3 jours puis rifampicine	Cotrimoxazole forte + clindamycine Ou rifampicine Ou acide fusidique + clindamycine Ou daptomycine + rifampicine	6 semaines à 3 mois
<b>Neutropénie fébrile à haut risque (neutropénie longue ou échec de la première ligne) + Sepsis sévère/choc septique + Cathéter inflammatoire et/ou hémocultures positives à cocci gram positif</b>	Pipéracilline-Tazobactam Ou ceftazidime + amikacine + daptomycine	-	-

**Tableau II: Caractéristiques des patients (n=86)**

<b>Variable</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexe</b>	
- Femme	39(45,3%)
- Homme	47 (54,7%)
<b>Age (médiane [extrêmes])</b>	62 [18 - 90]
<b>Allergie à un ou plusieurs antibiotiques</b>	17 (19,8%)
- Allergie pénicilline	10 (11,8%)
- Allergie glycopeptides	5 (5,8%)
- Autres	2 (2,3%)
<b>Patient présentant un risque d'évolution vers une insuffisance rénale aigue sous glycopeptides</b>	27 (31,4%)
- Greffé rénal	7 (8,1%)
- Rein unique	3 (3,4%)
- Myélome	4 (4,7%)
- Insuffisance rénale chronique	14 (16,2%)
<b>Facteurs de risque d'infection à SARM</b>	49 (57%)
- Hémodialyse	9 (18,4%)
- Antécédent de portage de SARM	3 (6,1%)
- Antibiothérapie à risque récente <sup>1</sup>	14 (28,6%)
- Hospitalisation dans les 30 derniers jours	23 (46,9%)
<b>Infection</b>	
- Communautaire	25 (29,1%)
- Nosocomiale	61 (70,9%)
<b>Choc septique</b>	22 (25,6%)

<sup>1</sup> Antibiothérapie récente (<3 mois) par céphalosporine, amoxicilline-acide clavulanique ou fluoroquinolones. SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

**Tableau III : Description des caractéristiques des prescriptions de daptomycine au CHRU de Nancy entre le 1<sup>er</sup> juin 2016 et le 30 novembre 2016**

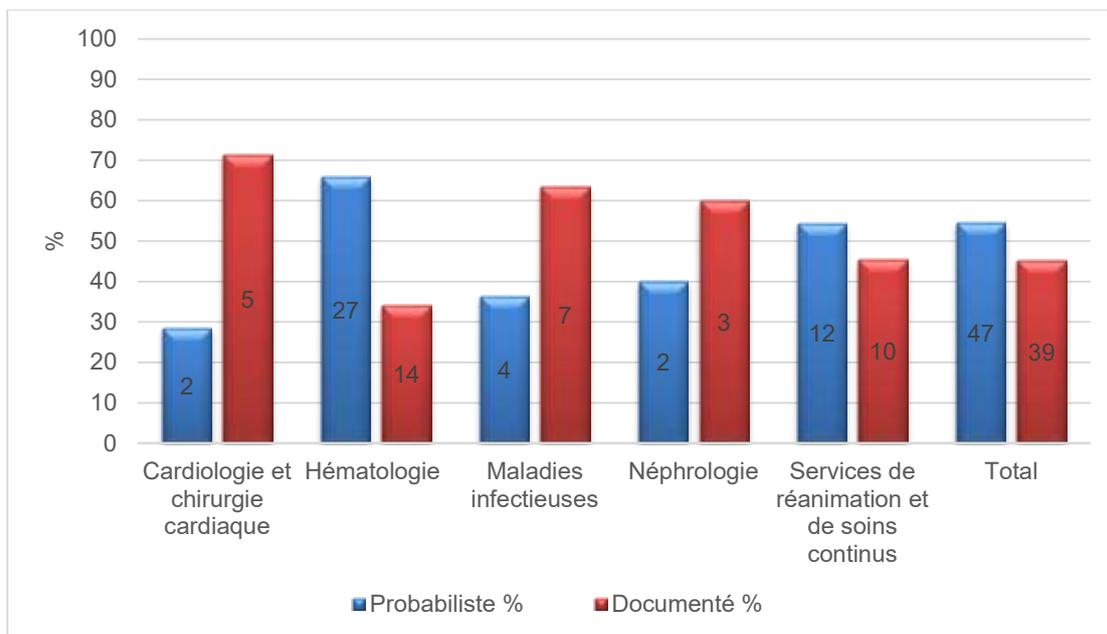
<b>Variables</b>	<b>n (%)</b>
<b>Indication<sup>1</sup> (n=86)</b>	
- Pneumopathie	1 (1%)
- Bactériémie	27 (26.2%)
- Infection sur cathéter	13 (12.6%)
- Infection cardio-vasculaire <sup>2</sup>	13 (12.6%)
- Infection ostéo-articulaire	6 (5.8%)
- Infection cutanée et des tissus mous	14 (13.6%)
- Neutropénie fébrile	23 (22.3%)
- Autre <sup>3</sup>	2 (1.9%)
- Inconnue	4 (3.9%)
<b>Traitement (n=86)</b>	
- probabiliste	47 (54.6%)
- documenté	39 (45.4%)
<b>Posologie [extrêmes] (mg/kg/jour) (n=86)</b>	[3.9 - 14]
- < 8	7 (8.1%)
- Entre 8 et 10	65 (75.6%)
- > 10	14 (16.3%)
<b>Traitement</b>	
- En monothérapie (n=86)	6 (7%)
- En bithérapie (n=86)	80 (93%)
• Synergique (n=80)	78 (97.5%)
<b>Raison du choix de la daptomycine (n=86)</b>	
- Echec des glycopeptides	8 (9.3%)
- Allergie au cours du traitement initial	6 (7%)
- Insuffisance rénale aiguë sous glycopeptides	10 (11.6%)
- Risque d'évolution vers une insuffisance rénale aiguë <sup>4</sup>	27 (31.4%)
- Staphylocoque Meticilline Résistant et CMI vancomycine > 1mg/L	11 (12.8%)
- Facilité d'administration	1 (1.2%)
- Inconnue	23 (26.7%)
<b>Surveillance des Créatine Phosphokinase (n=86)</b>	43 (50%)
- A l'instauration du traitement (n=86)	30 (34.9%)
- 1 fois/semaine chez le patient normorénal (n=61)	23 (37.7%)
- 2 fois/semaine chez le patient insuffisant rénal (n=25)	6 (24%)
<b>Traitement par statine arrêté (n=25)</b>	10 (40%)

