



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale N° 341 Evolution Ecosystèmes Microbiologie Modélisation (E2M2)

Discipline : Pharmacologie

Soutenue publiquement le 29/09/2023, par :
Romain GARREAU

Modélisation Pharmacocinétique et Pharmacodynamique de la daptomycine dans les infections ostéoarticulaires

Devant le jury composé de :

FERRY Tristan	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université Lyon 1 / Hospices Civils de Lyon	Président
GATTACCECA Florence	Maitre de conférences des Universités – HDR, Aix-Marseille Université	Rapporteur
GANDIA Peggy	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, CHU de Toulouse	Rapporteur
GOUTELLE Sylvain	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université Lyon 1 / Hospices Civils de Lyon	Directeur
BOURGUIGNON Laurent	Maitre de conférences des Universités – HDR, Praticien Hospitalier, Université Lyon 1/ Hospices Civils de Lyon	Co-Directeur
CJASKA Chantal	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Lausanne/ Centre hospitalo-universitaire vaudois	Examineur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université

Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche

Vice-Président du Conseil d'Administration

Vice-Présidente de la Commission Formation

Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires

Directeur général des services

Frédéric FLEURY

Hamda BEN HADID

Didier REVEL

Céline BROCHIER

Jean François MORNEX

Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est

Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux

Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)

Doyen de l'UFR d'Odontologie

Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)

Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales

Gilles RODE

Philippe PAPAREL

Claude DUSSART

Jean-Christophe MAURIN

Jacques LUAUTÉ

Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences

Directeur de l'UFR Faculté des Sciences

Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS)

Directeur de Polytech Lyon

Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)

Directeur de l'Institut de Science Financière & Assurances (ISFA)

Directeur de l'Observatoire de Lyon

Directeur de l'Institut National Supérieur
du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés
(GEP)

Directrice du Département-composante Informatique

Directeur du Département-composante Mécanique

Kathrin GIESELER

Bruno ANDRIOLETTI

Guillaume BODET

Emmanuel PERRIN

Michel MASSENZIO

Nicolas LEBOISNE

Bruno GUIDERDONI

Pierre CHAREYRON

Rosaria FERRIGNO

Saida BOUAZAK BRONDEL

Marc BUFFAT

Remerciements

Aux membres de ce Jury

Au Professeur Tristan FERRY :

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de m'accompagner depuis plusieurs années, ta vision du soin et de la recherche avec comme finalité le patient sont un exemple pour moi. C'est toujours un grand plaisir de travailler avec toi et j'espère que notre collaboration continuera.

Au Docteur Florence GATTACCECA :

J'ai toujours apprécié ta grande rigueur scientifique, ta gentillesse et de ta bienveillance, lors de nos précédentes rencontres. Je te remercie de me faire l'honneur d'être rapporteur de ce travail de thèse et d'être présente dans ce jury.

Au Professeur Peggy GANDIA :

Vous avez accepté, sans me connaître, d'être rapporteur de ce travail et d'être membre de ce jury. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

Au Professeur Chantal CSAJKA :

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse sans me connaître. Je sais la grande estime que vous porte mes directeurs de thèse. Puisse ce travail ne pas vous décevoir.

Aux Professeur Sylvain GOUTELLE et Docteur Laurent BOURGUIGNON :

Ma rencontre avec vous fût un tournant décisif, votre vision du métier, votre intégrité, ainsi que de votre bienveillance, ont toujours été un modèle pour moi. Ce fût un réel plaisir d'avoir passé ces quatre ans avec vous, je ne pourrai jamais assez vous remercier pour votre soutien sans faille et toutes les opportunités que vous m'avez offertes. Avec tout mon respect, ma gratitude et mon amitié, merci mille fois de m'avoir accompagné dans cette aventure. Je suis heureux de continuer avec vous. Nul doute que la suite de l'aventure s'annonce encore mieux que celle qui se termine !

Au membre de l'équipe de recherche 5558 du CNRS :

Merci de m'avoir accueilli durant ces quatre années depuis le master. J'ai énormément apprécié la convivialité, ainsi que la bienveillance au sein de l'équipe.

Merci au Professeur François Gueyffier pour tous ces enseignements au cours du master et des discussions si enrichissantes tant sur le plan humain que scientifique.

Merci au Professeur Jean-Christophe LEGA pour ta bienveillance, ta bonne humeur et de m'avoir proposé d'encadrer mon premier travail scientifique.

Au Professeur Michel Tod :

Merci de m'avoir fait découvrir ce monde complexe qu'est la pharmacométrie, et de m'avoir donné l'opportunité de l'enseigner par la suite. Même si nous n'avons jamais pu collaborer, vos travaux et vos enseignements m'ont accompagné tout au long de cette thèse. Tu as toute ma gratitude.

Au Docteur Nathalie Bleyzac :

Merci pour ta bonne humeur et ton expérience si précieuse, je suis content d'avoir travaillé avec toi ! Pour toutes discussions si enrichissantes sur le plan scientifique et humain, tu as toute ma gratitude.

Au Docteur Michel Ducher

Tes connaissances en statistiques ont été d'une grande aide et m'ont permis de progresser. Merci pour ta bonne humeur et toutes les discussions loin du monde médical qui m'ont souvent permis de m'évader.

To Michael,

I couldn't thank you enough for those months spent in L.A with you, Lisa, and Jake. I'm glad that I got to find a colleague and a friend; I hope we will continue to work together for a very long time.

A ma famille,

Je ne pourrai jamais assez vous remercier, merci de m'avoir soutenu pendant ces treize longues années, je vous aime.

A mes amis,

A tous les fous rires et les bons moments qu'on a eu et qui ont rendu ces études plus simples jusqu'à la fin, merci pour tout !

A Clémence,

Merci de m'avoir soutenu dans toutes ces aventures et d'avoir supporté toutes ces soirées et week-end passés à travailler.

Je suis si fière de toi et de tout ce que tu as accompli, la prochaine thèse c'est la tienne !
Je t'aime.

Sommaire

Chapitre 1 Introduction	13
Chapitre 2 Les infections ostéoarticulaires	15
2.1 Définition	15
2.2 Épidémiologie	15
2.3 Les infections ostéoarticulaires	16
Chapitre 3 Pharmacologie des anti-infectieux	20
3.1 Propriétés pharmacologiques des anti-infectieux	20
3.2 Focus sur la daptomycine	25
3.3 Place de la daptomycine dans la prise en charge pharmacologique des IOA	32
Chapitre 4 Place de la daptomycine dans les infections à Gram +	33
4.1 Introduction aux travaux	33
4.2 Résumé	33
4.3 <i>Comparison of daptomycin and glycopeptides efficacy and safety for the treatment of Gram-positive infections: a systematic review and meta-analysis</i>	35
4.4 Conclusion	60
Chapitre 5 Modélisation de la pharmacocinétique de la daptomycine en coadministration avec la rifampicine	62
5.1 PK individuelle	62
5.2 Approche de population	62
5.3 Résumé	66
5.4 <i>Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infections: a minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference</i>	67
5.5 Conclusion	76
Chapitre 6 Modélisation de la diffusion osseuse de la daptomycine	79
6.1 Introduction à la modélisation physiologique	79
6.2 Résumé de l'article	82
6.3 <i>Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues</i>	83
6.4 Conclusion PBPK	98
Chapitre 7 Identification des facteurs de risque d'effets indésirables induits par la daptomycine	101
7.1 Introduction	101
7.2 Résumé de l'article	102
7.3 <i>Daptomycin exposure as a risk factor for daptomycin-induced eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity</i>	103

7.4	Conclusion.....	113
Chapitre 8	Discussion générale.....	114
8.1	Apport de ce travail.....	114
8.2	Limite et perspectives d'ordre technique.....	116
8.3	Limite de l'utilisation des cibles PKPD	117
8.4	Limite de l'applicabilité des cibles PK-PD en clinique et perspective	118
8.5	Limite de l'extrapolation des cibles PK-PD aux compartiments tissulaires et perspectives 119	
8.6	Perspectives de prise en charge des patients atteints d'IOA.....	121
	Conclusion générale	123
	Bibliographie.....	124
	Annexe	140

Liste des Figures

Figure 1. Epidémiologie microbienne des infections ostéoarticulaires(23).....	18
Figure 2. Relation hôte, micro-organisme, antibiotique(38)	20
Figure 3. Profil pharmacocinétique d'un médicament administré par voie extravasculaire..	21
Figure 4. Principaux indices PK/PD des antibiotiques(41).....	24
Figure 5. Mécanisme d'action de la daptomycine (62)	29
Figure 6. Représentation d'un modèle à 2 compartiments	
Figure 7. Représentation d'un modèle PBPK corps entier	
Figure 8. Modèle sous compartimental pour les petites molécules	81

Listes Des Tableaux

Tableau 1. Classification de Tsukayama	18
Tableau 2. Individual pharmacokinetic parameters of daptomycin in men and women with and without rifampicin co-administration.....	140
Tableau 3. Results of PK/PD simulations in patients with CLCR ranging from 150 to 180 mL/min	141

Liste des équations :

Equation 1 : demi-vie	22
Equation 2 : volume de distribution	23
Equation 3: concentration d'un individu en fonction du temps pour un modèle à 1 compartiment, voie IV (solution algébrique)	64
Equation 4 : système d'équations différentielles pour un modèle IV à deux compartiments	64
Equation 5 : relations entre micro et macro constantes	64
Equation 6 : relation entre paramètres individuels et paramètres de populations	65
Equation 7 : relation entre les concentrations observées et les concentrations prédites par le modèle	65

Liste des abréviations

ABC	: ATP Binding Cassette
ATP	: Adenosine Triphosphate
AML	: Acute Myeloid Leukemia
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AUC	: Area Under the concentration-time Curve
fAUC	: free Area Under the Curve
CAMPs	: Cationic Antimicrobial Peptides
CA-SFM	: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CGP	: Cocci à Gram Positif
CRRT	: Continuous Renal Replacement Therapy
CVVHD	: Continuous Veno-Venous Hemodialysis
Css	: Concentration at steady state
CL_{DAP}	: Clairance de la Daptomycine
CL_{CR}	: Clairance de la Créatinine
C_{max}	: Concentration maximum
CMI	: Concentration Minimale Inhibitrice
CMB	: Concentration Minimale Bactéricide
CPK	: Créatine Phosphokinase
CYP	: Cytochrome P450
eGFR	: estimated Glomerular Filtration Rate
EUCAST	: European Comity for Antibiotic Susceptibility Testing
hVISA	: hétéro-VISA
IOA	: Infection Ostéoarticulaire
ME	: Membrane Externe
MDR	: Multidrug Resistance
MRP	: Multidrug Resistance-associated Protein
MRSA	: Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
OAT	: Organic Anion Transporter
PG	: Phosphatidylglycerol
P-gp	: Permeability-glycoprotein
PLP	: Protéines Liant la Pénicilline
PTA	: Probability of Target Attainment
SCN	: Staphylocoques à Coagulase négative
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
TDM	: Therapeutic Drug Monitoring
VISA	: Vancomycin Intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
VRE	: Vancomycin Resistant <i>Enterococcus</i>
SXR	: Steroid and Xenobiotic Receptor
RXR	: Retinoid Xenobiotic Receptor

Résumé

La daptomycine est un antibiotique utilisé dans les infections-ostéoarticulaires. Plusieurs travaux ont montré l'intérêt d'utiliser des doses > 6 mg/kg dans ces infections. Cependant, la sécurité et l'efficacité de ces doses n'ont été que peu étudiées dans les infections ostéoarticulaires car cette indication reste non-validée par l'autorisation de mise sur le marché. L'objectif de ce travail de thèse est de quantifier les relations dose/exposition et exposition/toxicité afin d'identifier des posologies optimales de daptomycine à employer dans ce contexte.

Une revue de littérature et méta-analyse comparant la daptomycine et les glycopeptides a mis en évidence une efficacité similaire entre la vancomycine et la daptomycine utilisée à des doses de 4 à 6 mg/kg. Cette méta-analyse montre aussi que l'utilisation de daptomycine aboutissait à une réduction de 43% des effets indésirables en comparaison des glycopeptides.

Une analyse par pharmacocinétique de population a montré l'absence d'interaction majeure entre la rifampicine et la daptomycine et l'intérêt d'utiliser des posologies journalières supérieures à 6mg/kg à adapter au sexe des patients. Un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologique a été développé et validé sur un jeu de donnée externe a montré que la diffusion de la daptomycine était suffisante pour obtenir des aires sous la courbe des concentrations (AUC) osseuses similaires à celles des concentrations plasmatiques libres. Finalement, une analyse pharmacocinétique de population de la daptomycine couplée à un modèle de survie a montré qu'il existait une relation temps dépendante entre l'exposition de la daptomycine, le statut inflammatoire des patients et la survenue d'effets indésirables liés à la daptomycine. Ce travail de thèse démontre l'importance d'utiliser des posologies de daptomycine > 6 mg/kg chez des patients atteints d'infections ostéoarticulaires, à adapter en fonction de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient. Néanmoins, l'augmentation des posologies accroît le risque d'effets indésirables quand l'AUC est supérieure à 939mg.h/L. De ce fait il est recommandé d'adapter les posologies pour atteindre un intervalle thérapeutique avec une AUC comprise entre 666 et 939 mg.h/L. Sur la base de ces travaux, nous recommandons d'optimiser les posologies individuelles à l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique, ou par adaptation bayésienne via des modèles pharmacocinétiques de population si disponibles.

Summary

Daptomycin is an antibiotic used in osteoarticular infections. Several studies have demonstrated the benefits of using doses > 6 mg/kg in these infections. However, information on the safety and efficacy of these doses has been little studied in osteoarticular infections, as this indication remains off-label. The aim of this thesis is to quantify the dose/exposure and exposure/toxicity relationships to identify optimal daptomycin dosages to be used in this context.

A literature review and meta-analysis comparing daptomycin and glycopeptides showed similar efficacy between vancomycin and daptomycin used at doses of 4 to 6 mg/kg. Meta-analysis also showed that the use of daptomycin led to a 43% reduction in adverse events compared with glycopeptides.

A population pharmacokinetic analysis showed that there was no major interaction between rifampicin and daptomycin, and that daily doses greater than 6mg/kg should be used and adapted to the patient's sex. A physiologically-based pharmacokinetic model was developed and validated on an external data set, showing that daptomycin diffusion was sufficient to obtain areas under the concentration curves (AUC) in bone similar to those of free plasma concentrations. Finally, a population pharmacokinetic analysis of daptomycin coupled with a survival model showed that there was a time-dependent relationship between daptomycin exposure, patient inflammatory status, and the occurrence of daptomycin-related adverse events.

This thesis demonstrates the importance of using daptomycin dosages > 6 mg/kg in patients with osteoarticular infections, to be adapted according to the bacterial species involved and the patient's gender. However, higher doses increase the risk of adverse effects when AUC exceeds 939mg.h/L. It is therefore recommended that dosages be adjusted to achieve a therapeutic range with an AUC of between 666 and 939 mg.h/L. Based on this work, we recommend optimizing individual dosages using pharmacological therapeutic drug monitoring, or Bayesian adaptation via population pharmacokinetic models if available.

Chapitre 1

Introduction

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont définies comme un processus inflammatoire accompagné de la destruction de l'os et/ou du cartilage causée par des micro-organismes. Les IOA regroupent un ensemble de pathologies cliniques et sont souvent observées à la suite de traumatismes de forte énergie, ou à une intervention chirurgicale. Bien que la mortalité liée aux IOA soit faible, le pronostic fonctionnel peut-être péjoratif et lourd de séquelles. Leurs particularités physiologiques les rendent difficiles à traiter par simple antibiothérapie, nécessitant souvent une prise en charge multidisciplinaire, médico-chirurgicale (ex: implantation d'une prothèse), associée à de longs traitements anti-infectieux. L'émergence de micro-organismes résistants aux molécules utilisées jusqu'ici, ainsi que la nécessité d'une bonne diffusion osseuse et d'une activité sur le biofilm bactérien en cas d'infection sur matériel rendent le choix de l'antibiothérapie complexe.

Les Cocci à Gram positif (CGP) sont les principaux germes retrouvés dans les IOA, avec *Staphylococcus aureus* pour principal pathogène impliqué (1,2). Ceci explique leur présence naturelle dans le microbiote cutanéomuqueux, ainsi que la présence de facteurs de virulence comme la possibilité de créer du biofilm ou l'internalisation dans les ostéoblastes, cellules responsables de la formation osseuse.

La daptomycine est un antibiotique de la famille des lipopeptides, avec un spectre d'activité dirigé contre les CGP. Elle est actuellement recommandée dans les infections de la peau et des tissus mous, les bactériémies et les endocardites infectieuses. Du fait d'une bonne diffusion osseuse et d'une activité anti-biofilm établie, l'utilisation de la daptomycine dans les IOA a augmenté ces dernières années. Bien que son utilisation dans les IOA reste hors-AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France, elle fait l'objet de recommandations dans la prise en charge des IOA aux Etats-Unis (3) à la posologie de 6 mg/kg/24h. Ces recommandations ont depuis fait l'objet de révisions et plusieurs études ont rapporté une

meilleure efficacité avec l'utilisation de doses plus fortes (4).

Les bithérapies antibiotiques sont fréquentes dans les IOA, notamment avec la rifampicine qui est utilisée pour ses propriétés anti-biofilm. La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique des CYP et de transporteurs membranaires comme la P-gp. Son utilisation pourrait avoir une importance significative dans le traitement des IOA par daptomycine. En effet de récentes études ont rapporté que la glycoprotéine-P (P-gp) pouvait influencer la pharmacocinétique de la daptomycine (5–7). L'administration de rifampicine pourrait être responsable d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives lors d'administration avec des substrats de la P-gp tel que la daptomycine (8).

La daptomycine semblent être un médicament dont les effets indésirables sont peu fréquents, cependant, l'utilisation de posologies supérieures aux recommandations de l'AMM expose à des d'effets indésirables tels que des atteintes musculaires (douleurs musculaires, rhabdomyolyse) et pulmonaires (pneumopathies hypoxémiantes à éosinophiles). La survenue et les facteurs associés à ces effets indésirables restent encore mal évalués, bien que ceux-ci puissent être potentiellement graves (9).

Ainsi, l'utilisation de la daptomycine à fortes posologies dans les IOA pose plusieurs questions pharmacologiques : (i) quelle est l'ampleur de la variabilité PK dans cette population et quels sont ses déterminants ; (ii) existe-t-il une interaction significative entre la rifampicine et la daptomycine ; (iii) quelle est la diffusion tissulaire de la daptomycine dans le tissu osseux et l'atteinte des cibles PK/PD *in situ* ; (iv) les effets indésirables sévères de la daptomycine sont-ils corrélés à l'exposition ?

Chapitre 2

Les infections ostéoarticulaires

2.1 Définition

Les infections ostéoarticulaires regroupent des entités cliniques hétérogènes, qui ont en commun l'invasion du tissu osseux ou cartilagineux par un micro-organisme pathogène, aboutissant à sa destruction progressive.

Il est usuel de les classer en fonction de leur étiologie, durée d'évolution, localisation, étendue et selon le terrain sur lequel elles surviennent. Plusieurs entités distinctes sont décrites, parmi lesquelles :

- Arthrite/ostéomyélite/ostéite
- Spondylodiscite
- Infection du pied diabétique
- Infection sur matériel (IOAM) (prothèse)

2.2 Épidémiologie

Les infections ostéoarticulaires sont prédominantes sur articulation native, les infections sur matériel ne représentant que 33% des IOA. Elles sont à prédominance masculine quel que soit la tranche d'âge et leur prévalence augmente avec l'âge, allant de 2.5 pour 100 000 habitants avant 50 ans jusqu'à 15.7 pour 100 000 habitants après 70 ans (10). Depuis le début des années 2000 une baisse de l'incidence des IOA sur matériel est observée à travers le monde, passant d'environ 2% à 0.7% dans les arthroplasties, d'après des données issues des Etats Unis et de Taiwan (11,12). La mortalité imputable aux IOA est faible (<5%) mais la morbidité est caractérisée par un mauvais pronostic fonctionnel accompagné de lourdes séquelles et d'un coût majeur (10).

2.3 Les infections ostéoarticulaires

2.3.1 Physiopathologie et classification des IOA

2.3.1.1 Physiopathologie des IOA

- **Ostéomyélite** : L'ostéomyélite est une infection ostéoarticulaire qui provoque une inflammation et aboutit à la destruction du tissu osseux. C'est une infection qui se développe par voie hématogène ou par propagation contiguë à partir de tissus infectés ou d'une prothèse infectée.
- **Ostéite** : L'ostéite est une inflammation du tissu osseux. Souvent d'origine post-traumatique, ces infections osseuses peuvent-être mono- ou plurimicrobiennes et ne concernent jamais l'articulation qu'elles soient d'expression précoces ou tardives.
- **Arthrite septique** : L'arthrite septique est une infection articulaire qui se développe dans les tissus synoviaux ou périarticulaires.
- **Infection sur matériel** : Les infections ostéoarticulaires peuvent aussi survenir après la pose de matériel et concernent principalement les prothèses totales de hanche (PTH) ou de genou (PTG). Il est recommandé de classer les IOAM en fonction de leur étiologie, évolution, localisation, du terrain sur lequel elles surviennent, ainsi que de leur étendue.

2.3.1.2 Classification des infections sur matériel

Ces infections peuvent être classifiées en 3 sous-groupes parmi lesquels on trouve :

- **Le matériel d'ostéosynthèse**
 - Matériel interne : apposé à l'os ou situé en position centro-médullaire. Il peut s'agir de tige, vis, cage etc. Son ablation est souvent impossible
 - Matériel externe : il permet le maintien des segments osseux en utilisant un système de tiges implantées dans l'os et sortant à travers la peau – les fiches – reliées entre elles par le corps du fixateur. Les orifices des fiches sont constamment colonisés par le microbiote cutané.
- **Les prothèses** : Ces prothèses sont considérées comme définitives. Les principales prothèses sont les PTG et PTH. Plus rarement des prothèses d'épaule. Bien que le remplacement de prothèse soit courant et permet de conserver la fonction, leur

ablation totale ne peut être envisagée qu'au prix d'une dégradation fonctionnelle importante.

- **Les substituts osseux ou allogreffe** : Les substituts osseux servent à combler un défaut osseux post traumatique ou post chirurgie, et apportent un support mécanique et une éventuelle cicatrisation osseuse. La guérison de l'infection sur les substituts osseux nécessite presque toujours leur ablation.

2.3.1.3 Mode de contamination bactérienne

Il existe 3 types de contaminations, directe, hématogène et par contiguïté

- **Contamination directe** : elle survient à la suite de la contamination directe du milieu interne par le milieu externe. Il est la résultante possible de deux phénomènes. Le premier correspond à un geste invasif, il s'agit des infections survenant à la suite de geste thérapeutique ou diagnostic, ou d'infection de site opératoire. Le deuxième cas correspond aux situations post-traumatiques lors desquelles il se crée une brèche cutanée exposant l'os et/ou le matériel à l'air libre.
- **Contamination hématogène** : le mode de contamination hématogène concerne principalement les prothèses articulaires et survient en 3 étapes : (i) arthrite septique sans contamination du matériel, ce qui explique la guérison possible sans ablation de prothèse ; (ii) infection du matériel prothétique ; (iii) infection de l'interface os-ciment.
- **Contamination par contiguïté** : ce type d'infection fait souvent suite à une infection des tissus mous qui se propage aux structures ostéoarticulaires adjacentes

2.3.1.4 Durée de l'évolution de l'infection ostéoarticulaire

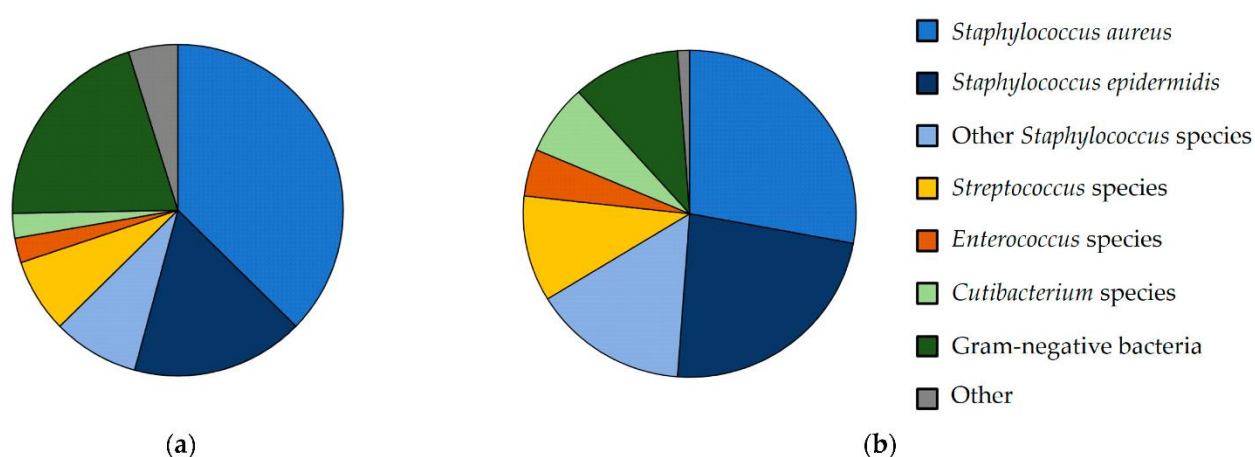
Plusieurs algorithmes de classification des IOAM ont été proposés (13–17). La classification la plus fréquemment citée est celle de Tsukayama *et al.* (14) qui propose un système de catégorisation en quatre groupes, en fonction du délai d'apparition de l'infection et de la clinique (Tableau 1). Bien que les classifications proposent des approches et des seuils légèrement différents, toutes s'accordent sur le fait que la durée des symptômes est le meilleur facteur pronostic (18).

Tableau 1. Classification de Tsukayama

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Timing	Culture positive en intra opératoire	Infection précoce	Infection aiguë par voie hématogène	Infection tardive (chronique)
Présentation clinique	Plus de 2 cultures positives	L'infection survient pendant le premier mois post opératoire	Infection aiguë d'origine hématogène, survenant sur une prothèse initialement asymptomatique	Chronique, évolution indolente, présente pendant plus de 30 jours

2.3.2 Microbiologie des IOA

En France, comme en Europe et aux Etats Unis, la bactérie la plus retrouvée est *Staphylococcus aureus* qui est présente dans environ 60% des cas d'IOA (10,19,20). La fréquence des souches de Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN) avec notamment *S. epidermidis* tend à rejoindre celle de *Staphylococcus aureus*. Néanmoins, d'autres bactéries pathogènes peuvent être impliquées, avec notamment les streptocoques, les entérocoques et les entérobactéries qui représentent la majeure partie des autres germes impliqués dans les IOA (10,19). Les infections sont polymicrobiennes dans 10 à 36% des cas d'IOA (21,22) et sont plus fréquentes dans les infections sur matériel (10). L'épidémiologie microbienne des infections ostéoarticulaires est représentée dans la Figure 1


Figure 1. Epidémiologie microbienne des infections ostéoarticulaires(23)

A : Infection post fracture ; B : infection sur prothèse

2.3.3 Evolution des résistances bactériennes

2.3.3.1 Résistance à la méticilline

Depuis le début des années 2000 il est observé une diminution globale de la proportion de souches de *Staphylococcus aureus* Méticilline Résistantes (MRSA) (24,25) avec une prévalence évaluée à 15-20% en 2014 en Europe et allant jusqu'à 30% dans les IOA (26,27). Le mécanisme de résistance est attribué depuis longtemps à une Protéine Liant la Pénicilline (PLP) additionnelle, la PLP2a. Cette PLP2a, qui codée par le gène *mecA* est une transpeptidase d'affinité faible vis-à-vis des β -lactamines et qui confère la résistance à toute la famille des β -lactamines (28). Cependant, bien qu'une diminution parallèle de MRSA et de l'expression du gène *mecA* soit observée depuis quelques années, d'autres mécanismes de résistances ont été décrits chez des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline et à la céfoxitine dans des populations animales en Europe (29–31). A l'inverse, la résistance des SCN à la méticilline n'a cessé d'augmenter, pouvant représenter jusqu'à 90% des souches dans les IOA. (32)

2.3.3.2 Résistance aux glycopeptides

Devant l'émergence des MRSA, les glycopeptides dont la vancomycine et la teicoplanine sont devenus les antibiotiques de choix dans le traitement probabiliste des infections impliquant des germes à Gram positif. Avec leur utilisation croissante, les premières résistances ont vu le jour à la fin des années 90 (33). Bien que les résistances de haut niveau portées par le gène *vanA* issu des entérocoques restent exceptionnelles (34), on a vu l'émergence de souches de sensibilité intermédiaire nommées Vancomycin Intermediate *S. aureus* (VISA) ou hétéro VISA (hVISA) dont la résistance est due à des modifications de la paroi bactérienne (35). Bien que minoritaires dans les IOA, on voit aussi apparaître depuis les années 80 des infections à entérocoques résistants à la vancomycine (VRE), dont la résistance est due à l'acquisition plasmidique de l'opéron *vanA* ou *vanB* (36). D'autres espèces naturellement résistantes à la vancomycine ont été décrites dans quelques cas d'IOA, comme *E. gallinarum* porteur de l'opéron *vanC*, conférant un haut niveau de résistance (37). Devant une moindre toxicité des nouvelles molécules et l'apparition de souches de plus en plus résistantes, un changement de pratique s'est imposé et l'utilisation d'antibiotiques comme la daptomycine ou le linézolide s'est développée dans la prise en charge des IOA (3).

Chapitre 3

Pharmacologie des anti-infectieux

3.1 Propriétés pharmacologiques des anti-infectieux

La pharmacologie est la discipline qui permet l'étude des propriétés des médicaments. Elle comprend l'étude du devenir du médicament dans l'organisme et de son mécanisme d'action. A l'inverse d'un médicament classique visant à modifier ou restaurer une fonction dans notre organisme, l'action des anti-infectieux sera dirigée vers une population de micro-organismes donnant lieu à une relation tripartite (figure 2). Les anti-infectieux pourront avoir deux actions possibles en fonction des concentrations, (i) l'inhibition de la croissance bactérienne, (bactériostase) ; (ii) la destruction de la population bactérienne (action bactéricide). La marge thérapeutique d'un anti-infectieux dépend à la fois des expositions nécessaires pour obtenir un effet antibactérien (relation exposition/effet) et de la réponse de l'hôte (relation exposition/toxicité)

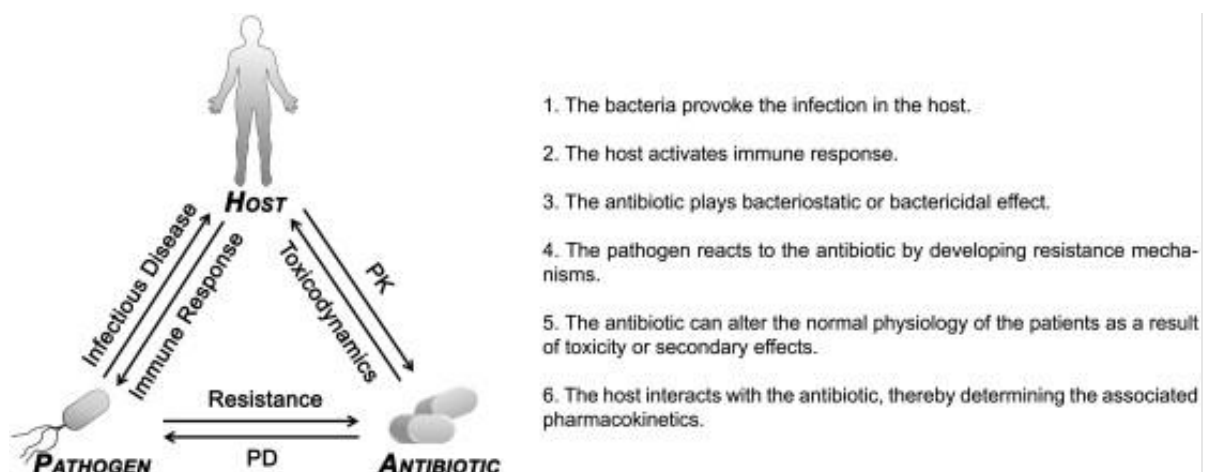


Figure 2. Relation hôte, micro-organisme, antibiotique(38)

3.1.1 Notions de pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) est l'étude des effets de l'organisme sur le médicament. Elle permet de déterminer le profil pharmacocinétique du médicament étudié, c'est-à-dire de quelle manière le médicament est absorbé, distribué et éliminé de l'organisme (Figure 3, production personnelle). L'étude de la PK permet de prédire les concentrations plasmatiques et tissulaires en réponse à une dose de principe actif. Sa finalité est de déterminer un schéma posologique (dose et intervalle d'administration) permettant d'obtenir une exposition optimale.

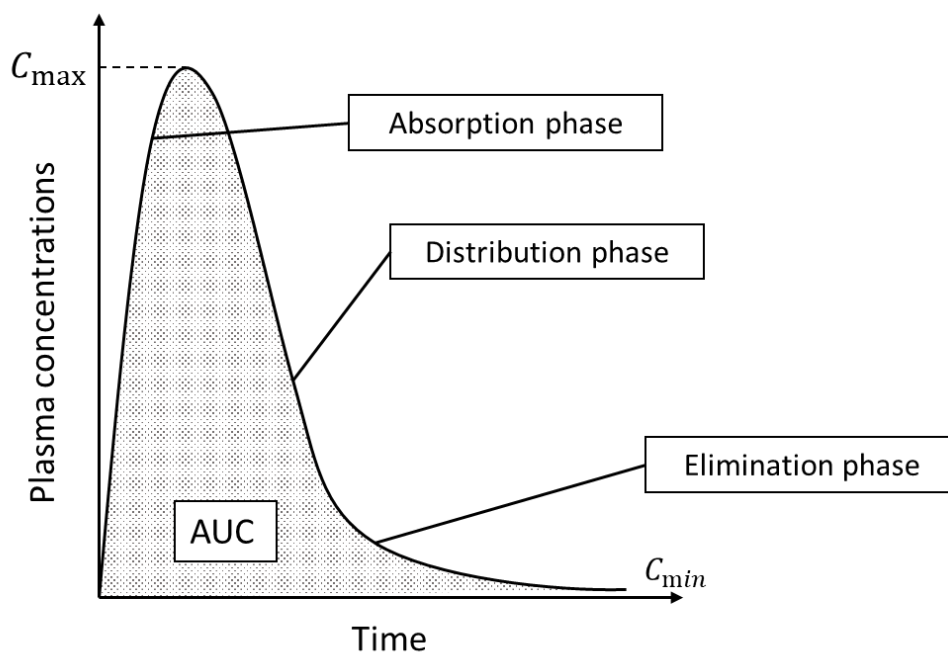


Figure 3. Profil pharmacocinétique d'un médicament administré par voie extravasculaire

3.1.1.1 Estimation des paramètres pharmacocinétiques usuels

La PK d'un médicament peut être caractérisée par l'observation des concentrations dans l'organisme. Ils existent des marqueurs d'exposition notable qui peuvent être directement dérivés des dosages tels que la concentration plasmatique maximale (C_{max}) ou la concentration résiduelle ou minimale (C_{min}) – qui correspond à la concentration mesurée juste avant une nouvelle administration du médicament.

Parmi les marqueurs pharmacocinétiques, l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC ou AUC pour Area Under the Curve en Anglais) reflète la moyenne des concentrations observées sur une période temporelle (la zone grise sur la figure 3). Cette

AUC peut être calculée à partir de mesures répétées des concentrations ou estimée à l'aide d'un modèle pharmacocinétique. Ce marqueur a un intérêt particulier pour déterminer la biodisponibilité (F) de la molécule. Cette biodisponibilité correspond à la fraction de la dose administrée qui rejoint la circulation sanguine, et peut être absolue si la voie de référence est la voie Intraveineuse ou relative si les deux voies d'administrations sont extravasculaires. D'autres paramètres d'intérêt peuvent-être directement estimés à partir des profils de concentration. C'est le cas de la demi-vie terminale d'élimination ($T_{1/2}$) qui correspond à la période nécessaire pour avoir une diminution de moitié de la concentration. Cette demi-vie peut être calculée (eq 2) à partir de la phase terminale d'élimination après détermination de la constante d'élimination (k_e).

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k_e}$$

Equation 1 : demi-vie

3.1.1.2 *Absorption, Distribution, Métabolisme/Elimination (ADME)*

La compréhension de ces paramètres est essentielle pour une prise en charge optimale des infections ostéoarticulaires. En effet, l'antibiotique va passer par plusieurs phases avant d'atteindre le compartiment osseux. Son acheminement vers ce compartiment va dépendre de sa capacité à atteindre la circulation sanguine et va conditionner la voie d'administration. Les antibiotiques peuvent être administrés par voie orale dans le cas d'infection ostéoarticulaire. Cependant, un nombre limité de molécules anti-infectieuses (beta-lactamine, macrolide, fluoroquinolone, oxazolidinone, etc.) permettent cette voie d'abord. L'absorption orale peut être limitée par la taille de la molécule, sa fragilité au pH gastrique, ou l'existence d'un fort effet de premier passage hépatique.

Une fois l'anti-infectieux dans la circulation sanguine il faut que ce dernier soit acheminé dans les compartiments profonds, ainsi que sur son site d'action. On parle de distribution, qui correspond à la capacité d'une molécule à diffuser en dehors du compartiment sanguin. Cette distribution est caractérisée par le volume de distribution (V ou Vd) qui est volume fictif théorique, qui représente le volume dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à l'équilibre à la même concentration que dans le plasma. Il peut

être calculé par la formule suivante dans le cas d'une administration IV bolus (Eq.3).

$$V (L) = \frac{Dose (mg)}{C_{max} (mg/L)}$$

Equation 2 : volume de distribution

Un faible volume de distribution ($V_d \approx 12 - 20 \text{ L}$) signifie que le médicament est hydrophile et reste dans le liquide interstitiel, voir le compartiment sanguin ($V_d < 10\text{L}$). De manière opposée, un V_d élevé indique que le médicament est lipophile et diffuse largement dans l'organisme et peut atteindre les compartiments profonds tels que l'os.

En parallèle de ces phénomènes, les molécules xénobiotiques seront métabolisées et/ou éliminées une fois la circulation sanguine atteinte. Une fraction de la dose administrée pourra être éliminée sous forme inchangée dans les urines, ou les matières fécales. Une autre fraction pourra subir des réactions de métabolisation : des enzymes majoritairement localisées au niveau hépatique vont intervenir dans des réactions de fonctionnalisation (oxydation, par exemple) et de conjugaison. Ces réactions vont conduire à la formation de produits de dégradation (métabolites), qui pourront eux-mêmes subir la phase d'élimination. Des molécules hydrosolubles comme les bêta-lactamines, les glycopeptides, les lipopeptides ou les aminosides seront majoritairement éliminées par voie rénale. Les macrolides, oxazolidinones, rifamycines et antifongiques sont principalement éliminés par voie biliaire. Certains anti-infectieux pourront inhiber des enzymes impliquées dans la métabolisation de nombreux médicaments (comme les enzymes du cytochrome P450 (CYP450)) ou des transporteurs comme la glycoprotéine P (P-gp). On peut notamment citer les macrolides avec le 3A4/5, les antifongiques azolés avec le 3A4, et 2C9/2C19 ou les fluoroquinolones avec le 1A2. A l'opposé, des traitements tels que la rifampicine peuvent induire la synthèse de ces enzymes, avec comme conséquence une auto-induction de son métabolisme et une augmentation de sa clairance intrinsèque, mais aussi une augmentation de la clairance des molécules coadministrées.