<sup>1</sup> 16 patients présentaient deux sites infectieux

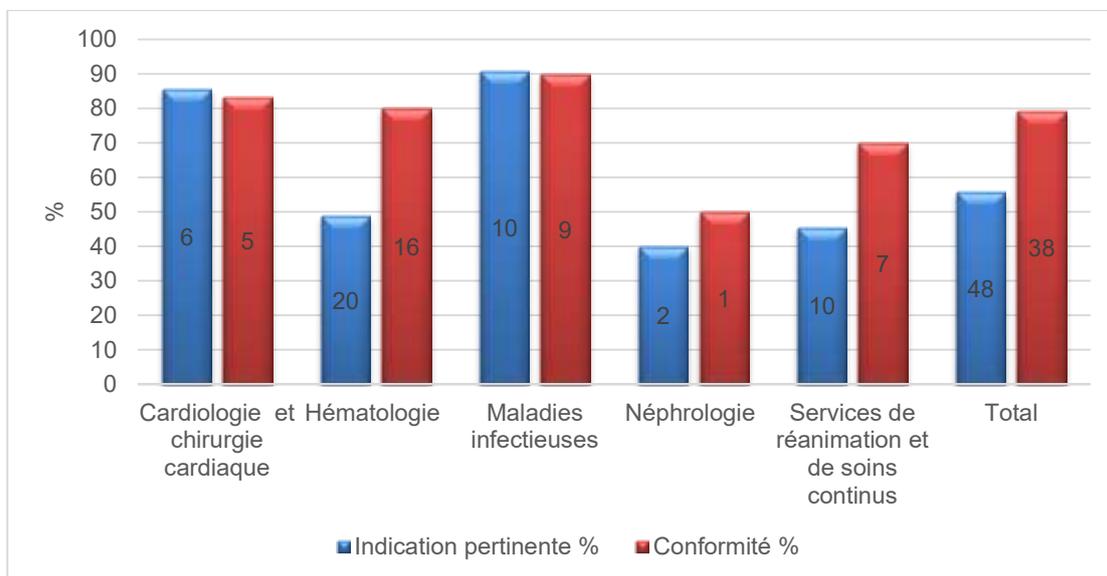
<sup>2</sup> Endocardites infectieuses, infection d'assistance circulatoire, infection de prothèse vasculaire

<sup>3</sup> Autre : Veinite et Hémoculture positive chez le donneur d'organe à cocci Gram positif

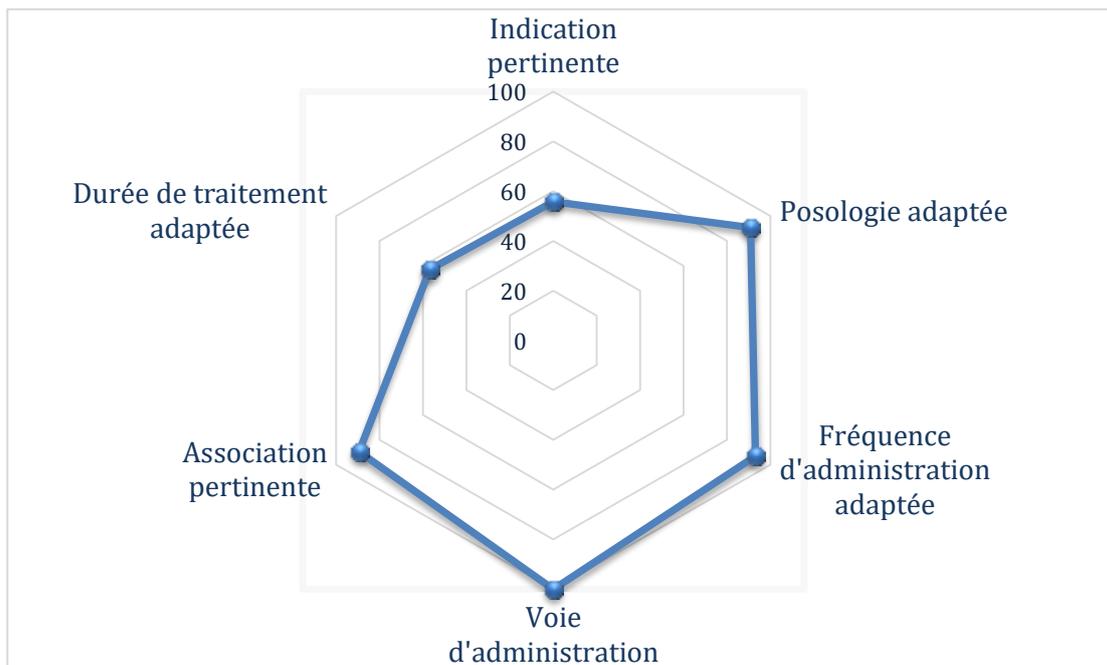
<sup>4</sup> Insuffisance rénale chronique (CKD-EPI < 60 mL/min), Myélome, Rein unique, greffé réna



**Figure 1 : Distribution des antibiothérapies probabilistes ou documentées par service de soins.** Les effectifs sont reportés sur l'histogramme, le pourcentage est rapporté au nombre total de prescriptions du service.



**Figure 2: Pertinence des indications et conformité des prescriptions par service.** Les effectifs sont reportés sur l'histogramme, le pourcentage est rapporté au nombre total de prescriptions du service pour la pertinence et au nombre total de prescriptions pertinentes par service pour la conformité.



**Figure 3 :** Evaluation de la conformité de la daptomycine au CHRU de Nancy pour les 86 prescriptions évaluées entre juin et novembre 2016.

### III. PARTIE III : CONCLUSION

La daptomycine est un antibiotique de la famille des lipopeptides ayant un spectre bactérien anti-bactérie gram positif. Son utilisation en France et dans le monde est en augmentation notamment en présence de germes de sensibilité diminuée ou résistant au principal antibiotique anti-bactérie gram positif multirésistant, la vancomycine.

Notre étude reflète les pratiques de prescription et d'utilisation de la daptomycine dans un centre hospitalo-universitaire avec l'évaluation de la pertinence des indications et leur conformité aux recommandations locales alors en vigueur. Elle a été réalisée sur une durée de six mois, sept ans après le début de l'utilisation de la molécule au CHRU de Nancy et dix ans après l'obtention de l'AMM en France. Les services inclus sont les services les plus prescripteurs de daptomycine avec des profils de patients très variables en terme de site infectieux, de pathologies sous-jacentes et de comorbidités. Cette variabilité s'applique également sur les médecins prescripteurs en terme de formations et d'habitude de manipulation des nouvelles chimiothérapies anti-infectieuses.

Nous avons rapporté 86 prescriptions de daptomycine, chiffre non négligeable pour un antibiotique de seconde intention ou réservés aux cocci gram positifs multirésistants. Malgré cela la molécule a été utilisée dans cette étude en probabiliste dans plus de 50% des cas, sans documentation microbiologique et sans CMI réalisée. Un usage abusif de la daptomycine expose notre institution à un risque d'augmentation des CMI et d'émergence de résistance à la daptomycine, qui viennent souvent de pair avec une diminution de la sensibilité à la vancomycine, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature (47,48). A terme, il pourrait y avoir une augmentation des situations d'impasse thérapeutique.

Les foyers infectieux les plus traités étaient les bactériémies et les neutropénies fébriles suivis par les infections cutanées et des tissus mous. Le taux faible d'infection ostéo-articulaire dans notre étude, malgré l'action bactéricide de la daptomycine sur le biofilm, est expliqué par la prise en charge d'une grande partie de ces infections au centre de chirurgie ostéo-articulaire récemment intégré au CHRU et non recensées dans notre étude pour raison de difficulté d'accès aux informations médicales.

La molécule a été utilisée en bithérapie dans la majorité des cas, associées aux  $\beta$ -lactamines de façon synergique. Deux patients avaient des associations non-synergiques avec des fluoroquinolones, molécule antagoniste.

La majorité des posologies utilisées était entre 8 et 10mg/kg/jour (75,6%). La présence d'un sous-dosage avec une posologie inférieure à 8mg/kg/jour (8,1%) et d'un surdosage avec une posologie supérieure à 12mg/kg/jour, expose au risque d'émergence de résistance et d'échec clinique et au risque d'effets secondaires biologiques ou cliniques, respectivement.

Le choix de la daptomycine était surtout motivé par la crainte du principal effet secondaire de la vancomycine : la néphrotoxicité, sans finalement trop se soucier des caractéristiques intrinsèques du germe en terme de résistance. Le profil PK/PD, favorable de la molécule ou son activité supposée supérieur sur les bactéries organisées en biofilm, ne semblent pas avoir été, dans notre étude, un argument majeur de prescription. La raison du choix de la daptomycine était inconnue dans 26,7% des cas. Ce constat, peut refléter une connaissance insuffisante de la molécule et de ses avantages par rapport aux autres antibiotiques de spectre équivalent, ou bien à l'inverse un niveau de preuve ressenti comme insuffisant par les prescripteurs pour être recevable.

Malgré la présence importante de patients à risque d'aggravation rénale et de patients insuffisants rénaux, plus à risque de surdosage de daptomycine et de rhabdomyolyse, la surveillance biologique des CPK ne respectait pas les recommandations chez plus de 50% des patients de façon globale. Les CPK ont été dosées une fois par semaine chez 37,7% des patients avec une fonction rénale normale et paradoxalement seulement chez 25% des patients insuffisants rénaux.

Afin de limiter l'augmentation de CPK et la survenue de rhabdomyolyse, les médicaments pouvant induire ou aggraver une atteinte musculaire sont à éviter en association avec la daptomycine (63). Ainsi, Le comité des anti-infectieux du CHRU de Nancy recommande l'arrêt des statines en cas de traitement par daptomycine. Les statines n'ont été arrêtées que chez 40% des patients concernés, dans notre étude.

La bonne tolérance affichée de la daptomycine et sa simplicité d'utilisation (Une injection intraveineuse rapide par jour) semble être la principale raison de son utilisation croissante. Des effets secondaires sont survenus chez 11,8% des patients. Ils étaient cliniques chez quatre patients (prurit et céphalée) mais l'imputabilité de la daptomycine n'a pas été clairement établie. Sept patients avaient des effets indésirables biologiques à type d'hyperéosinophilie isolée sans pneumopathie à éosinophile (2 patients), d'élévation des CPK inférieure à 5 fois la norme (5 patients, 5,8%) et seulement 1 cas de rhabdomyolyse motivant l'arrêt de la molécule.