3.1.2 Notions de pharmacodynamie (PD) et relation PK/PD en infectiologie

De manière similaire à la pharmacocinétique, la pharmacodynamie est l'action du médicament sur le corps, ou dans notre cas sur la population bactérienne. Les relations PK/PD permettent de relier l'exposition en antibiotique à son effet antibactérien. En infectiologie la cible pharmacodynamique est dépendante de la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est propre à la souche bactérienne à traiter. L'établissement des relations PK/PD se fait via des modèles de mort bactérienne en fonction du temps (cinétique de bactéricidie, ou Time kill assay en anglais) *in vitro* et des modèles animaux d'infection *in vivo* (39). Les relations PK/PD peuvent-être différentes d'une classe thérapeutique à une autre, mais sont généralement conservées au sein d'une même classe (40). Trois types de relations (ou indices) PK/PD sont décrites pour les antibiotiques (figure 4) :

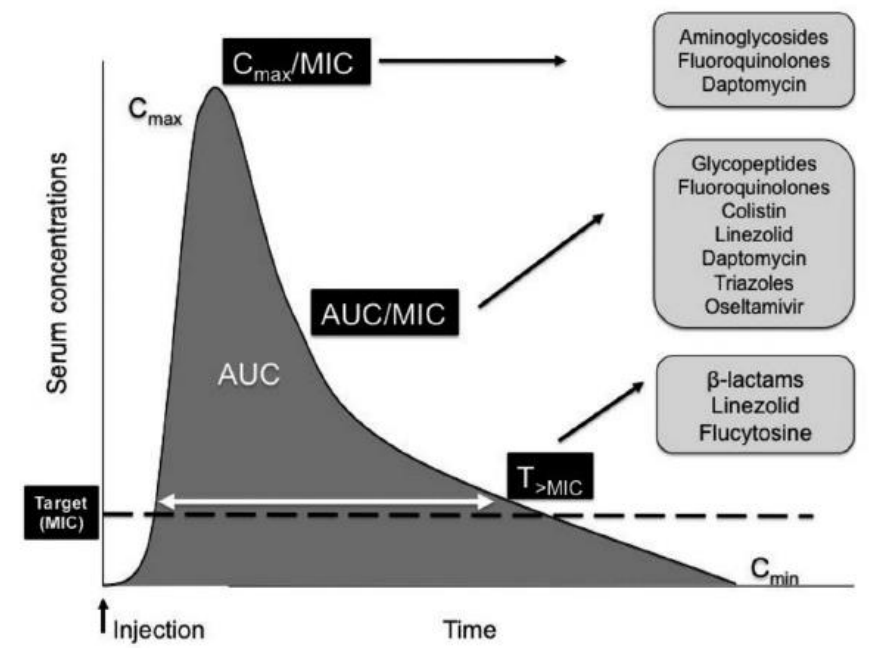


Figure 4. Principaux indices PK/PD des antibiotiques(41)

- **Concentration dépendant**

La relation PK/PD des antibiotiques concentration-dépendants est décrite par le rapport C_{max}/CMI qui est l'indice le mieux corrélé à l'effet antibactérien. Il correspond au rapport de la concentration maximale sur la CMI de la souche bactérienne. C'est l'indice de référence pour les aminosides. Les fluoroquinolones et la daptomycine ont aussi été décrites comme ayant une action concentration dépendante (41).

- **Temps dépendant**

L'action de ces antibiotiques est corrélée à l'indice $PK/PD \times f_t > z \cdot CMI$. Cet indice correspond au pourcentage de temps où la fraction libre (proportion du xénobiotique non lié aux protéines plasmatiques) du médicament était supérieur à un multiple de la CMI. Cette cible PK/PD est la cible utilisée pour les antibiotiques temps dépendant tels que les bêta-lactamines. A noter, bien que le temps passé au-dessus de la CMI dépend de l'espèce bactérienne, celui-ci est généralement conservé d'une molécule à une autre au sein d'une même classe thérapeutique (41). Pour cette classe, X peut varier de 30 à 100% et z de 1 à 4 selon la molécule, le type d'infection et la population de patient.

- **Exposition dépendant**

La troisième catégorie correspond aux antibiotiques dit exposition-dépendant dont l'efficacité est corrélée au rapport de l'exposition (AUC) sur la CMI de la souche incriminée. Cet indice est le principal descripteur de l'efficacité pour les lipoglycopeptides, les glycopeptides, les fluoroquinolones ou encore les antifongiques (41). Bien souvent, il existe une corrélation linéaire entre C_{max}/CMI et AUC/CMI pour les antibiotiques concentrations dépendants, mais il existe aussi des cas où l'AUC est le seul déterminant de l'efficacité comme pour la vancomycine (42).

3.2 Focus sur la daptomycine

3.2.1 Origine

La daptomycine est un lipopeptide cyclique dérivé d'un produit de fermentation de *Streptomyces roseoporus*. Elle est constituée de deux parties, une hydrophile contenant 13 acides aminés formant une tête cyclique et d'une chaîne decanoyl formant la partie lipophile. La daptomycine a été découverte dans le début des années 1980 mais son utilisation a été arrêtée en 1991 à la suite de nombreux effets indésirables dans les essais cliniques, principalement à cause d'une forte toxicité musculaire (43). Finalement, d'autres essais thérapeutiques au début des années 2000 ont permis sa mise sur le marché suite à une modification des schémas posologiques.

3.2.2 Pharmacologie de la daptomycine

3.2.2.1 Pharmacocinétique

3.2.2.1.1 Absorption

Du fait de sa taille, la daptomycine n'est pas absorbée au niveau gastro-intestinal, son administration se fait donc exclusivement par voie intraveineuse. Il est démontré que la pharmacocinétique de la daptomycine est linéaire pour des doses entre 1 et 12 mg/kg (26,27). Elle possède une demi-vie relativement longue comprise entre 8h et 9h en moyenne chez l'adulte normo-rénal. Elle possède un effet post-antibiotique prolongé permettant une administration unique par jour, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère (46).

3.2.2.1.2 Distribution

La daptomycine apparaît fortement liée aux protéines plasmatiques, avec un taux de liaison estimé d'environ 90 à 93 %, indépendant de la concentration plasmatique. Toutefois, il semblerait que cette liaison soit plus faible qu'une liaison covalente, rendant la daptomycine plus disponible que ce que suggère son taux de liaison aux protéines plasmatiques (47). La daptomycine présente un volume de distribution moyen de 0,1 L/kg (48). Bien que la diffusion tissulaire de la daptomycine soit mal connue, trois études ont exploré sa diffusion dans le tissu osseux. *Montange et al.* ont conduit une étude chez 16 patients programmés pour une arthroplastie de hanche ou genou (49). Des dosages de daptomycine ont été réalisés simultanément dans le sang, les os du genou ou de la hanche et dans le liquide synovial lors de l'opération. Après l'administration d'une dose unique de 8 mg/kg, des diffusions moyennes de $9.5\% \pm 5.0\%$, $8.2\% \pm 4.7\%$ et $59.3\% \pm 15.9\%$ ont été reportées dans l'os de la hanche, l'os du genou et dans le liquide synovial, respectivement. Aucune concentration inférieure à 1 µg/g d'os et 10 µg/mL dans le liquide synovial n'a été observée pendant l'étude. Les auteurs rapportent que des concentrations de 1 µg/g d'os sont équivalentes à des concentrations de 1 mg/L de daptomycine dans le sang, ce qui correspond à la CMI qu'il faut atteindre pour être efficace sur les *S. aureus* selon l'EUCAST (49). Deux études ont été réalisées chez des patients traités par daptomycine pour des ostéites sur pied diabétique. Traunmüller et al (50). ont rapporté une concentration à l'équilibre (C_{ss}) à 4.7 µg/mL au niveau des os métatarsiens et un rapport d'AUC_{os/plasma} libre moyen de 1.17 chez 9 patients après 4 à 5 injections de daptomycine à la posologie de 6 mg/kg, suggérant une bonne diffusion osseuse de la

daptomycine. Grillon et al. (51) ont retrouvé des résultats similaires à ceux de Traunmüller, avec des concentrations médianes de 4.5 µg/g d'os [range interquartile : 1.68 - 5.13] retrouvées chez 14 patients traités par daptomycine à des doses de 6 mg/kg pour des infections de pieds diabétiques. Bien que la diffusion osseuse soit limitée chez les patients exempts de toute IOA, celle-ci semble supérieure en cas d'infection (52,53,4,54).

3.2.2.1.3 Métabolisme et élimination

Oleson *et al* ont démontré que l'induction et l'inhibition des isoformes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, et 3A4 des enzymes du cytochrome P450 n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine (55). Les hépatopathies ne semblent pas non plus avoir d'influence sur la PK de daptomycine, comme montré par Dvorchik *et al* qui ont administré une dose unique de 6 mg/kg chez 10 patients Child-Pugh B et chez 10 volontaires sains (56). Il n'y avait pas de différence significative sur les paramètres pharmacocinétiques entre les deux groupes après appariement sur le poids, le sexe et l'âge. La daptomycine est essentiellement éliminée par les reins. La clairance plasmatique moyenne de la daptomycine est estimée entre 7 à 9 mL/h/kg et sa clairance rénale se situe entre 4 et 7 mL/h/kg chez les volontaires sains. L'élimination rénale se ferait principalement par simple filtration, l'administration concomitante de probénécide n'ayant aucun effet sur la pharmacocinétique de la daptomycine chez l'homme. Le probénécide est un médicament de la goutte qui inhibe les OAT (Organic Anion Transporters) au niveau rénal par un mécanisme de fixation compétitive et bloque de ce fait la sécrétion rénale. Une expérience permettant d'évaluer le rôle inducteur ou inhibiteur enzymatique de la daptomycine a été réalisée. Des lignées cellulaires d'hépatocytes ont été incubées avec du sérum physiologique (témoin négatif) ou de la daptomycine. Les concentrations en cytochromes P450 n'étaient pas différentes entre les deux groupes et a permis de conclure que la daptomycine n'est pas un inhibiteur, ni un inducteur enzymatique (57).

Bien que la daptomycine ne soit pas décrite comme étant métabolisée par le système des CYP450, il semblerait que d'autres mécanismes responsables de sa dégradation existent. En effet, *Woodworth et al* ont montré l'existence de 3 métabolites de la daptomycine, et rapportent qu'après des expériences de radio-marquages, seulement 82% de la daptomycine a été récupérée sous forme inchangée ou métabolisée (47). Ces mêmes auteurs avancent la

possibilité d'une recapture des acides aminés radiomarqués par les cellules rénales, ou de processus d'éliminations encore non identifiés à ce jour (47).

3.2.2.2 Pharmacodynamie

3.2.2.2.1 Mécanisme d'action et résistance naturelle

La daptomycine fait partie de la classe des lipopeptides. A la différence des glycopeptides composés d'une partie peptidique associée à des parties glucidiques, les lipopeptides sont composés d'une partie peptidique et d'une partie lipidique. Certains lipopeptides comme la daptomycine ont des propriétés antibactériennes, mais leurs mécanismes diffèrent de celui des glycopeptides qui agissent sur le peptidoglycane des bactéries à Gram positif. Tout comme les glycopeptides, la daptomycine n'est active que sur les bactéries à Gram positif, les bactéries à Gram négatif étant naturellement résistantes. Il a été démontré que la daptomycine avait une action bactéricide concentration dépendante. Elle induit la mort cellulaire rapide avec une diminution de la concentration bactérienne de 3 log₁₀ (99.9%) par heure et possède un effet post-antibiotique prolongé d'une durée d'environ 3h (43,58,59). Son principal mécanisme d'action correspond à la dépolarisation de la membrane cytoplasmique bactérienne par formation d'un pore qui aboutit à la perte des constituants du cytoplasme. Bien que ce mécanisme soit commun à différents peptides antibactériens connus sous le nom de Cationic Antimicrobial Peptides (CAMPs) (60,61). La daptomycine a la particularité d'engendrer la mort cellulaire simultanément à la diminution du potentiel membranaire. Le mécanisme d'action de l'activité bactéricide de la daptomycine se déroule en 3 étapes indiquées sur la Figure 5 (62).

- La première est l'interaction entre la daptomycine et les ions calcium, qui permettrait par complexation de former des micelles aidant à atteindre la membrane cytoplasmique (63).
- La seconde est l'interaction entre la daptomycine et le phosphatidylglycérol. Une fois la daptomycine à proximité de la membrane cytoplasmique, une interaction dépendante de la présence de phosphatidylglycérol permet son insertion dans la membrane bactérienne (64). Ce processus est facilité par la présence d'ions calcium qui réduisent d'environ 50 fois la concentration de daptomycine nécessaire pour l'incorporation membranaire (65).

- Troisième étape : il se produit une oligomérisation des molécules de daptomycine ce qui entraîne la formation de pores au niveau de la membrane plasmique bactérienne qui a pour conséquence un efflux ionique du contenu de la cellule bactérienne engendrant sa mort.

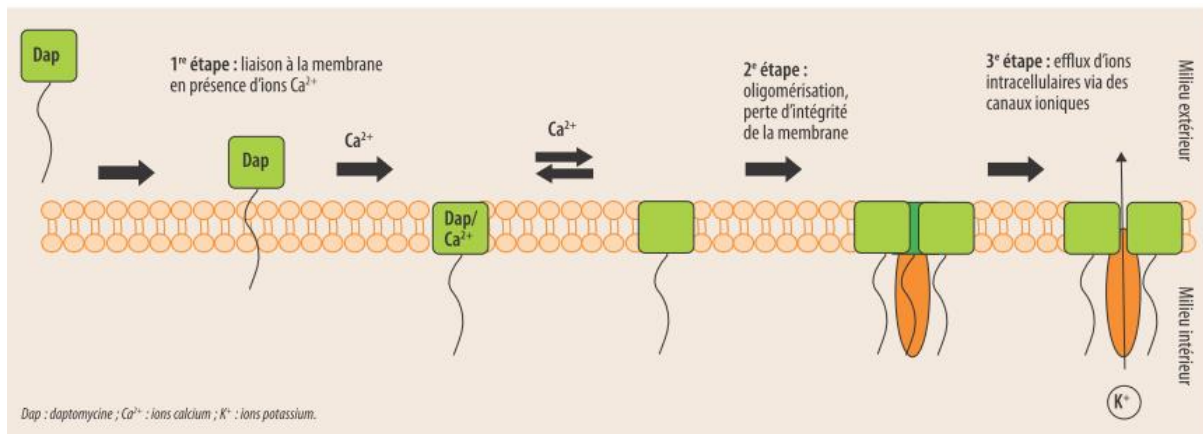


Figure 5. Mécanisme d'action de la daptomycine (62)

La dépendance à des phospholipides spécifiques pour le mécanisme d'action de la daptomycine pourrait être une des explications de son spectre d'activité. Il a longtemps été considéré que la résistance naturelle des bactéries à Gram négatif envers la daptomycine était due à la présence d'une membrane externe, par analogie aux glycopeptides, qui du fait de leur grande taille moléculaire n'arrivent pas à la traverser passivement. Néanmoins Randal et al ont montré que le fait de retirer la Membrane Externe (ME) des souches d'E. coli permettait de réduire la CMI de la vancomycine mais pas celle de la daptomycine (66). Epanand et al ont caractérisé les membranes cytoplasmiques d'E. coli et de S. aureus, montrant que leurs compositions étaient différentes. En effet, là où la membrane de S. aureus contenait 58% de phosphatidylglycérol responsable de l'activité de la daptomycine la membrane d'E. coli était majoritairement composée de phosphatidyléthanolamine (85%) et de seulement 15% de phosphatidylglycérol, ce qui expliquerait ce défaut de sensibilité (67).

3.2.2.2.2 Mécanisme de résistance acquise à la daptomycine

La prévalence des bactéries résistantes à la daptomycine est encore très faible et très peu documentée dans les IOA. Les mécanismes de résistances sont encore mal compris,

néanmoins toutes les études montrent un changement de l'homéostasie au niveau du peptidoglycane et de la membrane plasmique bactérienne chez les souches résistantes (68). Un des mécanismes permettant d'expliquer la résistance de *S. aureus* à la daptomycine est porté par le gène MprF (multiple peptide resistance factor). Ce gène code pour une enzyme bi fonctionnelle responsable de la modification de charge de la membrane et de l'internalisation des phosphatidylglycérols par lysination qui induit un déséquilibre de charge de la membrane plasmique et permet la répulsion électromagnétique de la daptomycine. Ceci est supporté par des expériences sur des souches de *S. aureus* MprF délétées qui ont montré une susceptibilité augmentée à la daptomycine et aux autres CAMPs (69,70). D'autres mutations ont été mises en évidence, dont plusieurs à différentes localisations de l'opéron YycFG. Il a été montré que le changement d'un seul acide aminé (K208R) était suffisant pour augmenter la CMI de 0.5 mg/L à 2 mg/L, rendant la bactérie résistante à la daptomycine (71). Chez les entérocoques, les CMI sont plus élevées avec un seuil de sensibilité fixé à 4 mg/L (72), mais l'utilisation de daptomycine à forte dose dans les IOA à entérocoques semble présenter des résultats encourageants (45,73).

3.2.3 Relation pharmacocinétique, pharmacodynamique et toxicodynamique

3.2.3.1 Exposition efficacité

Safdar et al. ont étudié les relations concentration / effet de la daptomycine sur des modèles d'infection de cuisse de souris neutropénique sur plusieurs souches de *S. aureus*, *S. pneumoniae* et *E. faecium* (39). Ils ont montré que la daptomycine avait un effet exposition dépendant exprimé par l'AUC sur la CMI du germe et qu'une diminution de concentration bactérienne d'un log était atteinte pour des AUC/CMI médiane de 666 mg.h/L [min – max ; 532 – 802] pour *S. aureus*, 290 mg.h/L [min – max : 100 – 660] pour *S. pneumoniae* et compris entre 4 et 33.8 mg.h/L pour *E. faecium*. La daptomycine a aussi un effet concentration dépendant avec une plus grande probabilité d'être efficace lorsque le rapport Cmax/CMI était supérieur à 129, 42.1 et 5 pour *S. aureus*, *S. pneumoniae* et *E. faecium* respectivement. Cependant l'interprétation des cibles pharmacodynamiques pour *E. faecium* est remise en cause par les auteurs de cette étude, qui rapportent une forte hétérogénéité dans les résultats à cause de problème technique, ainsi qu'un faible nombre de souches. Les relations exposition/effets ont été indépendamment confirmées par deux équipes qui rapportent des

fAUC/CMI de 12.9 et 27.4 comme prédictive de la réponse clinique chez des patients pour des infections à *E. faecium*, et *E. faecalis* respectivement. (45,74)

3.2.3.2 Exposition toxicité musculaire

Bhavnani et al ont rapporté une relation entre les concentrations et la toxicité musculaire sur une cohorte de 108 patients traités par daptomycine lors d'un essai de phase 3 (75). Ils ont trouvé que la concentration résiduelle (C_{min}) avant réinjection était prédictive d'un risque accru de myotoxicité lorsque celle-ci dépassait les 24.3 mg/L. Cependant, seuls 6 patients (5.6%) ont eu une élévation des créatines phosphokinases (CPK), dont 3 avaient une C_{min} inférieure à 10 mg/L. Ces résultats ont été confirmés par *Samura et al*, qui ont retrouvé que des concentrations résiduelles aux alentours de 20mg/L étaient associées à un sur risque de myotoxicité. De plus, ils ont rapporté que l'association de traitement tels que les statines ou les antihistaminiques associés à des concentrations résiduelles > 20mg/L augmentaient le risque de myotoxicité (76).

3.2.3.3 Toxicité pulmonaire

La pneumopathie à éosinophiles induite par la daptomycine (DIEP) est un effet indésirable rare mais potentiellement grave, dont l'incidence est estimée à 2% des patients traités par daptomycine (77). Cet effet indésirable reste encore peu étudié à ce jour, et peu d'information sur la physiopathologie ou les relations entre l'exposition et la survenue de DIEP sont disponibles. Il a été démontré que la daptomycine était inactivée par le surfactant pulmonaire (78) expliquant son inefficacité à traiter les pneumopathies bactériennes en clinique malgré une bonne activité sur des modèles *in vivo* d'infection pulmonaire par diffusion hématogène chez l'animal (79,80). Il est supposé que l'accumulation de la daptomycine par liaison au surfactant, pourrait engendrer une réponse inflammatoire impliquant les lymphocytes Th2, la production d'Interleukine-5 et d'éotaxine permettant la migration des éosinophiles dans les poumons (81). Boixader et al. rapportent que l'apparition de pneumopathie à éosinophiles est corrélée à l'âge, une dose cumulée totale de daptomycine > 10g, et la durée de traitement > 14j. Cependant, les relations entre pharmacocinétique et toxicologie restent peu étudiées.

3.3 Place de la daptomycine dans la prise en charge pharmacologique des IOA

La daptomycine est usuellement introduite en postopératoire en association avec une bêtalactamine à large spectre. En fonction des résultats microbiologiques, le traitement est adapté et la daptomycine peut être arrêtée ou maintenue si un germe résistant aux bêtalactamines est retrouvé. La durée totale du traitement pour les IOA est généralement de 6 à 12 semaines. Elle est aussi utilisée entre 2 chirurgies lors de changement de prothèse en 2 temps (82). Il existe peu d'études et d'essais cliniques permettant de déterminer l'efficacité de la daptomycine dans les infections ostéoarticulaires. Plusieurs études montrent une meilleure efficacité de la daptomycine en utilisant des doses supérieures aux doses usuellement utilisées (4 à 6 mg/kg). Quelques études ont obtenu des taux de guérison allant de 57 à 77% avec des posologies entre 6-8 mg/kg (4,52–54). Byren *et al* ont évalué l'efficacité de la daptomycine chez 49 patients atteints d'IOA traités par 6 mg/kg (n=25) ou 8 mg/kg (n=24), *versus* un traitement par glycopeptides (n=25). La guérison clinique est arrivée dans 58 à 60% des cas, *versus* 38% pour le comparateur (4). Des résultats similaires ont été retrouvés chez Lalani *et al* où 21 patients atteints d'IOA ont été traités par daptomycine à 6 mg/kg et 11 avec un traitement par vancomycine ou pénicilline. Le taux de guérison était de 67% pour la daptomycine *versus* 55% pour la prise en charge standard (54). Enfin, dans une étude publiée par Roux *et al*, un taux de guérison de 77% a été retrouvé, sans différence significative entre les deux posologies testées de 6 mg/kg et 8 mg/kg (52). Au total, la daptomycine semble donc présenter une bonne efficacité dans la prise en charge des IOA, bien que le niveau de preuve reste très limité.

Chapitre 4

Place de la daptomycine dans les infections à Gram +

4.1 Introduction aux travaux

La daptomycine est un antibiotique dont l'utilisation s'est répandue depuis le début des années 2010. Initialement approuvée pour des infections de la peau et des tissus mous à des doses de 4 mg/kg/j, son AMM a été étendue aux endocardites infectieuses et bactériémies avec des doses pouvant atteindre 6 mg/kg/j. Ce nouvel antibiotique possède le même spectre d'action que la vancomycine qui est un glycopeptide seulement actif sur les Gram +.

Depuis quelques années, la daptomycine est utilisée hors AMM à des posologies supérieures à celle du RCP (> 6mg/kg), et fait même partie des recommandations de la société de maladies infectieuses des Etats-Unis dans la prise en charge des IOA (82). La nécessité de doses > 6 mg/kg est objectivée par plusieurs études pharmacocinétiques qui montrent que les probabilités d'atteindre une exposition thérapeutique n'étaient pas suffisantes pour les infections à *S. aureus* (83). L'utilisation de doses supérieures à 6 mg/kg semble aussi être supportées par les résultats d'études cliniques (84,85).

L'utilisation à des doses plus élevées que celles initialement évaluées dans les essais cliniques amène à se poser la question du rapport bénéfice risque. *Benvenuto et al.* ont montré sur une petite cohorte de patient qu'il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque d'effets indésirables pour des doses de daptomycine pouvant aller jusqu'à 12 mg/kg (86). [Cependant, les preuves cliniques à cet égard semblent limitées.

4.2 Résumé

La daptomycine est un antibiotique dont le spectre d'activité est dirigé contre les bactéries à Gram positif et est identique à celui des glycopeptides.

Nous avons donc réalisé une revue systématique et une méta-analyse dont le but était de comparer l'efficacité et la sécurité de la daptomycine par rapport aux glycopeptides (vancomycine et teicoplanine). Pour être inclus dans l'analyse, il était nécessaire que l'étude

soit un essai clinique randomisé contrôlé comparant l'utilisation de la daptomycine en une administration par jour par rapport à la vancomycine. La vancomycine ne devait pas être utilisée en association avec une beta-lactamine pour minimiser la dilution de l'effet en cas d'infection plurimicrobienne.

Huit études ont été incluses dans l'analyse finale, 6 portaient sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous, une sur les bactériémies et une sur les infections ostéoarticulaires. Les doses de daptomycine utilisées étaient comprises entre 4 et 6 mg/kg, sauf pour une étude qui a évalué l'utilisation de doses de 6 et 8 mg/kg dans des infections ostéoarticulaires.

Cette revue-systématique et méta-analyse montre une réduction du risque d'effets indésirables de 43% (0.57 [95% CI, 0.36 – 0.90; P = 0.016; I² = 0%]) en faveur de la daptomycine par rapport à la vancomycine. De plus la probabilité de guérison microbiologie est aussi plus élevée de 28% (RR = 1.28 [95% CI, 1.04 – 1.58], I² = 56%) pour le groupe traité par daptomycine, mais la significativité des résultats reste difficilement interprétable du fait d'une forte hétérogénéité. Il n'est pas retrouvé de différence de mortalité (RR = 0.28 [95% CI, 0.08 – 1.01; P = 0.052; I² = 0%]) dans cette méta-analyse. De plus, bien que la guérison clinique soit significativement plus élevée dans le groupe daptomycine (RR 1.09 [95% CI, 1.02 – 1.18; P = 0.009, I² = 0%]), une analyse en sous-groupe montre que cet effet est principalement dû aux études avec un risque de biais modéré (RR 1.19 [95%CI, 1.02 – 1.37]), là où les études avec un faible risque ne retrouvent pas de différence d'effet entre la daptomycine et les glycopeptides (RR 1.06 [95% CI, 0.97 – 1.16]).

Finalement cette méta-analyse ne retrouve pas de différence sur la mortalité ou l'efficacité de la daptomycine en comparaison aux glycopeptides. Cependant, seules des posologies de 4 à 6mg/kg/jour ont été étudiées, bien inférieures aux standards actuels, notamment dans les IOA. La généralisation de ces résultats à des doses plus élevées telles qu'utilisées dans les infections ostéoarticulaires apparaît difficile et la réalisation d'essais visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de traitement prolongé avec des fortes doses de daptomycine semble nécessaire.

4.3 Comparison of daptomycin and glycopeptides efficacy and safety for the treatment of Gram-positive infections: a systematic review and meta-analysis

Travail en projet de publication dans le Journal of Antimicrobial Chemotherapy (Impact Factor = 5.76)

Comparison of daptomycin and glycopeptides efficacy and safety for the treatment of Gram-positive infections: a systematic review and meta-analysis

Abdelwahab Boulekbatche¹, Fanny Maldonado², Raphael Kavafian², Tristan Ferry^{3,4,5}, Sylvain Goutelle^{4,6,7}, Jean-Christophe Lega^{1,2,4,6}, Romain Garreau^{4,6,7}

¹Hospices Civils de Lyon, Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, 69310 Pierre-Bénite, France ;

²Hospices Civils de Lyon, Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, Lyon 69008, France ;

³Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service de maladie infectieuse, , Lyon 69004, France

⁴Université Claude Bernard Lyon 1, ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon, Lyon, France.;

⁵Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR 1111, Centre international de recherche en infectiologie, Lyon 69008, France ;

⁶Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, Villeurbanne, France.

⁷Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service de Pharmacie, Lyon 69004, France.

Corresponding author:

Dr Romain Garreau Hospices Civils de Lyon, Groupement hospitalier Nord, Hôpital de la Croix Rousse, 103 Grande rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France ;

ORCID: 0000-0002-6605-4808

E-Mail: romain.garreau@chu-lyon.fr

ABSTRACT

Background

The indications of daptomycin have been extended to off-label indications including catheter and prosthesis-related infections, and bone and joint infections (BJI). However, efficacy and safety have not been thoroughly demonstrated compared to the standard of care. This meta-analysis aimed to compare the treatment effect of daptomycin and glycopeptides for complicated infections.

Materials and methods

MEDLINE (OVID interface), Embase (OVID interface), Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Web of Science were searched for randomized controlled trials (RCT) comparing daptomycin and standard of care for Gram-positive, published until June 30, 2021. The primary outcome was defined as all-cause mortality. Secondary outcomes were clinical and microbiologic success. The main safety outcome was any severe adverse event (SAE) (grade ≥ 3).

Result

Overall, eight RCTs were included in the meta-analysis, totalizing 1095 patients. Of those 8 studies, 6 (75%) were in patients suffering from complicated skin and soft structure infections, 1 (12.5%) in patients with bacteremia, and 1 (12.5%) in patients with bone and joint infections. Six RCTs used vancomycin as a comparator and 2 used either vancomycin or teicoplanin. The treatment effects of daptomycin were not different for all-cause mortality and clinical cure. The microbiological cure rate was superior in patients who received daptomycin (RR = 1.49 [95% CI: 1.18 – 1.89]). The risk of SAE (RR = 0.57 [95% CI: 0.36 – 0.90]) was lower in the daptomycin arm. Nonetheless, these results were limited by the limited number of RCTs, the absence of drug monitoring, the heterogeneity of comparators and medical indications, the risk of bias related to RCT design, and the risk of type 1 error.

Conclusion

While daptomycin is associated with a significantly lower risk of SAE and increased efficacy for microbiologic eradication, substantial uncertainty remains about the best treatment strategy in the absence of good-quality evidence.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus and Coagulase-negative staphylococci (CoNS) are among the most represented pathogen in complicated infections in pathology caused by Gram-positive bacteria, such as complicated skin and soft structure infections (cSSSI), endocarditis and osteoarticular infection (OAI).(1,2) Appropriate antibiotic therapy is conditioned by the resistance profile of microorganisms, with methicillin-resistant strains of *S. aureus* and CoNS being primarily treated with vancomycin. However, vancomycin is known to be difficult to handle because of its narrow therapeutic range.(3) The emergence of vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) and hetero-VISA has further limited its use at therapeutic doses.(4)

Daptomycin is a cyclic lipopeptide antibiotic active against gram-positive microorganisms including Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin Resistant Enterococci (VRE).(5–8) It was first approved for complicated skin and soft structure infection (cSSSI) in adult and pediatric patients, bloodstream infection (BSI) with right-sided infective endocarditis in adult patients, with recommended doses of 4 to 6 mg/kg once daily in patients with normal renal function.(9) Nowadays, daptomycin is increasingly used off-label for left-side endocarditis,(10–14) and has been recommended in the infectious disease society of America (IDSA) guideline for the treatment of PJI.(15)

However, daptomycin is often given at doses higher than 6 mg/kg/24h and may be prescribed for a prolonged duration. Several treatment guidelines recommend the use of high-dose daptomycin up to 8–10 mg/kg/24h as a therapeutic option for difficult-to-treat infections.(16–25) This is supported by many pharmacological studies showing that doses up to 8 to 12 mg/kg/24h may be needed to optimize the efficacy.(26–29)

Daptomycin is safe and well tolerated at high doses in healthy volunteers.(20) However, limited information exists on its efficacy and safety compared with vancomycin, as only a limited number of clinical trials evaluated the safety and efficacy of daptomycin compared to glycopeptides.(19,30,31) Moreover, while some studies suggest that daptomycin cost might be equivalent to vancomycin treatment when accounting for all factors, some suggest that daptomycin treatment is more expensive. Those were made for a standard regimen of daptomycin.(32,33) To date, the relative safety, and efficacy of daptomycin compared to vancomycin are still not fully established. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis whose aim was to assess the effectiveness and safety profile of daptomycin compared to those of glycopeptides.

MATERIALS AND METHODS

Search Strategy

This study was conducted according to the PRISMA guidelines on systematic reviews and meta-analysis reporting (PRISMA checklist). The following PICO criteria were used for studies research: patient population (P), patient with Gram-positive infection requiring parenteral antibiotic therapy; intervention (I), Daptomycin; comparator (C), glycopeptide (teicoplanin or vancomycin); outcome (O), mortality, clinical and microbiological cure, severe adverse effects.

We searched the literature in MEDLINE (OVID interface), Embase (OVID interface), and Web of Science. We searched for all randomized controlled trials (RCTs) published from January 1st, 2000, to June 30th, 2021. The research equation was: [“daptomycin” AND (“vancomycin” OR “teicoplanin” OR “glycopeptides” AND “randomized controlled trial”)] and was adapted to fit each database. Search terms included a combination of free text and medical subject heading (MeSH). The review protocol was registered on the Prospero international prospective register of systematic reviews (no. [CRD42021271805](#))

Inclusion and Exclusion criteria.

Two pairs of teams of independent authors (A.B., R.G., and K.R., F.M.) screened the title and abstracts for eligible studies. All studies selected after the initial screening were reviewed independently based on the full-text articles. Any disagreement between the two reviewers was resolved by consensus in meetings that involved all authors. If no agreement was found, a fifth author decided whether the article should be included (J.C.L.) To be included, studies had to be published in English or French, be randomized controlled trials, and used daptomycin in the experimental arm and glycopeptides in the control arm (either vancomycin or teicoplanin) irrespective of schemes, doses, or the estimates of concentration samples. Studies were excluded if they were: unpublished studies/grey literature (e.g., conference abstracts, trial protocols), animal studies, non-randomized studies, or patients under 18 years old. The following information was also required to be reported by the authors: (i) patients had to be treated in monotherapy only; (ii) the outcome for each drug had to be reported.

Data extraction and quality assessment

Data were extracted from the studies included by two authors (F.M., R.G.) using a standardized data extraction table. For each included study the extracted variables were the name of the study, year of

publication, first author's name, indication, the number of patients enrolled in each group, antimicrobial agents, dose, treatment duration, patient characteristics (age, sex, disease type), mortality rate, clinical and microbiologic outcomes, and numbers of serious adverse event (SAE) experienced by patients. A study-level risk of bias of the included RCTs was assessed by two reviewers (R.G. and F.M.) using the Cochrane Rob 2 tool. (34) The levels of certainty were assessed using the GRADE approach from the Cochrane group.

Outcomes

The primary outcome was all causes-mortality. If multiple time points were reported, mortality at the latest time point (i.e., reporting the highest number of death) was recorded in the main analysis. The secondary outcomes were safety, defined as any major adverse event (at least grade 3) as defined by the Common Terminology criteria for adverse event 5.0. (35) The clinical and microbiological success (resolution or improvement of signs and symptoms compared to baseline, eradication of all baseline pathogens respectively) were determined at the time of cure (TOC) as defined by investigators. A subgroup analysis was performed to account for effect size, therapeutic indication, therapeutic dose monitoring (TDM) vs no TDM, and study quality using the ROB2 tool (low risk of bias vs others).

Data synthesis

We used R 4.1.0 (meta-package) for data analysis, data synthesis, and creating forest plots. Dichotomous outcomes were reported as risk ratios (RR) with a 95% confidence interval (CI) using inverse variance weighting with a fixed-effect model in case of acceptable heterogeneity. Continuous outcomes are presented as the standardized mean difference (SMD) with 95% CI. Heterogeneity was assessed using the I^2 statistic (the heterogeneity was considered significant if $I^2 > 50\%$) and confirmed with tau and H-statistic. In the case of substantial heterogeneity, a random-effects model was used. A meta-analysis was performed if two or more studies had the same intervention and assessed the same outcome. Sensitivity analysis was performed with a leave-one-out method. Publication bias was assessed by visual inspection of the funnel plot. A p-value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Identified studies.

A total of 187 publications were identified, of which 46 duplicates were removed. Fourteen studies were included for the final full-text read, based on titles and abstracts review. Based on the exclusion

criteria, 6 studies were excluded from the final analysis as patients treated with vancomycin or teicoplanin could not be identified from the patients treated with another drug used as a comparator. (30,36–40) The flowchart is available in **Fig. 1**. Overall, 8 studies were included in the meta-analysis. (24,41–47) Six studies (75%) were conducted in patients treated for cSSSI, 1 in patients with OAIs, and 1 in patients with bloodstream infection. The risk of bias was low in 5 studies, (41,43–45,47), and moderate in the 3 others, (24,42,46) as shown in **Fig. S1**. Six studies only used vancomycin, whereas 2 studies used both vancomycin and teicoplanin as a comparator arm. (24,42)

Overall, 1095 patients were randomized to receive daptomycin or comparator drug (vancomycin or teicoplanin), 570 received at least 1 dose of daptomycin, and 525 were treated with glycopeptide. Regarding the control arm, 478 (91%) received vancomycin and 47 (9%) teicoplanin. The daily dose of daptomycin varied across studies, ranging from 4 to 8 mg/kg. Study characteristics are shown in **Table 1**.

Overall, microbiological isolates were available for 675 patients in 6 studies. Of those 655 patients, 191 (29.1%) had negative cultures at baseline. Of those with baseline isolate, *S. aureus* was the most prevalent pathogen and represented 239 (51%) of isolates.

All-cause mortality

Regarding the primary outcome, all-cause mortality was not significantly different across groups RR = 0.28 [95% CI, 0.08 – 1.01; P = 0.052; I² = 0%].

Safety

Regarding safety, a meta-analysis was performed on 5 studies representing a total of 588 patients (3 studies lacking data for SAE analysis). Overall, 29 (8.5%) patients treated with daptomycin experienced at least one SAE vs 32 (13%) in patients treated with glycopeptides, as shown in **Fig 2**. The risk of SAE was 43% lower in patients treated with daptomycin (RR = 0.57 [95% CI, 0.36 – 0.90; P = 0.016; I² = 0%]). There was no heterogeneity among the studies.

Clinical cure

The result of a meta-analysis of 7 studies (24,41,42,44–47) totalizing 919 patients showed a higher clinical cure (RR 1.09 [95% CI, 1.02 – 1.18; P = 0.009, I² = 0%]) in favor of daptomycin as displayed in **Fig 3**. However, subgroup analysis suggested there was no difference in outcome when looking at studies with low-risk bias RR 1.06 [95% CI, 0.97 – 1.16] and that this difference was attributed to

studies with moderate risk of bias RR 1.19 [95%CI, 1.02 – 1.37] as shown in (**Fig 4**). Furthermore, while clinical success remained significant for studies that did not use glycopeptide Therapeutic Drug Monitoring (TDM), there was no difference in outcomes for those with TDM RR 1.16 [95% CI, 0.89 – 1.51] as shown in **Fig 5**.

Microbiological cure

Information about microbiological success was reported in 4 studies. (42,43,46,47) Studies outcomes are summarized in **Table 2**. Four trials reported microbiological cure rates.(42,43,46,47) In the daptomycin group, 137 (93.1%) patients had reached microbiological cure, versus 71 (73.2%) in the glycopeptide group. The microbiological cure rate was 28% greater in patients treated with daptomycin (RR = 1.28 [95% CI, 1.04 – 1.58]) as shown in **Fig 3**. However, as heterogeneity was moderate ($I^2 = 56\%$) a sensitivity analysis was performed (**Fig S4**) which showed that Quist's and Aikawa's studies had a significant impact on the meta-analysis result. Subgroup analysis suggested that the difference in outcome may be attributed to studies with moderate risks of bias (RR 1.59 [95% CI, 1.22 – 2.10]).

Heterogeneity and publication bias

To investigate the heterogeneity of results, subgroup analyses were performed. Six of the eight studies were conducted in cSSSI; therefore, daptomycin dosing was similar across studies. Of note, only one study investigated higher dosing. (48) Moreover, sex was only available as an aggregated covariate. Due to these reasons and to avoid ecological bias, subgroup analysis was not conducted in those populations. All other subgroup analyses are displayed in **Table 3**. The number of studies was sufficient to assess publication bias. The funnel plot did suggest any bias, as shown in **Fig 8**.

DISCUSSION

Our systematic review and meta-analysis showed that daptomycin may be associated with better microbiological outcomes compared with glycopeptides in patients treated for complicated skin and soft structure infection, osteoarticular infection, and bloodstream infection. In addition, the probability of serious adverse events was lower in the daptomycin arm. To the best of our knowledge, this is the first systematic review and meta-analysis of RCTs evaluating the efficacy and safety of daptomycin compared with glycopeptides only.