En terme d'impact économique, le flacon de 350mg de daptomycine coûtait en 2016 89.85€ et le flacon de 500mg coûtait 119.41€. Le prix journalier, à la posologie de 10 mg/kg pour un patient de 80 kg, est d'environ 200 euros (versus 14 euros pour le linézolide récemment génériqué et 5 euros pour la vancomycine). Les

études de consommation de la daptomycine au CHRU de Nancy montrent une augmentation de la consommation de daptomycine, qui s'élevait en 2016 à 12 DDJ/1000 JH, contre 10 DDJ/1000 JH en 2014, soit en terme de dépense, 510.405,87€ en 2016 contre 372.810,36€ en 2014. Ce coût représentait 33,4 % du budget total alloué aux antibiotiques en 2016 dans notre établissement. Ce surcout est à confronter au nombre important d'indications de daptomycine injustifiées.

Dans seulement 55.8% des cas la daptomycine a été utilisée dans des indications rentrant dans le cadre des recommandations en vigueur. Le taux d'indication non pertinente était variable selon les services. Le nombre de prescription globale était élevé en hématologie (41 prescriptions) avec un taux de pertinence à seulement 48,8%. Plus de la moitié des prescriptions étaient jugées en marge des recommandations. A noter que 65.9% des prescriptions étaient initiées en probabiliste, pouvant expliquer en partie le taux d'indications non pertinentes dans ce service.

En terme de conformité des prescriptions pertinentes, 79,2% de ces prescriptions étaient conformes aux recommandations de posologies, fréquence d'administration, voie d'administration et association synergique à un autre antibiotique. Les causes de non-conformité était répartis de façon égale entre la posologie non adaptée, la fréquence d'administration non adaptée et la durée de traitement non adaptée.

L'avis infectiologique a été pris dans moins de la moitié des cas impactant sur la pertinence de l'indication. Le nombre d'avis retrouvé dans les dossiers médicaux était le plus élevé en cardiologie et chirurgie cardiaque et le plus faible en hématologie. La répercussion d'un avis auprès d'un infectiologue sur la conformité de la prescription n'a pas été établi de façon significative dans notre étude.

Notre étude est rétrospective, mais le dossier informatisé permettait d'accéder à l'ensemble des informations médicales cliniques et biologiques des patients avec peu de données manquantes et une bonne fiabilité du recueil limitant ainsi les biais de déclaration.

La traçabilité des avis infectiologiques peut influencer les résultats :

- L'avis infectiologique peut être pris et non rapportés dans les dossiers médicaux pouvant sous-estimer le nombre d'expertise infectiologique
- Les informations données à l'infectiologue qui reçoit les avis par voie téléphonique sans consulter systématiquement le dossier du patient, peuvent influencer l'indication de la daptomycine.
- L'avis infectiologique peut ne pas être respecté en terme de durée et de modalité de surveillance.

Ces limites pourraient être corrigées par une étude prospective avec une traçabilité systématique des prescriptions.

La pertinence médiocre des prescriptions doit nous inciter à mettre en place des mesures correctrices d'informations aux prescripteurs et de contrôle des prescriptions en favorisant le recours systématique à une expertise infectiologique pour en limiter le mésusage.

Un avis de la commission des anti-infectieux de l'établissement a été diffusé en novembre 2016 à l'ensemble des prescripteurs, rappelant les indications et les modalités d'utilisation de la molécule ainsi que les non-indications (Annexe). Une équipe d'infectiologie transversale a été mise en place au CHRU de Nancy en décembre 2016 afin de mieux suivre les prescriptions d'antibiotiques en général, et de daptomycine en particulier. Les avis seront tracés de façon systématique dans le dossier médical. Un deuxième tour d'audit des prescriptions de daptomycine est

prévu afin d'évaluer si nos mesures correctrices ont permis d'améliorer le juste usage de cet antibiotique dans notre institution.

## IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Investigators D 98-01 and 99-01. The Safety and Efficacy of Daptomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1673–81.
2. European center for disease Prevention and Control. “Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013”. [En ligne]. [Internet]. [cited 2017 Jan 15]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>.
3. Santé Publique France. “Résistance aux anti-infectieux”. [En ligne]. [Internet]. [cited 2017 Jan 15]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Donnees-par-pathogene>.
4. Tenover FC. Implications of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 1999 Dec 1;43:S3–7.
5. Uttley AHC, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. *Epidemiol Amp Infect*. 1989 Aug;103(1):173–81.
6. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997 Jul;40(1):135–6.
7. Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, et al. Infection with Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus* Containing the vanA Resistance Gene. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1342–7.
8. Ehlert F, Neu HC. In vitro activity of LY146032 (daptomycin), a new peptolide. *Eur J Clin Microbiol*. 1987;6(1):84–90.
9. Jorgensen JH, Maher LA, Redding JS. In vitro activity of LY146032 (daptomycin) against selected aerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol*. 1987;6(1):91–96.
10. Machka K, Braveny I. Comparative in vitro activity of LY146032 (daptomycin) against gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol*. 1987;6(1):96–99.
11. Jeu L, Fung HB. Daptomycin: a cyclic lipopeptide antimicrobial agent. *Clin Ther*. 2004;26(11):1728–1757.
12. Mchenney MA, Hosted TJ, Dehoff BS, Rosteck PR, Baltz RH. Molecular cloning and physical mapping of the daptomycin gene cluster from *Streptomyces roseosporus*. *J Bacteriol*. 1998;180(1):143–151.
13. Woodford N. Novel agents for the treatment of resistant Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003 Feb;12(2):117–37.

14. Straus SK, Hancock REW. Mode of action of the new antibiotic for Gram-positive pathogens daptomycin: Comparison with cationic antimicrobial peptides and lipopeptides. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 2006 Sep;1758(9):1215–23.
15. Alborn WE, Allen NE, Preston DA. Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(11):2282–2287.
16. Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Correlation of Daptomycin Bactericidal Activity and Membrane Depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Aug 1;47(8):2538–44.
17. Programme de gestion thérapeutique des médicaments. "Revue des antibiotiques utilisés pour le traitement d'une infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la Methicilline chez le patient adulte hospitalisé". [En ligne]. [Internet]. [cited 2017 Jan 15]. Available from: [http://pgtm.org/documentation/FSW/SARM\\_revue\\_traitement\\_20120524.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/SARM_revue_traitement_20120524.pdf).
18. Miller WR, Bayer AS, Arias CA. Mechanism of Action and Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus* and Enterococci. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Nov;6(11):a026997.
19. Chen Y-F, Sun T-L, Sun Y, Huang HW. Interaction of Daptomycin with Lipid Bilayers: A Lipid Extracting Effect. *Biochemistry (Mosc).* 2014 Aug 26;53(33):5384–92.
20. Hancock REW. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. *Lancet Infect Dis.* 2005 Apr;5(4):209–18.
21. Tally FP, DeBruin MF. Development of daptomycin for Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Oct 1;46(4):523–6.
22. Hanberger H akan, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca<sup>2+</sup> and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35(9):1710–1716.
23. Tally FP, Zeckel M, Wasilewski MM, Carini C, Berman CL, Drusano GL, et al. Daptomycin: a novel agent for Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs.* 1999 Aug 1;8(8):1223–38.
24. Lamp KC, Rybak MJ, Bailey EM, Kaatz GW. In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Dec;36(12):2709–14.
25. Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Apr;33(4):374–8.

26. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter-Related Methicillin-Resistant Staphylococcus Bacteremic Isolates Embedded in Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 May 1;51(5):1656–60.
27. Luther MK, Arvanitis M, Mylonakis E, LaPlante KL. Activity of Daptomycin or Linezolid in Combination with Rifampin or Gentamicin against Biofilm-Forming Enterococcus faecalis or E. faecium in an In Vitro Pharmacodynamic Model Using Simulated Endocardial Vegetations and an In Vivo Survival Assay Using Galleria mellonella Larvae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug 1;58(8):4612–20.
28. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 1;38(7):994–1000.
29. Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai J-J, Tally FP. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(11):2948–2953.
30. Eliopoulos GM, Thauvin C, Gerson B, Moellering RC. In vitro activity and mechanism of action of A21978C1, a novel cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;27(3):357–362.
31. Jones RN, Barry AL. Antimicrobial activity and spectrum of LY146032, a lipopeptide antibiotic, including susceptibility testing recommendations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(4):625–629.
32. Hodinka RL, Jack-Wait K, Wannamaker N, Walden TP, Gilligan PH. Comparative in vitro activity of LY146032 (daptomycin), a new lipopeptide antimicrobial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1987;6(1):100–103.
33. Fass RJ, Helsel VL. In vitro activity of LY146032 against staphylococci, streptococci, and enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;30(5):781–784.
34. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A Current Perspective on Daptomycin for the Clinical Microbiologist. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct 1;26(4):759–80.
35. Huang Y-T, Liao C-H, Teng L-J, Hsueh P-R. Daptomycin Susceptibility of Unusual Gram-Positive Bacteria: Comparison of Results Obtained by the Etest and the Broth Microdilution Method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Apr 1;51(4):1570–2.
36. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Quinupristin- Dalfopristin, Linezolid, and Five Other Antimicrobials against 307 Gram-Positive Anaerobic and 31 Corynebacterium Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan 1;47(1):337–41.

37. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, Lonks JR, Boyce JM. Comparative In Vitro Activities of Daptomycin and Vancomycin against Resistant Gram-Positive Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Dec 1;44(12):3447–50.
38. Petersen PJ, Bradford PA, Weiss WJ, Murphy TM, Sum PE, Projan SJ. In Vitro and In Vivo Activities of Tigecycline (GAR-936), Daptomycin, and Comparative Antimicrobial Agents against Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus and Other Resistant Gram-Positive Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Aug 1;46(8):2595–601.
39. Molina KC, Huang V. Resistance to Non-glycopeptide Agents in Serious Staphylococcus aureus Infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2016 Dec;18(12):47.
40. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin Versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus With a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1;54(1):51–8.
41. Moise PA, Culshaw DL, Wong-Beringer A, Bensman J, Lamp KC, Smith WJ, et al. Comparative Effectiveness of Vancomycin Versus Daptomycin for MRSA Bacteremia With Vancomycin MIC  $\geq$  1 mg/L: A Multicenter Evaluation. *Clin Ther*. 2016 Jan;38(1):16–30.
42. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, 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*. 2013 Jun 1;56(11):1562–9.
43. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. 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*. 2014 May;43(5):465–9.
44. Mangili A, Bica I, Snyderman DR, Hamer DH. Daptomycin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2005;40(7):1058–1060.
45. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of Daptomycin Resistance In Vivo in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *J Clin Microbiol*. 2005 Oct 1;43(10):5285–7.
46. Sabol K, Patterson JE, Lewis JS, Owens A, Cadena J, Jorgensen JH. Emergence of Daptomycin Resistance in Enterococcus faecium during Daptomycin Therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr 1;49(4):1664–5.
47. Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, Venkataraman L, Albano E, Alyea EP, et al. Emergence of a Clinical Daptomycin-Resistant Staphylococcus aureus Isolate during Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia and Osteomyelitis. *J Clin Microbiol*. 2006 Feb 1;44(2):595–7.