Despite better microbiological outcomes, no difference in all-cause mortality was identified. This is likely due to the small effect size and the low probability of death in complicated skin infections, which was the main indication in RCTs.(49) However, a recent meta-analysis that compared daptomycin

versus vancomycin for the treatment of MRSA BSI and endocarditis reported a lower but non-significant mortality under daptomycin therapy (OR 0.73 95% CI 0.40-1.33). (50)

In this same study, the authors showed a significant risk reduction of clinical failure with daptomycin compared to vancomycin (OR 0.58, 95% CI 0.38-0.89). However, this meta-analysis included mostly observational retrospective studies with a high risk of bias. Some case-controlled studies comparing daptomycin to vancomycin in osteoarticular infection reported a non-significant 10% increased clinical cure for daptomycin, which is similar to our findings. (51) While clinical cures were significantly higher in the daptomycin arm, the definition of clinical cure was non-homogeneous across the studies included in this meta-analysis, often encompassing a composite outcome including different types of events. The greater clinical success reported with daptomycin may be explained in part by the greater microbiological cure when treated by daptomycin which has a stronger and faster bactericidal effect than vancomycin, especially for deep-seated infections. (52,53) Furthermore, while this study effect remained significant in favor of daptomycin, it is important to acknowledge that the confidence interval was very close to 1, therefore it is possible that the true effect of daptomycin may not be different from vancomycin as reported in a multicenter matched cohort. (54) This is supported by the result of the subgroup analysis showcasing effect that was not different in studies with a low risk of bias.

A recent systematic review also reported a higher cure rate with daptomycin when compared to glycopeptides in OAI. The authors highlighted that results may vary according to the type of PJI and the procedure. (55) This corresponds to the results observed in the only study on OAIs that had higher success. Of note, the sensitivity analysis did not reveal any change in outcomes while excluding the study made by Byren et al. from our meta-analysis.

While higher daptomycin dosing (>6mg/kg) is recommended by the IDSA and supported by many pharmacokinetics studies, there is very little compelling clinical evidence of a higher efficacy, or better safety when comparing high-dose to glycopeptides. (23) As only one RCT evaluated the impact of higher dosing of daptomycin, the meta-analysis by dosing regimen was not performed. However, the author of this study did not report a difference in treatment discontinuation, or clinical success rate. (48) Further research is necessary to assess the clinical effect of high-dose daptomycin.

While all-cause mortality and clinical cure were not different in this meta-analysis, patients treated with daptomycin experienced less serious adverse events. We found a 43% reduction in serious adverse events rate in patients treated with daptomycin arm. This is in line with literature where daptomycin is known to cause fewer adverse events than vancomycin.(50) One study reported a 72% lower risk of developing an adverse event when treated with daptomycin compared to

vancomycin[61]. This was confirmed in a meta-analysis comparing the use of daptomycin vs vancomycin, which reported an 85% reduction of SAEs related to daptomycin use.(50) Some studies reported a similar trend in SAEs when using a higher dose than recommended (>6mg/kg). In a case-controlled study by Joseph et al., there were no SAEs with daptomycin, while 5 (25%) patients experienced SAEs leading to treatment discontinuation in the vancomycin arm, due to acute renal failure and thrombophlebitis. (56)

The narrow therapeutic margin of vancomycin is well known and is a justification for performing therapeutic drug monitoring.(57) In the studies reviewed, when vancomycin TDM was performed. It was in accordance with the 2009 guideline targeting a trough concentration of 15 – 20 mg/L. According to recent therapeutic guidelines vancomycin should be monitored based on the area under the concentration-time curve (AUC) and targeting a daily AUC/MIC ratio of > 400 to maximize efficacy. In addition, the AUC should be < 600mg.h/L to optimize safety.(3) When adequately performed, TDM and dose adjustment of vancomycin are expected to optimize vancomycin efficacy and safety. So, the clinical benefits of daptomycin might be lower in this context. Further research is necessary to clarify this point.

The strength of our study includes protocol preregistration, a strict inclusion method, a thorough literature search, and subgroup analysis. Nonetheless, this work has several limitations. First, while this meta-analysis was only performed on RCTs, due to the nature of the included studies, participant and personnel blinding was not performed, which may have resulted in performance and detection biases. Secondly, in the trial reported in this meta-analysis, all but one used daptomycin dosing ranging from 4 to 6mg/kg/24h. While there is some evidence that a higher dose of daptomycin may be more efficient in case of complicated infection such as *S. aureus* bacteriemia or osteoarticular infection with biofilm-producing bacteria,(58,59) no RCTs are comparing regular versus high-dose of daptomycin. Prolonged daptomycin treatment may lead to rare but potentially serious adverse events such as daptomycin-induced eosinophilic pneumopathy (DIEP).(60–62) Therefore, the safety and efficacy of a higher daptomycin dosing regimen may not be inferred from the result of this meta-analysis.

Third, since very few studies used both vancomycin and teicoplanin, no conclusion can be drawn for teicoplanin as a few patients were treated with it, and their outcomes were not discernable from vancomycin. Although it was initially planned, we could not perform subgroup analysis by sex due to potential ecological bias due to the nature of the data. In the end, the result of this study seems to point to daptomycin use over vancomycin in complicated infections which is supported by some clinical evidence.(63,64)

To conclude, the results of this meta-analysis highlighted that daptomycin may be a desirable

alternative to vancomycin. While daptomycin may be more expensive to use, some studies suggest that costs may be similar once every variable is accounted for. (32) Finally, this analysis shows that daptomycin should be used in a difficult situation, especially when TDM is not available. However, this meta-analysis considers dosages of 4-6mg/kg, The efficacy, and safety of higher dosages have not been thoroughly investigated. Further randomized controlled clinical trials should be performed to inform the use of high daptomycin doses compared to glycopeptides.

CONCLUSION

This meta-analysis did not find any mortality rate differences between the two arms. This meta-analysis comparing daptomycin and glycopeptides for the treatment of gram-positive infections shows similar rates of all-cause mortality and clinical success, but a higher rate of microbiological success in patients who received daptomycin. Those also exhibited a lower incidence of severe adverse events. However, RCTs comparing daptomycin and vancomycin were only performed with low daptomycin doses which raise some concern on generalizability to higher dosage especially used in osteoarticular infections. In this regard, further studies assessing the efficacy and security of high doses and long-term daptomycin regimens should be performed. The influence of vancomycin TDM on comparative efficacy and safety also needs more investigation.

Funding

No funding was provided for this study.

Transparency declaration

The authors declare having no conflict of interest relevant to this work.

Data availability

R code and data are available on simple request to the author

References:

1. Davis JS. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. Intern Med. 2005;35(Suppl 2):1627-1064.
2. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. Can J Infect Dis Med Microbiol. mars 2008;19(2):173-84.
3. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 19 mai 2020;77(11):835-64.
4. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011;52(3):285-92.
5. Cha R, Brown WJ, Rybak MJ. Bactericidal activities of daptomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. Antimicrob Agents Chemother. déc 2003;47(12):3960-3.
6. Aktaş G, Derbentli S. [In vitro activity of daptomycin against VRE and MRSA strains]. Mikrobiyol Bul. janv 2014;48(1):123-8.
7. Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, Rice LB, Eliopoulos CT, Murray BE, et al. Treatment of experimental endocarditis caused by a beta-lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. Antimicrob Agents Chemother. juill 1989;33(7):1019-22.
8. 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. août 1999;8(8):1223-38.
9. 021572s059lbl.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021572s059lbl.pdf
10. Ye Y, Xia Z, Zhang D, Sheng Z, Zhang P, Zhu H, et al. Multifunctional Pharmaceutical Effects of the Antibiotic Daptomycin. Biomed Res Int. 2019;2019:8609218.
11. 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. Med Mal Infect. janv 2014;44(1):25-31.
12. Kaya S, Yilmaz G, Kalkan A, Ertunç B, Köksal I. Treatment of Gram-positive left-sided infective endocarditis with daptomycin. J Infect Chemother. août 2013;19(4):698-702.

13. Sipahi OR, Erdem HA, Kahraman H, Kurşun E, Suntur BM, Demirdal T, et al. Daptomycin versus teicoplanin in the treatment of osteomyelitis: Results of the Göztepe retrospective cohort study. *Infect Dis Now*. juin 2021;51(4):362-7.
14. Enoch DA, Bygott JM, Daly ML, Karas JA. Daptomycin. *J Infect*. sept 2007;55(3):205-13.
15. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive Summary: Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2013;56(1):1-10.
16. 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: executive summary. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2011;52(3):285-92.
17. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. [Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Rev Esp Quimioter*. déc 2008;21(4):234-58.
18. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. [Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. févr 2009;27(2):105-15.
19. Wu G, Abraham T, Rapp J, Vastey F, Saad N, Balmir E. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2011;38(3):192-6.
20. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2009;49(2):177-80.
21. Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, Ansaldi F, de Florentiis D, Viscoli C. High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. nov 2010;36(5):459-61.
22. Schutt AC, Bohm NM. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis treated with combination tigecycline and high-dose daptomycin. *Ann Pharmacother*. déc 2009;43(12):2108-12.
23. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2017;64(5):605-13.
24. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankeliev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for

- management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5626-32.
25. Huang Y, Lv G, Hu L, Wu Y, Guo N, Zhu Y, et al. Efficacy and Safety of High Vs Standard Daptomycin Doses Examined in Chinese Patients With Severe Burn Injuries by Pharmacokinetic Evaluation. *J Burn Care Res.* 2 mai 2020;41(3):705-13.
26. Garreau R, Bricca R, Gagnieu MC, Roux S, Conrad A, Bourguignon L, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection: minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference. *J Antimicrob Chemother.* 13 avr 2021;76(5):1250-7.
27. Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3148-51.
28. Grégoire N, Marchand S, Ferrandière M, Lasocki S, Seguin P, Vourc'h M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother.* 01 2019;74(1):117-25.
29. Garreau R, Montange D, Grillon A, Jehl F, Ferry T, Bourguignon L, et al. Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues. *Clin Pharmacokinet.* oct 2022;61(10):1443-56.
30. 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. *Int J Clin Pract.* sept 2008;62(9):1455-64.
31. Jugun K, Vaudaux P, Garbino J, Pagani L, Hoffmeyer P, Lew D, et al. The safety and efficacy of high-dose daptomycin combined with rifampicin for the treatment of Gram-positive osteoarticular infections. *Int Orthop.* juill 2013;37(7):1375-80.
32. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-Effectiveness of daptomycin versus vancomycin and gentamicin for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and/or endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2009;49(5):691-8.
33. Stephens JM, Gao X, Patel DA, Verheggen BG, Shelbaya A, Haider S. Economic burden of inpatient and outpatient antibiotic treatment for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and soft-tissue infections: a comparison of linezolid, vancomycin, and daptomycin. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:447-57.
34. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 août 2019;366:l4898.

35. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
36. Fowler 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*. 17 août 2006;355(7):653-65.
37. Kanafani Z, Boucher H, Fowler V, Cabell C, Hoen B, Miró JM, et al. Daptomycin compared to standard therapy for the treatment of native valve endocarditis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. oct 2010;28(8):498-503.
38. Kanafani ZA, Kourany WM, Fowler VG, Levine DP, Vigliani GA, Campion M, et al. Clinical characteristics and outcomes of diabetic patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2009;28(12):1477-82.
39. Lipsky BA, Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother*. févr 2005;55(2):240-5.
40. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigliani GA, et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2008;61(1):177-82.
41. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 15 juin 2004;38(12):1673-81.
42. Quist SR, Fierlbeck G, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2012;39(1):90-1.
43. Kalimuddin S, Chan YFZ, Phillips R, Ong SP, Archuleta S, Lye DC, et al. A randomized phase 2B trial of vancomycin versus daptomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia due to isolates with high vancomycin minimum inhibitory concentrations – results of a prematurely terminated study. *Trials*. 1 juin 2018;19:305.
44. Shaw GJ, Meunier JM, Korfhagen J, Wayne B, Hart K, Lindsell CJ, et al. Randomized Controlled Noninferiority Trial Comparing Daptomycin to Vancomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections in an Observation Unit. *J Emerg Med*. déc 2015;49(6):928-36.
45. Kauf TL, McKinnon P, Corey GR, Bedolla J, Riska PF, Sims M, et al. An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin

- versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *BMC Infect Dis.* 7 nov 2015;15:503.
46. Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, Donfrid B, Biermann EJA, Bernardo P, et al. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. *Int J Clin Pract.* mars 2009;63(3):368-75.
47. Aikawa N, Kusachi S, Mikamo H, Takesue Y, Watanabe S, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections. *J Infect Chemother.* juin 2013;19(3):447-55.
48. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5626-32.
49. Jääskeläinen IH, Hagberg L, From J, Schyman T, Lehtola L, Järvinen A. Treatment of complicated skin and skin structure infections in areas with low incidence of antibiotic resistance—a retrospective population based study from Finland and Sweden. *Clinical Microbiology and Infection.* avr 2016;22(4):383.e1-383.e10.
50. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection with or without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 21 août 2021;10(8):1014.
51. Liang SY, Khair HN, McDonald JR, Babcock HM, Marschall J. Daptomycin versus vancomycin for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): a nested case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2014;33(4):659-64.
52. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Linezolid, and Quinupristin-Dalfopristin against *Staphylococci* and *Enterococci*, Including Vancomycin- Intermediate and -Resistant Strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* avr 2000;44(4):1062-6.
53. Domínguez-Herrera J, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Pichardo C, Ruiz-Valderas R, Lepe JA, et al. Efficacy of Daptomycin versus Vancomycin in an Experimental Model of Foreign-Body and Systemic Infection Caused by Biofilm Producers and Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* févr 2012;56(2):613-7.
54. 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 >1 mg/L: A Multicenter Evaluation. *Clinical Therapeutics.* 1 janv 2016;38(1):16-30.

55. Telles JP, Cieslinski J, Tuon FF. Daptomycin to bone and joint infections and prosthesis joint infections: a systematic review. *Braz J Infect Dis.* juin 2019;23(3):191-6.
56. Joseph C, Robineau O, Titecat M, Putman S, Blondiaux N, Loiez C, et al. Daptomycin versus Vancomycin as Post-Operative Empirical Antibiotic Treatment for Prosthetic Joint Infections: A Case-Control Study. *J Bone Jt Infect.* 2 mars 2019;4(2):72-5.
57. Ye ZK, Li C, Zhai SD. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLOS ONE.* 16 juin 2014;9(6):e99044.
58. Garrigós C, Murillo O, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Efficacy of Usual and High Doses of Daptomycin in Combination with Rifampin versus Alternative Therapies in Experimental Foreign-Body Infection by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2010;54(12):5251-6.
59. Britt NS, Potter EM, Patel N, Steed ME. Comparative Effectiveness and Safety of Standard-, Medium-, and High-Dose Daptomycin Strategies for the Treatment of Vancomycin-Resistant Enterococcal Bacteremia Among Veterans Affairs Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;64(5):605-13.
60. Pham TT, Garreau R, Craighero F, Cottin V, Said BB, Goutelle S, et al. Seventeen Cases of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia in a Cohort of Patients Treated for Bone and Joint Infections: Proposal for a New Algorithm. *Open Forum Infect Dis.* nov 2022;9(11):ofac577.
61. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:55.
62. Soldevila-Boixader L, Villanueva B, Ulldemolins M, Benavent E, Padulles A, Ribera A, et al. Risk Factors of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia in a Population with Osteoarticular Infection. *Antibiotics (Basel).* 16 avr 2021;10(4):446.
63. Schweizer ML, Richardson K, Vaughan Sarrazin MS, Goto M, Livorsi DJ, Nair R, et al. Comparative Effectiveness of Switching to Daptomycin Versus Remaining on Vancomycin Among Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis.* 29 janv 2021;72(Suppl 1):S68-73.
64. Samura M, Kitahiro Y, Tashiro S, Moriyama H, Hamamura Y, Takahata I, et al. Efficacy and Safety of Daptomycin versus Vancomycin for Bacteremia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration > 1 µg/mL: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceutics.* 27 mars 2022;14(4):714.

Chapitre 4. Place de la daptomycine dans les infections à Gram +

Table:

Table1. Description of the included studies

Study	Design	Risk of Bias	Indication	N	Population characteristics		Treatment	
					Age*	Female ratio	Daptomycin ^a	Glycopeptides ^b
Byren et al. 2012(87)	Multicenter open-label RCT	Some concerns	Prosthetic joint infection	DAP6 : 25 DAP8: 24 GLY:25	DAP6 63.5 ± 13.3 DAP8 : 60.4 ± 13.2 GLY: 61.2 ± 12.7	DAP6 : 0.56 DAP8: 0.42 GLY: 0.44	6 or 8 mg/kg	VAN 1g , or TEI 6mg/kg
Arbeit et al. 2004(88)	Multicenter blinded RCT	Low	cSSSI	DAP : 111 GLY : 172	#DAP : 51.5 ± NA	#DAP : 0.45	4 mg/kg	VAN 1g
Quist et al. 2012(89)	Multicenter blinded RCT	Some concerns	cSSSI	DAP = 97 VAN = 46 TEI = 46	NA	NA	4 mg/kg	VAN 1g, or TEI: Loading dose of 400 mg bid on day 1, followed by 400 mg o.d
Kalimuddin et al. 2018(90)	Multicenter open-label RCT phase 2B	Low	BSI	DAP : 7 GLY = 7	DAP: 65 [50-71] VAN: 70 [64, 71]	DAP: 0.285 VAN: 0.285	6 or 8 mg/kg	VAN 15 mg/kg
Shaw et al. 2015(91)	Monocenter open label RCT	Low	cSSSI	DAP: 50 VAN : 50	DAP: 42 ± 12 VAN : 38 ± 13	DAP : 0.42 VAN: 0.3	4 mg/kg	VAN 15 mg/kg
Kauf et al. 2015(92)	Multicenter open-label RCT	Low	cSSSI	DAP: 118 VAN: 106	DAP: 47.2 ± 15.2 VAN: 50 ± 13.5	DAP: 0.458 VAN: 0.462	4 mg/kg	Dosed at the investigator's discretion
Pertel et al. 2009(93)	Multicenter blinded RCT	Some concerns	cSSSI	DAP: 50 VAN: 51	DAP: 57 [22-79] VAN: 55 [21-86]	DAP: 0.66 VAN: 0.51	4 mg/kg	Not specified
Aikawa et al. 2013(94)	Multicenter open label RCT	Low	cSSSI	DAP : 88 VAN: 22	DAP: 69 [22-92] VAN: 70 [29-82]	DAP: 0.466 VAN: 0.318	4 mg/kg	VAN 1g

DAP, Daptomycin; VAN, Vancomycin; TEI, Teicoplanin; GLY, Glycopeptides; ITT, intent to treat ; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus* ; cSSSI, complicated Skin and Soft Structure Infections

Study	Clinical Success for (ITT)		Clinical success (CE)		Microbiologic Success		Patients With Serious Drug-related Adverse Events		Adverse events leading to treatment Discontinuation		All-Cause of Mortality	
	DAP	GLY	DAP	GLY	DAP	GLY	DAP	GLY	DAP	GLY	DAP	GLY
Byren et al. 2012(87)	NR	NR	28/47 a (60%)	8/21 a (38%)	24/47 (51%)	8/21 (38%)	1/49 (25%)	8/25 (32%)	5/49 (10%)	2/25 (8%)	0/47	0/21
Arbeit et al. 2004(88)	382/534 (71.5%)	NR	90/111 (81%)	127/172 (74%)	NR	NR	94/534 (18%)	NR	7/534 (1%)	NR	8/534	NR
Quist et al. 2012(89)	NR	NR	53/58 (91%)	41/47 (87%)	(98,2%)	(90,7%)	7/97 (7.2%)	15/92 (16%)	3/97 (3.1%)	9/92 (10%)	NR	NR
Kalimuddin et al. 2018(90)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3/7 (42.8%)	4/7 (57%)	1/7 (14%)	1/7 (14%)	0/7	1/7
Shaw et al. 2015(91)	15/50 (30%)	14/50 (28%)	15/39 (3%)	14/39 (36%)	NR	NR	0/50 (0%)	0/50 (0%)	NR	NR	0/50	0/50
Kauf et al. 2015(92)	118/118 (100%)	106/106 (100%)	87/101 (86%)	79/95 (83%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0/118	0/118
Pertel et al. 2009(93)	47/50 (94.0%)	46/51 (90.2%)	36/47 (77%)	28/46 (61%)	16/22 (72.7%)	7/14 (50%)	3/50 (6%)	1/51 (2%)	0/50	1/51 (2%)	0/50	0/51
Aikawa et al. 2013(94)	NR	NR	45/55 (82%)	16/19 (84%)	31/55 (56.4%)	9/19 (47%)	6/88 (7%)	4/22 (18%)	NR	NR	1/88 (1%)	2/22 (9%)

ITT, Intention-to-treat; CE, Clinically Evaluable; DAP, Daptomycine, GLY, Glycopeptides; NR, Not retrieved

; BSI, Bloodstream Infection ; MRSA, Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* ; MIC, Minimal Inhibitory Concentration ; NR, not retrieved

*Data are given as Mean ± SD or Median (IQR) as originally reported

#Data for patients treated with vancomycin were not reported

^a Daptomycin was given as a single intravenous infusion once a day.

^b Teicoplanin or vancomycin were given twice a day unless otherwise stated

Table 3. Subgroup analysis of different outcome indicators

Outcomes	Subgroup ^a	N° of studies	RR ^b (95%CI)	P value	I ² (%)	P-interaction
All-cause mortality	All studies	2	0.28 [0.08 – 1.01]	0.052	0	
SAE^c						
	All studies	5	0.57 [0.36 – 0.9]	0.016	0	
	Risk of bias					0.79
	Low	2	0.52 [0.24 – 1.14]	0.1	0	
	Some concern	3	0.59 [0.23 – 1.14]	0.063	0	
	Study size					0.25
	Small	2	0.76 [0.41 – 1.42]	0.39	0	
	Medium	3	0.45 [0.23 – 0.88]	0.02	0	
	TDM					0.74
	Yes	2	0.62 [0.33 – 1.15]	0.13	0	
	No	3	0.53 [0.27 - 1.03]	0.06	0	
Clinical success						
	All studies	7	1.09 [1.02 – 1.18]	0.01	37.2	
	Risk of bias					0.03
	Low	4	1.04 [0.97 – 1.1]	0.24	0	
	Some concern	3	1.32 [1.07 – 1.62]	0.009	0	
	Study size					0.25
	Small	1	1.56 [0.86 – 2.83]	0.14	NA	
	Medium	4	1.15 [0.97 – 1.36]	0.1	0	
	High	2	1.04 [0.98 – 1.11]	0.15	51.6	
	TDM					0.63
	Yes	2	1.16 [0.89 – 1.50]	0.27	53.3	
	No	5	1.08 [1.01 – 1.16]	0.02	40.2	
Microbiological						

cure					
All studies	4	1.28 [1.04 – 1.57]	0.02	56	
Risk of bias					0.02
Low	2	1.10 [1 – 1.22]	0.001	0	
Some Concern	2	1.59 [1.20 – 2.1]	0.047		
Study Size					0.88
Small	1	1.36 [0.76 – 2.43]	0.29	0	
Medium	3	1.3 [0.98 – 1.72]	0.06	67.8	
TDM					0.02
Yes	1	1.78 [1.22 – 2.58]	0.002	NA	
No	3	1.12 [1.01 – 1.23]	0.024	0	

^aROB2, Risk of Bias 2 by Cochrane; SS, Sample Size; TDM, Therapeutic Drug Monitoring

^bRR, risk ratio.

^cSAE, Serious adverse events

Figure 1: PRISMA Flowchart of included studies

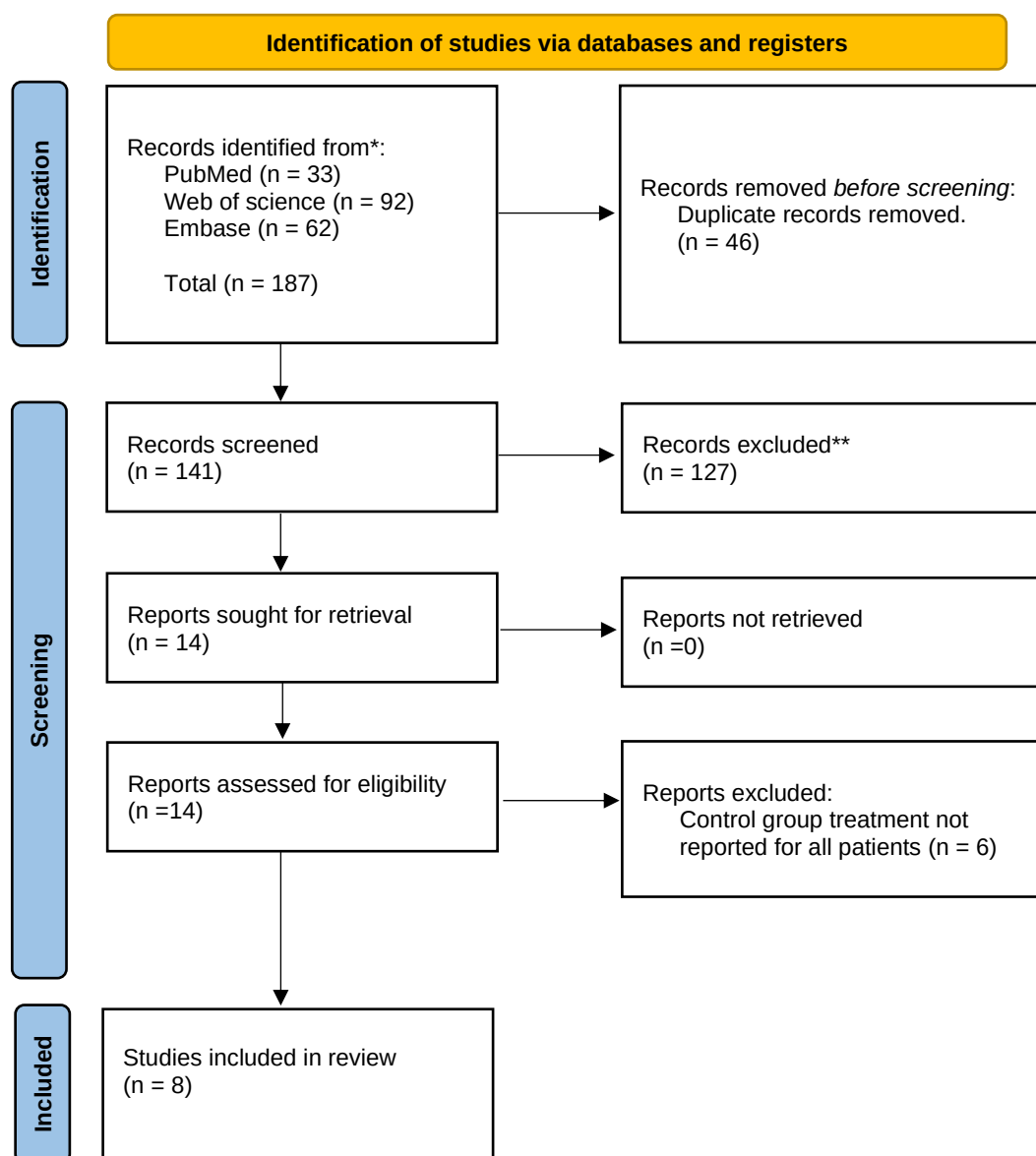


Figure 1. Flow diagram of the selection process of included studies.

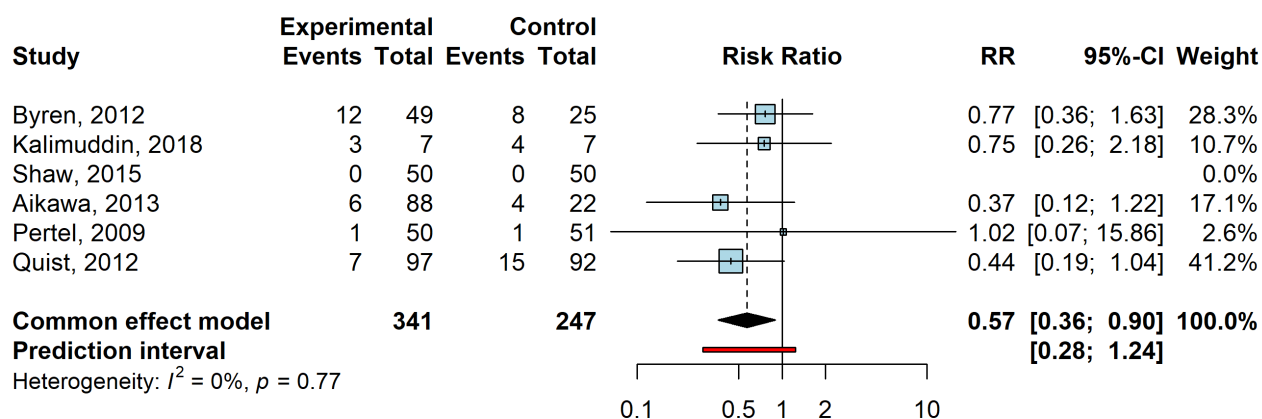


Figure 2. Risk of serious adverse events.

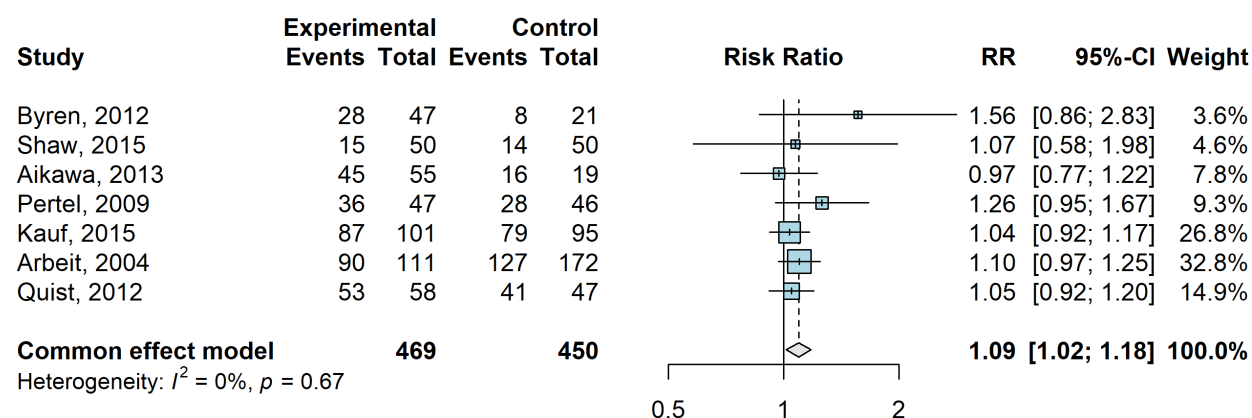


Figure 3. Clinical success rate in the clinically evaluable population

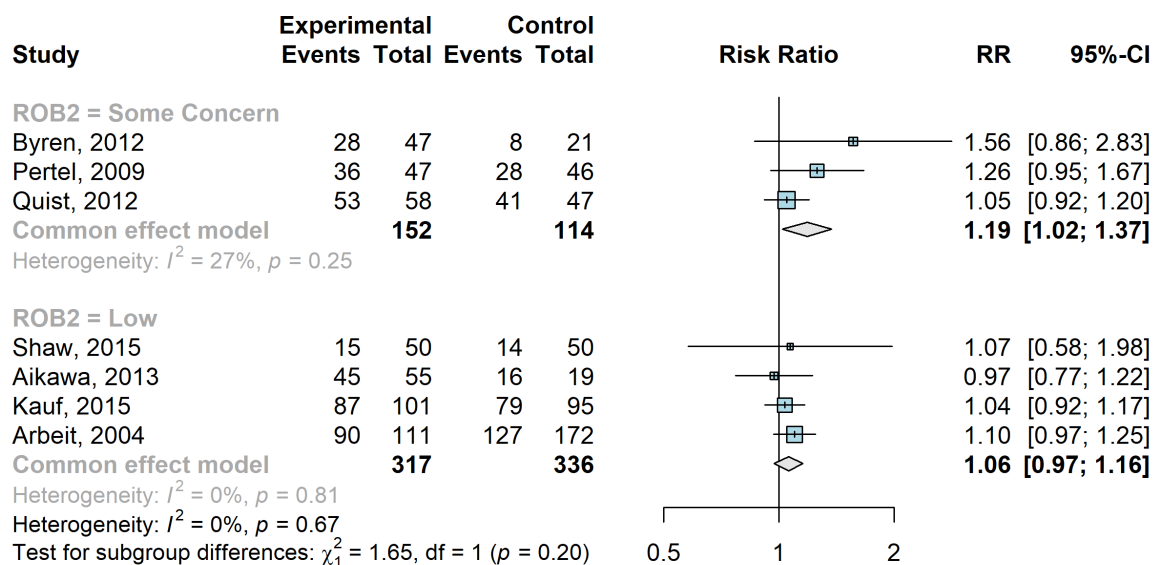


Figure 4. Subgroup analysis of clinical success rate by risk of bias.

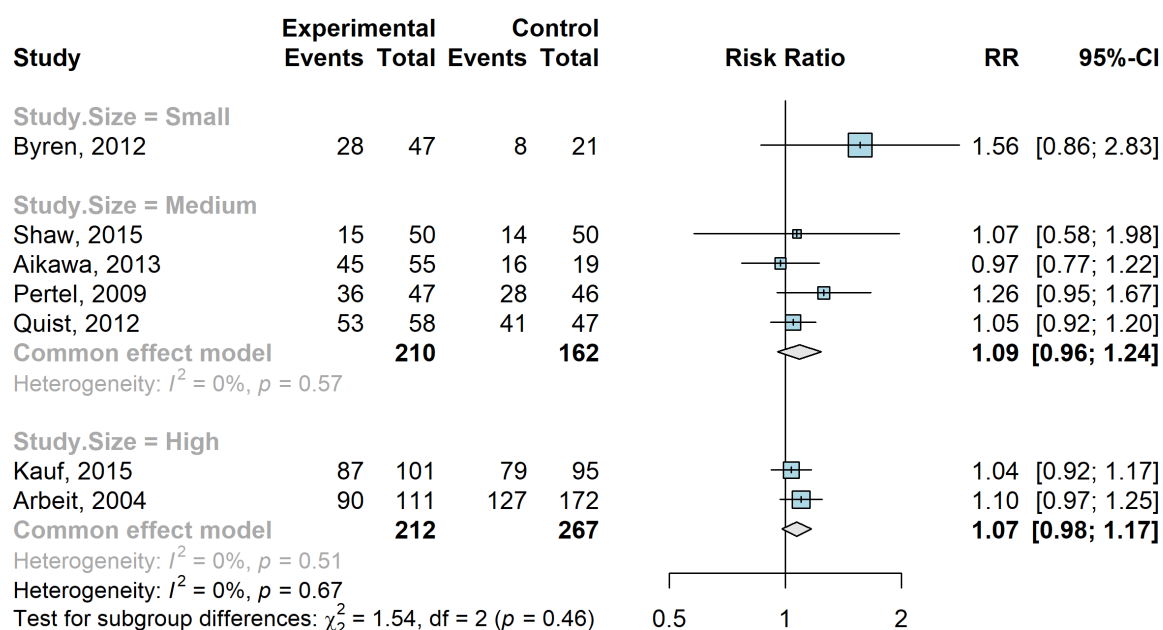


Figure 5. Subgroup analysis of clinical success rate according to effect size.

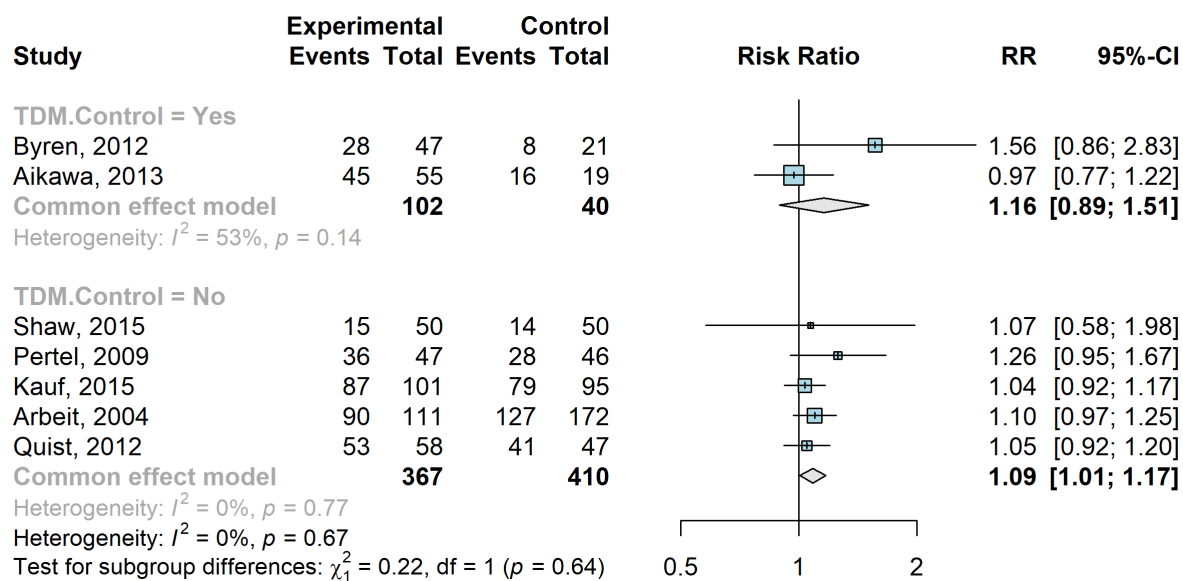


Figure 6. Subgroup analysis of clinical success according to TDM in the control arm.

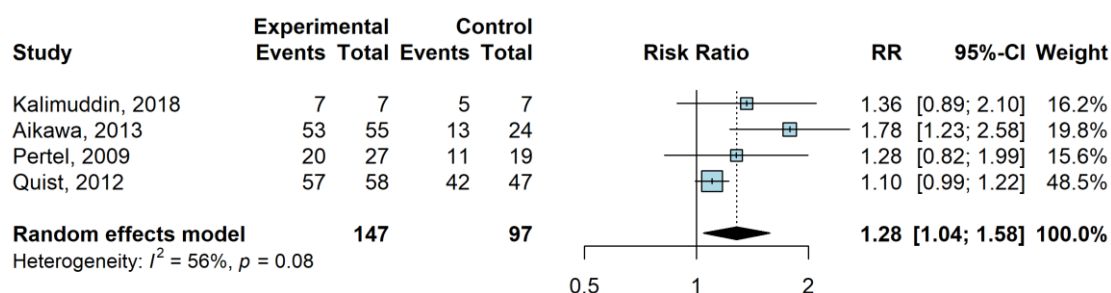


Figure 7. Microbiological success rate

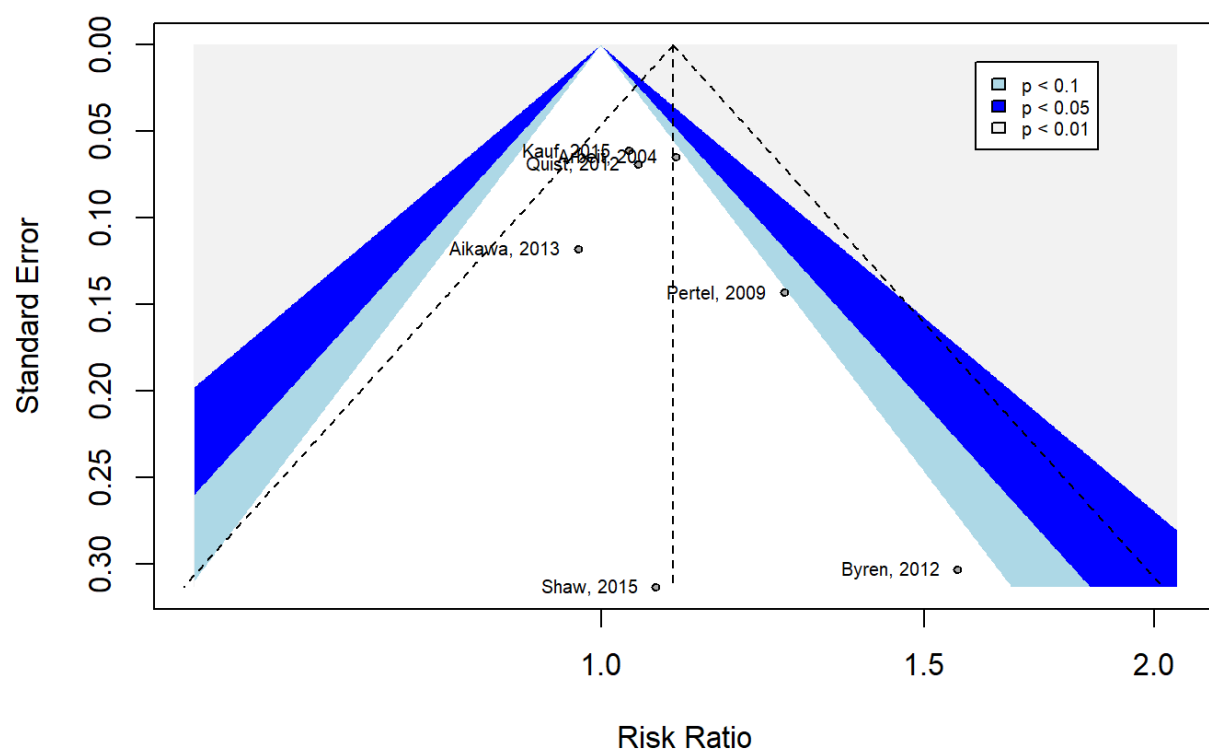


Figure 8. Funnel plot.

4.4 Conclusion

Les résultats de cette méta-analyse montrent que l'utilisation de la daptomycine pourrait être associée à une plus grande probabilité de guérison microbiologique par rapport aux glycopeptides (principalement vancomycine dans les études incluses). De plus les patients traités par daptomycine présentent moins d'effets indésirables. Cependant, bien que la daptomycine semble plus efficace et provoque moins d'effets indésirables en comparaison aux glycopeptides, cette méta-analyse ne retrouve pas de différence de guérison clinique, ni de mortalité totale. Ces résultats semblent cohérents avec la littérature comme rapporté dans la méta-analyse menée par *Maraolo et al.* qui retrouve une réduction non significative de la mortalité en faveur de la daptomycine chez des patients traités pour des bactériémies à SARM (95). Les auteurs de cette méta-analyse rapportent aussi une réduction d'échecs thérapeutiques chez les patients traités par daptomycine par rapport à ceux sous vancomycine (OR 0.58, 95% CI 0.38-0.89). Cependant cette méta-analyse n'incluait principalement que des études observationnelles. De plus les définitions de guérisons cliniques et échecs thérapeutiques, très hétérogènes entre études, rendent la généralisation des résultats compliquée.

La réduction du risque d'effets indésirables chez les patients traités par daptomycine retrouvée dans notre méta-analyse est cohérente avec la littérature. En effet, une méta-analyse d'études observationnelles a montré une réduction du risque d'effets indésirables de 85% chez les patients traités par daptomycine par rapport au groupe traité par vancomycine (95). Une étude cas-témoin a rapporté aussi une plus faible proportion d'effets indésirables sévères sous daptomycine à des doses > 6 mg/kg, par rapport à la vancomycine (96).

La marge thérapeutique étroite de la vancomycine est connue et l'utilisation du suivi thérapeutique pharmacologie (STP) est recommandé, notamment dans le but de réduire la néphrotoxicité (42,97). Toutes les études utilisant le STP de la vancomycine dans cette méta-analyse suivaient les recommandations de 2009 dont l'objectif thérapeutiques était d'obtenir des concentrations résiduelles de 15 à 20 mg/L (98). Selon les nouvelles recommandations, l'AUC de la vancomycine devrait être comprise entre 400 mg.h/L et 600mg.h/L pour maximiser l'efficacité et limiter la toxicité rénale de la vancomycine dans les infections à *S. aureus* (42). De ce fait, le bénéfice en terme de réduction des effets indésirables avec la daptomycine pourrait être plus faible dans le cas où le STP de la vancomycine est bien conduit.

D'autres études sont nécessaires pour clarifier cette question.

La généralisation des résultats de cette étude est limitée par plusieurs facteurs : (i) Les doses utilisées correspondent aux doses recommandées dans l'AMM de la daptomycine, or comme vu dans le chapitre 3, l'utilisation de dose supérieure à 6 mg/kg/jour est devenue courante et est supportée par des études cliniques et pharmacocinétiques (5,52,83,84). Une seule étude clinique comportant un schéma posologique de daptomycine à haute dose dans les IOA a été retrouvée dans la littérature, dont la puissance n'était pas suffisante (4). (ii) L'utilisation de forte dose de daptomycine en traitement prolongé comme pour les infections ostéoarticulaires pourrait conduire à davantage d'effets indésirables. En effet, *Boixader et al.* ont montré que la survenue de complication rare de daptomycine était plus importante chez les patients sous daptomycine depuis plus de 14 j (99). Ils ont aussi noté que la proportion de patients avec une survenue de DIEP était plus élevée chez les personnes âgées de plus de 70 ans. Ceci laisse penser qu'il existerait une relation entre l'exposition en daptomycine – plus élevée chez cette catégorie de patients, principalement due à une diminution de la clairance – et la survenue de DIEP. Il apparaît donc nécessaire de continuer les recherches afin de caractériser les effets bénéfiques, ainsi que les risques d'effets indésirables pour les patients sous forte dose de daptomycine. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à caractériser les modifications pharmacocinétiques, ainsi que les déterminants des effets indésirables (toxicité musculaire et pulmonaire) chez les patients traités pour des IOA dans la suite de ce travail.

Chapitre 5

Modélisation de la pharmacocinétique de la daptomycine en coadministration avec la rifampicine

5.1 PK individuelle

Comme décrit dans le chapitre 3, les caractéristiques pharmacocinétiques d'un anti-infectieux sont déterminées par l'analyse des variations de concentrations de la molécule et de ses métabolites au cours du temps dans une matrice biologique, typiquement dans le sang. En utilisant ces données, il est possible de déterminer un certain nombre de paramètres PK nécessaires pour décrire les variations de concentrations au cours du temps chez un patient donné. Cependant l'estimation du profil individuel se fait au prix d'un nombre de prélèvements importants pour les patients (prélèvements riches) et ne permet pas d'évaluer la variabilité de réponse à une même dose d'un patient à un autre (variabilité inter-individuel ou IIV), ni l'influence de l'état du patient sur la cinétique du médicament. C'est dans ce contexte que des techniques de modélisation mathématique ont été développées permettant de répondre à ces questions.

5.2 Approche de population

La modélisation pharmacocinétique par approche de population (ou pharmacocinétique de population) permet l'étude de la variabilité inter-individuelle, qui correspond à la variation des paramètres pharmacocinétiques d'un individu et explique la variation des concentrations observées en réponse à une dose d'un même médicament.

Elle permet aussi l'étude de la variabilité intra-individuelle (IOV) qui représente la variation des paramètres pharmacocinétiques chez un même individu au cours du temps, toujours en réponse à une dose du même médicament. Ces méthodes de modélisation font appel à des modèles mathématiques dont le principe est de traduire chaque phénomène en un système d'équations. L'approche la plus courante pour décrire les variabilités de concentrations en réponse à une dose repose sur l'utilisation de modèle dit « compartimentaux ». Le nombre de compartiments de ces modèles peut varier de 1 à plusieurs dizaines de compartiments (voir la section 6.1 sur les modèles physiologiques)

5.2.1 Approche compartimentale

En modélisation pharmacocinétique compartimentale, les modèles les plus usuellement utilisés pour décrire la PK d'un médicament comportent en général 1 à 2 compartiments. La figure 6 (création personnelle) représente un modèle à deux compartiments. Dans ce modèle le médicament est administré directement par voie IV (absence de phase d'absorption la constante d'absorption k_a).

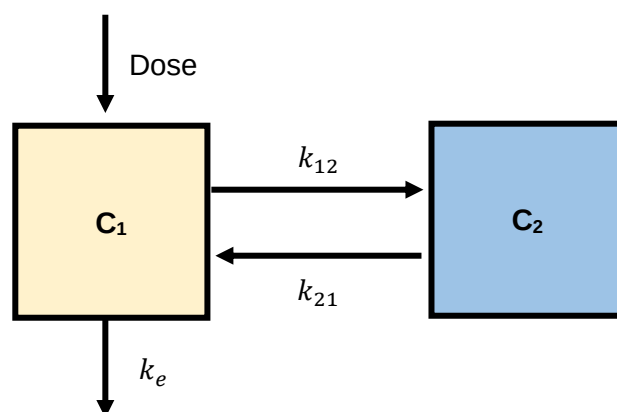


Figure 6. Représentation d'un modèle à 2 compartiments

Les deux compartiments graphiquement représentés (C1 et C2) sont associés à leur volume de distribution (V_1 et V_2) dont l'unité est généralement exprimée en L ou L/kg. La diffusion entre les différents compartiments (phase de distribution) est représentée par des constantes de transferts correspondant à des vitesses d'échange (k_{12} et k_{21} ; exprimées en min^{-1} ou h^{-1}). De la même manière, la phase d'élimination est représentée par la constante d'élimination (k_e). En multipliant ces constantes par le volume de distribution du compartiment on obtient une clairance qui correspond au débit d'élimination de la substance depuis un compartiment donné. Il est ainsi possible de déduire la concentration dans un compartiment en fonction du temps (Eq. 3)

$$C_i(t) = \frac{Dose_i}{V_{1i}} e^{-\frac{CL_i}{V_i} t_i}$$

Equation 3: concentration d'un individu en fonction du temps pour un modèle à 1 compartiment, voie IV (solution algébrique)

Il est donc possible de décrire le comportement d'un médicament suivant un modèle à deux compartiments dont les quantités A_1 et A_2 , évoluent dans le temps : $\frac{dA_1}{dt}$ et $\frac{dA_2}{dt}$ et répondant au système suivant (Eq. 4) :

$$\begin{cases} \frac{dA_1}{dt} = \frac{Dose}{T_{perfusion}} + k_{21}A_2 - (k_e + k_{12})A_1 \\ \frac{dA_2}{dt} = k_{12}A_1 - k_{21}A_2 \end{cases}$$

Equation 4 : système d'équations différentielles pour un modèle IV à deux compartiments

Les paramètres pharmacocinétiques peuvent ensuite être calculés à partir des relations suivantes (Eq.5) :

$$\begin{cases} k_e = \frac{CL}{V_1} \\ k_{12} = \frac{Q}{V_1} \\ k_{21} = \frac{Q}{V_2} \end{cases}$$

Equation 5 : relations entre micro et macro constantes

Où, A_n représente la quantité de médicament dans le compartiment n , $T_{perfusion}$ correspond au temps de perfusion du médicament, k_{12} et k_{21} sont les constantes de transferts du compartiment 1 vers le compartiment 2 (et vice versa) de volume respectif V_1 et V_2 , k_e est la constante d'élimination, CL correspond à la clairance du médicament et Q

correspond à la clairance inter-compartimentale. En analysant de manière simultanée les résultats obtenus chez plusieurs individus, il devient possible d'estimer la variabilité des paramètres pharmacocinétiques dans une population, c'est ce qu'on appelle la pharmacocinétique de population. Cette approche consiste à modéliser la pharmacocinétique chez plusieurs individus pour estimer la valeur de population du paramètre (X_{pop}) ainsi que sa distribution (η). Les paramètres individuels de chaque patient pourront être estimés comme suit (Eq.6 et Eq.7)

$$\begin{cases} \log(CL_i) = \log(CL_{pop}) + \eta_{CL} \text{ avec } \eta_{CL} \sim N(0, \omega_{CL}) \\ \log(V_{1i}) = \log(V_{1pop}) + \eta_{V_1} \text{ avec } \eta_{V_1} \sim N(0, \omega_{V_1}) \\ \log(Q_i) = \log(Q_{pop}) + \eta_Q \text{ avec } \eta_Q \sim N(0, \omega_Q) \\ \log(V_{2i}) = \log(V_{2pop}) + \eta_{V_2} \text{ avec } \eta_{V_2} \sim N(0, \omega_{V_2}) \end{cases}$$

Equation 6 : relation entre paramètres individuels et paramètres de populations

$$C_{obs_{ij}} = C_{pred_{ij}} + \epsilon_{ij} \text{ avec } \epsilon_{ij} \sim N(0, \sigma)$$

Equation 7 : relation entre les concentrations observées et les concentrations prédites par le modèle

Où, X_i est le paramètre du patient i qui suit en général une loi normale ou log-normale, X_{pop} est la valeur de population pharmacocinétique, η_X est la distribution du paramètre PK autour de X_{pop} . η_X suit généralement une loi normale centrée d'écart-type ω_X . L'intérêt de cette méthode en plus de la description de la variabilité inter-individuelle est la possibilité d'entreprendre des simulations de schémas posologiques qui permettront d'effectuer, d'estimer l'atteinte des indices d'efficacités (PK-PD) comme expliqué dans le chapitre 3. Une des limites de cette approche est qu'elle n'a forcément pas de réalité physiologique, les compartiments étant des volumes fictifs mutuellement distincts qui permettent de décrire le comportement du médicament dans l'organisme, sans nécessairement permettre d'évaluer la diffusion d'un médicament dans un compartiment profond tel que le tissu osseux.

5.3 Résumé

La daptomycine est de plus en plus utilisée dans le traitement des infections ostéoarticulaires (IOA), mais sa pharmacocinétique et sa pharmacodynamie n'ont pas été étudiées de manière approfondie dans cette indication. De récentes études montrent que la daptomycine serait un substrat de la P-gp (5–7), et qu'une mutation de la P-gp pourrait influencer la clairance de la daptomycine (7). L'association daptomycine et rifampicine est fréquemment utilisée dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires. Bien que la rifampicine soit un puissant inducteur de la P-gp laissant présager l'existence potentielle d'une interaction médicamenteuse, très peu d'études se sont intéressées à cette interaction. Cette étude vise à investiguer la pharmacocinétique de la daptomycine, ainsi que l'influence de la co-administration de rifampicine chez les patients atteints d'IOA.

Une approche de population a été utilisée pour analyser les données pharmacocinétiques des patients qui ont reçu de la daptomycine dans notre centre régional de référence pour les IOA entre 2012 et 2016. Nous avons examiné l'influence de différents descripteurs clinico-biologiques (covariables), y compris la coadministration de rifampicine, sur la pharmacocinétique de la daptomycine. Les simulations réalisées avec le modèle construit ont permis d'étudier l'influence des doses et des covariables sur les probabilités d'atteindre les cibles d'efficacité et de sécurité.

Un total de 1303 concentrations de daptomycine prélevées chez 183 patients a été analysées. La pharmacocinétique était mieux décrite par modèle à deux compartiments, une forte variabilité inter- et intra-individuelle a été observée. La clairance de la daptomycine était influencée par la fonction rénale et le sexe, les femmes ayant une clairance typique inférieure de 26% à celle des hommes. Le volume central de distribution (V1) était influencé par le poids corporel total, l'âge, le sexe et la coadministration de rifampicine. Le V1 typique était inférieur de 11 % chez les patients qui recevaient une administration concomitante de rifampicine. Dans les simulations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, le sexe a influencé la probabilité d'atteindre les cibles AUC₂₄/CMI, tandis que la rifampicine a eu un effet marginal. Du fait de la différence de clairance en fonction du sexe, une posologie journalière de 8 mg/kg chez les femmes et de 10 mg/kg chez les hommes devrait être utilisée pour optimiser l'efficacité. Cependant, l'augmentation de ces posologies peut conduire à des concentrations

minimales excessives et une augmentation des effets indésirables musculaires chez de nombreux patients, en particulier chez les femmes. L'utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique de la daptomycine semble nécessaire pour définir une posologie optimale au niveau individuel.

5.4 *Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infections: a minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference*

Article publié dans journal of Antimicrobial Chemotherapy (impact factor 2021 : 5.76) sous la référence :

Garreau, R., Bricca, R., Gagnieu, M. C., Roux, S., Conrad, A., Bourguignon, L., Ferry, T., Goutelle, S., & Lyon Bone and Joint Infection Study Group (2021). Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection: minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 76(5), 1250–1257. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab006>

Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection: minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference

Romain Garreau¹, Romain Bricca², Marie-Claude Gagnieu³, Sandrine Roux⁴, Anne Conrad^{4,5,6}, Laurent Bourguignon^{1,5,7}, Tristan Ferry^{4,5,6} and Sylvain Goutelle^{1,5,7*} on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group†

¹Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service de Pharmacie, Lyon, France; ²Hôpital Nord-Ouest, Service de médecine interne et des maladies infectieuses, Villefranche Sur Saône, France; ³Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, UM Pharmacologie-Toxicologie, Lyon, France; ⁴Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital de la Croix-Rousse, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre interrégional de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc Lyon), Lyon, France; ⁵Univ Lyon, Université Lyon 1, ISPB, Facultés de Médecine et de Pharmacie de Lyon, Lyon, France; ⁶CIRI—Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Univ Lyon, F-69007 Lyon, France; ⁷Univ Lyon, Université Lyon 1, UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Villeurbanne, France

*Corresponding author. E-mail: sylvain.goutelle@chu-lyon.fr

†Members are listed in the Acknowledgements section.

Received 29 July 2020; accepted 29 December 2020

Background: Daptomycin is increasingly used in the treatment of bone and joint infection (BJI), but its pharmacokinetics (PK) and dosage requirements have not been thoroughly investigated in this indication. Daptomycin may be co-administered with rifampicin, which raises questions about a potential drug interaction.

Objectives: To investigate the population PK and dosage requirements of daptomycin in patients with BJI, and examine the influence of rifampicin co-administration.

Methods: A population approach was used to analyse PK data from patients who received daptomycin in our regional reference for BJI. We examined the influence of available covariates, including rifampicin co-administration on daptomycin PK. Simulations performed with the final model investigated the influence of dosages and covariates on PTA for both efficacy and safety.

Results: A total of 1303 daptomycin concentrations from 183 patients were analysed. A two-compartment model best described the data. Significant intra-individual variability was observed. Daptomycin clearance was influenced by renal function and sex, with females having a 26% lower typical clearance than males. Central volume of distribution (V_1) was influenced by body weight, age, sex and rifampicin co-administration. Typical V_1 was 11% lower in patients who were co-administered rifampicin. In PK/PD simulations, sex influenced the probability of AUC_{24}/MIC target attainment, while rifampicin had a marginal effect.

Conclusions: A daptomycin dosage of 8 mg/kg/24 h in women and 10 mg/kg/24 h in men should optimize efficacy but may lead to excessive trough concentrations in many patients, especially in women. Therapeutic drug monitoring appears necessary for precision dosing of daptomycin.

Introduction

Daptomycin is a lipopeptide antibiotic active against a wide range of Gram-positive bacteria, including MRSA. It is currently labelled for treatment of complicated skin and skin structure infections and *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. It is also used off-label in other Gram-positive infections, including bone and joint

infections (BJI). In guidelines published in 2013, the Infectious Disease Society of America (IDSA)¹ recommended daptomycin as an alternative to vancomycin at a dose of 6 mg/kg/day in patients with BJI. This dosage has been re-examined since then, and several studies have reported favourable outcomes with the use of higher dosages.^{2–4} A previous pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) simulation analysis from our group also supported the

dosage of 10 mg/kg/day.⁵ Co-administration of rifampicin with daptomycin is common in BJI therapy and may improve efficacy.^{2,6-9}

Experimental PK/PD studies have reported a concentration-dependent bactericidal effect of daptomycin, with both AUC₂₄/MIC and peak/MIC being correlated with antimicrobial effect. In addition, it has been shown that elevation of creatine phosphokinase (CK), a marker of daptomycin myotoxicity, was associated with trough concentration (C_{min}), with a significant increase of risk for $C_{min} \geq 24.3$ mg/L.¹⁰ Those PK/PD relationships, the existence of a marked PK variability between individuals, as well as the trend to use dosages greater than standard in patients with BJI are arguments for performing therapeutic drug monitoring (TDM).¹¹

P-glycoprotein (P-gp) is a transmembrane efflux transport protein encoded by the ABCB1 gene (ATP Binding Cassette B1). P-gp activity is an important determinant of drug disposition and response for a large number of substrate drugs.¹² Recent evidence has suggested that daptomycin is a substrate of P-gp.^{5,13,14} Rifampicin is a potent inducer of P-gp and may cause significant drug-drug interaction when co-administered with P-gp-sensitive substrate drugs.^{15,16} This issue may be relevant for the rifampicin + daptomycin combination therapy. A recent study in healthy volunteers investigated the influence of rifampicin on daptomycin PK and reported no significant changes in PK parameters after exposure to rifampicin at a dosage of 600 mg/day over 13 days.¹⁷ However, the sample size was small ($n = 12$), and the study was not powered to detect a change in all PK parameters.

The aim of our study was to perform a population PK analysis of daptomycin in patients with BJI and to investigate the influence of rifampicin co-administration on the pharmacokinetics and dosage requirements of daptomycin.

Patients and methods

Patient population and data collection

This was a retrospective analysis of data from patients who were treated with daptomycin for BJI between 2012 and 2016.

Part of this dataset has been described in a previous publication from our group that focused on the influence of P-gp gene polymorphisms on daptomycin PK.⁵ In the present study, we pooled data from this previous work with unpublished data obtained in patients who did not undergo P-gp genotyping.

Patients treated with daptomycin for BJI with at least one measured daptomycin concentration were included. In most patients, TDM was performed on several occasions. At each occasion, a typical PK profile was obtained including three samples collected approximately pre-dose (trough or C_{min}), 30 min and 5–6 h after daptomycin administration. For a limited number of patients, only one or two samples could be obtained on a given occasion. Sampling times were recorded precisely in each patient. Daptomycin concentrations were measured using an HPLC assay with a photodiode array detector, as described elsewhere.^{5,18} The lower limit of quantification was 2 mg/L. The interday precision was less than 11% with a bias lower than 8%.

Other variables were collected from the computerized patient files, including age, sex, weight, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) estimated by the four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) and Chronic Kidney Disease Epidemiology study (CKD-EPI) equations, creatinine clearance (CL_{CR}) estimated by the Cockcroft-Gault equation,¹⁹⁻²¹ dosing history of daptomycin and concomitant use of rifampicin.

Ethics

This study was part of the Lyon BJI cohort study, and patients' consent was obtained for inclusion in this cohort study. This study was declared to the appropriate committee for individual data protection (number 17-057) and was registered on ClinicalTrials.gov (number NCT03134521).

Population PK analysis

A population approach was conducted to analyse PK data. Non-linear mixed-effects modelling was performed using the Stochastic Approximation Expectation Maximization algorithm (SAEM) in the Monolix software (Version 2019R1; Lixoft, Antony, France). We assumed a log normal distribution of PK parameters, i.e. an exponential model of inter-individual variability (IIV). As most patients had multiple TDM occasions, intra-individual PK variability was also explored and coded as inter-occasion variability (IOV). The general equation of the random effects model was as follows:

$$P_{ij} = C_{ij}\mu * \exp(\eta_i) * \exp(\kappa_{ij}) \quad (1)$$

Where P_{ij} is the individual PK parameter (e.g. clearance, volume of distribution) for patient i at occasion j , C_{ij} is the matrix of covariates of patient i at occasion j , μ is the typical median population parameter value, η_i and κ_{ij} are the IIV and IOV random effects, respectively. We assumed that those random variables followed a normal distribution:

$$\eta_i \sim \mathcal{N}(0, \Omega) \text{ and } \kappa_{ij} \sim \mathcal{N}(0, \Gamma) \quad (2)$$

Where Ω and Γ are the standard deviation of the Gaussian distributions of random effects.

In the final two-compartment model (see results section), inter-individual variability was set on CL , V_1 , Q and V_2 whereas intra-individual variability was only set on CL and V_1 only. Covariance between random effects was tested for both IIV and IOV.

In covariate modelling, the following covariates were evaluated: sex, age, weight, CL_{CR} , eGFR and co-administration of rifampicin. Unlike our previous study,⁵ we did not assess the influence of P-gp genotype on daptomycin PK, as this information was not available in the entire population.

A stepwise procedure was used to study the influence of covariates on the PK parameters, based on changes observed in the objective function value (OFV) computed by Monolix. OFV was assumed to follow a chi-squared distribution. P values of 0.05 and 0.01 were considered statistically significant for forward selection and backward deletion of covariates, respectively. The best structural, error and covariate model was identified based on several classical criteria and diagnostics including the OFV, parameter value along with their relative standard error, plots of predicted versus observed concentration and residuals, and simulation-based diagnostics with prediction-corrected visual predictive checks (VPC).

PK/PD simulations

The final model was then implemented into the Pmetrics package in R²² and used to perform PK/PD and dosing simulations. We first simulated daptomycin PK/PD in a realistic virtual population of patients with BJI ($n = 1000$), with variability set on both PK parameters and covariates. Weight, CL_{CR} , and age distributions were randomly drawn within a multivariate normal distribution corresponding to the one observed in our population.

In the analysis, we focused on the influence of the categorical covariates identified in our analysis, which are currently not considered in drug dosing: sex and concomitant use of rifampicin. We considered four categories of patients: women and men with or without co-administration of rifampicin. For each group, three dosing regimens were evaluated: 6, 8

and 10 mg/kg/24 h. All results were evaluated 5 days after the start of treatment, which was assumed to reflect steady-state.

The primary exposure targets were based on the work of Safdar et al.,²³ who reported a 1 log kill effect against *Staphylococcus aureus* for plasma $fAUC_{24}/MIC > 66.6$ and $fC_{max}/MIC > 12.9$ in the neutropenic thigh infection model. We used the same plasma targets for BJI, as previous reports showed that bone to plasma concentration ratios were closely similar to the percentage protein binding of daptomycin in plasma (9%–10%), which suggests passive diffusion and bone tissue concentrations similar to free plasma concentrations.²⁴ We assumed a daptomycin protein binding of 90% in all simulations.²⁰

MICs ranging from 0.064–1 mg/L [1 mg/L is the EUCAST clinical breakpoint and ecological cut-off (ECOFF)] were tested as they represent the MICs encountered for *Staphylococcus* spp. A PTA $\geq 90\%$ was considered acceptable. The probability to achieve $C_{min} > 24.3$ mg/L was also evaluated as this cut-off has been associated with elevated risk of creatine kinase elevation.¹⁰

Another set of simulations were performed for patients with augmented renal clearance. All covariates were fixed except for CL_{CR} which was drawn from a uniform distribution between 150 and 180 mL/min.

Results

Patient population and data collection

Data from 183 patients with BJI were collected from 2012–16, with a total of 1303 daptomycin concentrations collected over 459 TDM occasions. Patient characteristics and descriptive PK data are shown in Table 1. On average, during the whole follow-up period, patients received 7.7 ± 1.5 mg/kg of daptomycin, with measured trough (C_{min}) and peak concentrations (C_{max}) of 19.1 ± 11.6 and 71.6 ± 19.2 mg/L, respectively. In male patients, C_{min} and C_{max} were 17.6 ± 11 mg/L and 67.6 ± 18 mg/L, respectively. Corresponding values in females were higher: 21.3 ± 12 mg/L and 76.9 ± 19.5 mg/L, despite similar dosages (7.7 ± 1.7 versus 7.6 ± 1.3 mg/kg/day for males and females, respectively). Trough concentrations > 24.3 mg/L were more frequent in women than in men (32.6% versus 17.8%). These results are indicative of a sex

Table 1. Patient characteristics^a

Variable	Value
Number of males/females (n/n)	106/77
Age (years) ^b	60.5 $\pm$ 16.0
Weight (kg) ^b	79.2 $\pm$ 20.2
CL_{CR} (mL/min) ^b	101 [69–141]
Rifampicin co-administration (n)	26 (14.2%)
Number of TDM occasions per patient	2 [1–4]
Initial dose of daptomycin (mg/kg)	7.7 $\pm$ 1.5
Measured C_{max} (mg/L) ^{b,c}	70.5 $\pm$ 20.9
Measured C_{min} (mg/L) ^b	19.7 $\pm$ 11.7
AUC_{24} (mg·h/L) ^b	963.1 $\pm$ 383.2
$C_{min} > 24.3$ mg/L ^b	108 (23.5%)

Abbreviations: CL_{CR} , creatinine clearance; TDM, therapeutic drug monitoring.

^aData are given as median [IQR], or mean $\pm$ SD unless otherwise stated.

^bResults on the first TDM occasion.

^c C_{max} was measured approximately 30 min after the end of infusion.

difference in daptomycin PK, which was confirmed by the population PK analysis (see below). CL_{CR} of 150–180 mL/min was observed on at least one TDM occasion in 22% of patients.

Population PK analysis

The final model was a two-compartment model, with four parameters: daptomycin total body clearance (CL_{DAP}), central volume of distribution (V_1), peripheral volume (V_2), and inter-compartment clearance (Q). Introduction of IOV into the model greatly improved the fit, with a decrease in the OFV of 550 points ($P < 0.001$). Surprisingly, IIV and IOV were relatively large and showed similar magnitude for CL_{DAP} . IIV could not be estimated for Q and V_2 in the final model. The final error model was a combination of constant and proportional error. The final model parameter values are shown in Table 2. All parameters values were estimated with low standard error. Age, sex, rifampicin, weight and CL_{CR} were retained in the final model. CL_{DAP} correlated with CL_{CR} and was also influenced by sex, with women having a 26% lower typical CL_{DAP} than

Table 2. Daptomycin final model parameter values

Parameters	Final estimate	Relative standard error
Fixed effects		
CL_{DAP} (L/h)	0.365	4.1%
θ_1 (CL_{CR})	0.43	8.4%
θ_2 (CL_{CR} , sex)	0.232	16.5%
V_1 (L)	3.59	9.7%
θ_3 (V_1 , Age)	0.263	25.3%
θ_4 (V_1 , WT)	0.603	12.2%
θ_5 (V_1 , Rif)	−0.121	42%
θ_6 (V_1 , Sex)	0.117	32.7%
Q (L/h)	0.752	11.2%
V_2 (L)	4.71	9.8%
Random effects		
ω_{CL}	0.196	9.0%
ω_{V1}	0.123	21.0%
ω_Q	1.13	11.7%
ω_{V2}	0.29	23.9%
γ_{CL}	0.193	4.5%
γ_{V1}	0.24	11.4%

Abbreviations: CL_{DAP} , daptomycin clearance, creatinine clearance; Q , intercompartment clearance; V_1 , central volume of distribution, V_2 , peripheral volume of distribution.

The relationships between individual parameters ($CL_{DAP(i)}$ and $V_{1(i)}$) and covariates were as follows: $CL_{DAP(i)} = CL_{DAP} \cdot \exp[\theta_1 \cdot (CL_{CR}/109) + \theta_2 \cdot (\text{if male})] \cdot \exp(\eta_1) \cdot \exp(\kappa_{ij})$, where 109 is the median value of CL_{CR} in the population.

$V_{1(i)} = V_1 \cdot \exp[\theta_3 \cdot (\text{Age}/60.4) + \theta_4 \cdot (\text{WT}/79.2) + \theta_5 \cdot (\text{if rifampicin co-administration}) + \theta_6 \cdot (\text{if male})] \cdot \exp(\eta_1) \cdot \exp(\kappa_{ij})$, where 60.4 and 79.2 are the median values of age (in years) and weight (in kg) in the study population, respectively.

Of note, final estimates of CL_{DAP} and V_1 correspond to parameter values for covariate values equal to zero. The typical values of CL_{DAP} in patients with median CL_{CR} is 0.561 L/h and 0.708 L/h in women and men, respectively. The typical values of V_1 in patients with median age, weight and without rifampicin co-administration are 8.53 L and 9.59 L in women and men, respectively.

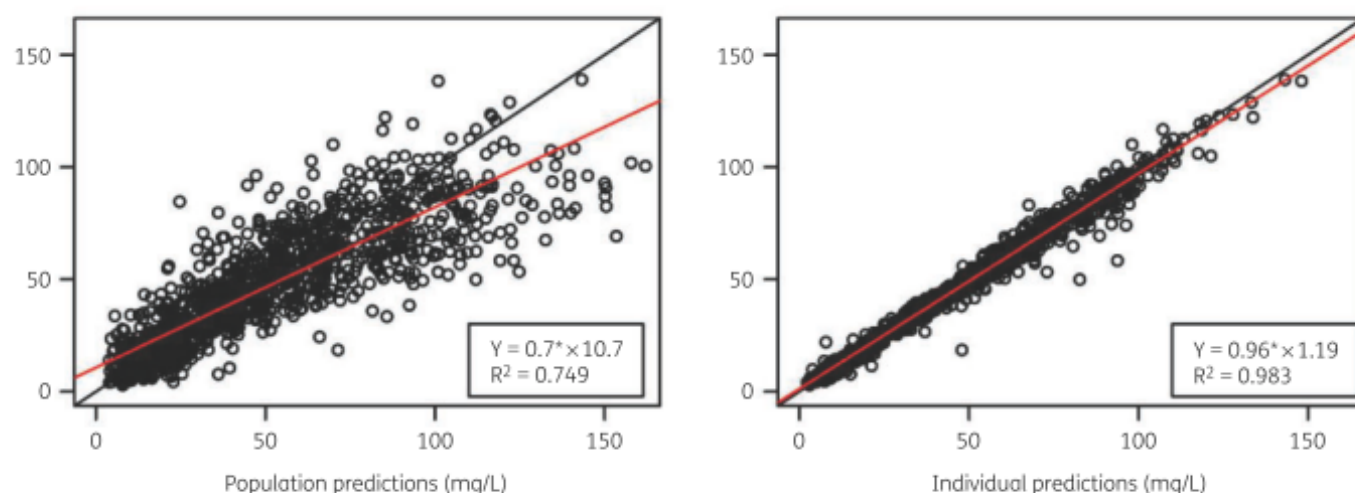


Figure 1. Observed versus predicted daptomycin concentrations. Observed concentrations (y axis) are shown versus population predictions (left panel) and individual predictions (right panel). The black line is the line of identity line ($y=x$), the red line is the linear regression line. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the printed version of JAC.

males. Central V_1 was allometrically scaled to total body weight and increased with age. It was also influenced by rifampicin and sex. Typical V_1 was 12% lower in women than in men and 11% lower in patients who were co-administered rifampicin. Of note, the influence of rifampicin on V_1 did not reach the pre-defined P value for the OFV ($P=0.017$) in the backward deletion procedure. However, its deletion was associated with a large increase in the standard error of other parameters and a higher unexplained inter-individual variability. Considering all those criteria, rifampicin was retained in the final model. Comparative values of daptomycin individual PK parameters in women and men with and without rifampicin co-administration are shown in Table S1 (available as [Supplementary data](#) at JAC Online).

The final model adequately described the data as shown in Figure 1. Prediction-corrected visual predictive checks (Figure 2) showed good agreement between simulated and observed model outputs. Overall results supported the predictive performance of the model and its use for subsequent dosing simulations.

PK/PD simulations

Results of PK/PD simulations in a realistic virtual population of 1000 patients and assuming a MIC of 1 mg/L are summarized in Table 3 and Figure 3. The results indicate that sex had a substantial influence on daptomycin AUC and PTA for the $fAUC_{24}/MIC$ target. For example, at the standard dosage of 6 mg/kg, the mean AUC_{24} was 26% higher in women than in men, resulting in higher PTA. Sex also influenced C_{min} values, which were higher in women than in men for a given dosage. In contrast, rifampicin co-administration had no influence on $fAUC$ and associated PTA, and showed marginal influence on C_{min} .

Peak concentration (C_{max}) was influenced by both sex and rifampicin co-administration as a result of their influence on V_1 . However, the fC_{max}/MIC target could not be achieved in any patient for the 6 mg/kg dosing and was still very low at 8–10 mg/kg.

Simulations suggested that an 8 mg/kg dosage would be appropriate in women, but insufficient in men. Men required

10 mg/kg to achieve acceptable PTA for the $fAUC_{24}/MIC$ target for MIC values up to 1 mg/L. However, these optimal dosages were associated with a significant proportion of patients (about 35%–45%) with C_{min} exceeding the safety target.

Results of simulations in patients with augmented renal clearance (CL_{CR} of 150–180 mL/min) are shown in Table S2. They showed an underexposure in men at all tested doses, while acceptable PTA could only be reached for a dose of 10 mg/kg in women for an MIC up to 1 mg/L. Trough concentrations were substantially lowered compared with patients having average renal function.

Discussion

To our knowledge, this is the largest population PK analysis of daptomycin in patients with BJI, and the first investigation of the influence of rifampicin co-administration on daptomycin pharmacokinetics. Our study confirms findings from previous population PK studies and also provides new insights.

We found weight and CL_{CR} to be the major covariates influencing daptomycin PK, which is in line with previous studies.^{18,25} While the risk of overexposure in patients with renal impairment is taken into account in the drug label, the risk of underexposure in patients with augmented renal clearance has been overlooked so far. Our simulations indicated that patients with $CL_{CR} > 150$ mL/min should receive higher daptomycin dosages to achieve sufficient exposure.

We found sex to be an independent covariate influencing both CL_{DAP} and V_1 . This influence was independent of that of weight, so a confounding effect of body size appears unlikely. Several previous population PK studies identified sex as a covariate influencing daptomycin PK.^{18,25} Based on our model, for the same dosing regimen, men would have a lower mean AUC_{24} than women, while women would have a higher risk of high trough concentrations. However, sex is still not taken into account in daptomycin dosing guidelines. Our dosing simulations suggest that men with BJI should receive a higher daily dose than women (10 mg/kg/day versus 8 mg/kg/day) to achieve the AUC_{24}/MIC target with acceptable probability for MIC values up to 1 mg/L.

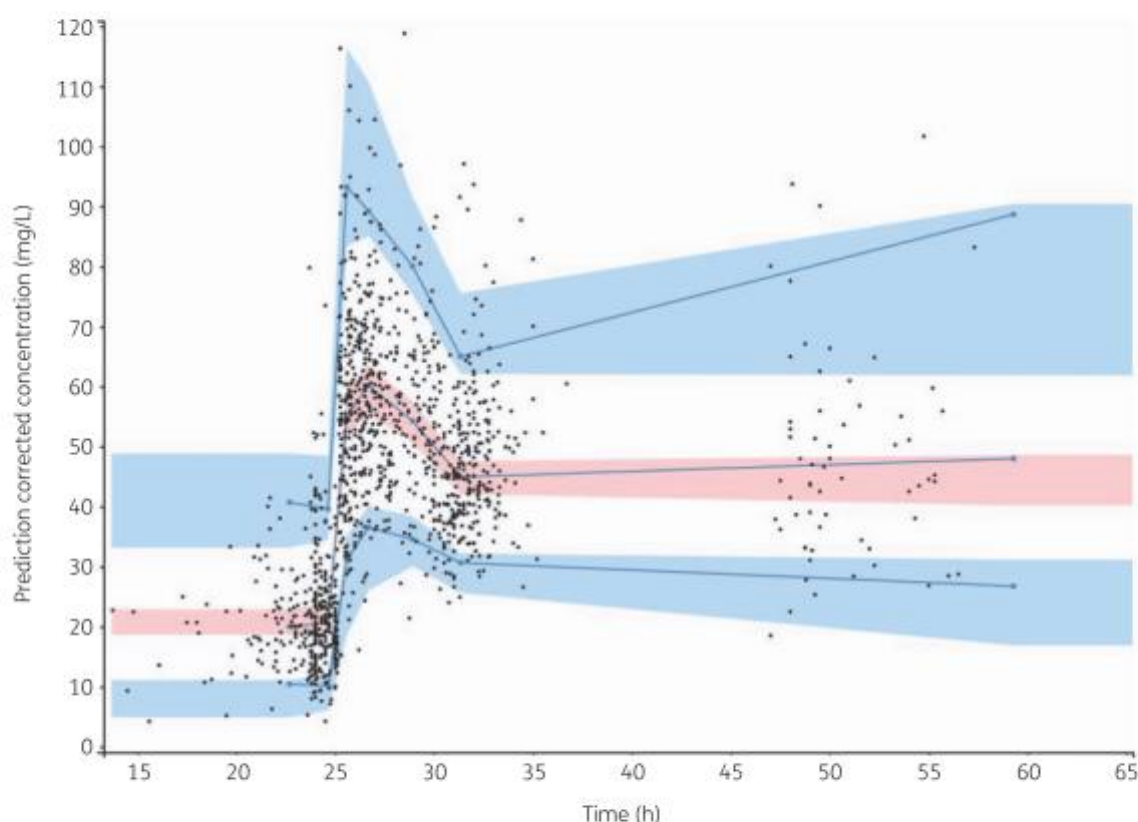


Figure 2. Internal validation of the model: prediction-corrected visual predictive checks. Black dots represent observed data. Observations greater than 120 mg/L ($n=10$) are not shown for ease of graphical display. Blue lines represent the 5th, 50th (median) and 95th percentiles of observations. Blue areas represent the 95% prediction interval of the 5th and 95th simulated percentiles, while the magenta area represents the 95% prediction interval of the simulated median. The y axis represents the concentration of daptomycin (in mg/L) and the x axis represents the time after dose (in hours). This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the printed version of JAC.