48. Fowler Jr VG, Boucher HW, Corey GR, Abrutyn E, Karchmer AW, Rupp ME, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med*. 2006;355(7):653–665.
49. Kaatz GW, Lundstrom TS, Seo SM. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Oct;28(4):280–7.
50. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang S-J, Proctor RA, Sahl H-G, et al. Failures in Clinical Treatment of *Staphylococcus aureus* Infection with Daptomycin Are Associated with Alterations in Surface Charge, Membrane Phospholipid Asymmetry, and Drug Binding. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jan 1;52(1):269–78.
51. Mishra NN, Bayer AS, Tran TT, Shamoo Y, Mileykovskaya E, Dowhan W, et al. Daptomycin Resistance in Enterococci Is Associated with Distinct Alterations of Cell Membrane Phospholipid Content. Msadek T, editor. *PLoS ONE*. 2012 Aug 27;7(8):e43958.
52. Bionda N, Pitteloud J-P, Cudic P. Cyclic lipodepsipeptides: a new class of antibacterial agents in the battle against resistant bacteria. *Future Med Chem*. 2013 Jul;5(11):1311–30.
53. Staubitz P, Neumann H, Schneider T, Wiedemann I, Peschel A. MprF-mediated biosynthesis of lysylphosphatidylglycerol, an important determinant in staphylococcal defensin resistance. *FEMS Microbiol Lett*. 2004 Feb;231(1):67–71.
54. Ernst CM, Staubitz P, Mishra NN, Yang S-J, Hornig G, Kalbacher H, et al. The Bacterial Defensin Resistance Protein MprF Consists of Separable Domains for Lipid Lysinylation and Antimicrobial Peptide Repulsion. Cheung A, editor. *PLoS Pathog*. 2009 Nov 13;5(11):e1000660.
55. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic Changes That Correlate with Reduced Susceptibility to Daptomycin in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jun 1;50(6):2137–45.
56. Mishra NN, Yang S-J, Sawa A, Rubio A, Nast CC, Yeaman MR, et al. Analysis of Cell Membrane Characteristics of In Vitro-Selected Daptomycin-Resistant Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jun 1;53(6):2312–8.
57. Yang S-J, Xiong YQ, Dunman PM, Schrenzel J, Francois P, Peschel A, et al. Regulation of *mprF* in Daptomycin-Nonsusceptible *Staphylococcus aureus* Strains. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jun 1;53(6):2636–7.
58. Peleg AY, Miyakis S, Ward DV, Earl AM, Rubio A, Cameron DR, et al. Whole Genome Characterization of the Mechanisms of Daptomycin Resistance in Clinical and Laboratory Derived Isolates of *Staphylococcus aureus*. Ahmed N, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jan 6;7(1):e28316.

59. Arias CA, Panesso D, McGrath DM, Qin X, Mojica MF, Miller C, et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med.* 2011;365(10):892–900.
60. Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J. Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. *J Infect Dis.* 2005 Jun 15;191(12):2149–52.
61. Pertel PE, Bernardo P, Fogarty C, Matthews P, Northland R, Benvenuto M, et al. Effects of Prior Effective Therapy on the Efficacy of Daptomycin and Ceftriaxone for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 15;46(8):1142–51.
62. Woodworth JR, Nyhart EH, Brier GL, Wolny JD, Black HR. Single-dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(2):318–325.
63. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin Pharmacokinetics and Safety following Administration of Escalating Doses Once Daily to Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Apr 1;47(4):1318–23.
64. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: High-dose short duration daptomycin. *Int J Clin Pract.* 2008 Jul 25;62(9):1455–64.
65. Merck & Co., Inc. 2015. Cubicin<sup>®</sup> (daptomycin for injection) for intra - venous use full prescribing information. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ.
66. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Apr 18]. Available from: [http://www.anism.sante.fr/searchengine/general\\_search?SearchText=cubicin&ok=Valider](http://www.anism.sante.fr/searchengine/general_search?SearchText=cubicin&ok=Valider)
67. Research C for DE and. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Drug Safety Communication: Eosinophilic pneumonia associated with the use of Cubicin (daptomycin) [Internet]. [cited 2017 Apr 18]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/ucm220273.htm>
68. Hayes D, Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. *J Infect.* 2007 Apr;54(4):e211–3.
69. Hirai J, Hagihara M, Haranaga S, Kinjo T, Hashioka H, Kato H, et al. Eosinophilic pneumonia caused by daptomycin: Six cases from two institutions and a review of the literature. *J Infect Chemother.* 2017 Apr;23(4):245–9.
70. Cobb E, Kimbrough RC, Nugent KM, Phy MP. Organizing Pneumonia and Pulmonary Eosinophilic Infiltration Associated with Daptomycin. *Ann Pharmacother.* 2007 Apr 1;41(4):696–701.

71. Lal Y, Assimacopoulos AP. Two Cases of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Chronic Pneumonitis. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar;50(5):737–40.
72. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 18];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bases-doc.univ-lorraine.fr/pmc/articles/PMC5153904/>
73. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. [cited 2017 Apr 16]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006050511513/anx\\_11513\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006050511513/anx_11513_fr.pdf)
74. Haute Autorité de Santé - CUBICIN [Internet]. [cited 2017 Mar 27]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_672950/fr/cubicin](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_672950/fr/cubicin)
75. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [cited 2017 Apr 22]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=021572>
76. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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*. 2011 Feb 1;52(3):e18–55.
77. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015 Nov 21;36(44):3075–128.
78. ANTIBIOGUIDE [Internet]. Antibio guide. 2016 [cited 2017 Apr 24]. Available from: [http://www.antibiolor.org/?page\\_id=24](http://www.antibiolor.org/?page_id=24)
79. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB-Raisin / 2016 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin>
80. Consores [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://www.consores.net/consores.php?short=rapport>