Table 3. PK/PD simulation results in a realistic virtual population with random covariate values

Daptomycin regimen and sex/rifampicin	C_{max} (mg/L)	C_{min} (mg/L)	$fAUC_{24h}$ (mg·h/L)	PTA $fAUC_{24h}/MIC > 66.6$	PTA $fC_{max}/MIC > 12.9$	PTA $C_{min} > 24.3$ mg/L
6 mg/kg						
F/no Rif	61.6 ± 11.6	18.7 ± 7.6	770 ± 209	0.68	0	0.21
F/Rif	65.8 ± 12.3	17.8 ± 7.5	771 ± 211	0.68	0	0.17
M/no Rif	52 ± 9.8	13.6 ± 5.9	613 ± 169	0.32	0	0.07
M/Rif	55.7 ± 10.4	12.9 ± 5.8	612 ± 170	0.31	0	0.05
8 mg/kg						
F/no Rif	82.2 ± 15.5	24.9 ± 10.2	1028 ± 278	0.94	0.01	0.47
F/Rif	87.7 ± 16.4	23.8 ± 10	1028 ± 281	0.94	0.01	0.44
M/no Rif	69.4 ± 13.1	18.2 ± 7.9	817 ± 225	0.75	0	0.19
M/Rif	74.3 ± 13.9	17.2 ± 7.7	817 ± 226	0.75	0	0.17
10 mg/kg						
F/no Rif	102.8 ± 19.4	31.1 ± 12.7	1284 ± 348	0.98	0.07	0.68
F/Rif	109.6 ± 20.5	29.8 ± 12.5	1285 ± 351	0.98	0.17	0.6
M/no Rif	86.7 ± 16.3	22.7 ± 9.9	1022 ± 281	0.93	0.01	0.4
M/Rif	92.8 ± 17.3	21.5 ± 9.7	1021 ± 283	0.93	0.02	0.34

Abbreviations: F, female; M, male, Rif, rifampicin co administration; no Rif, daptomycin monotherapy.

All data are given as mean $\pm$ SD except PTA; PTA are given for an MIC of 1 mg/L, which is the daptomycin clinical breakpoint for *Staphylococcus aureus* from EUCAST.

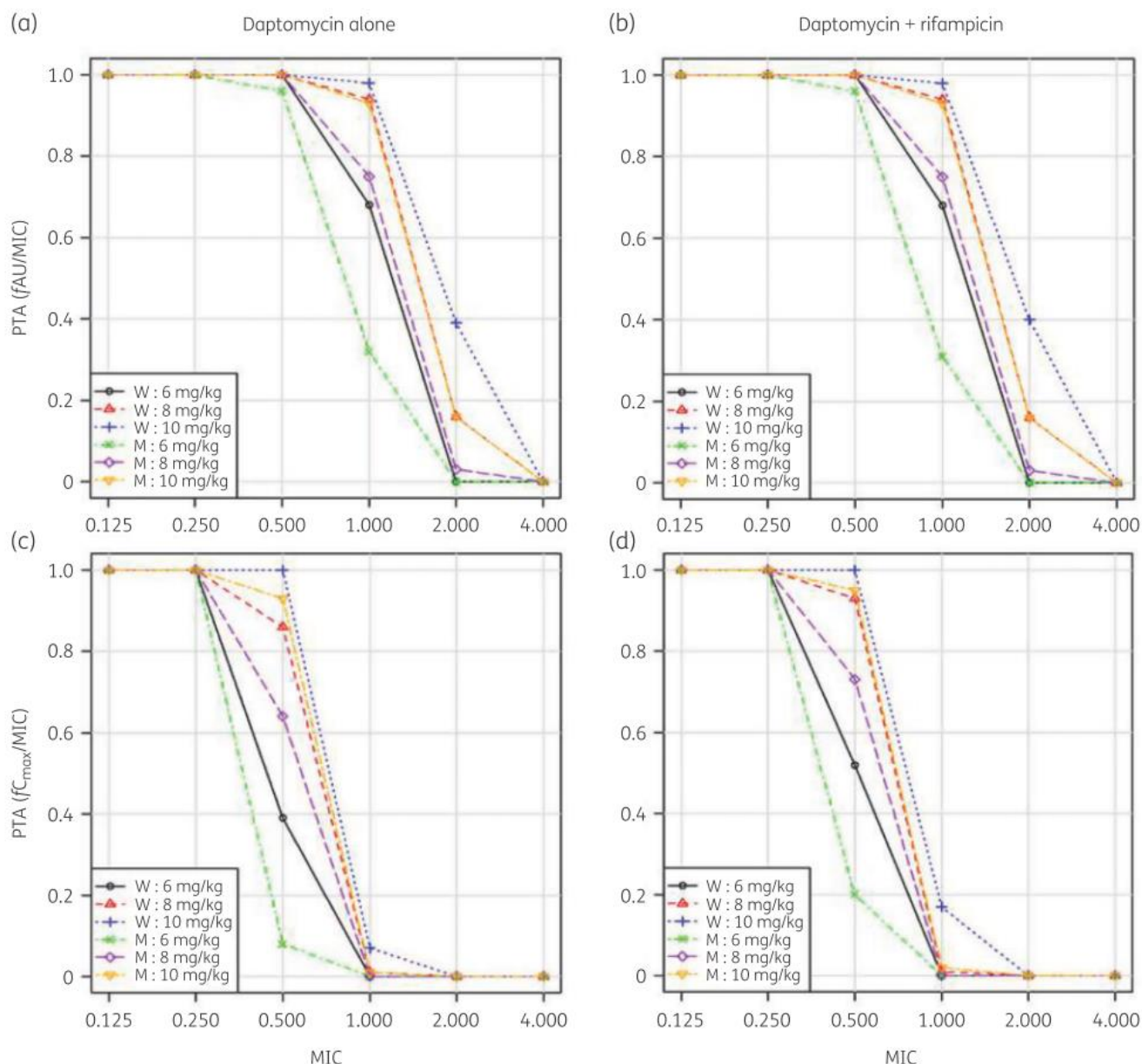


Figure 3. PTA for dosing simulations performed with the final model. Panels (a) and (b) show PTA for the target $fAUC_{24}/MIC > 66.6$ in patients without and with rifampicin co-administration, respectively. Panels (c) and (d) show PTA for the target $fC_{max}/MIC > 12.9$ in patients without and with rifampicin co-administration, respectively. Abbreviations: M, men; W, women. This figure appears in colour in the online version of JAC and in black and white in the printed version of JAC.

We found that rifampicin co-administration was associated with decreased daptomycin V_1 . We believe that this effect of rifampicin on daptomycin PK is mediated by P-gp. We previously reported that patients with P-gp encoded by the homozygous wild-type CGC *ABCB1* haplotype (for the SNV rs1128503, rs2032582 and rs1045642) had a 25% lower V_1 , compared with patients with any other haplotype.⁵ Rifampicin is a known inducer of P-gp. Thus, reduced V_1 in patients who are co-administered rifampicin is in agreement with the influence of P-gp gene polymorphism. We assume that increased P-gp activity, caused by wild-type P-gp haplotype or rifampicin co-administration results in increased efflux from tissue and reduced volume of distribution.

In our previous work, we found that V_1 was lower in patients who received rifampicin, irrespective of P-gp haplotype (data not shown).⁵ However, rifampicin co-administration was not included in the final model because the number of patients co-treated with rifampicin was too low ($n = 7$). Results from those two analyses suggest that both P-gp haplotype and co-administration of rifampicin can influence daptomycin V_1 .

In a previous study, Baietto *et al.*¹⁴ reported that P-gp gene polymorphism influenced daptomycin clearance, not volume of distribution. While P-gp is known to be responsible for tubular secretion of various drugs, it does not appear to play a significant role in daptomycin excretion. Indeed, renal clearance of unbound

daptomycin was found to be lower than the glomerular filtration rate in healthy subjects, which does not support major tubular secretion by transporters.²⁶

To conclude on this point, there is direct and indirect evidence that P-gp plays a role in daptomycin tissue distribution.^{5,13,14} P-gp gene polymorphism and drug interaction with rifampicin appear to alter daptomycin volume of distribution. This should be taken into account in the interpretation of TDM results, but the clinical significance of those changes remains unclear for BJI therapy. PK/PD simulations showed that while rifampicin co-administration could increase peak serum concentrations of daptomycin, there was virtually no influence on AUC in plasma. However, its influence on concentration and antibacterial effect at the infection site has not been examined so far. In PK/PD simulations, we assumed that unbound daptomycin serum concentrations drove the effect in bone and joint tissue, but we acknowledge that this is uncertain. Concentration measurements in both plasma and bone tissue and their association with P-gp expression would be required to clarify this question.

Interestingly, inter-individual variability of CL_{DAP} (53.7%) was higher than previously reported and its magnitude was similar to that of IOV (60.7%).¹⁸ Because of substantial IOV, daptomycin exposure may vary during prolonged therapy in patients with BJI. Repeated TDM appears necessary to ensure that both efficacy and safety PK/PD targets are still achieved during prolonged therapy.

PK/PD simulations performed also showed that daptomycin efficacy and safety PK/PD targets are somewhat conflicting. While dosages as high as 10 mg/kg were associated with high PTA for the AUC_{24}/MIC target, they were still associated with very low PTA for the C_{max}/MIC target at the MIC breakpoint. Indeed, this latter target is almost impossible to attain for high MIC with daptomycin dosages currently in use, so its clinical relevance is questionable. The dosages necessary to achieve the AUC_{24}/MIC target at the MIC breakpoint were associated with increased C_{min} , which raises questions about the risk of myopathy. We think that the only way to optimize both efficacy and safety of daptomycin in individual patients is to measure MIC whenever possible and to perform TDM and adjust the drug dose and dosing interval accordingly. Our final model could be used for such purposes after implementation in Bayesian PK software.²⁷

This study has several limitations. It was based on routine clinical data and some errors may have occurred in data recording. The influence of rifampicin on daptomycin PK was modelled as a categorical covariate, while it may depend on the rifampicin dosage and duration of therapy, which were not available in the dataset. We focused on rifampicin and did not collect information on all drugs that were co-administered with daptomycin. We could not investigate simultaneously the effect of both P-gp gene polymorphism and rifampicin in the present study. In PK/PD simulations, we used a surrogate marker of muscular toxicity that is based on limited evidence.¹⁰ Data on creatine kinase and clinical symptoms of myopathy were not consistently collected in all patients and could not be examined. We assumed that the pharmacodynamic target (i.e. $fAUC_{24}/MIC > 66.6$ and $fC_{max}/MIC > 12.9$) based on animal models with daptomycin monotherapy would hold true in patients with BJI. This is uncertain, considering that most patients with BJI receive combination therapy. In fact the combination of daptomycin and rifampicin has been reported to be synergistic in rabbit prosthetic bone infection.⁶ This means that

the daptomycin exposure required to achieve a given antibacterial effect could be lower when associated with rifampicin, as reported for daptomycin and β -lactam association.²⁸

In addition, we used values of efficacy target exposure and MIC breakpoint relevant for *S. aureus*, as it is the most frequent pathogen in patients treated for BJI by daptomycin. However, the PD targets and MIC distributions can be different for other bacteria. For example, Avery et al.²⁹ reported a cut-off of $fAUC_{24}/MIC > 27.43$ for enterococcal bacteraemia, lower than the target considered in the present study for staphylococcal infections ($fAUC_{24}/MIC > 66.6$).

Conclusions

This is the largest population pharmacokinetic study of daptomycin in patients with BJI. It confirms a sex difference in daptomycin PK that should be taken into account for precision dosing. Rifampicin co-administration appears to influence daptomycin volume of distribution, and this may be mediated by P-gp. However, it seems to have minimal influence on PTA for both efficacy and safety PK/PD targets. Daptomycin dosages higher than standard are required to optimize efficacy, especially in men, but may lead to potentially toxic trough concentration. Daptomycin TDM appears necessary to individualize dosing in such setting. Further research is necessary to better define the PK/PD targets of daptomycin alone and in combination in BJI.

Acknowledgements

Members of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

Coordinator: Tristan Ferry. **Infectious Diseases Specialists:** Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Patrick Mialhes, Florence Ader, Sandrine Roux, Agathe Becker, Claire Triffault-Fillit, Anne Conrad, Cécile Pouderoux, Nicolas Benech, Pierre Chauvelot, Marielle Perry, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Christian Chidiac. **Surgeons:** Elvire Servien, Sébastien Lustig, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schmidt, Matthieu Malatray, Elliot Sappey-Marini, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Quentin Ode, Adrien Van Haecke, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Arnaud Walch, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Majallal, Sophie Brosset, Camille Hanriot, Hélène Person, Nicolas Sigaux, Philippe Céruse, Carine Fuchsmann. **Anaesthesiologists:** Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo. **Microbiologists:** Frédéric Laurent, Laetitia Beraud, Tiphaine Roussel-Gaillard, Céline Dupieux, Camille Kolenda, Jérôme Josse. **Pathology:** Marie Brevet, Alexis Trecourt. **Imaging:** Fabien Craighero, Loïc Boussel, Jean-Baptiste Pialat, Isabelle Morelec. **PK/PD Specialists:** Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle. **Clinical Research Assistant and Database Manager:** Eugénie Mabrut.

Funding

This study was carried out as part of our routine work, which is funded by Hospices Civils de Lyon and the University of Lyon.

Transparency declarations

None to declare.

Supplementary data

Tables S1 and S2 are available as [Supplementary data](#) at JAC Online.

References

- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; **56**: 1–10.
- John A-K, Baldoni D, Haschke M et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 2719–24.
- Telles JP, Cieslinski J, Tuon FF. Daptomycin to bone and joint infections and prosthesis joint infections: a systematic review. *Braz J Infect Dis* 2019; **23**: 191–6.
- Roux S, Valour F, Karsenty J et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis* 2016; **16**: 83.
- Bricca R, Goutelle S, Roux S et al. Genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein) as a covariate influencing daptomycin pharmacokinetics: a population analysis in patients with bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother* 2019; **74**: 1012–20.
- Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh et al. Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 4589–93.
- Lora-Tamayo J, Parra-Ruiz J, Rodriguez-Pardo D et al. High doses of daptomycin (10 mg/kg/d) plus rifampin for the treatment of staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a comparative study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; **80**: 66–71.
- Pankey G, Ashcraft D, Patel N. In vitro synergy of daptomycin plus rifampin against *Enterococcus faecium* resistant to both linezolid and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 5166–8.
- Garrigós C, Murillo O, Euba G et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; **54**: 5251–6.
- Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG et al. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 1568–74.
- Falcone M, Russo A, Cassetta MI et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother* 2013; **19**: 732–9.
- Sun J, He Z-G, Cheng G et al. Multidrug resistance P-glycoprotein: crucial significance in drug disposition and interaction. *Med Sci Monit* 2004; **10**: RA5–14.
- Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq M-P et al. Modulation of the cellular accumulation and intracellular activity of daptomycin towards phagocytized *Staphylococcus aureus* by the P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter in human THP-1 macrophages and madin-darby canine kidney cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 2748–57.
- Baietto L, D'Avolio A, Cusato J et al. Effect of SNPs in human ABCB1 on daptomycin pharmacokinetics in Caucasian patients. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 307–8.
- Haslam IS, Jones K, Coleman T et al. Rifampin and digoxin induction of MDR1 expression and function in human intestinal (T84) epithelial cells. *Br J Pharmacol* 2008; **154**: 246–55.
- Westphal K, Weinbrenner A, Zschiesche M et al. Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings: a new type of drug/drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2000; **68**: 345–55.
- Benefield RJ, Slechta ES, Gast CM et al. Comparison of the drug-drug interaction potential of daptomycin in combination with rifampin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; **62**: e01525–18.
- Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC et al. Pharmacokinetic variability of daptomycin during prolonged therapy for bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; **60**: 3148–51.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604–12.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**: 31–41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; **130**: 461–70.
- Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM et al. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit* 2012; **34**: 467–76.
- Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 63–8.
- Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**: 1252–7.
- Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J et al. Population pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 2799–807.
- Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF et al. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**: 1318–23.
- Avent ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int J Clin Pharm* 2019; **41**: 1121–30.
- Avery LM, Kuti JL, Weisser M et al. Pharmacodynamics of daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of enterococcal bacteremia. *Int J Antimicrob Agents* 2019; **54**: 346–50.
- Avery LM, Kuti JL, Weisser M et al. Pharmacodynamic analysis of daptomycin-treated enterococcal bacteremia: it is time to change the breakpoint. *Clin Infect Dis* 2019; **68**: 1650–7.

5.5 Conclusion

L'amélioration de la prise en charge des IOA est une thématique de recherche importante. En effet, ces pathologies évoluent souvent vers des formes chroniques avec parfois des prises en charge complexes alliant chirurgie et antibiothérapie prolongée. Cependant, le choix de la combinaison d'antibiotiques à utiliser, et des doses à administrer, peut se révéler difficile du fait de potentielles interactions pharmacologiques entre antibiotiques et des caractéristiques spécifiques des IOA.

Aujourd'hui, même si l'implication de la P-gp dans la résistance à certains traitements est clairement démontrée (100–102), son séquençage n'est pas réalisé en routine. De ce fait, l'impact de son polymorphisme sur la pharmacocinétique et pharmacodynamie de la daptomycine, ainsi que celui des traitements inducteurs de P-gp tel que la rifampicine reste encore mal connu.

Dans cette étude, nous avons constaté que la coadministration de rifampicine était associée à une diminution du volume de distribution de la daptomycine. Nous pensons que cet effet de la rifampicine sur la pharmacocinétique de la daptomycine est médié par la P-gp. En effet, il a été montré que les patients dont la P-gp est codée par l'haplotype sauvage CGC ABCB1 homozygote (pour les SNV rs1128503, rs2032582 et rs1045642) présentaient un volume de distribution inférieur de 25 % par rapport aux patients présentant les autres haplotypes (103).

La rifampicine étant connue comme un inducteur enzymatique ayant une action sur P-gp, la réduction du volume de distribution chez les patients ayant reçu une bithérapie rifampicine + daptomycine est en accord avec l'influence du polymorphisme du gène P-gp. Nous supposons qu'une augmentation de l'activité de la P-gp, causée par l'haplotype sauvage CGC ABCB1, ou la coadministration de rifampicine entraîne une augmentation de l'efflux tissulaire de daptomycine et ainsi une réduction de son volume de distribution. Dans une étude précédente, Baietto et al. ont signalé que le polymorphisme du gène P-gp influençait la clairance de la daptomycine, et non le volume de distribution (7). Bien que la P-gp soit connue comme étant impliquée dans la sécrétion tubulaire de certains médicaments, elle ne semble pas jouer un rôle important dans l'excrétion de la daptomycine. En effet, la clairance rénale de la fraction libre de la daptomycine a été estimée inférieure au débit de filtration

Chapitre 5. *Influence de la rifampicine sur la pharmacocinétique de la daptomycine*

glomérulaire chez les sujets sains, ce qui n'est pas en faveur d'un mécanisme de sécrétion tubulaire majeur dans l'élimination de la daptomycine (104).

Pour conclure sur ce point, il existe des preuves directes et indirectes que la P-gp joue un rôle dans la distribution tissulaire de la daptomycine (6,7,103). Le polymorphisme du gène codant pour la P-gp et la coadministration de rifampicine semblent modifier le volume de distribution de la daptomycine. Ceci doit être pris en compte dans l'interprétation des résultats de suivi thérapeutique pharmacologique, cependant l'impact clinique de ces modifications reste incertain dans le traitement des IOA. Les simulations PK/PD ont montré que si la coadministration de rifampicine pouvait augmenter les concentrations sériques maximales de daptomycine, celles-ci n'avaient pas d'influence sur l'AUC plasmatique de la daptomycine. Cependant, l'influence de la rifampicine sur la concentration et l'effet antibactérien de la daptomycine au site de l'infection n'a jamais été examinée.

De plus, nous avons constaté que le sexe était une covariable influençant à la fois la clairance et le volume de distribution de la daptomycine. Cette influence étant indépendante de celle du poids, il semble peu probable que cette dernière puisse être due à un facteur de confusion tel que la taille ou le poids. Plusieurs études antérieures de pharmacocinétique de population ont identifié le sexe comme une covariable influençant la pharmacocinétique de la daptomycine (105,106). Cependant, le sexe n'est pas pris en compte dans les recommandations posologiques de la daptomycine, alors que pour un même schéma posologique, les hommes auraient une AUC_{24h} moyenne plus faible que les femmes, tandis que les femmes auraient un risque plus élevé de concentrations résiduelles potentiellement toxiques .

Nos simulations suggèrent qu'une dose quotidienne supérieure à celle recommandée (6 mg/kg) devrait être utilisée dans les IOA. Le choix de cette dose devrait idéalement prendre en compte la CMI du germe ainsi que le sexe du patient. Pour une CMI de 1 mg/L, des doses de 10 mg/kg chez les hommes et 8 mg/kg chez la femme devraient optimiser l'efficacité. Cependant l'utilisation de daptomycine à forte dose peut conduire à des concentrations résiduelles excessives et des risques de toxicité accrus, spécialement chez la femme. Le TDM s'avère donc nécessaire pour assurer une meilleure efficacité et sécurité à l'échelle individuelle.

Plusieurs limites subsistent. Premièrement, la cible pharmacodynamique n'est explorée que dans le cas d'infection à *S. aureus* et devrait être modulée en fonction des différents pathogènes en cause. Cependant, ces cibles sont très peu connues en dehors des Staphylocoques et Entérocoques (39,45,74). Deuxièmement, en cas de bithérapie daptomycine/rifampicine la cible d'efficacité de l'association n'est pas connue et peut être plus faible qu'en monothérapie comme l'a montré Avery et al. sur des bactériémies à *Enterococcus spp* (73). Troisièmement, bien qu'une adaptation posologique soit faite pour limiter le risque de surdosage chez les patients insuffisants rénaux, aucun ajustement posologique n'est proposé en cas de clairance rénale augmentée. L'utilisation de fortes doses de daptomycine devrait être considérée pour limiter les sous expositions dans ces cas, comme suggéré par nos résultats dans le supplementary material (Table S2). Quatrièmement, les cibles de toxicités sont incertaines. En effet *Bavhnani et al.* ont rapporté uniquement les concentrations minimales supérieures à 24.3 mg/L comme étant associées à un sur-risque de toxicité musculaire. Cependant, seuls 6 patients sur les 108 inclus dans leur cohorte ont eu une élévation des CPK et 3 d'entre eux avaient une concentration minimale < 24.3 mg/L. Ceci suggère un intervalle de confiance autour de ce seuil de toxicité relativement large et ces résultats restent à confirmer. Finalement, devant des traitements prolongés, l'utilisation de posologies de daptomycine plus fortes que dans l'AMM, et des mécanismes toxiques mal compris, des études pharmacocinétiques-toxicodynamiques devraient être entreprises pour mieux caractériser la survenue de toxicités musculaires ou pneumopathies hypoxémiantes sous daptomycine. De plus, la pertinence de l'utilisation des concentrations plasmatiques comme cible PKPD pour des infections profondes reste à évaluer. Dans le cas des IOA, l'étude menée par *Montange et al.*, montre que les concentrations osseuses de la daptomycine pourraient représentées entre 8 et 14% des concentrations plasmatiques totales selon le territoire osseux considéré (49). Ces chiffres, bien que proches de notre hypothèse (9% de diffusion), représentent une variation possible de $\pm 30\%$ au niveau osseux et soulignent l'importance d'évaluer l'atteinte des cibles *in situ*.

Chapitre 6

Modélisation de la diffusion osseuse de la daptomycine

6.1 Introduction à la modélisation physiologique

A la différence d'une approche de population classique, la modélisation PK physiologique (PBPK Physiologically Based Pharmacokinetics en anglais) repose sur une approche mécanistique, et permet une compréhension plus fine des mécanismes influençant la pharmacocinétique de la molécule (diffusion tissulaire, métabolisation, élimination spécifique d'organe etc.). De manière similaire aux modèles pharmacocinétiques classiques, les modèles physiologiques reposent sur une approche compartimentale, cependant le nombre de compartiments est souvent plus important, et chaque compartiment a une réalité physiologique dans le sens où chaque organe sera représenté par un compartiment spécifique (Figure 7, production personnelle).

La complexité de ces modèles rend impossible l'estimation de l'ensemble des paramètres du modèle : de ce fait, à la différence des modèles pharmacocinétiques classiques, les paramètres sont le plus souvent fixés à priori, sur la base de la connaissance de la physiologie de l'espèce modélisée (volume des organes, débits sanguins...). Une estimation d'une partie des paramètres peut également être réalisée. Tous les phénomènes physiologiques sont pris en compte et les paramètres descriptifs doivent être fixés à priori, ou bien déterminés de manière expérimentale et affinés en fonction des données disponibles. La construction de modèle physiologique peut-être subdivisée en 3 sous parties.

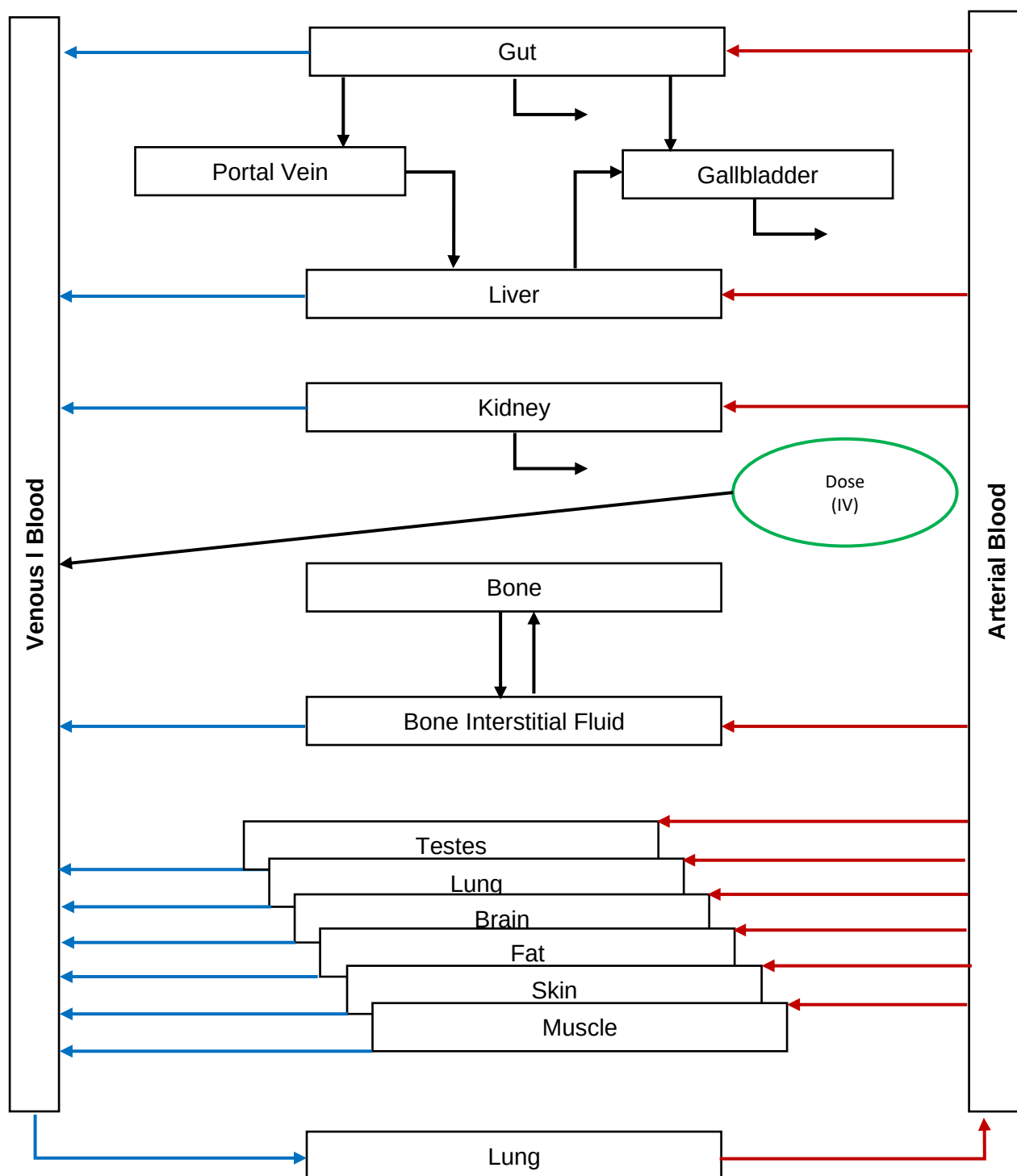


Figure 7. Représentation d'un modèle PBPK corps entier

6.1.1 Propriétés de l'organisme

La première source de paramètres correspond aux compartiments physiologiques nécessaires dans le modèle, ainsi que les propriétés tissulaires associées. A la différence des modèles de population, chaque compartiment est subdivisé en sous compartiments dont le nombre varie en fonction de la taille de la molécule. Les modèles sous compartimentaux sont généralement composés de 4 sous compartiments (Figure 8, production personnelle), le compartiment sanguin, les globules rouges, le liquide interstitiel et enfin le tissu. Les mouvements entre ces sous compartiments reposent aussi bien sur les propriétés tissulaires (le volume des organes, la composition des tissus, les débits sanguins des organes), que sur des propriétés physico-chimiques de la molécule (solubilité, taille, comportement acido-basique).

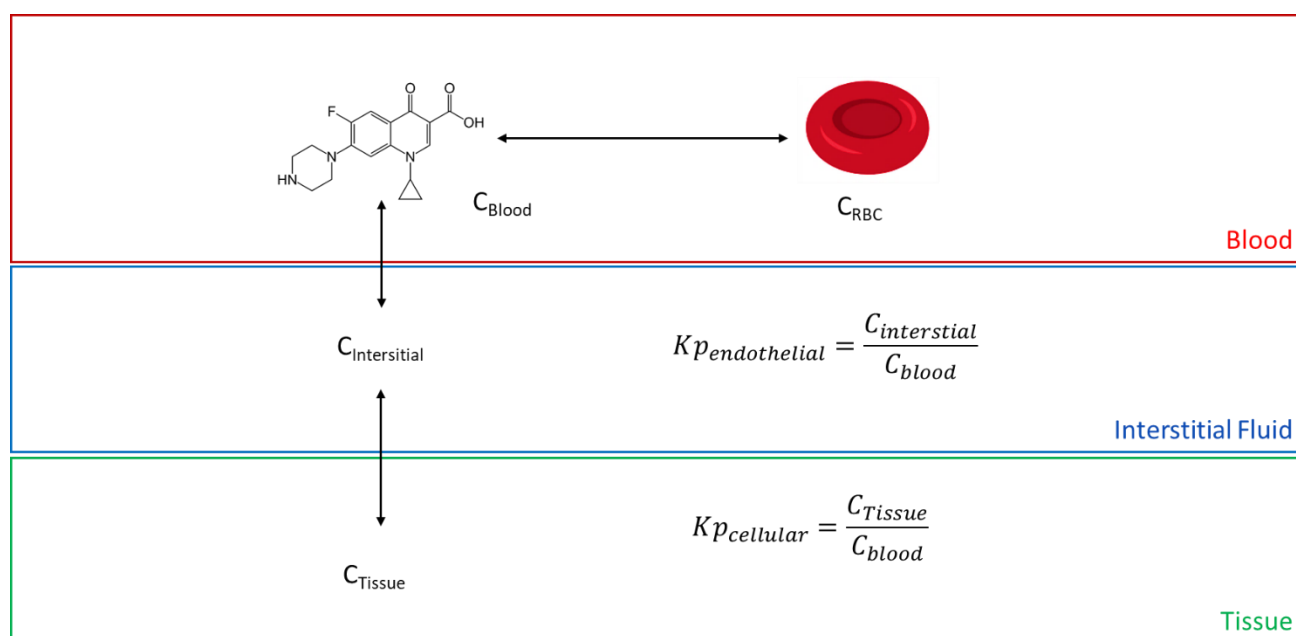


Figure 8. Modèle sous compartimental pour les petites molécules

6.1.2 Propriétés physicochimiques des médicaments

Le second type de paramètres à fixer correspond aux propriétés physico-chimiques du composé. Certaines de ces caractéristiques telles que la lipophilie, la masse moléculaire, ou encore les propriétés acido-basiques peuvent être déterminées *in vitro*. La combinaison de ces données est essentielle pour déterminer la perméabilité membranaire d'un composé, qui est indispensable pour estimer certains processus comme l'absorption lors de la prise d'une forme orale. L'absorption peut être passive et sera alors uniquement dépendante des caractéristiques physicochimiques de la molécule, ou elle peut être active, et d'autres

paramètres sont nécessaires pour décrire le passage à travers les membranes biologiques. De la même manière les caractéristiques physicochimiques vont directement influencer la distribution, la métabolisation et l'élimination de la molécule.

6.1.3 Modèle de distribution en PBPK

Les molécules de petite taille peuvent de manière générale pénétrer tout type de tissus par des processus passifs si elles sont suffisamment lipophiles. Néanmoins, l'estimation spécifique de la distribution pour chaque molécule est complexe. Une des avancées majeures en PBPK fût l'arrivée de méthode de calcul pour déterminer les coefficients de partitions entre organe et plasma $K_p(\text{organ/plasma})$ *in silico*. Plusieurs méthodes permettant de prédire le ratio des concentrations à l'équilibre ont été développées (107–111).

Pour des concentrations sanguines prédites identiques, les méthodes donnent des estimations relativement différentes des concentrations, il est alors impératif d'avoir des concentrations dans les tissus cibles, faute de quoi les prédictions seront incertaines. Il est alors indispensable de prendre en compte la vitesse de diffusion à travers la paroi vasculaire (ou cellulaire) d'un médicament. Cette dernière détermine la vitesse de distribution du médicament dans le tissu et est souvent proportionnelle au débit sanguin au niveau de l'organe cible. Elle peut-être le facteur limitant de la diffusion tissulaire des médicaments, cas particulièrement vrai pour les tissus avec des débits sanguins limités tel que le tissu osseux. Pour certaines molécules, une diffusion active devra aussi être considérée, cette part de la diffusion dépendra du niveau d'expression protéique en transporteur dans le tissu cible.

6.2 Résumé de l'article

L'effet antibactérien et la réponse clinique de la daptomycine sont corrélés l'AUC/CMI. Une étude de 2004 a montré que l'atteinte d'un ratio AUC/MIC > 666mg.h/L était associée à une meilleure probabilité de succès sur un modèle murin (39). Depuis plusieurs études ont été réalisées montrant que les posologies standards de daptomycine n'étaient pas suffisantes dans le cas d'infections ostéoarticulaires (84,85). De plus, il est généralement supposé que la diffusion tissulaire de la daptomycine est rapide et complète et que la concentration plasmatique libre est un bon reflet des concentrations osseuses et articulaires. Cependant, la diffusion et l'atteinte des cibles pharmacodynamiques dans l'os n'ont jamais été évaluées. Un

modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie a été réalisé pour étudier la diffusion tissulaire de la daptomycine dans l'os ainsi que la peau et les tissus mous. Deux études préalablement publiées ont servi à la création du modèle et une troisième a été utilisée pour la validation externe. La clairance totale moyenne, ainsi que le volume de distribution de la daptomycine étaient respectivement de 0.86 L /h et 0.1L/kg. La clairance était plus faible chez les femmes que chez les hommes avec une valeur moyenne de 0.89 ± 0.37 L/h vs 0.96 ± 0.4 L/h ($p < 0.001$). Les performances prédictives du modèle étaient bonnes. Les concentrations prédites par le modèle étaient toutes comprises entre 0.5 et 2 fois les valeurs observées. L'erreur de prédiction des paramètres pharmacocinétiques était inférieure à 20% pour tous les paramètres sauf le Tmax dont la valeur prédite était 74% plus élevée que celle observée. Le ratio d'AUC entre la fraction libre dans le compartiment tissulaire et le compartiment plasmatique était de 1.03, ce qui est cohérent avec l'hypothèse selon laquelle seule la fraction libre de la daptomycine diffuse dans le compartiment osseux. Les simulations pharmacodynamiques ont montré que des doses de 8 mg/kg étaient nécessaires pour atteindre une exposition suffisante en cas d'infection ostéoarticulaire à *S. aureus*, alors que des doses de 10 à 12 mg/kg pourraient être nécessaires pour traiter des IOA à *E. faecalis*.

6.3 Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues

Article publié dans Clinical Pharmacokinetics (Impact Factor 2021 : 5.57) sous la référence :

Garreau, R., Montange, D., Grillon, A., Jehl, F., Ferry, T., Bourguignon, L., & Goutelle, S. (2022). Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues. *Clinical pharmacokinetics*, 61(10), 1443–1456. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01168-5>



Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues

Romain Garreau^{1,2} · Damien Montange^{3,4} · Antoine Grillon⁵ · François Jehl⁵ · Tristan Ferry^{6,7,8} · Laurent Bourguignon^{1,2,7} · Sylvain Goutelle^{1,2,7}

Accepted: 31 July 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2022

Abstract

Background and Objective Daptomycin has been recommended in the treatment of bone and joint infection. Previous work showed that the approved dosage of daptomycin may be insufficient to achieve optimal exposure in patients with bone and joint infection. However, those studies assumed that bone exposure was similar to steady-state daptomycin-free plasma concentrations. We sought to establish a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model of daptomycin to describe the dynamics of daptomycin disposition in bone and skin tissue.

Methods A PBPK model of daptomycin was built using PK-Sim[®]. Daptomycin concentrations in plasma and bone were obtained from three previously published studies. Physicochemical drug characteristics, mass balance, anthropometrics, and experimental data were used to build and refine the PBPK model. Internal validation of the PBPK model was performed using the usual diagnostic plots. The final PBPK model was then used to run simulations with doses of 6, 8, 10, and 12 mg/kg/24 h. Pharmacokinetic profiles were simulated in 1000 subjects and the probabilities of target attainment for the area under the concentration–time curve over the bacterial minimum inhibitory concentration were computed in blood, skin, and bone compartments.

Results The final model showed a good fit of all datasets with an absolute average fold error between 0.5 and 2 for all pharmacokinetic quantities in blood, skin and bone tissues. Results of dosing simulations showed that doses ≥ 10 mg/kg should be used in the case of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus* with a minimum inhibitory concentration >0.5 mg/L or *Enterococcus faecalis* with a minimum inhibitory concentration >1 mg/L, while doses ≥ 12 mg/kg should be used in the case of bone and joint infection or complicated skin infection. When considering a lower minimum inhibitory concentration, doses of 6–8 mg/kg would likely achieve a sufficient success rate. However, in the case of infections caused by *E. faecalis* with a minimum inhibitory concentration >2 mg/L, a higher dosage and combination therapy would be necessary to maximize efficacy.

Conclusions We developed the first daptomycin PBPK/pharmacodynamic model for bone and joint infection, which confirmed that a higher daptomycin dosage is needed to optimize exposure in bone tissue. However, such higher dosages raise safety concerns. In this setting, therapeutic drug monitoring and model-informed precision dosing appear necessary to ensure the right exposure on an individual basis.

1 Background

Daptomycin is a lipopeptide active against Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. (i.e., methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) [1]. Daptomycin is currently approved for the treatment of complicated skin and skin structure infections and *S. aureus*

bloodstream infections including those with right-sided infective endocarditis in adult patients [2], with recommended dosages of 4 mg/kg/24 h and 6 mg/kg/24 h, respectively, in patients with normal renal function.

However, daptomycin is also used in other indications in clinical practice, including bone and joint infections (BJI) [3]. Although still off-label, the use of daptomycin for BJI therapy is supported by many clinical reports and is considered an option in US guidelines [4–6]. Of note, dosages higher than those recommended for approved indications are used for BJI, usually 8–12 mg/kg [7].

✉ Romain Garreau
romain.garreau@chu-lyon.fr

Extended author information available on the last page of the article

Key Points

A physiologically based pharmacokinetic model of daptomycin incorporating plasma, bone, and skin data from three studies was successfully developed and validated.

The physiologically based pharmacokinetic model adequately described the time-dependent and dose-dependent diffusion of daptomycin from plasma to bone and skin tissue.

Model-based simulations confirmed the need for high dosages of daptomycin for treating bone and joint infection and the influence of the pathogen on dosage requirements.

Daptomycin is used as an alternative to vancomycin in patients with BJI, with several advantages. First, daptomycin displays significant bone diffusion [8–10]. Second, bacterial resistance to daptomycin remains scarce while the prevalence of vancomycin intermediate *S. aureus* and hetero-vancomycin intermediate *S. aureus* had been steadily increasing in the last 30 years [11]. Moreover, daptomycin has a strong concentration-dependent bactericidal activity that may remain unaffected in the case of vancomycin resistance [12]. Third, daptomycin has been shown to have a good penetration in a methicillin-resistant *S. aureus* biofilm [13, 14], which is desirable for the treatment of prosthetic joint infection. Finally, the overall efficacy and safety profile of daptomycin has been well documented, suggesting a similar efficacy and better safety profile compared with vancomycin [15–18].

Safdar et al. [19] have shown the ratio of the daily area under the concentration–time curve over 24 hours over the minimum inhibitory concentration (AUC_{24}/MIC) was the best descriptor of the antibacterial effect of daptomycin. The average value of this ratio associated with bactericidal effect against *S. aureus* was 666 mg.h/L. This value has been confirmed clinically in a small study [20], and is considered the target to be achieved for effective therapy in patients with staphylococcal infection. In addition, the dynamics of daptomycin disposition into bone has not been considered in previous pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies.

Later, Bhavnani et al. showed that the risk of myotoxicity (elevation of the creatine phosphokinase level) was significantly greater when the trough concentration exceeded 24.3 mg/L [21]. This was recently confirmed by Samura et al.

who found a minimum concentration >20 mg/L to be associated with the risk of myotoxicity [22].

Achieving an effective concentration of antibiotic at the infection site is necessary, and sufficient diffusion into bone tissue is a strong rationale for antibiotic use in BJI therapy. Daptomycin diffusion into synovial fluid and bone tissue has been confirmed in humans [8–10]. On average, the ratio of bone tissue-to-plasma concentration of daptomycin at steady state appears similar to the unbound fraction of the drug, about 5–10%. This ratio has been considered in previous population PK studies, including ours, to simulate probabilities of target attainment (PTA) and dosage recommendations for daptomycin in patients with BJI [23–25].

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling is a relevant approach for modeling the tissue distribution of drugs. Physiologically based pharmacokinetic modeling relies on prior knowledge such as physiological (i.e., organ volumes, blood flows) and physicochemical characteristics of the drug (i.e., molecular weight, lipophilicity) to predict drug diffusion into the body with a bottom-up approach. In addition, further information on drug pharmacokinetics such as concentrations measured in different tissue compartments may help refine the model. Physiologically based pharmacokinetic modeling is widely used in drug development to understand and predict diffusion, drug–drug interactions, and drug pharmacokinetics in special populations. Recommendations for PBPK modeling have been published by both the European Medicines Agency and the US Food and Drug Administration [26]. The objective of this study was to establish a PBPK model for daptomycin to describe bone and skin exposure based on available data in tissues and to derive model-based dosage recommendations with personalization according to the infection site and causative pathogen.

2 Materials and Methods

2.1 Data Collection

Concentration data were obtained from three previously published studies [8–10]. One dataset was used for model building while the two others were used for model validation. The learning dataset was obtained from Traunmüller et al. who collected daptomycin samples in plasma, bone, and skin by microdialysis in nine patients (three women and six men) with diabetic foot infections [8]. Daptomycin concentrations in plasma (total and unbound), and interstitial skin and bone were measured after at least five doses of daptomycin (6 mg/kg/24h). Because of the invasiveness of the sampling method, two sampling periods were considered. Five patients (all male) underwent early sampling (0–8

hours after administration) and four patients (one male, three female) underwent late sampling (8–16 hours after administration). Overall, full PK datasets in the blood, skin, and bone were available for seven patients. Bone samples were not available for one patient, and blood samples were missing for another patient. As a microdialysis technique was performed to collect tissue samples, bone and skin concentrations were considered to represent the interstitial compartment of the corresponding tissue, where only an unbound fraction is able to penetrate.

The validation datasets were obtained from Grillon et al. and Montange et al. In the study from Grillon et al. [10], 14 patients (two female, 12 male) who had diabetic foot infections and required surgical interventions were administered repeated doses of daptomycin 6 mg/kg/24h over a 30-min infusion. For each patient, three blood samples (peak, trough, and in-between) were collected on the surgery day. In addition, a single bone tissue sample was collected during the surgery. After sampling, the bone tissue was rinsed with sterile water to eliminate blood, and dried and stored at -80°C until analysis. The sampling time varied from 3.1 to 22.7 h after daptomycin administration. In the study from Montange et al. [9], 16 patients (11 female, five male) with no history of bone infection were administered a single dose of 8 mg/kg of daptomycin prior to hip or knee replacement surgery. A blood sample was taken 1 h after the infusion. In addition, a bone fragment, a synovial sample, and another blood sample were collected at the same time during the surgery. Bone tissue was manually separated from blood, bone

marrow, and soft tissues by swabbing, scraping, or rinsing before storage at -80°C until analysis. Then, bone samples were manually crushed, mixed with appropriate fluids, and the final fluid obtained was used to measure the daptomycin concentration in tissue. Sampling times ranged from 1.3 to 12 h post-infusion.

A description of the three population characteristics is presented in Table 1. Further details on data collection are available in the original publications [8–10].

2.2 PBPK Model Development

A whole-body PBPK model was created using the PK-Sim[®] software from the Open System Pharmacology suite (<http://www.open-systems-pharmacology.org>). Physicochemical characteristics of daptomycin (i.e., lipophilicity, solubility) were collected from a literature search. A mass-balance diagram suggested that 78% of a daptomycin dose was eliminated in the urine and 5% was eliminated in feces [27]. Daptomycin does not interact with the cytochrome P450 enzyme [28], and no tubular secretion or reabsorption mechanisms have been reported [15, 27]. However, some studies suggested that renal filtration may account for only 40–50% of renal elimination [27, 29]. Furthermore, four metabolites (three oxidative and one unknown) of daptomycin have been identified in urine, but not in plasma, suggesting that some metabolism may occur in the kidneys [27, 30]. In addition, recent data showed that P-glycoprotein may play a role in daptomycin disposition [24, 31, 32]. Considering that the

Table 1 Description of population characteristics

Characteristics	Unit	Traunmüller et al. (2010) [8]	Montange et al. (2014) [9]	Grillon et al. (2019) [10]
Number of female/male subjects		3/6	11/5	2/12
Age	years	59.8 ± 9.4	68.9 ± 14.2	70.9 ± 9.8
Height	m	1.78 ± 0.10	NA	1.75 ± 0.073
TBW	kg	90 [75–175]	80 [61–110]	101.5 [83.5–104]
BMI	kg/m^2	$28.7 [27.2\text{--}46.9]$	ND	$28.2 [30.3\text{--}35.4]$
Serum creatinine	$\mu\text{mol/L}$	95.8 ± 16.9	ND	$94.5 [65.5\text{--}119.3]$
Creatinine clearance	mL/min	111.9 ± 47.1	92 ± 31.7	98.4 ± 35.1
Daptomycin dose	mg/kg	6.0	8 ± 0.16	6.1 ± 0.06
PPB	%	91.4 ± 1.2	ND	ND
<i>Total number of samples per site</i>				
Plasma		82	32	42
Bone ^a		67	32	14
Synovial fluid		ND	13	ND
Skin		88	ND	ND

Data are given as mean $\pm$ SD or median [min–max], unless stated otherwise

BMI body mass index, *max* maximum, *min* minimum, *ND* not determined, *PPB* percentage of protein binding, *TBW* total body weight, *SD* standard deviation

^aBone samples were obtained in different anatomical sites in the Montange dataset

elimination of daptomycin in feces is a slow and minor elimination pathway (i.e., accounting for less than 5% of daptomycin elimination), the mechanisms have not been well described, and that no data were available for its estimation, the biliary clearance was set to 0 mL/min in the modeling [27]. We assumed that renal filtration of daptomycin was proportional to the glomerular filtration rate (GFR), with a scaling factor to account for the unspecified metabolism and the 16% of daptomycin doses missing from the mass-balance diagram.

Anthropometric (i.e., age, weight, height) characteristics and experimental data were used to build and refine the PBPK model. Model building was performed with the dataset from Traunmüller et al. and included total and unbound concentrations measured in plasma, unbound plasma, bone, and skin. Model predictions were first matched with plasma concentrations. Then, we modified tissue permeabilities using the Schmitt permeability formula to adjust interstitial concentrations [33]. Parameters were further optimized by using the parameter identification module of PK-Sim®.

2.3 PBPK Model Evaluation

Model evaluation was undertaken as recommended in the PBPK modeling and simulation qualification guidelines. Different PK quantities such as area under the concentration–time curve (AUC), maximum concentration, time to maximum concentration, and half-life were calculated with PK-Sim®. Predictive performance of the initial model was assessed by comparing model predictions with observations from the learning dataset.

Internal validation of the PBPK model was based on diagnostic plots. Simulated and observed PK quantities in each compartment were then implemented on R (Version 4.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and a goodness-of-fit plot such as observed versus predicted and a visual predictive check plot were computed.

External validation was performed using the datasets from Montange et al. and Grillon et al. to perform external validation of the PBPK model. Plasma and bone concentrations were compared with model predictions from the model built on the first dataset. As for internal validation, diagnostic plots were used to assess the prediction capability of the model.

2.4 PK/PD Simulations

Our final PBPK model was then used to run simulations in order to identify optimal dosage regimens for the treatment of skin and bone and joint infections. Daptomycin dosages of 6, 8, 10, and 12 mg/kg/24 h were simulated in 1000 patients with a 1:1 sex ratio and PK profiles were obtained in plasma, bone, and skin compartments for each regimen.

Pharmacokinetic quantities such as AUC, maximum concentration, and trough concentration in these tissues were computed after five daily doses of daptomycin to provide steady-state results.

Estimated PK quantities were compared with target values to compute PTA in tissues. Specific PD targets were considered for *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium* based on previously reported AUC/MIC targets [19, 34, 35]. Median [minimum–maximum] target values for AUC₂₄/MIC were 666 [501–832] for *S. aureus*, and 160 [100–660] for *S. pneumoniae* [19]. Target values of fAUC₂₄/MIC for *E. faecalis* and *E. faecium* were >27.43 and >12.9, respectively [34, 35]. All simulations were performed assuming a MIC range from 0.03 mg/L to 4 mg/L, the latter being the EUCAST epidemiological cut-off and the Clinical and Laboratory Standards Institute susceptibility breakpoint for *E. faecalis* [36, 37]. The cumulative fraction of response (CFR) was also computed using the target aforementioned and the EUCAST MIC distribution of each pathogen.

3 Results

3.1 PBPK Model Building and Validation

Physiologically based pharmacokinetic input parameters of the final model are reported in Table 2. Concentration profiles of daptomycin in all tissue are shown in Fig. 1. Mean predicted daptomycin total body clearance and steady-state volume of distribution were 0.86 L/h and 0.1 L/kg, respectively. Absolute average fold error of all predicted data in the learning dataset were well within the expected range of 0.5-fold to two-fold of their observed value. Mean fold error for parameter estimation in blood, bone, and skin were all between 0.8 and 1.2, except for the time to maximum concentration in skin tissue. Total body clearance was lower in women than in men with a mean value of 0.89 ± 0.37 versus 0.96 ± 0.40 L/h ($p < 0.001$). Volume of distribution were similar in male and female individuals, with mean steady-state volume of distribution values of 10.1 and 10.5 L, respectively. Comparison with PK parameters from the learning dataset is reported in Table 3. Goodness-of-fit and visual predictive check plots showed a good fit for all available data, as shown in Figs. 2, 3 and 4. Differences between bone tissue and interstitial concentration were minimal, indicating a similar exposure between those two compartments.

3.2 PK/PD Simulations

The results of PK/PD simulations and computed PTA for plasma, bone, and skin are summarized in Figs. 5, 6, 7 and 8. The results of PK/PD simulations showed that PTA were

Table 2 Input parameters of the daptomycin PBPK model

Parameters	Unit	Value used in PBPK model	Published value [references]	Description
Log P		-9.4	-5.1/-9.4 [45]	Lipophilicity
f_u	%	8.6 ± 1.2	9/10 [8, 19]	Fraction unbound in plasma
Solubility in water	mg/L	17.3	17.3 [45]	Water solubility
pK_a (acid)		3.0	2.98 [45]	Acid dissociation constant 1
pK_a (base)		9.4	9.39 [45]	Acid dissociation constant 2
Molecular weight	g/mol	1620.7	1620.7 [46]	Molecular weight
Blood/plasma ratio		0.56	0.53 [27]	Blood-to-plasma ratio
<i>Partition coefficients (K_p)</i>				
Plasma <-> interstitial		0.63	—	K_p between plasma and interstitial fluid
All tissue (intracellular) ^a		Calculated by PK-Sim®	—	Cellular K_p for the other tissues
<i>Endothelial permeability</i>				
Bone	10^{-4} cm/min	1.99	—	Diffusion speed in tissue
Skin		3.51	—	
Other tissue		10	—	

f_u unbound fraction, GFR glomerular filtration rate, K_p partition coefficient, $Log P$ lipophilicity, $PBPK$ physiologically based pharmacokinetic

^aPartition coefficients were automatically calculated by PK-Sim® using the Rodgers and Rowland method

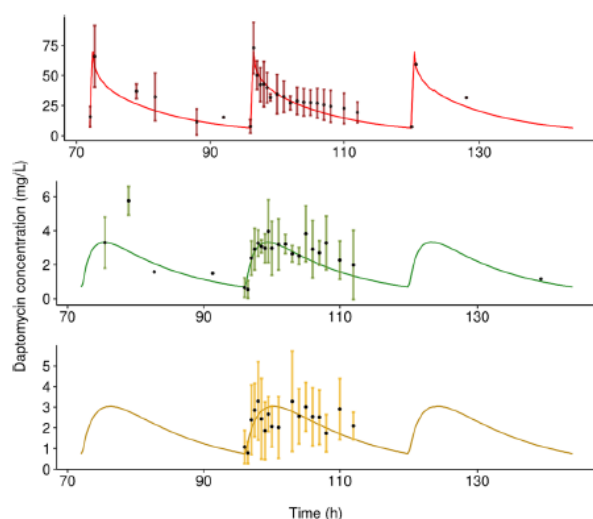


Fig.1 Concentration-time curve of daptomycin 6 mg/kg according to the site of sampling. Solid color indicates the mean of daptomycin concentration. Black dots indicate the mean $\pm$ standard deviation of observed values from the studies of Traunmüller et al. and Grillon et al. Top, concentration profile in plasma; middle, concentration-time profile in bone; bottom: concentration-time profile in skin compartment. As no observed data were available before 72 h, the first 2 days of therapy were removed for ease of graphical display

influenced by several factors including the daptomycin regimen, pathogen, and associated PK/PD target. Probabilities of target attainment were also influenced by the infected site and were consistently lower in bone and skin compared with blood, all other things being equal. Because sex differences

in target exposure (AUC/MIC) were marginal (data not shown), all simulation results are presented irrespectively of sex.

When considering *S. aureus* infection and a low PD target ($AUC_{24}/MIC > 501$), a dose of 6 mg/kg/24 h was sufficient to reach $PTA > 90\%$ in all tissues for MIC values up to 0.5 mg/L. When considering a MIC of 1 mg/L, doses of 10 mg/kg and 12 mg/kg would be needed to reach a sufficient exposure in blood, bone, or skin, respectively (Fig. 5). When assuming a high PD target ($AUC_{24}/MIC > 832$), acceptable PTA were only reached for MIC up to 0.5 mg/L with doses of 8 and 10 mg/kg in plasma and bone or skin, respectively (Fig. 6).

In the case of *S. pneumoniae* infection, a dose of 6 mg/kg was sufficient to reach a $PTA > 90\%$ in all tissues for the low PD target ($AUC_{24}/MIC > 100$). For the high PD target ($AUC_{24}/MIC > 660$), doses of 8 mg/kg would be necessary to reach a $PTA > 90\%$ in bone and skin tissue for a MIC up to 0.5 mg/L (Fig. 7).

For enterococcal infections, we consider MIC values up to 4 mg/L. In the case of *E. faecium* infection, $PTA > 90\%$ were achieved in blood and bone or skin tissue with daptomycin doses of 10 and 12 mg/kg/24 h, respectively. For *E. faecalis* infection, a $PTA > 90\%$ could only be achieved for $MIC \leq 2$ mg/L and required high doses of daptomycin of at least 10 mg/kg for blood and 12 mg/kg for bone or skin tissue (Fig. 8).

A dose of 6 mg/kg of daptomycin was sufficient to reach a $CFR > 90\%$ in all tissues. However, a dose of 8 or 10 mg/kg was necessary to reach a $CFR > 90\%$ in bone and skin

Table 3 Comparison of simulated versus observed mean pharmacokinetic parameters in the learning dataset

Compartment	C_{max}		T_{max}		$T_{1/2}$		V_{ss}		AUC_{0-24}		Ratio AUC_{0-24}	
	Model estimate	Observed value	Model estimate	Observed value	Model estimate	Observed value	Model estimate	Observed value	Model estimate	Observed value	Model estimate	Observed value
Plasma	75	72.9	0.5	0.5	9.1	10.1	10.1	11.0	571	619	—	—
<i>fu</i> Plasma	6.3	6.3	0.5	0.5	9.1	10.1	—	—	52.6	51.4	—	—
Subcutis	3.4	4.1	4	2.3	9.2	9.5	—	—	54.8	54.5	1.04	1.06
Metatarsal inflamed bone	3.7	3.9	3.7	4.5	9.1	10.7	—	—	54.1	60.2	1.03	1.17

AUC area under the concentration–time curve, AUC_{0-24} area under the concentration–time curve from time 0 to 24 hours, C_{max} maximum concentration, fu plasma unbound fraction in plasma, T_{max} time to peak concentration, $T_{1/2}$ terminal elimination half-life, V_{ss} steady-state volume of distribution

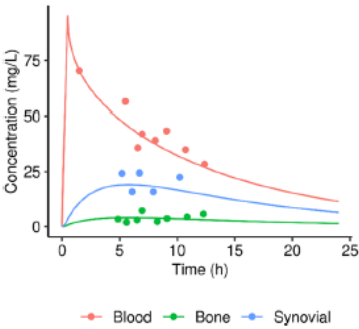


Fig. 2 Concentration–time curve after a single infusion of daptomycin 8 mg/kg according to the sampling site. The solid line represents the mean daptomycin concentration according to the sampling site. Colored dots represent the observed data from the study of Montange et al.

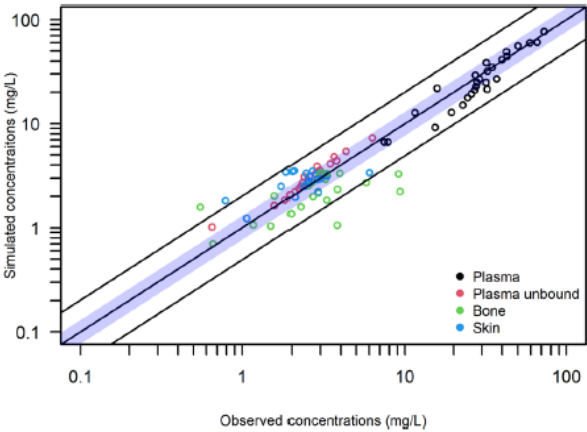


Fig. 3 Goodness-of-fit plot for the final model prediction of daptomycin. The central solid line indicates the line of identity ($y = x$), while the other lines represent the two-fold range for acceptability. The blue area represents the 30% range

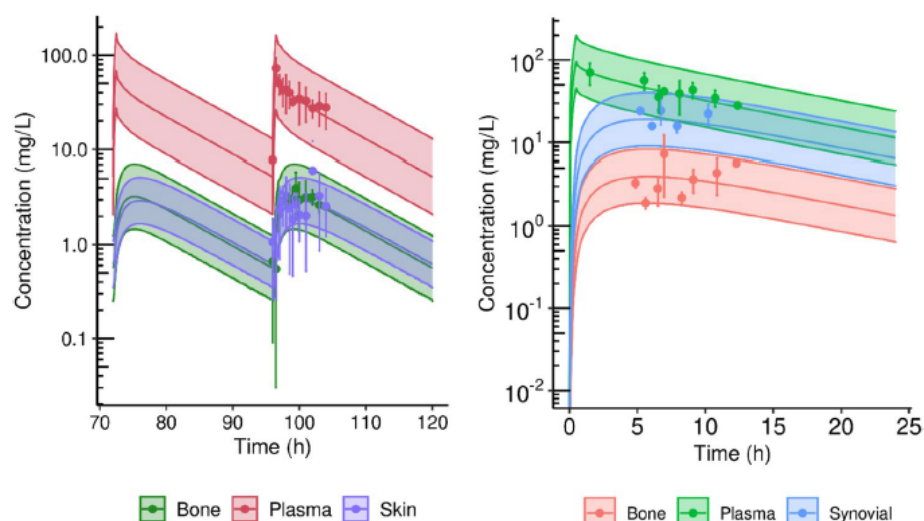
when treating *S. aureus* and *E. faecalis*, respectively. All CFR values are reported in Table 4.

4 Discussion

To our knowledge, this is the first study reporting a PBPK model of daptomycin, and the first model exploring daptomycin PTA in various tissues based on this approach. This study confirms some findings from previous population PK studies and provides new insights.

Regarding daptomycin elimination, mean total body clearance of 8.5 mL/h/kg was estimated, which is similar to previous clinical reports [16, 32, 38]. Although renal excretion is the main elimination pathway of daptomycin, GFR was not sufficient to fully describe daptomycin clearance in

Fig. 4 Visual predictive check of the physiologically based pharmacokinetic model. The solid line represents the simulated mean concentration and the colored area represents the 95% confidence interval of the simulated value. The solid dot and bar represent the means and standard deviations of observed values, respectively. Left panel: visual predictive check for the training dataset. As no sample was collected before 72 hours, the time scale was restricted to the last 2 days of treatment for ease of graphical display. Right panel: visual predictive check for the dataset from Montagne et al.



the PBPK model. Indeed, daptomycin elimination rate was 40% higher than GFR. Tubular secretion might contribute to renal clearance, considering that P-glycoprotein contributes to daptomycin transport and clinical pharmacokinetics [24, 31]. However, previous reports suggested that daptomycin is not transported by an organic anion transporter, as its elimination remained unchanged when co-administered with probenecid [38], and there is also no evidence of daptomycin reabsorption.

Some data support daptomycin being metabolized in part by non-hepatic pathways. First, drug mass-balance studies showed that only 78% of the daptomycin dose was recovered in urine with 52% of the total dose recovered as the unchanged drug [15, 27]. Daptomycin has been found to be concentrated in renal rat cells [30, 39]. Thus, metabolism may occur in renal cells as some metabolites of daptomycin present in urine were not found in blood. Finally, 16% of the daptomycin dose was not recovered in either urine or feces. It has been hypothesized that this may be due to the ^{14}C labeled tryptophan moiety, which could have been reabsorbed by tubular cells after daptomycin metabolism [27]. Additionally, it has been reported that daptomycin was susceptible to proteolysis by both human and bacterial proteins [40], and to thermal hydrolysis [41]. Those mechanisms could contribute to extra-renal clearance as well. In the PBPK modeling, we chose to use a correction factor ($\text{GFR}_{\text{fraction}}$) to account for unspecified extra-renal clearance, which mechanisms remain unclear.

The average volume of distribution of daptomycin at steady state was estimated at 0.1 L/kg, which is in accordance with previously published works [8, 15, 16, 27]. A diffusion lag time was observed in skin and bone tissue, with a longer time to achieve maximum concentration compared with plasma, which is consistent with the fact that bone and skin are poorly perfused tissues [42].

Overall, exposure in bone and infected skin was similar to free daptomycin exposure in plasma. The average model estimate of the bone-to-free plasma AUC ratio was 1.03, very similar to 1.17 reported by Traunmüller et al. The slight difference may be explained by the sampling design in the clinical study. Sampling was performed in male individuals only in the early phase and female individuals except one in the late phase. Because of the higher clearance reported in women, AUC values may have been overestimated over the entire time profile.

Finally, we found bone and skin exposure to be similar to that of daptomycin free fraction in plasma. However, PTA were different between blood, bone, and skin tissue, which may be explained by the difference in protein binding between studies. Initially, the daptomycin fAUC/MIC PK/PD target was derived from the total plasma target, and the authors hypothesized a mean free fraction of 10% corresponding to mean protein binding in their cohort [19]. However, they did not account for variability in protein binding. In our study, the free fraction was $8.4 \pm 1.2\%$; therefore, PTA were lower than previously supposed in tissue, explaining the recommendation for a higher dosage.

Simulations performed with the final model are novel, as they are based on tissue exposure derived from a PBPK approach, and they consider various pathogens and targets. Most previous studies considered the mean AUC/MIC ratio associated with killing from the murine study of Safdar et al. [19]. However, this latter study showed substantial variability, with a bactericidal AUC/MIC ratio range from 501 to 832 and from 100 to 660 against *S. aureus* and *S. pneumoniae*, respectively. Thus, considering only the average value may not reflect true PD variability. Our results confirm that the approved dose of 6 mg/kg is sufficient for bloodstream infections caused by *S. pneumoniae* only. Higher doses are required to achieve acceptable PTA for other infection sites

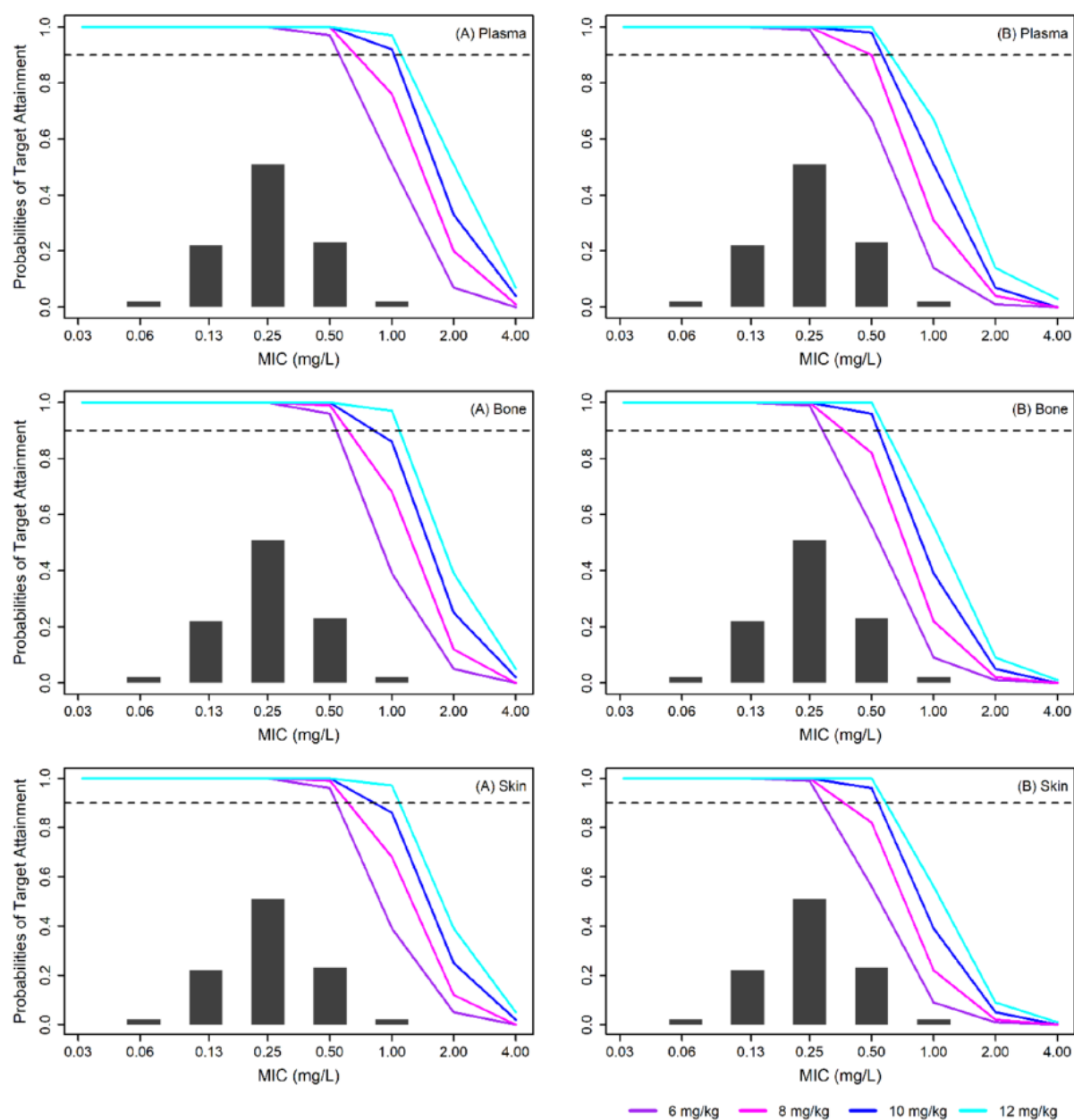


Fig.5 Probabilities of target attainment of daptomycin for *Staphylococcus aureus* infection in plasma, bone, and skin tissues. The solid line represents the probabilities of target attainment (y-axis) as a function of the minimum inhibitory concentration [MIC] (x-axis). Gray histograms represent the distribution of *S. aureus* MIC from

EUCAST. The dashed horizontal line represents probabilities of target attainment = 90%. Simulations were conducted with a low pharmacodynamic target of area under the concentration–time curve over 24 hours/MIC >501 (A) or a high pharmacodynamic target of area under the concentration–time curve over 24 h/MIC >832 (B)

(bone or skin) and pathogens. For infections caused by *S. aureus*, a daptomycin dosage of 10 mg/kg/24 h and 12 mg/kg/24 h appears necessary to achieve acceptable PTA for bloodstream and bone or skin infections, respectively, considering a MIC up to 1 mg/L and a low PD target. We also found that higher daptomycin doses would be necessary for

enterococcal infections with a minimum of 10 mg/kg for bloodstream infections and 12 mg/kg in the case of BJI, considering MIC values up to 2 and 4 mg/L for *E. faecalis* and *E. faecium*, respectively. Our findings are consistent with previous reports that supported the use of a higher

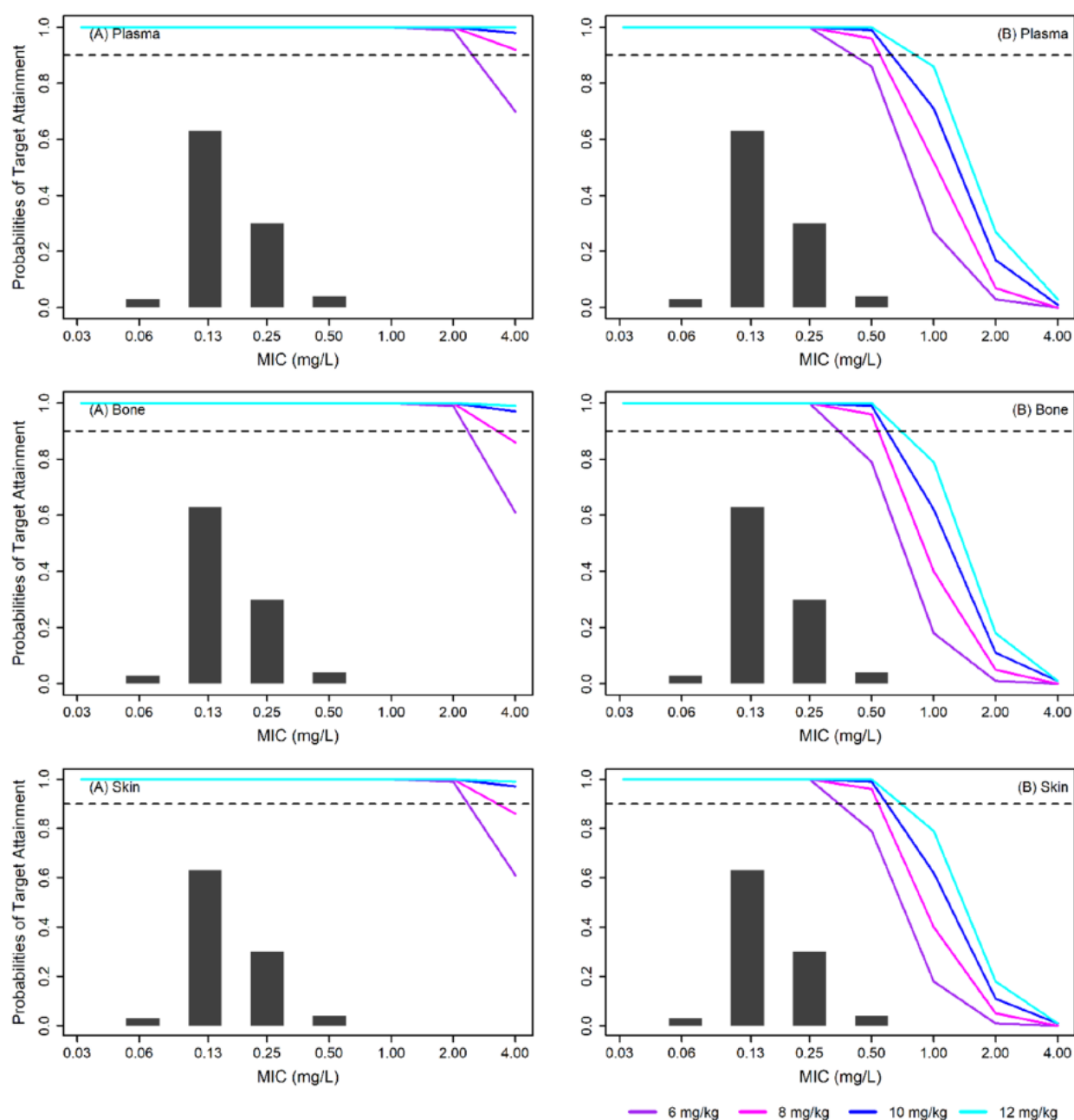


Fig. 6 Probabilities of target attainment of daptomycin for *Streptococcus pneumoniae* infection in plasma, bone, and skin tissues. The solid line represents the probabilities of target attainment (y-axis) as a function of the minimum inhibitory concentration [MIC] (x-axis). Gray histograms represent the distribution of *S. pneumoniae* MIC

from EUCAST. The dashed horizontal line represents probabilities of target attainment = 90%. Simulations were conducted with a low pharmacodynamic target of area under the concentration–time curve/MIC >100 (A) or a high pharmacodynamic target of area under the concentration–time curve/MIC >660 (B)

daptomycin dosage and/or susceptibility breakpoint revision for enterococcal infections [24, 25, 34, 35, 43].

However, such higher daptomycin doses may raise safety concerns, as they result in a higher daptomycin trough concentration and a higher probability of muscular toxicity [21, 23, 24, 34]. Weight-based dosing is not an optimal approach

to prevent overexposure. We support the use of daptomycin therapeutic drug monitoring and model-informed precision dosing to determine safe and effective dosages at the individual level.

This study has several limitations. First, the PBPK model was based on several assumptions regarding daptomycin

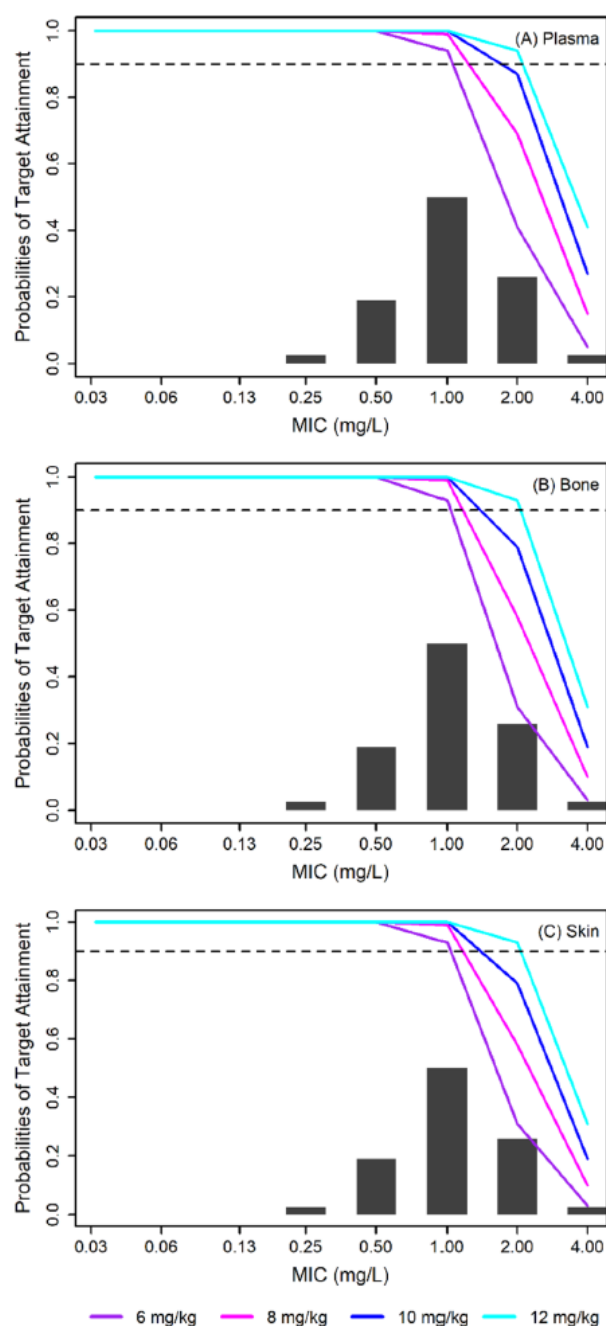


Fig. 7 Probabilities of target attainment of daptomycin for *Enterococcus faecalis* infection in plasma, bone, and skin tissues. The solid line represents the probabilities of target attainment (y-axis) as a function of the minimum inhibitory concentration [MIC] (x-axis). Gray histograms represent the distribution of *E. faecalis* MIC from EUCAST. The dashed horizontal line represents probabilities of target attainment = 90%. All simulations were conducted with a pharmacodynamic target of $fAUC/MIC > 27.4$

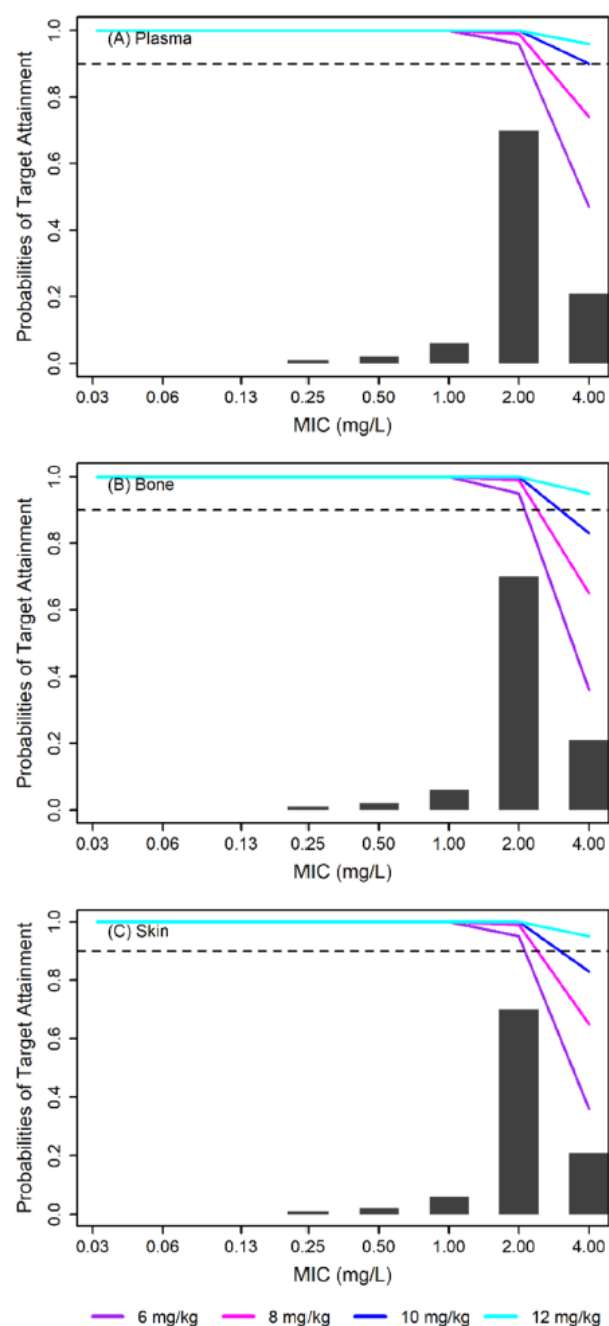


Fig. 8 Probabilities of target attainment of daptomycin for *Enterococcus faecium* infection in plasma, bone, and skin tissues. The solid line represents the probabilities of target attainment (y-axis) as a function of the minimum inhibitory concentration [MIC] (x-axis). Gray histograms represent the distribution of *E. faecium* MIC from EUCAST. The dashed horizontal line represents probabilities of target attainment = 90%. All simulations were conducted with a pharmacodynamic target of $fAUC/MIC > 12.9$

Table 4 Cumulative response fraction according to regimen and bacterial species

AUC _{24h} /MIC	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Enterococcus faecalis</i> ^a	<i>Enterococcus faecium</i> ^a
	>501	>832	>100	>660	>27.4	>12.9
<i>Blood</i>						
6 mg/kg	98.4	90.2	1	99.3	83.7	85.1
8 mg/kg	99.5	96.3	1	99.7	91.7	93
10 mg/kg	99.8	98.4	1	99.8	96.1	96.9
12 mg/kg	99.9	99.1	1	99.9	97.9	98.4
<i>Bone</i>						
6 mg/kg	97.9	87.3	1	99	80.1	81.8
8 mg/kg	99.2	94.5	1	99.7	89.4	90.8
10 mg/kg	99.7	97.9	1	99.8	94.6	95.4
12 mg/kg	99.9	98.9	1	99.9	97.3	98
<i>Skin</i>						
6 mg/kg	97.9	87.3	1	99	80.2	81.6
8 mg/kg	99.2	94.5	1	99.7	89.4	90.9
10 mg/kg	99.7	97.9	1	99.8	94.6	95.4
12 mg/kg	99.9	98.9	1	99.9	97.3	98

The cumulative fraction of response values are given with the EUCAST MIC distribution

AUC_{24h} area under the concentration-time curve over 24 hours, MIC minimum inhibitory concentration

^a*E. faecalis* and *E. faecium* targets are given as a fAUC/MIC as reported in Avery et al., 2019 and Kidd et al., 2018[34, 35]

physicochemical characteristics. For instance, lipophilicity values were estimated from different chemical algorithms and not based on experimental data, resulting in a wide range of values (−0.4 to −9.4). However, as daptomycin does not cross red blood cell membranes because of its poor lipophilicity [27], it is unlikely that those values had a significant impact on the permeability estimation of daptomycin.