81. Les antibiotiques considérés comme “critiques” : premières réflexions sur leur caractérisation - Point d’information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Apr 25]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
82. Durante-Mangoni E, Andini R, Parrella A, Mattucci I, Cavezza G, Senese A, et al. Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Jul;48(1):61–8.
83. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2009 Jan 1;66(1):82–98.
84. Dantes R. National Burden of Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Sep 16 [cited 2017 Aug 31]; Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2013.10423>
85. GYSSENS IC, VAN DEN BROEK PJ, KULLBERG B-J, HEKSTER YA, VAN DER MEER JW. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug me evaluation. *J Antimicrob Chemother*. 1992;30(5):724–727.
86. Marc F, Esquirol C, Papy E, Longuet P, Armand-Lefevre L, Rioux C, et al. A retrospective study of daptomycin use in a Paris teaching-hospital. *Médecine Mal Infect*. 2014 Jan 1;44(1):25–31.
87. A.Maurier FM. Posters du 80e congrès - Daptomycine : analyse prospective sur une année au CHU d’Angers [Internet]. APHO. [cited 2017 Jul 16]. Available from: <http://www.apho.fr/posters-du-80e-congres/daptomycine-analyse-prospective-sur-une-annee-au-chu-d-angers.html>
88. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Jul 16];15(1). Available from: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/15/1/18>
89. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. 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*. 2014 May;43(5):465–9.

90. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Feb 1;69(2):568–71.
91. Chow A, Win NN, Ng PY, Lee W, Win MK. Vancomycin-resistant enterococci with reduced daptomycin susceptibility in Singapore: prevalence and associated factors. *Epidemiol Infect.* 2016 Sep;144(12):2540–5.
92. Kelesidis T, Chow ALP, Humphries R, Uslan DZ, Pegues D. Case-Control Study Comparing De Novo and Daptomycin-Exposed Daptomycin-Nonsusceptible Enterococcus Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr 1;56(4):2150–2.
93. Lewis J d., Enfield K b., Cox H l., Mathers A j., Sifri C d. A single-center experience with infections due to daptomycin-nonsusceptible *Enterococcus faecium* in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2016 Jun 1;18(3):341–53.
94. Dhand A, Sakoulas G. Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy. *F1000 Med Rep [Internet].* 2012 [cited 2017 Jul 17];4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270590/>
95. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):193–200.
96. Hentzien M, Strady C, Vernet-Garnier V, Servettaz A, De Champs C, Delmer A, et al. Prognostic factors associated with 30-day in-hospital mortality in coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia: no impact of vancomycin minimum inhibitory concentration. *Infect Dis.* 2017 Sep 2;49(9):664–73.
97. Sandoval N, Grau S, Sorlí L, Montero M, Esteve E, Horcajada JP. Clinical experience with the use of daptomycin in a tertiary care teaching hospital in Barcelona, Spain. *Future Microbiol.* 2015 Jul;10(7):1145–54.
98. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, Yang S-J, Bolaris M, Nizet V, et al. Use of Antistaphylococcal  $\beta$ -Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding. *Clin Infect Dis.* 2011 Jul 15;53(2):158–63.
99. Mehta S, Singh C, Plata KB, Chanda PK, Paul A, Riosa S, et al.  $\beta$ -lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical MRSA strains and prevent selection of DAP-resistant derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Sep 17;AAC.01525-12.
100. Wu G, Abraham T, Rapp J, Vastey F, Saad N, Balmir E. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Sep;38(3):192–6.

101. Casapao AM, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA, et al. Multicenter Study of High-Dose Daptomycin for Treatment of Enterococcal Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep 1;57(9):4190–6.
102. Seaton RA, Menichetti F, Dalekos G, Beiras-Fernandez A, Nacinovich F, Pathan R, et al. Evaluation of Effectiveness and Safety of High-Dose Daptomycin: Results from Patients Included in the European Cubicin® Outcomes Registry and Experience. *Adv Ther*. 2015 Dec 1;32(12):1192–205.

## V. ANNEXE

### AVIS DE LA COMMISSION SPECIALISEE DES ANTI-INFECTIEUX SUR LES INDICATIONS DE LA DAPTOMYCINE (CUBICIN®) AU CHRU DE NANCY

La Daptomycine (CUBICIN®) est un antibiotique bactéricide, concentration-dépendant, actif sur les bactéries à Gram positif : tous les Staphylocoques, y compris méticillino-résistant et/ou de sensibilité diminuée à la vancomycine, et dans une moindre mesure sur les Entérocoques, y compris résistants aux glycopeptides et les Streptocoques *agalactiae* et *pyogenes*.

La daptomycine est inactive sur les bactéries Gram négatif, elle doit donc être utilisée en association en cas d'infection supposée plurimicrobienne avec des bactéries à Gram négatif et/ou des bactéries anaérobies.

Elle a une activité bactéricide dans le biofilm, et ne doit pas être utilisée en cas d'infection pulmonaire prouvée ou suspectée, car elle est inhibée par le surfactant. Il est recommandé de surveiller les CPK une fois/semaine, ou 2 fois/semaine en cas d'insuffisance rénale, et d'arrêter le traitement si les CPK sont supérieurs à 5N. Il est également recommandé d'arrêter un traitement par statines chez un patient traité par daptomycine.

La posologie actuellement recommandée est 10 mg/kg/jour en une seule injection. La fréquence des injections dépend de la fonction rénale (une injection par jour si la clairance est supérieure à 30 ml/mn, ou une injection toutes les 48h si la clairance est inférieure à 30 ml/mn).

Selon l'avis de la Commission de Transparence de 2008, la daptomycine est indiquée dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Endocardite infectieuse du coeur droit due à *Staphylococcus aureus*
- Bactériémie à *Staphylococcus aureus* lorsqu'elle est associée à une endocardite du cœur droit ou à une infection compliquée de la peau et des tissus mous

Au CHRU de Nancy, la Daptomycine est utilisée depuis 2009. Depuis 2013, on observe une augmentation importante de sa consommation en France (données ATB-RAISIN) et au CHRU de Nancy (données ConsoRes), dans des indications plus larges que celles de l'AMM : infections documentées à *Staphylococcus aureus* méti-R (SAMR) ou *Staphylococcus coagulase négative méti-R* (SCNMR) sur matériel, infections documentées à SAMR ou SCNMR avec insuffisance rénale ou risque d'insuffisance rénale, infections documentées à SAMR ou SCNMR sur cathéter, infections non documentées sur matériel ou sur cathéter central, infections ostéo-articulaires...