Second, the results of the PBPK model were driven by available data, which are still limited. In addition, the sampling methods were not consistent between the three studies. Montange et al. and Grillon et al. measured daptomycin concentration from crushed bone, which represents both interstitial and cellular content, whereas Traunmüller et al. used a microdialysis technique to sample unbound daptomycin concentration in bone interstitial fluid. While our model results and simulations did not show significant differences between those two compartments, further data would be required to fully clarify distribution in the various bone compartments. We also recognize that the pathophysiology and biological history of all BJI are not the same. For example, patients with diabetic foot infections have impaired blood flow in the lower limbs and this may influence local drug disposition. Currently, there are no data and models available for each type of BJI. Further research is necessary on this question.

Despite the heterogeneity in the subjects' characteristics between the three studies, the external validation showed good performance and supports the model's robustness and ability to infer a PK-based dosing regimen recommendation.

Third, some mechanisms of daptomycin clearance are still poorly documented. Tascini et al. reported significant concentrations of daptomycin into bile, supporting some bile excretion [44]. In contrast, data from Woodworth et al. showed very limited digestive excretion of daptomycin (<5%) [27]. Indeed, biliary clearance of daptomycin is probably very low, but sufficient to produce measurable concentrations in small volumes of secreted bile. We preferred to assume negligible biliary clearance, as it could not be properly estimated from data. Finally, PD targets in these tissues are not clearly defined as they were derived from plasma exposure in the mouse thigh infection model and further research is needed to define tissue-based PK/PD targets.

5 Conclusions

We developed the first daptomycin PBPK model of daptomycin describing drug exposure in bone and skin tissue. The model was validated in two external datasets. Pharmacokinetic/pharmacodynamic simulations confirmed the need for daptomycin dosages higher than recommended in the drug label to optimize exposure, especially for bone and joint infections caused by *S. aureus* and *Enterococcus* spp. However, higher doses may increase the risk of muscular toxicity. Daptomycin therapeutic drug monitoring and model-informed precision dosing appear necessary to achieve the efficacy and safety targets in each individual.

Acknowledgements We gratefully acknowledge Dr. Friederike Traunmüller for sharing daptomycin PK data. Lyon Bone and Joint Study Group (list of collaborators). Coordinator: Tristan Ferry; infectious diseases specialists: Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Patrick Mialhes, Florence Ader, Sandrine Roux, Agathe Becker, Claire Triffault-Fillit, Anne Conrad, Cécile Pouderoux, Nicolas Benech, Pierre Chauvelot, Marielle Perry, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Christian Chidiac; surgeons: Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schmidt, Matthieu Malatray, Elliot Sappey-Marinier, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Quentin Ode, Adrien Van Haecke, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Arnaud Walch, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Mojallal, Sophie Brosset, Camille Hanriot, Hélène Person, Nicolas Sigaux, Philippe Céruse, Carine Fuchsmann; Anesthesiologists – Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo; Microbiologists – Frédéric Laurent, Laetitia Beraud, Tiphaine Roussel-Gaillard, Céline Dupieux, Camille Kolenda, Jérôme Josse; Pathology—Marie Brevet, Alexis Trecourt; Imaging—Fabien Craighero, Loïc Bousset, Jean-Baptiste Pialat, Isabelle Morelec; PK/PD specialists—Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle; Clinical research assistant and database manager—Eugénie Mabrut

Declarations

Funding This study was carried out as part of our routine work, which is funded by Hospices Civils de Lyon and the University of Lyon.

Conflicts of interest/competing interests Romain Garreau, Damien Montange, Antoine Grillon, François Jehl, Tristan Ferry, Laurent Bourguignon, and Sylvain Goutelle have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this article.

Ethics approval Not applicable.

Consent to participate All patient gave they consent to participate in the original study.

Consent for publication All patient gave they consent for publication in the original study.

Availability of data and material Data analyzed in this study were previously published in different studies. They were shared by Friederike Traunmüller, Damien Montange, François Jehl, and Antoine Grillon. Those authors can be contacted for data availability.

Code availability Not applicable.

Author contributions All authors contributed to the study conception and design. Data collection was performed by RG, DM, and AG. Data preparation and analysis were performed by RG. The first draft of the manuscript was written by RG, and all authors contributed to manuscript revisions with significant intellectual input. All authors read and approved the final manuscript.

References

1. 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*. 2006;1758:1215–23. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2006.02.009>.
2. US FDA. FDA approved drug products: Cubicin (daptomycin) injection. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208385s0051bl.pdf. Accessed 7 Aug 2022.
3. Jones TW, Jun AH, Michal JL, Olney WJ. High dose daptomycin and clinical applications. *Ann Pharmacother*. 2021;55:1363–78. <https://doi.org/10.1177/1060028021991943>.
4. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1–10. <https://doi.org/10.1093/cid/cis966>.
5. Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu M-C, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis*. 2016;16:83. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1420-7>.
6. Telles JP, Cieslinski J, Tuon FF. Daptomycin to bone and joint infections and prosthesis joint infections: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2019;23:191–6. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.05.006>.
7. Lora-Tamayo J, Parra-Ruiz J, Rodríguez-Pardo D, Barberán J, Ribera A, Tornero E, et al. High doses of daptomycin (10 mg/kg/d) plus rifampin for the treatment of staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a comparative study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;80:66–71. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.022>.
8. Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1252–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq109>.
9. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of daptomycin into bone and synovial fluid in joint replacement. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:3991–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.02344-14>.
10. Grillon A, Argemi X, Gaudias J, Ronde-Oustean C, Boeri C, Jenny J-Y, et al. Bone penetration of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *Int J Infect Dis*. 2019;85:127–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.011>.
11. Morrisette T, Alosaimy S, Abdul-Mutakabbir JC, Kebriaei R, Rybak MJ. The evolving reduction of vancomycin and daptomycin susceptibility in MRSA: salvaging the gold standards with combination therapy. *Antibiotics*. 2020;9:762. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110762>.
12. Kelley PG, Gao W, Ward PB, Howden BP. Daptomycin Non-susceptibility in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous-VISA (HISA): implications for therapy after vancomycin treatment failure. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1057–60. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr066>.
13. Siala W, Mingot-Leclercq M-P, Tulkens PM, Hallin M, Denis O, Van Bambeke F. Comparison of the antibiotic activities of daptomycin, vancomycin, and the investigational fluoroquinolone delafloxacin against biofilms from *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6385–97. <https://doi.org/10.1128/AAC.03482-14>.
14. Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN. Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:3505–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01728-08>.
15. 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;47:1318–23. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.4.1318-1323.2003>.
16. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelov S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams

- per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:3245–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.00247-06>.
17. Figueroa DA, Mangini E, Amodio-Groton M, Vardianos B, Melchert A, Fana C, et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis.* 2009;49:177–80. <https://doi.org/10.1086/600039>.
18. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5626–32. <https://doi.org/10.1128/AAC.00038-12>.
19. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:63–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.1.63-68.2004>.
20. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettore G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother.* 2013;19:732–9. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0559-z>.
21. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1568–74. <https://doi.org/10.1086/652767>.
22. Samura M, Takada K, Yamamoto R, Ito H, Nagumo F, Uchida M, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization based on unbound daptomycin concentration and cystatin C in nonobese elderly patients with hypoalbuminemia and chronic kidney disease. *Pharm Res.* 2021;38:1041–55. <https://doi.org/10.1007/s11095-021-03058-0>.
23. Goutelle S, Roux S, Gagnieu M-C, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic variability of daptomycin during prolonged therapy for bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:3148–51. <https://doi.org/10.1128/AAC.02597-15>.
24. Bricca R, Goutelle S, Roux S, Gagnieu M-C, Becker A, Conrad A, et al. Genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein) as a covariate influencing daptomycin pharmacokinetics: a population analysis in patients with bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:1012–20. <https://doi.org/10.1093/jac/dky541>.
25. Garreau R, Bricca R, Gagnieu M-C, Roux S, Conrad A, Bourguignon L, et al. Lyon Bone and Joint Infection Study Group. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection: minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:1250–7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab006>.
26. Anonymous reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. <https://www.ema.europa.eu/en/reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpb-modeling-simulation>. Accessed 12 Jan 2022.
27. 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;36:318–25. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.2.318>.
28. Oleson FB, Berman CL, Li AP. An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary human hepatocytes. *Chem Biol Interact.* 2004;150:137–47. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2004.08.004>.
29. Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS applied to over 900 drugs. *AAPS J.* 2011;13:519–47. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9290-9>.
30. Kreft B, de Wit C, Krech R, Marre R, Schulz E, Sack K. Experimental studies on nephrotoxicity and pharmacokinetics of LY 146032 (daptomycin) in rats. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25:635–43. <https://doi.org/10.1093/jac/25.4.635>.
31. Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Modulation of the cellular accumulation and intracellular activity of daptomycin towards phagocytized *Staphylococcus aureus* by the P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter in human THP-1 macrophages and Madin-Darby canine kidney cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2748–57. <https://doi.org/10.1128/AAC.00090-07>.
32. Benefield RJ, Slechta ES, Gast CM, Spivak ES, Hanson KE, Alexander DP. Comparison of the drug-drug interaction potential of daptomycin in combination with rifampin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01525-e1618. <https://doi.org/10.1128/AAC.01525-18>.
33. Chen Y-F, Sun T-L, Sun Y, Huang HW. Interaction of daptomycin with lipid bilayers: a lipid extracting effect. *Biochemistry.* 2014;53:5384–92. <https://doi.org/10.1021/bi500779g>.
34. Avery LM, Kuti JL, Weisser M, Egli A, Rybak MJ, Zasowski EJ, et al. Pharmacodynamic analysis of daptomycin-treated enterococcal bacteremia: it is time to change the breakpoint. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1650–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy749>.
35. Kidd JM, Abdelraouf K, Asempa TE, Humphries RM, Nicolau DP. Pharmacodynamics of daptomycin against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in the murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e00506-e518. <https://doi.org/10.1128/AAC.00506-18>.
36. EUCAST. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed 23 Sep 2019.
37. Satlin MJ, Nicolau DP, Humphries RM, Kuti JL, Campeau SA, Lewis JS II, et al. Clinical and Laboratory Standards Institute Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Ad Hoc Working Group on Revision of Daptomycin Enterococcal Breakpoints. Development of daptomycin susceptibility breakpoints for *Enterococcus faecium* and revision of the breakpoints for other enterococcal species by the Clinical and Laboratory Standards Institute. *Clin Infect Dis.* 2020;70:1240–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz845>.
38. Dvorchik B. Moderate liver impairment has no influence on daptomycin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:715–22. <https://doi.org/10.1177/0091270004266619>.
39. Yamamoto Y, Yamamoto Y, Saita T, Shin M. Localization and accumulation studies of daptomycin in rats kidney using immunohistochemistry. *Yakugaku Zasshi.* 2020;140:569–76. <https://doi.org/10.1248/yakushi.19-00233>.
40. D'Costa VM, Mukhtar TA, Patel T, Koteva K, Waglechner N, Hughes DW, et al. Inactivation of the lipopeptide antibiotic daptomycin by hydrolytic mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:757–64.
41. Ogami C, Tsuji Y, Kasai H, Hiraki Y, Yamamoto Y, Matsunaga K, et al. Evaluation of pharmacokinetics and the stability of daptomycin in serum at various temperatures. *Int J Infect Dis.* 2017;57:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.017>.
42. Edginton AN, Schmitt W, Voith B, Willmann S. A mechanistic approach for the scaling of clearance in children. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:683–704. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645070-00004>.
43. Urakami T, Hamada Y, Oka Y, Okinaka T, Yamakuchi H, Magarifuji H, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of daptomycin and the necessity of high-dose regimen in Japanese adult patients. *J Infect Chemother.* 2019;25:437–43. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.011>.
44. Tascini C, Di Paolo A, Polillo M, Ferrari M, Lambelet P, Danesi R, et al. Case report of a successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia and MRSA/

- vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* cholecystitis by daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:2458–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.01774-10>.
45. DrugBank Online. Daptomycin: uses, interactions, mechanism of action. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00080>. Accessed 13 Sep 2021.
46. PubChem. Daptomycin: C72H101N17O26. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Daptomycin#section=Computed-Properties>. Accessed 13 Sep 2021.

Springer Nature or its licensor holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Authors and Affiliations

Romain Garreau^{1,2}  · Damien Montange^{3,4} · Antoine Grillon⁵ · François Jehl⁵ · Tristan Ferry^{6,7,8} · Laurent Bourguignon^{1,2,7} · Sylvain Goutelle^{1,2,7}

¹ Service Pharmaceutique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital Pierre Garraud, 136 rue du Commandant Charcot, 69005 Lyon, France

² UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université de Lyon, Université Lyon 1, Villeurbanne, France

³ Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie, Plateforme PACE, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Besançon, France

⁴ EA 3920, Marqueurs Pronostiques et Facteurs de Régulations des Pathologies Cardiaques et Vasculaires-SFR FED 4234, Université de Franche Comté, Besançon, France

⁵ Institut de Bactériologie, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg, France

⁶ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Interrégional de Référence Pour la Prise en Charge des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAc Lyon), Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

⁷ ISPB, Facultés de Médecine et de Pharmacie de Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France

⁸ CIRI-Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France

6.4 Conclusion PBPK

Notre précédente étude sur la pharmacocinétique de population nous avait permis de confirmer la nécessité d'utiliser des doses de daptomycine > 6 mg/kg afin de maximiser l'exposition et les probabilités d'atteindre la cible thérapeutique et obtenir une réponse thérapeutique favorable dans les infections ostéoarticulaires. Nous avons estimé les concentrations tissulaires en faisant l'hypothèse d'une exposition tissulaire équivalente à la fraction plasmatique libre de la daptomycine. En effet, en absence de preuve formelle sur la distribution tissulaire de la daptomycine, toutes les études utilisaient une fraction libre de 9 à 10% d'après les travaux des deux équipes (39,47).

Ce travail a permis de démontrer que l'équilibre des concentrations répond à deux paramètres ; (i) le coefficient de partition K_p , qui correspond au rapport des concentrations en médicament dans deux milieux différents ; (ii) la vitesse de diffusion (perméabilité tissulaire) du compartiment plasmatique au compartiment tissulaire (et vice versa). En d'autres termes, l'hypothèse de l'égalité des concentrations plasmatiques et tissulaires libres en daptomycine n'est vraie que si et seulement si la perméabilité entre le compartiment sanguin et le compartiment tissulaire est suffisamment grande par rapport à la clairance de la daptomycine. Cette étude permet de confirmer les hypothèses des travaux précédents pour le tissu osseux, les rapports d'AUC des concentrations tissulaires et plasmatiques libres étant similaires ($RAUC = 1.03$). Néanmoins, ces hypothèses dépendent de l'antibiotique et du tissu considéré. *Traunmüller et al.* ont montré que la diffusion de la daptomycine dans la peau est diminuée de 30% sous l'effet de l'inflammation, ce qui souligne l'importance d'étudier la diffusion des antibiotiques dans les tissus d'intérêt (50). Dans ce cas, prendre en compte l'hypothèse de diffusion chez des individus sains pourrait entraîner une sous exposition chez les individus avec un syndrome inflammatoire.

Le modèle final a montré de bonnes performances en validation interne et en validation externe sur les données de deux études indépendantes, autorisant la réalisation de simulations PK-PD. Bien que les expositions tissulaires soient équivalentes aux expositions plasmatiques libres, il apparaît néanmoins important de prendre en considération plusieurs facteurs de variabilité importants pour les simulations de posologies optimales : le premier correspond au germe responsable de l'infection. En effet, *Safdar et al.* avaient déjà montré que les cibles PK-PD diffèrent en fonction de l'espèce bactérienne (39). Cette observation a

par la suite été confirmée par deux autres équipes indépendantes qui ont proposé des cibles spécifiques pour *E. faecium* et *E. faecalis* (45,74). Le deuxième correspond à la variabilité de la fraction libre du médicament. En effet, Dans l'étude de *Traunmüller et al*, sur laquelle le modèle a été développé, la liaison aux protéines plasmatiques était de $8.2 \pm 1.4\%$ dans nos données alors que celle utilisée pour dans les modèles animaux ou de population était comprises entre 9 et 10% (39,112). Bien que la différence paraît minime, ceci représente une variation des *fAUC* de 11 à 25% par rapport à celles observées dans notre modèle PBPK. Au final, cette étude nous permet d'affiner les propositions de doses optimales en intégrant l'espèce bactérienne considérée, la distribution des CMI, ainsi que la variabilité de la fraction libre dans le calcul de la dose. Nous montrons ainsi qu'une posologie de 8 à 10 mg/kg/j semble nécessaire pour traiter des infections ostéoarticulaires à *S. aureus* ou *E. faecalis* en l'absence de CMI. Il est important de souligner que disposer des CMI permet de diminuer les doses, ainsi que la probabilité d'effets indésirables, sans modifier l'efficacité théorique .

Cependant, plusieurs limites subsistent. Premièrement, il est difficile de savoir si les cibles PK-PD proposées dans la littérature pour l'exposition plasmatique sont transposables aux concentrations tissulaires. D'autre part, d'autres éléments que l'exposition sanguine sont associés à la réponse clinique : *Drusano et al.* ont montré que la réponse pouvait varier en fonction de certains facteurs tels que la quantité de granulocytes, rendant questionnable l'utilisation de concentrations cibles déterminées sur un modèle de souris neutropéniques, comme c'est le cas pour la daptomycine (113). Il est possible que la résistance bactérienne conférée par le biofilm vis-à-vis du système immunitaire puisse jouer un rôle sur la sensibilité aux antimicrobiens (114). Il apparaît donc important de continuer les recherches sur la définition des cibles bactériennes et de vérifier si les breakpoints sont invariants en fonction de l'infection traitée, ou d'essayer de définir une cible thérapeutique prenant en compte le site de l'infection.

La deuxième limite de ce travail réside dans l'impossibilité de simuler et de recréer la variabilité de la pharmacocinétique de la daptomycine observée entre les hommes et les femmes (106,112). En effet, comme discuté dans l'axe 5, la clairance plus faible observée chez les femmes est potentiellement due à une action hormonale comme c'est le cas pour les œstrogènes qui modifient l'activité de la P-gp (115). Cependant, le manque d'information précise disponible sur l'élimination non rénale de la daptomycine, additionné à des données encore minoritaires et provenant de technique de prélèvements hétérogènes ne permettent

pas de capturer totalement la variabilité de clairance lié au sexe.

Comme adressé dans les études précédentes, bien que l'utilisation de forte dose de daptomycine soit nécessaire pour la prise en charge d'infections ostéoarticulaires, celle-ci expose à des risques d'effets indésirables substantiels. Ce risque est particulièrement important chez les femmes qui ont un risque élevé de dépasser les concentrations potentiellement toxiques (112). Le modèle construit ici ne permet pas de répondre quant à la relation exposition/toxicité à cause de l'absence de donnée de sécurité dans les études utilisées pour créer le modèle. Cette étude démontre l'intérêt d'utiliser des fortes doses de daptomycine, plus particulièrement pour les infections à *S. aureus* et *E. faecium*, mais il est important de chercher à caractériser le risque d'effets indésirables encouru par les patients traités avec des fortes doses.

Chapitre 7

Identification des facteurs de risque d'effets indésirables induits par la daptomycine

Les précédents travaux montrent la grande variabilité d'exposition plasmatique et tissulaire chez les patients traités par daptomycine (travail 1), ainsi que l'intérêt d'utiliser de fortes doses (> 6 mg/kg) de daptomycine dans le traitement probabiliste des IOA. Cependant, même si des simulations sont entreprises pour estimer la proportion des patients à risque d'effets indésirables, les données de toxicité n'étaient pas disponibles dans les cohortes utilisées pour ces travaux, et les relations entre exposition et effets indésirables restent encore mal connues. La suite de notre travail s'est donc intéressée à la caractérisation des relations entre l'exposition et la survenue d'effets indésirables potentiellement graves sous daptomycine.

7.1 Introduction

Comme démontré dans les travaux présentés précédemment, il est probablement nécessaire d'administrer des doses de daptomycine supérieures à celles proposées dans le RCP, pour la prise en charge des IOA. Même si les données de tolérance semblent rassurantes jusqu'à des doses de 12 mg/kg (86), un certain nombre de patients développent des effets indésirables sévères, pouvant engager le pronostic vital des patients. Bien que ces effets soient considérés comme rares dans les essais-cliniques, il apparaît qu'environ 5 à 10% des patients sous daptomycine auront un effet indésirable musculaire (douleur musculaire, élévation des CPK) (75,99), alors qu'environ 2% des patients feront des pneumopathies à éosinophiles induites par la daptomycine (99).

Le but de ce travail était donc de déterminer s'il existait une relation entre le temps de traitement, l'exposition en daptomycine, ainsi que les facteurs intrinsèques des patients sur la survenue d'effets indésirables majeurs.

7.2 Résumé de article

La daptomycine est de plus en plus utilisée en thérapeutique avec des doses plus élevées que celles recommandées dans le RCP, ce qui pose des problèmes vis-à-vis de la sécurité de ce médicament. Dans de précédentes études pharmacocinétiques, les concentrations résiduelles ont été retrouvées comme prédicteur de la toxicité musculaire (75,76). Cependant, aucune corrélation entre la survenue de pneumopathies à éosinophiles et les concentrations de daptomycine n'a jamais été décrite. Le but de cette étude était de déterminer les facteurs responsables de la survenue d'effets indésirables majeurs imputables à la daptomycine.

Dans cette étude rétrospective, les patients ayant eu un effet indésirable de type myotoxicité ou pneumonie à éosinophiles associée à un traitement par daptomycine ont été appariés à des patients sans toxicité (groupe contrôle) avec un ratio 1:3 à partir des données d'une cohorte de 1130 patients suivis sur 7 années. Au total 141 patients ont été inclus, 35 ayant eu un effet indésirable (myotoxicité ou DIEP) et 106 provenant d'un groupe contrôle. Les concentrations en daptomycine (résiduelles, pic et un dosage 6h après injection) ont été recueillies. Les aires sous la courbe ont été estimées à partir du modèle pharmacocinétique de population développé dans le premier article. Une analyse de survie a ensuite été réalisée pour essayer de déterminer les facteurs de risques explicatifs de la survenue des effets indésirables.

Au total 659 concentrations de daptomycine ont été mesurées. Les doses n'étaient pas différentes entre les groupes, cependant les Cmin étaient significativement plus élevées dans le groupe des DIEP et toxicité musculaire comparé aux contrôles (21.8 vs 16.2 mg/L, $p=0.045$ and 23 vs 16.2 mg/L, $p<0.001$, respectivement). Les AUC étaient plus basses dans le groupe contrôle que chez les patients ayant eu un effet indésirable (médiane [IQR] ; 1009 (816, 1199) vs 1027 (838, 1438) vs 876 (730, 1067) pour les patients atteints de DIEP, myotoxicité et contrôle respectivement). L'analyse de survie a révélé que les patients avec une AUC < 939 mg.h/L et/ou une CRP < 21.6mg/L étaient moins à risque de développer un effet indésirable. Ce risque augmentait d'autant plus si les patients étaient à la fois surexposés et avaient un statut inflammatoire à l'initiation du traitement. Finalement, ce travail a permis d'identifier une cible d'AUC utile pour le TDM (666 à 939mg.h/L), dont l'atteinte permettrait d'optimiser l'effet thérapeutique et de limiter le risque d'effets indésirables.

7.3 *Daptomycin exposure as a risk factor for daptomycin-induced eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity*

Article publié dans Clinical Infectious Disease (Impact Factor 2021 : 21) sous la référence :

Garreau, R., Pham, T. T., Bourguignon, L., Millet, A., Parant, F., Bussy, D., Desevre, M., Franchi, V., Ferry, T., & Goutelle, S. (2023). Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, ciad386. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad386>

Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity

Romain Garreau,^{1,2} Truong-Thanh Pham,^{3,4} Laurent Bourguignon,^{1,2,5} Aurélien Millet,⁶ François Parant,⁶ David Bussy,⁴ Marine Desevre,⁴ Victor Franchi,⁴ Tristan Ferry,^{4,5,7} and Sylvain Goutelle^{1,2,5}; on behalf of the Lyon bone and joint study group^a

¹Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Service de Pharmacie, Lyon, France; ²LBBE—Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, CNRS, UMR 5558, Université Lyon 1, Villeurbanne, France; ³Division of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; ⁴Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital de la Croix-Rousse, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc Lyon), Lyon, France; ⁵Facultés de Médecine et de Pharmacie de Lyon, Univ Lyon, Université Lyon 1, ISPB, Lyon, France; ⁶Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Sud, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, UM Pharmacologie-Toxicologie, Lyon, France; and ⁷CIRI—Centre International de Recherche en Infectiologie, Inserm, U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Univ Lyon, Lyon, France

Background. High-dose daptomycin is increasingly used in patients with bone and joint infection (BJI). This raises concerns about a higher risk of adverse events (AEs), including daptomycin-induced eosinophilic pneumonia (DIEP) and myotoxicity. We aimed to examine pharmacokinetic and other potential determinants of DIEP and myotoxicity in patients with BJI receiving daptomycin.

Methods. All patients receiving daptomycin for BJI were identified in a prospective cohort study. Cases were matched at a 1:3 ratio, with controls randomly selected from the same cohort. Bayesian estimation of the daptomycin daily area under the concentration-time curve over 24 hours (AUC_{24h}) was performed with the Monolix software based on therapeutic drug monitoring (TDM) data. Demographic and biological data were also collected. Risk factors of AEs were analyzed using Cox proportional hazards model.

Results. From 1130 patients followed over 7 years, 9 with DIEP, 26 with myotoxicity, and 106 controls were included in the final analysis. Daptomycin AUC_{24h}, C-reactive protein, and serum protein levels were associated with the risk of AEs. The adjusted hazard ratio of DIEP or myotoxicity was 3.1 (95% confidence interval [CI], 1.48–6.5; $P < .001$) for daptomycin AUC_{24h} > 939 mg/h/L, 9.8 (95% CI, 3.94–24.5; $P < .001$) for C-reactive protein > 21.6 mg/L, and 2.4 (95% CI, 1.02–5.65; $P = .04$) for serum protein < 72 g/L.

Conclusions. We identified common determinants of DIEP and myotoxicity in patients with BJI. Because the risk of AEs was associated with daptomycin exposure, daptomycin TDM and model-informed precision dosing may help optimize the efficacy and safety of daptomycin treatment in this setting. A target AUC_{24h} range of 666 to 939 mg/h/L is suggested.

Keywords. daptomycin; eosinophilic pneumonia; myopathy; pharmacokinetics; therapeutic drug monitoring.

Daptomycin-recommended dosing regimens are 4 mg/kg/24 hours for complicated skin and soft-structure infections and 6 mg/kg/24 hours for bloodstream infections and infectious endocarditis. However, recent studies reported greater efficacy with dosages higher than recommended, up to 8 to 12 mg/kg/24 hours in patients with bone and joint infection (BJI), an off-label indication [1–4]. Pharmacokinetic (PK) and clinical data support higher daptomycin doses for patients with BJI [5–8].

Using daptomycin for BJI treatment raises safety concerns because of high dosages and prolonged treatment duration (from 2 to 12 weeks) [9]. Two major adverse events (AEs)

have been reported with daptomycin use: myotoxicity and eosinophilic pneumonia. Myotoxicity has been mainly described as an elevation in serum creatinine phosphate kinase (CPK), but myalgia and rhabdomyolysis have also been reported. Myotoxicity incidence under daptomycin is estimated at 5% to 10% [1, 10–13]. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia (DIEP) estimated incidence is about 2% and was more frequently reported in patients treated for BJI [14]. DIEP is a potentially fatal condition that requires early daptomycin discontinuation. Although myotoxicity and DIEP are reversible on daptomycin discontinuation, preventing those events is clinically relevant.

Little is known about the drug-related risk factors for these 2 events. Bhavnani et al [11] reported an increased risk of CPK elevation when daptomycin trough concentration (C_{min}) was >24.3 mg/L, which was later confirmed by Samura et al, who found $C_{min} > 20$ mg/L to be associated with CPK elevation [15]. The influence of daptomycin exposure on DIEP occurrence remains unclear [14].

To date, the underlying risk factors for DIEP and CPK elevation have yet to be thoroughly studied. This study aimed to

Received 15 February 2023; editorial decision 08 June 2023; published online 19 July 2023

^aStudy Group team members are listed in the Acknowledgments.

Correspondence: S. Goutelle, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Hôpital Pierre Garraud, Service pharmaceutique, 136 rue du Commandant Charcot, 69005, Lyon, France (sylvain.goutelle@chu-lyon.fr).

Clinical Infectious Diseases®

© The Author(s) 2023. Published by Oxford University Press on behalf of Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

<https://doi.org/10.1093/cid/ciad386>

Chapitre 7. Identification des facteurs de risques d'effets indésirables induits par la daptomycine

investigate drug-related and other potential CPK elevation and DIEP determinants in a large cohort of patients treated with high-dose daptomycin for BJI.

METHODS

Inclusion and Exclusion Criteria

We conducted a retrospective collection and analysis of data from patients included in a prospective cohort study (Lyon BJI cohort study) who were treated with daptomycin for a BJI between 2014 and 2021 in our regional reference center for complicated BJI (CRIOAc Lyon; <http://www.crioac-lyon.fr/en>). The daptomycin initial dose varied between 6 and 12 mg/kg/24 hours.

On data collection, a team of physicians reviewed all patients who experienced pneumonia or presented signs of muscular toxicity. DIEP cases were identified by a new algorithm proposed by our group that includes chest computed tomography scans and blood eosinophilia [16]. Myotoxicity cases were defined based on any of the following criteria:

1. CPK elevation >3 times the upper limit of normal (192 U/L), with normal CPK levels at baseline
2. Normal CPK levels at baseline followed by CPK elevation >3 times the baseline value and return to normal after daptomycin discontinuation
3. Clinical signs of muscular toxicity (eg, pain) during daptomycin treatment resolved after daptomycin discontinuation

Serum CPK analysis was measured on a weekly basis in all patients, as recommended in daptomycin summary of product characteristics. Eosinophil counts were routinely monitored during follow-up visits at the hospital, with a frequency depending on the type of BJI (eg, 2 weeks, 6 weeks, 3 months after surgery). Eosinophilic count was promptly performed in patients with clinical signs of eosinophilic pneumonia. Control patients were randomly selected from the Lyon BJI cohort study and treated with daptomycin but did not experience any AEs. Cases were matched at a 1:3 ratio with controls. All controls were selected within the same timeline as the cases. After inclusion, controls were excluded if: (1) they had no measured daptomycin concentrations, (2) they were initially diagnosed with another infection other than BJI, and (3) they were younger than age 18 years.

Data Collection

Therapeutic drug monitoring (TDM) was performed on at least one occasion for each patient. On each occasion, a typical PK profile was obtained with 3 daptomycin samples: predose or C_{min} , 30 minutes (C_{max}), and 5 to 6 hours after the end of the infusion. A limited number of patients had only 1 or 2 samples available. Sampling times were recorded precisely for each

patient. Daptomycin concentrations were measured by an high-performance liquid chromatography ultraviolet assay, as described in previous publications [5, 6].

Other variables collected from the patient's files were age, sex, weight, serum creatinine, blood urea nitrogen, CPK, C-reactive protein (CRP), serum protein, serum albumin, white blood cell count, absolute eosinophil count, daptomycin dosing history, and daptomycin cumulative dose. All the variables were collected over the full course of treatment. Renal function was estimated using Cockcroft-Gault formula to calculate creatinine clearance [17]. Chest computed tomography scans were collected in patients with suspected eosinophilic pneumonia.

Ethics

This study was part of the prospective Lyon BJI cohort study (NCT02817711). Patients' consent was obtained for retrospective collection of the data needed for the present study, authorized by the appropriate committee for individual data protection (number 17-057) and registered on ClinicalTrials.gov (number NCT04933344).

Pharmacokinetic Profile Estimation

The steady-state area under the concentration-time curve over 24 hours (AUC_{24h}) and cumulative AUC were estimated by a Bayesian approach based on a previously published population PK model of daptomycin specifically built for patients with BJI [7]. The steady-state AUC_{24h} was estimated based on concentrations measured on the first TDM occasion in all patients. Individual AUC_{24h} values were computed based on a 2-compartment model, including covariates (creatinine clearance, body weight, sex) and measured concentrations. The original population PK parameters were not reestimated but used as before estimate individual PK parameters in the cohort. All PK analyses were performed with Monolix 2021R1 (Lixoft, Anthony, France).

Statistical Analysis

Continuous variables were described using arithmetic mean $\pm$ standard deviation or median and interquartile range, as appropriate, and categorical variables were described as proportions.

Missing values were investigated before starting the analysis. Among patients included in the survival analysis, 138 (97.8%) had a complete dataset. Missing data were inferred using Little's test and a regression-based approach [18, 19] and were categorized as missing completely at random. Imputation was performed using recursive partitioning and regression trees. The distribution of all covariates remained unchanged after missing data imputation (data not shown).

In univariate analysis, the Wilcoxon-Mann-Whitney test was used for 2-group comparisons and the Kruskal-Wallis test was used for multiple group comparisons of continuous variables.

Chapitre 7. Identification des facteurs de risques d'effets indésirables induits par la daptomycine

A Fisher exact test was used for categorical variables. All variables with P value $< .2$ in univariate analysis were retained for multivariate analysis. Correlation analysis was performed to avoid collinearity. In the case of substantial correlation (>0.6), the variable with the lowest P value was included in the multivariate analysis. The analysis was first carried out with whole data. Then, a subgroup analysis was also conducted in patients with DIEP only and myotoxicity only to identify risk factors specific to each AE.

A multivariate time-to-event (TTE) analysis was performed using Cox proportional hazards model to describe the relationship between the primary endpoint (occurrence of an AE, either myotoxicity or DIEP) and baseline variables. A P value $< .05$ was considered statistically significant. In the case of statistical significance for continuous covariates, a log-rank test was used to determine the best cutoff to inform clinical decisions, as described elsewhere [20]. All statistical analyses were performed using R software (version 4.1).

Finally, simulations were performed to estimate the probability to achieve a target AUC_{24h} interval of 666 to 939 mg/h/L (see Results section) for daptomycin doses of 4, 6, and 8 mg/kg/24 hours. Probabilities were computed based on the patients' parameters and by bootstrapping.

RESULTS

Patients' Characteristics

A flow diagram of patients included in the study is provided as [Supplementary Figure 1](#). A total of 1130 patients received daptomycin for BJI between 2014 and 2021 in our center. Among them, 16 (1.4%) have confirmed eosinophilic pneumonia and 42 (3.7%) have confirmed myotoxicity. Daptomycin concentrations were available in 9 with DIEP and 26 patients with myotoxicity. From the 120 patients randomized in the control group, 14 were excluded from the analysis (1 was younger than age 18 years, 1 did not have any daptomycin concentrations measured, and 12 were primarily diagnosed with an infection other than BJI).

Univariate Analysis

Baseline characteristics in patients with DIEP, myotoxicity, and control subjects are shown in [Table 1](#). White blood cell count was significantly higher in DIEP and myotoxicity groups than in the control group ($P < .01$). When compared with controls, median serum protein and serum albumin levels were significantly lower in patients with DIEP and myotoxicity.

Pharmacokinetic Analysis

Regarding daptomycin TDM, 659 concentrations were measured in 141 patients on 247 occasions (with 50, 90, and 519 measures in patients with DIEP, myotoxicity, and controls, respectively). Multiple group comparison did not show a

significant difference for initial dose across groups (ie, patients with DIEP, patients with myotoxicity, and controls). Median trough concentrations were significantly different across groups. They were higher in patients with DIEP (21.8 vs 16.2 mg/L; $P = .045$) and in patients with myotoxicity (23 vs 16.2 mg/L; $P < .001$) compared with controls. Baseline AUC_{24h} values were lower in control patients than in patients experiencing AEs when compared with DIEP or CPK, as shown in [Table 1](#). A comparison of AUC_{24h} and trough concentration is displayed in [Figure 1](#). Pharmacokinetic parameters are reported in [Table 2](#). Model diagnostic plots are shown in [Supplementary Figures 2 and 3](#) in the supplementary material.

Joint Survival Analysis

Fifty-eight patients developed an AE during daptomycin treatment. Among them, 35 had a TDM history (9 DIEP and 26 myotoxicity). In the multivariate analysis, daptomycin AUC_{24h} , serum protein, and CRP remained significantly associated with a risk of AEs. The adjusted hazard ratios estimated by the Cox model for pooled and subgroup analysis are reported in [Table 3](#).

As shown in [Figure 2](#), 2 variables influenced the probability of an AE (either DIEP or myotoxicity), CRP, and daptomycin AUC_{24h} . Overall, in patients with low baseline CRP (<21.6 mg/L), 1 patient (2.3%) with $AUC_{24h} < 939$ mg/h/L and 6 patients (13.9%) with $AUC_{24h} > 939$ mg/h/L experienced an AE. In patients with high baseline CRP (>21.6 mg/L), 11 (42.3%) patients with low AUC_{24h} (<939 mg/h/L) and 17 patients (62.9%) with high AUC_{24h} (>939 mg/h/L) presented an AE. The latter group had the highest DIEP or myotoxicity risk and a median TTE of 23 days. High baseline CRP and daptomycin AUC_{24h} remained predictive of AEs in the subgroup analysis in patients with DIEP or myotoxicity only, as shown in [Figure 3](#). Probabilities to achieve the target AUC_{24h} interval of 666 to 939 mg/h/L are shown in [Table 4](#). Probabilities were $<40\%$, whatever the dosage, with a maximum of 35.8% for a daily dose of 6 mg/kg.

DISCUSSION

High-dose daptomycin is an effective treatment for staphylococcal BJI. However, prolonged treatment and high drug exposure may result in an increased risk of serious AEs. Elevated trough concentration has already been identified as a myotoxicity risk factor [11, 15]. However, little is known about other myopathy or DIEP risk factors.