Son prix journalier actuel, à la posologie de 10 mg/kg pour un patient de 80 kg, est d'environ 200 euros (versus 14 euros pour le linézolide récemment générique et 5 euros pour la vancomycine)

Compte tenu :

- de l'augmentation très importante de la consommation de Daptomycine dans notre établissement, qui place le CHRU de Nancy comme le 3<sup>ième</sup> plus gros consommateur parmi 14 CHU français (données ConsoRes)
- des récentes recommandations internationales pour la prise en charge des infections à Staphylocoques
- des données récentes d'utilisation, notamment en terme de posologie et d'association à d'autres antibiotiques, notamment les bêta-lactamines
- du prix de cette molécule, même si il est prévu qu'elle soit génériquée en 2017

La Commission Spécialisée des Anti-Infectieux a tenu à repreciser les indications et les modalités d'utilisation de la daptomycine :

**En traitement probabiliste, avec ré-évaluation systématique à 48h** : dans les situations nécessitant un traitement probabiliste visant un Staphylocoque méti-R, y compris en cas de choc septique, la vancomycine reste le traitement de première intention en respectant ses règles de prescription (dose de charge et posologies suffisantes, avec monitoring des taux de vancocinémie).

La daptomycine pourra être utilisée dans certaines situations particulières (chez un patient connu porteur de SAMR et/ou avec antécédent d'infection à SAMR avec CMI à la vancomycine > 1 mg/L, chez un patient porteur de cathéter central cliniquement suspect d'infection ou en cas d'infection nosocomiale), après discussion avec un infectiologue.

**En traitement documenté :**

- Bactériémie et/ou endocardite et/ou bactériémie sur cathéter central et/ou si présence de matériel endovasculaire, à SAMR ou SCNMR si CMI à la vancomycine > 1 mg/L (à la posologie d'au moins 10mg/kg/j en association avec un aminoside ou une bêta-lactamine (cloxacilline ou céfazoline), en demandant au laboratoire de bactériologie de déterminer la CMI du germe à la daptomycine en E-test)
- Échec clinique et/ou microbiologique (hors infection pulmonaire et du SNC) d'un traitement par vancomycine bien conduit (taux efficaces) ou par linézolide pour une infection à SAMR ou SCNMR (au moins 10mg/kg/j, en association avec un aminoside ou une bêta-lactamine (cloxacilline ou céfazoline), en demandant au laboratoire de bactériologie de déterminer la CMI du germe à la daptomycine en E-test)
- En cas d'insuffisance rénale ou risque d'insuffisance rénale (myélome...), ou chez un patient chez qui on essaie d'éviter une dialyse, ou chez un patient dialysé en cours de récupération, en alternative préférentielle à la vancomycine, en cas d'infection à SAMR ou SCNMR en association avec une bêta-lactamine (cloxacilline ou céfazoline), en demandant au laboratoire de bactériologie de déterminer la CMI du germe à la daptomycine en E-test).

**Les non indications :**

- Utilisation en monothérapie
- Association avec la rifampicine dans les 7 premiers jours de traitement par daptomycine
- Association avec les fluoroquinolones (antagoniste)
- Infection documentée à SAMS ou SCNMS

- Infection à entérocoque et streptocoque (notamment *S.mitis-oralis*), sauf si aucune autre alternative n'est possible et uniquement après vérification de la CMI du germe à la daptomycine en E-test

Drs F. GOEHRINGER et S. HENARD

VU

NANCY, le **08 septembre 2017**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **12 septembre 2017**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Thierry MAY**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10 010

NANCY, le **21 septembre 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

*Objectifs* : Décrire l'usage de la daptomycine dans un Centre Hospitalier Universitaire et en évaluer la pertinence de prescription.

*Patients et méthodes* : Etude rétrospective observationnelle, incluant en 2016 sur une période de 6 mois les patients âgés de plus de 18 ans hospitalisés au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy et ayant bénéficié d'une prescription de daptomycine. La pertinence de l'indication et la conformité des prescriptions pour la posologie et la durée de traitement comparées aux recommandations en vigueur ont été évaluées par un comité d'adjudication composé de médecins infectiologues et de pharmaciens.

*Résultats* : Nous avons recensé 86 prescriptions de daptomycine, introduites en probabiliste ou en documenté pour respectivement 54,6% et 45,4% des patients. Dans 55,8% des cas, l'indication était pertinente. Parmi ces antibiothérapies indiquées, 79,8% étaient conformes en termes de posologie, de fréquence et de voie d'administration et de durée de traitement. Un avis infectiologique avait été pris dans 46,5% des cas avec une pertinence des indications significativement meilleure (67,5% vs 45,7% ;  $p=0,041$ ). Les principales indications de traitement étaient les bactériémies (26,2%) et les neutropénies fébriles (22,3%), les infections de la peau et des tissus mous (13,6%), les infections cardiovasculaires (12,6%) et sur cathéter (12,6%).

*Conclusion* : Dans notre établissement, la daptomycine était souvent utilisée dans des situations en marge des recommandations locales, et souvent sans avis infectiologique. Ces résultats nous ont conduit à mettre en place un avis infectiologique systématique pour ces prescriptions.

---

## TITRE EN ANGLAIS

**Pertinence of daptomycine use in a University Hospital : A retrospective monocentric study**

---

THESE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE, Médecine Interne – Octobre, ANNÉE 2017

---

## MOTS CLEFS

Bon usage des antibiotiques ; Daptomycine ; Pertinence

---

## INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE, Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---