We analyzed data from a large cohort of patients who received high-dose daptomycin for BJI and identified common risk factors associated with DIEP and myotoxicity incidence. To our knowledge, this is the first study providing such findings.

Chapitre 7. Identification des facteurs de risques d'effets indésirables induits par la daptomycine

Table 1. Summary of Patients' Characteristics at Baseline

	DIEP, N = 16	Myotoxicity, N = 42	Control, N = 106	P Value ^a
Demographic				
Female sex	6 (38%)	19 (45%)	41 (38%)	.5
Age, y	76 (71–79)	65 (57–78)	62 (52–73)	.033
Weight, kg	72 (66–81)	82 (75–90)	79 (68–94)	.8
Height, cm	168 (164–174)	170 (163–175)	170 (163–176)	.4
BMI, kg/m ²	28 (23–30)	28 (25–33)	27 (24–31)	.3
Biology				
CPK, U/L	30 (18–68)	63 (42–132)	54 (33–94)	.9
CRP, mg/L	80 (51–168)	54 (12–134)	11 (5–26)	<.001
Blood urea Nitrogen, mmol/L	6.4 (5.4–13.8)	7.5 (4.3–10.0)	5.3 (4.1–7.6)	.032
Serum creatinine, μ mol/L	93 (74–116)	87 (62–118)	68 (53–90)	<.001
Creatinine clearance, mL/min ^b	54 (38–67)	84 (46–126)	100 (69–148)	<.001
White blood cells, 10 ⁹ cells/L	9.4 (7.2–14.0)	8.3 (6.7–10.3)	6.9 (5.4–8.5)	<.001
Percentage of eosinophils in white blood cells	3.1 (1.5–4.6)	2.4 (1.4–4.1)	3.6 (2.5–6.1)	.002
Eosinophil count, 10 ⁹ cells/L	0.30 (0.18–0.38)	0.20 (0.10–0.37)	0.27 (0.16–0.44)	.078
Serum albumin, g/L	18 (17–19)	28 (27–29)	32 (26–35)	.024
Serum protein, g/L	72 (65–74)	66 (62–69)	74 (68–78)	<.001
Pharmacology				
Coadministration of rifampicin	3 (19%)	5 (12%)	16 (15%)	
Daptomycin				
cumulative dose, g	12.8 (10.5–14.7)	12.5 (9.6–23.6)	23.8 (11.6–44.1)	NS
First dose, mg/kg	7.5 (7.1–7.9)	8.5 (7.4–9.1)	8 (7.1–9.1)	NS
AUC _{24h} , mg/h/L	1009 (816–1199)	1027 (838–1438)	876 (730–1067)	.015
C _{max} , mg/L	81.1 (67.8–103.3)	87.7 (77.2–100.7)	75.8 (64–91)	NS
C _{min} , mg/L	21.8 (15.6–30.1)	23 (13–46)	16.2 (11.3–25.5)	.013

Data are presented as n (%) and median (interquartile range).

Abbreviations: AUC_{24h}, area under the concentration-time curve; C_{max}, peak concentration; C_{min}, trough concentration; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C-reactive protein; DIEP, daptomycin-induced eosinophilic pneumonia.

^aKruskal-Wallis rank sum test or Fisher exact test for the multiple group comparison (DIEP, myotoxicity, and control).

^bCreatinine clearance was calculated using the Cockcroft and Gault formula.

We identified daptomycin AUC_{24h}, CRP, and serum protein levels as significant determinants for these 2 AEs in a joint survival analysis. We identified cutoff values for the variables associated with an increased risk of either DIEP or myotoxicity: AUC_{24h} > 939 mg/h/L, CRP > 21.6 mg/L, and serum protein < 72 g/L. These 3 variables and cutoff values were remarkably consistent in the subgroup analysis in patients with DIEP or myotoxicity only.

Regarding DIEP, the median TTE was 19.5 days, which is consistent with previous studies reporting the median TTE ranging from 14.8 to 23 days [14, 21, 22]. We found high daptomycin exposure to be significantly associated with DIEP occurrence. By contrast, Hirai et al reported that DIEP was neither associated with daptomycin dose nor with treatment duration [22]. However, they only investigated daptomycin dose as an exposure variable and did not use drug concentration. Indeed, dose is a raw descriptor of drug exposure and AUC may greatly vary between patients for the same dosage regimen [5, 7]. In our analysis, daptomycin exposure, but not dose, was significantly associated with the probability of DIEP, suggesting that this event is concentration driven. Interestingly, most DIEP cases reported in the literature were

observed in patients treated for BJI who received higher doses of daptomycin and longer courses of treatment compared with other indications [14].

Another recent study examined DIEP risk factors and reported age ≥ 70 years, treatment duration > 14 days, and total cumulative dose ≥ 10 g as risk factors [21]. Age might be a surrogate for impaired renal function (not examined in that study), which is known to influence daptomycin clearance. Daptomycin drug concentrations were not examined in this analysis, but we hypothesize that older patients with high cumulative doses also had higher daptomycin AUCs. Although not thoroughly investigated, CRP levels were significantly higher in patients who experienced DIEP in Boixader et al's study [21]. Overall, our results and previously published data indicate that there are drug-related DIEP risk factors, including drug exposure and treatment duration.

Regarding myotoxicity, AUC_{24h} was found to be significantly associated with an increased AE risk, which is consistent with previous studies [11, 15]. Bhavnani et al analyzed data from a clinical trial in patients with bacteremia and endocarditis and reported that daptomycin C_{min} ≥ 24.3 mg/L was associated with an increased probability of high CPK elevation.

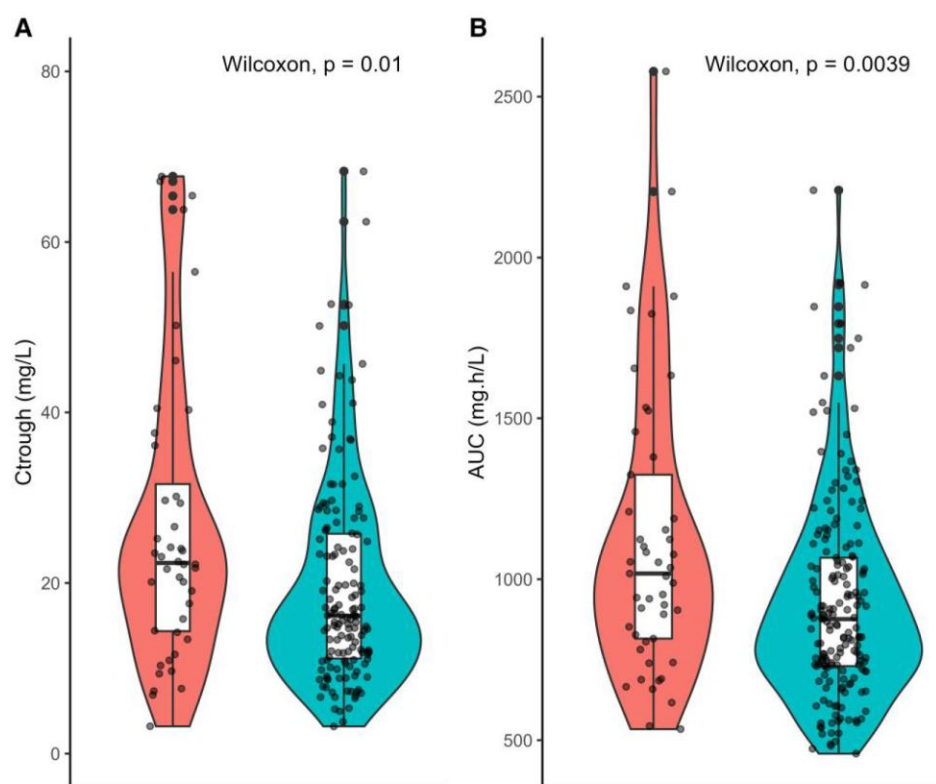


Figure 1. Violin plot of AUC_{24h} and C_{min} in case and control patients. P values of the comparison with the Wilcoxon-Mann-Whitney test are indicated. C_{min} , trough concentration; AUC_{24h} , area under the concentration-time curve over 24 hours.

Table 2. Distribution of PK Parameters

Cohort	DIEP	CPK	Control
Clearance, L/h	0.52 (0.38–0.79)	0.53 (0.39–0.66)	0.64 (0.49–0.87)
V_1 , L	10.6 (6.9–11.8)	7.8 (6.8–8.7)	8.1 (6.48–10.1)
Q , L/h	0.98 (0.88–1.10)	0.91 (0.83–1.09)	0.89 (0.77–1.01)
V_2 , L	3.2 (2.9–3.3)	3.0 (2.7–3.3)	3.1 (2.7–3.3)

All results are given as median (interquartile range).

Abbreviations: DIEP, daptomycin-induced eosinophilic pneumonia; V_1 , central volume of distribution; Q , intercompartmental clearance; V_2 , peripheral volume of distribution.

Table 3. Adjusted Hazard Ratios for Risk Factors of Adverse Events

	DIEP	CPK	Either DIEP or CPK
$AUC_{24h} > 939$ mg.h/L	4.02 (1.09–16.2)*	4.05 (1.6–10.15)	3.1 (1.48–6.5)
CRP > 21.6 mg/L	39.5 (4.8–326)	8.43 (3.2–22)	9.8 (3.94–24.5)
Serum protein <72 g/L	/	3.16 (1.3–7.7)	2.4 (1.02–5.65)

Results are presented as point estimate (95% confidence intervals) of odds ratios.

Abbreviations: AUC_{24h} , area under the concentration-time curve of daptomycin over 24 hours; CPK, creatinine phosphate kinase; CRP, C-reactive protein; DIEP, daptomycin-induced eosinophilic pneumonia.

Indeed, both C_{min} and AUC_{24h} were significantly associated with an AE in that study, whereas C_{max} was not. C_{min} was retained in the final model because of higher statistical significance compared with AUC_{24h} . The authors acknowledged uncertainty in the results because of the low number of CPK elevation cases (6 of 108 patients). In addition, only PK variables were examined in the analysis. Samura et al analyzed data from 17 and 189 patients with and without CPK elevation, respectively. $C_{min} \geq 20$ mg/L was 1 of the risk factors for CPK elevation. A major limitation of the study was that C_{min} was not measured but estimated based on a PK model (population prediction of C_{min}). Again, daptomycin AUC_{24h} was not

investigated in that study. Of note, this study evaluated only the impact of daptomycin concentration at a single time point, which does not reflect the overall exposure.

By contrast, we used a richer PK dataset and were able to estimate the AUC_{24h} in addition to concentration measurements. Both AUC_{24h} and C_{min} values were significantly different in case and control patients. We select AUC_{24h} in the final model based on higher statistical significance and clinical relevance because AUC_{24h} is also the pharmacodynamically linked variable to daptomycin antimicrobial effect.

Although the underlying physiological mechanisms of daptomycin myotoxicity and DIEP are supposed to be different,

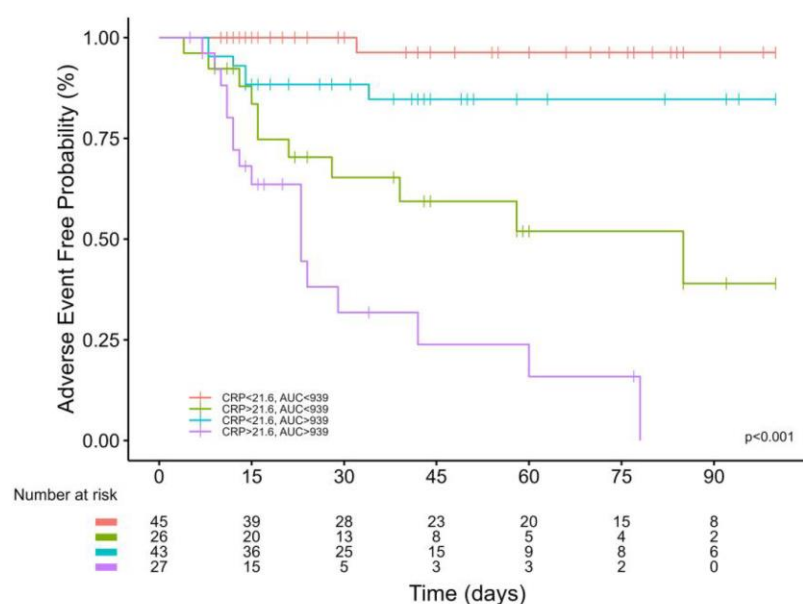


Figure 2. Survival analysis of daptomycin adverse events (DIEP and myotoxicity). Survival curve differences were tested using a log-rank test. DIEP, daptomycin-induced eosinophilic pneumonia.

we hypothesize that the situations leading to this toxicity may be similar. It has been suggested that daptomycin may bind to the pulmonary surfactant and accumulate in the alveolar space [23]. This could trigger an inflammatory response with eosinophil migration to the lungs [24]. Yamada et al confirmed that daptomycin-induced muscle toxicity was concentration dependent. They showed that the concentration threshold appeared to be lower in anoxic conditions [25]. It has been shown that hypoxia and inflammation are intertwined at a molecular level, which could explain the increased susceptibility of developing daptomycin AEs in patients having an inflammatory syndrome at treatment initiation [26].

Our finding may have important implications for daptomycin use and TDM. Considering that a target AUC_{24h}/MIC ratio ≥ 666 is required for *Staphylococcus aureus* infections [27, 28], and that an $AUC_{24h} > 939$ mg/h/L is associated with greater DIEP risk and CPK elevation, an AUC_{24h} target range from 666 to 939 mg/h/L is suggested for empirical therapy. Because the AUC_{24h} interval is narrow and PK variability is large, no standard dosage can ensure a high probability of achieving this target range, as shown in Table 4. Daptomycin TDM may be relevant for achieving the target AUC_{24h} interval and optimize efficacy and safety. TDM may be especially relevant in subpopulations with a lower daptomycin clearance and higher risk of overexposure (women, patients with impaired renal function). As for vancomycin, daptomycin AUC_{24h} can be estimated using Bayesian PK software and available tools [29, 30]. Such a model-informed precision dosing (MIPD) should be performed early, especially for patients with elevated CRP,

to prevent AEs [31]. However, clinical studies are necessary to confirm the benefits of MIPD applied to daptomycin.

This study has several limitations. First, the data required to perform this study were collected retrospectively, so missing or erroneous data may have occurred. Because the main clinical outcomes of this study were infrequent AEs, a prospective design was virtually impossible. However, controls were randomly selected from the same cohort as cases, and population baseline characteristics were not significantly different across groups.

Second, although this is the largest study reporting DIEP and myotoxic events, the number of DIEP cases was still low, which may alter the power to identify other risk factors of AE. However, our results are consistent with the drug-related risk factors reported in the literature. Third, although our PK model has shown good performance in predicting drug concentration (see Supplementary material), the AUC estimation has not been thoroughly validated versus a gold standard.

Finally, we could not examine all potential determinants of AEs. Samura et al reported that some coadministered drugs were risk factors for CPK elevation, namely antihistamines and statins. Although several studies reported statins to be an independent risk factor for CPK elevation during daptomycin treatment [15, 32], others did not report this association [10, 12, 13, 33]. Statins were not examined in our analysis because they were discontinued at daptomycin initiation in almost all patients (fewer than 3% of patients were prescribed statins). Use of antihistamine agents was also infrequent (8 in control and 0 in case patients).

Chapitre 7. Identification des facteurs de risques d'effets indésirables induits par la daptomycine

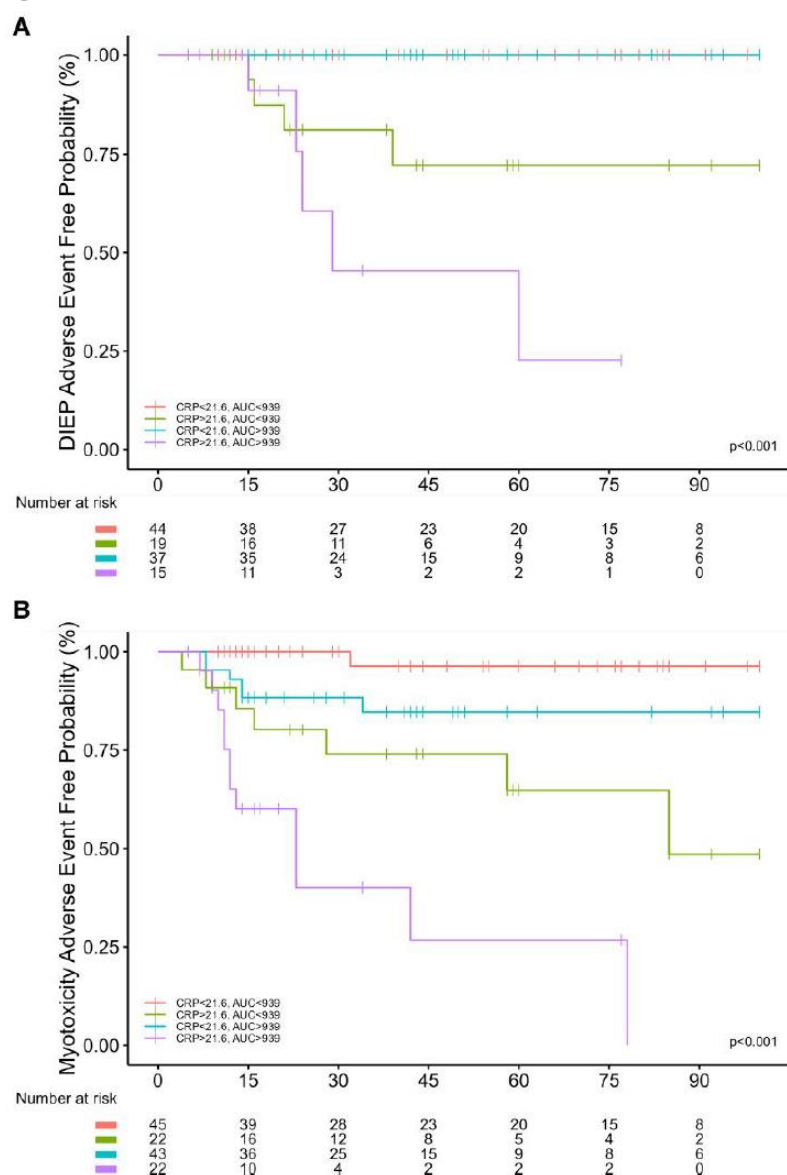


Figure 3. Survival analysis of daptomycin in adverse event subgroups. Panel A, DIEP; panel B, myotoxicity. Survival curve differences were tested using a log-rank test. Abbreviations: AUC, daptomycin daily area under the concentration-time curve; CRP, C-reactive protein; DIEP, daptomycin-induced eosinophilic pneumonia.

Table 4. Probability to Achieve the Daptomycin Target AUC_{24h} Interval

	Daily Dosage					
	4 mg/kg		6 mg/kg		8 mg/kg	
	Estimate From Population	Bootstrap Estimate (95% CI)	Estimate From Population	Bootstrap Estimate (95% CI)	Estimate From Population	Bootstrap Estimate (95% CI)
$AUC_{24h} > 666$, %	27.6	29.0 (21–38)	66.4	66.9 (58–77)	90.3	90.8 (.85–.96)
$AUC_{24h} > 939$, %	6.6	8.6 (4–14)	30.6	31.9 (23–41)	59	58.6 (49.0–69)
$666 \leq AUC_{24h} \leq 939$, %	21	20.4 (12–29)	35.8	35.2 (26–45)	31.3	32.2 (.23–.42)

Abbreviation: AUC_{24h} , daptomycin area under the concentration-time curve over 24 hours; CI, confidence interval.

CONCLUSION

In this case-control analysis of a large cohort of patients who received high-dose daptomycin for BJI, daptomycin AUC_{24h} > 939 mg/h/L, CRP > 21.6 mg/L, and serum protein <72 g/L were associated with an increased risk of DIEP or myotoxicity. Based on these results, we recommend performing daptomycin TDM and MIPD and targeting an AUC_{24h} range of 666 to 939 mg/h/L to maximize efficacy and minimize the risk of AEs.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Author Contributions. All authors contributed to the study conception and design. T. F. designed the Lyon BJI cohort study and participated in the clinical management of the patients. Material preparation and data collection were carried out by R. G., T. P., D. B., M. D., and V. F. Analysis was performed by R. G. and verified by S. G. and L. B. The first draft of the manuscript was written by R. G., and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments. The authors thank Gaelle Simeon and Maria Ky for their proofreading and corrections.

Lyon Bone and Joint Infection Study Group. Coordinator: Tristan Ferry; **Infectious diseases specialists**—Tristan Ferry, Florent Valour, Thomas Perpoint, Florence Ader, Sandrine Roux, Agathe Becker, Claire Triffault-Fillit, Anne Conrad, Cécile Poudroux, Pierre Chauvelot, Paul Chabert, Clément Javau, Johanna Lippman, Evelyne Braun; **Surgeons**—Sébastien Lustig, Elvire Servien, Cécile Batailler, Stanislas Gunst, Axel Schmidt, Elliott Sappey-Marinière, Gaspard Fournier, Etienne Deroche, Robin Canetti, Michel-Henry Fessy, Anthony Viste, Jean-Luc Besse, Philippe Chaudier, Lucie Louboutin, Marcelle Mercier, Vincent Belgaid, Anouk Rozinthe, Tristan De Leissegues, Aram Gazarian, Arnaud Walch, Christophe Gaillard, Antoine Bertani, Frédéric Rongieras, Sébastien Martres, Franck Trouillet, Cédric Barrey, Ali Mojallal, Mathilde Lherm, Sophie Brosset, Hélène Person, Samuel Privé, Caroline Ospital, Philippe Céruse, Carine Fuchsmann, Arnaud Gleizal, Clémentine Daveau; **Anesthesiologists**—Frédéric Aubrun, Mikhail Dziadzko, Caroline Macabéo, Dana Patrascu, Audrey Chevreau-Ciliberti; **Microbiologists**—Frédéric Laurent, Laetitia Beraud, Tiphaine Roussel-Gaillard, Céline Dupieux, Camille Kolenda, Jérôme Josse; **Imaging**—Fabien Craighero, Loïc Bousset, Jean-Baptiste Pialat, Isabelle Morelec; **PK/PD specialists**—Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle, Romain Garreau; **Clinical research assistant and database manager**—Eugénie Mabrut.

Data availability. The datasets generated and analyzed during the current study are available on reasonable request from the authors.

Potential conflicts of interest. The authors: No reported conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

References

- Byren I, Rege S, Campanaro E, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**; 56:5626–32.
- Roux S, Valour F, Karsenty J, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis* **2016**; 16:83.

- Gallagher JC, Huntington JA, Culshaw D, McConnell SA, Yoon M, Berbari E. Daptomycin therapy for osteomyelitis: a retrospective study. *BMC Infect Dis* **2012**; 12:133.
- Lamp KC, Friedrich LV, Mendez-Vigo L, Russo R. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am J Med* **2007**; 120: S13–20.
- Goutelle S, Roux S, Gagnieu M-C, et al. Pharmacokinetic variability of daptomycin during prolonged therapy for bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother* **2016**; 60:3148–51.
- Bricca R, Goutelle S, Roux S, et al. Genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein) as a covariate influencing daptomycin pharmacokinetics: a population analysis in patients with bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother* **2019**; 74:1012–20.
- Garreau R, Bricca R, Gagnieu M-C, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection: minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference. *J Antimicrob Chemother* **2021**; 76:1250–7.
- Jones TW, Jun AH, Michal JL, Olney WJ. High-dose daptomycin and clinical applications. *Ann Pharmacother* **2021**; 55:1363–78.
- Kido K, Oyen AA, Beckmann MA, Brouse SD. Musculoskeletal toxicities in patients receiving concomitant statin and daptomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm* **2019**; 76:206–10.
- McConnell HL, Perris ET, Lowry C, Lodise T, Patel N. Effect of concomitant 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitor therapy on creatine phosphokinase levels and mortality among patients receiving daptomycin: retrospective cohort study. *Infect Dis Ther* **2014**; 3:225–33.
- Bhavani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* **2010**; 50:1568–74.
- Lehman B, Neuner EA, Heh V, Isada C. A retrospective multisite case-control series of concomitant use of daptomycin and statins and the effect on creatine phosphokinase. *Open Forum Infect Dis* **2019**; 6:ofz444.
- Parra-Ruiz J, Dueñas-Gutiérrez C, Tomás-Jiménez C, Linares-Palomino JP, Garrido-Gomez J, Hernández-Quero J. Safety analysis of high dose (>6 mg/kg/day) daptomycin in patients with concomitant statin therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2012**; 31:1771–4.
- Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia—a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* **2016**; 5:55.
- Samura M, Hirose N, Kurata T, et al. Identification of risk factors for daptomycin-associated creatine phosphokinase elevation and development of a risk prediction model for incidence probability. *Open Forum Infect Dis* **2021**; 8:ofab568.
- Pham T-T, Garreau R, Craighero F, et al. Seventeen cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia in a cohort of patients treated for bone and joint infections: proposal for a new algorithm. *Open Forum Infect Dis* **2022**; 9:ofac577.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **1976**; 16:31–41.
- Rouzinov S, Berchtold A. Regression-based approach to test missing data mechanisms. *Data* **2022**; 7:16.
- Little RJA. A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *J Am Stat Assoc* **1988**; 83:1198–202.
- Contal C, O'Quigley J. An application of changepoint methods in studying the effect of age on survival in breast cancer. *Comput Stat Data Anal* **1999**; 30:253–70.
- Soldevila-Boixader L, Villanueva B, Uldemolins M, et al. Risk factors of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia in a population with osteoarticular infection. *Antibiotics (Basel)* **2021**; 10:446.
- Hirai J, Hagihara M, Haranaga S, et al. Eosinophilic pneumonia caused by daptomycin: six cases from two institutions and a review of the literature. *J Infect Chemother* **2017**; 23:245–9.
- 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**; 191:2149–52.
- Hayes D, Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. *J Infect* **2007**; 54:e211–3.
- Yamada T, Ishikawa S, Ishiguro N, Kobayashi M, Iseki K. Evaluation of daptomycin-induced cellular membrane injury in skeletal muscle. *Biol Pharm Bull* **2020**; 43:1338–45.
- Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* **2011**; 364: 656–65.
- Falcone M, Russo A, Cassetta MI, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother* **2013**; 19:732–9.

Chapitre 7. Identification des facteurs de risques d'effets indésirables induits par la daptomycine

28. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48:63–8.
29. Neely MN, Kato L, Youn G, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing. *Antimicrob Agents Chemother* **2018**; 62:e02042-17.
30. Heitzmann J, Thoma Y, Bricca R, et al. Implementation and comparison of two pharmacometric tools for model-based therapeutic drug monitoring and precision dosing of daptomycin. *Pharmaceutics* **2022**; 14:114.
31. Wicha SG, Mårtson A-G, Nielsen EI, et al. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics. *Clin Pharmacol Ther* **2021**; 109: 928–41.
32. Dare RK, Tewell C, Harris B, et al. Effect of statin coadministration on the risk of daptomycin-associated myopathy. *Clin Infect Dis* **2018**; 67:1356–63.
33. Bland CM, Bookstaver PB, Lu ZK, Dunn BL, Rumley KF. Musculoskeletal safety outcomes of patients receiving daptomycin with HMG-CoA reductase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**; 58:5726–31.

7.4 Conclusion

Les travaux précédents montrent l'intérêt des fortes posologies (> 6 mg/kg) de daptomycine pour le traitement probabiliste des infections ostéoarticulaires. L'utilisation de posologies encore plus élevées (10 mg/kg) était même suggérée pour traiter des infections à *E. faecalis*. Bien que tous nos travaux suggèrent que les posologies recommandées dans l'AMM de la daptomycine ne sont pas suffisantes pour traiter des infections osseuses complexes, ces derniers ne permettaient pas d'appréhender le risque toxique en dehors de simulations basées sur des études de faible niveau de preuve (75).

Ce travail a permis de démontrer qu'il existait une relation exposition-toxicité commune pour les pneumopathies à éosinophiles induites par la daptomycine et pour la toxicité musculaire. Les patients avaient un risque 3.1 fois plus élevé de subir un effet indésirable lorsque l'AUC de la daptomycine était supérieure à 939 mg.h/L. Néanmoins, la surexposition en daptomycine n'est pas le seul déterminant du risque d'effets indésirables : la présence d'une inflammation à l'initiation du traitement est un autre prédicteur important. La présence d'un syndrome inflammatoire avec une CRP > 21.6 mg/L augmentait les risques d'effets indésirables d'un facteur 10. De plus la combinaison d'une AUC > 939 mg.h/L et d'une CRP > 21.6mg/L semble synergique, 62.9% des patients ayant ces deux critères ont eu un des deux effets indésirables contre 13.9% pour une AUC > 939 mg.h/L et 42.3 % pour une CRP > 21.6 mg/L .

Il est important de noter que 30 % des patients dépassent le seuil de toxicité dès l'utilisation d'une dose de 6 mg/kg de daptomycine, et que cette proportion passe à 60% pour des doses de 8 mg/kg comme recommandé dans les IOA (52,83,84,112). Au final, aucune posologie standard en mg/kg ne permet d'assurer une exposition a priori efficace et sûre. Le suivi thérapeutique pharmacologique et l'individualisation des posologies de daptomycine par des logiciels d'adaptation bayésienne semblent nécessaires pour minimiser le risque d'effets indésirables chez les patients traités au long cours par daptomycine. L'identification d'une cible d'AUC comprise en 666 et 939 mg.h/L est une avancée dans ce contexte.

Chapitre 8

Discussion générale

8.1 Apport de ce travail

L'optimisation thérapeutique des anti-infectieux reste un enjeu majeur dans le contexte actuel d'une innovation stagnante et de résistances microbiennes croissantes. En effet, les antibiotiques sont souvent utilisés en dehors des conditions de l'AMM, que ce soit en termes d'indication, de posologie ou de durée de traitement comme c'est le cas pour les infections ostéoarticulaires et de nombreux lipopeptides (dalbavancine, daptomycine, etc.). Les données de sécurité des essais cliniques sont souvent peu adaptées à ce contexte d'utilisation et les études académiques permettent de répondre aux besoins d'optimisation thérapeutique.

Ce travail s'est focalisé sur l'optimisation de la daptomycine chez des patients atteints d'infections ostéoarticulaires, compte tenu d'une utilisation toujours plus importante d'anti-infectieux et du risque d'effets indésirables plus fréquent dans cette population (99,116). Pour résumer les apports du travail effectué pendant cette thèse, l'analyse des concentrations plasmatiques et tissulaires en daptomycine a permis de confirmer une forte variabilité pharmacocinétique chez les patients traités pour des IOA. Cette grande variabilité d'exposition peut être associée à des différences de réponses thérapeutiques ou de survenues d'effets indésirables. La détermination des posologies optimales, tant sur le plan individuel que populationnel apparaît comme un défi important.

Via une méta-analyse, un premier travail a permis de confirmer que la daptomycine semblait être une alternative probablement aussi efficace et plus sûre aux glycopeptides dans le traitement des infections à Gram +. En effet, même si la mortalité toute cause et la guérison clinique n'étaient pas différentes entre les groupes traités par daptomycine et glycopeptides cette méta-analyse montre une réduction de 43% du risque d'effet indésirable sous daptomycine, par rapport à un traitement conventionnel par glycopeptides. Cependant cette méta-analyse ne comporte que des études utilisant la daptomycine à de faibles doses (4-6 mg/kg), ce qui pourrait sous-estimer la différence de bénéfice et surestimer la différence de

tolérance par rapport aux glycopeptides. L'individualisation posologique des glycopeptides via le STP est également un facteur à prendre en compte.

Dans un second temps, une étude sur la pharmacocinétique de la daptomycine en association avec la rifampicine a permis de démontrer que les principales caractéristiques expliquant la pharmacocinétique de la daptomycine était la clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault) et le sexe. Dans une moindre mesure une influence du poids, de l'âge et de la co-administration de rifampicine a aussi été retrouvée. Cette étude démontre aussi la nécessité d'utiliser des doses de 8 à 10 mg/kg de daptomycine pour la prise en charge en probabiliste des infections ostéoarticulaires à *S. aureus*. Néanmoins, il est important de tenir compte du sexe, puisque les femmes ont une clairance plus faible de 20% et ont donc un risque de surexposition plus élevé que les hommes.

Ces deux premiers travaux ont mis en lumière la nécessité d'utiliser des posologies plus fortes de daptomycine dans les infections ostéoarticulaires. L'étude de modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie a confirmé l'intérêt d'utiliser des posologies supérieures à 6 mg/kg dans ce type d'infection. En particulier, une analyse de la probabilité d'atteinte des cibles dans le tissu osseux intégrant différentes cibles PK-PD pour différentes espèces bactériennes a été conduite (39,45,74). Elle confirme que l'utilisation de posologie de 8 mg/kg permet d'obtenir des PTA > 90% pour les infections à *S. aureus*, là où des posologies de 10 mg/kg semblent nécessaires pour les infections à *E. faecalis*. Cependant, les études précédentes ne permettent pas de quantifier le risque d'effets indésirables, ni d'objectiver les facteurs de risques associés à leur survenue.

La dernière étude a permis de montrer qu'une AUC de daptomycine > 939 mg.h/L était un des déterminants de la survenue d'effets indésirables musculaires et pulmonaires (OR 3.4 ; 95% CI 1.48 – 6.5). Le risque d'effets indésirables était aussi augmenté en cas de syndrome inflammatoire à l'initiation du traitement (CRP > 21.6mg/L ; OR 9.8, 95%CI 3.9 – 24.5). De plus l'addition des deux facteurs de risque semble synergique puisque 63% des patients présentant ces facteurs de risques ont déclaré un effet indésirable, contre 14 et 40% n'en présentant qu'un seul. Finalement, cette étude a permis de définir une cible d'exposition pour la daptomycine en traitement probabiliste, définie comme une $666 < AUC < 939$ mg.h/L et souligne l'importance d'individualiser les posologies, surtout lors d'utilisation de daptomycine à forte dose. L'utilisation du TDM et du MIPD quand disponible semble nécessaire afin

d'optimiser la prise en charge du patient et de minimiser les pertes de chances imputables aux effets indésirables.

Au final, cette série de travaux a produit des résultats originaux contribuant à mieux connaître les relations dose/exposition/effet de la daptomycine chez les patients traités pour une IOA.

8.2 Limite et perspectives d'ordre technique

Compte tenu de la relative complexité du contexte clinique, ce travail, ainsi que la littérature en général souffrent de limites méthodologiques importantes et rendent la réalisation d'études pharmacocinétiques compliquée. En effet, la faible prévalence des IOA (7 cas pour 10 000 en France), la grande diversité de pathogènes impliqués, ainsi que le large éventail de molécules à la disposition des cliniciens, sont des facteurs limitant fortement l'inclusion de patients dans des cohortes prospectives (117). En parallèle, la forte hétérogénéité des patients traités pour des IOA, ainsi que la forte variabilité de prise en charge rendent les recueils rétrospectifs compliqués, et génèrent souvent des données manquantes. Bien que la problématique des données manquantes soit bien connue en pharmacocinétique, leur gestion reste malheureusement très rudimentaire (118). La méthode la plus utilisée correspond à considérer la dernière valeur connue comme constante pendant toute la période d'observation (Last Value Carried Forward ou LVCF en anglais). A noter qu'il existe aussi d'autres méthodes comme le remplacement par la médiane ou la moyenne, mais que celles-ci conduisent aussi à des résultats biaisés (119). De plus, à cause des faibles effectifs dans les études PK, la suppression de variables ou d'individus conduit nécessairement à une perte d'informations (118). Le recours à des registres prospectifs permettrait de limiter la génération de données manquantes. Généraliser l'imputation de données manquantes (covariables) en PK par des méthodes robustes pourrait aider à minimiser les erreurs et les biais d'estimations des paramètres des modèles pharmacocinétiques pouvant limiter leur extrapolation à d'autres populations (119).

En plus d'avoir des données très hétérogènes, il existe peu de données en dehors des concentrations sanguines, ce qui pose un problème quant à l'évaluation et la modélisation des effets pour des pathologies autre que des bactériémies. Ce problème est d'autant plus

important pour les pathologies telles que les IOA : les débits sanguins au niveau des os, plus faibles que dans le reste du corps, affectent directement la pharmacocinétique des médicaments. Dans le cas où les prélèvements et dosages des antibiotiques sur le lieu de l'infection s'avèrent difficiles, ou impossibles, les modèles PBPK peuvent s'avérer être un outil puissant pour estimer la diffusion du médicament dans l'organisme. Cependant, l'utilisation de tels modèles repose sur la connaissance des caractéristiques physiologiques de l'espèce considérée et des caractéristiques physicochimiques de la molécule thérapeutique, et les résultats obtenus dépendent des données a priori.

Enfin, dans le cas de dosages dans des compartiments profonds, les méthodes de prélèvements semblent peu harmonisées. Ceci était le cas dans notre étude PBPK, ou *Traünmuller et al.* ont utilisé une technique de micro-dialyse permettant de recueillir la fraction libre de la daptomycine dans le liquide interstitiel au niveau des os (50). Les études de *Montange et Grillon*, utilisaient l'os total qui était broyé et mélangé avec du sérum physiologique pour extraire la daptomycine (49,51). Cette deuxième approche ne permet pas de différencier les concentrations dans le liquide interstitiel et dans l'os, or l'étude de *Montange et al.* montre une différence de diffusion osseuse de 15 à 20% pour la daptomycine entre l'os tibial et le fémur. Ces différences, si réellement attribuées à des différences physiologiques (débits sanguins différents, protéinémie dans le liquide interstitiel, etc.) peuvent avoir des répercussions thérapeutiques. En effet, certaines IOA pourraient être sujette à plus d'échecs thérapeutiques si la diffusion est naturellement plus faible en condition physiologique. L'harmonisation des méthodes de prélèvements ou des techniques analytiques permettrait d'affiner la compréhension de la diffusion des antibiotiques dans la matrice osseuse et ainsi améliorer la prise en charge de ces pathologies.

8.3 Limite de l'utilisation des cibles PKPD

Les antibiotiques dont la daptomycine ont un spectre d'action qui concerne toujours plusieurs bactéries. Or, le plus souvent dans les modélisations PK-PD, seul l'espèce ayant la plus forte prévalence est considérée, et les cibles de la daptomycine régulièrement utilisées correspondent à la moyenne des rapports d'AUC/CMI de cette espèce. Il est intéressant de prendre en compte les résultats de *Safdar et al.* montrant que les indices PKPD varient d'une espèce à une autre, et que tout comme la variabilité interindividuelle en pharmacocinétique,

il existe une variabilité pharmacodynamique. Par exemple, les auteurs de cette même étude rapportent des cibles PK/PD variant de 501 à 832 et 100 à 660 mg.h/L pour *S. aureus* ou *S. pneumoniae* respectivement.

Cette variabilité peut avoir plusieurs sources comme une variabilité analytique pouvant affecter la reproductibilité des résultats de CMI, certaines équipes rapportent jusqu'à un facteur 4 de variation des CMI (120). Cette variabilité peut aussi être due à la vraie variabilité inter-souche, ou une combinaison des deux. Cependant, *Mouton et al* ont montré qu'il n'était pour le moment pas possible de dissocier la variabilité inter-souche à cause de la variabilité de la technique, ce même après 4 répliques (121). La modernisation et la standardisation des techniques pour établir la CMI est nécessaire dans l'optique d'améliorer la précision de l'estimation des breakpoints cliniques des antibiotiques.

L'extrapolation des résultats de simulation PKPD est directement influencée par les limites ci-dessus et peut influencer le rapport bénéfice risque, ainsi que la décision thérapeutique. La simulation effectuée lors de la modélisation PBPK montre qu'il serait intéressant de considérer une approche plus large dans les simulations d'atteinte de cible, en considérant en particulier l'ensemble des espèces bactériennes potentiellement impliquées, leurs breakpoints spécifiques, et les valeurs extrêmes de la distribution des CMI.

8.4 Limite de l'applicabilité des cibles PK-PD en clinique et perspective

Il est généralement admis que les effets thérapeutiques et toxiques sont reliés (directement ou indirectement) à l'exposition en médicament. Cependant, la probabilité d'être efficace une fois la cible atteinte peut dépendre d'autres facteurs que la seule exposition plasmatique. *Samura et al.* ont montré que la probabilité d'effets indésirables musculaires n'était pas seulement corrélée aux concentrations plasmatiques résiduelles, mais aussi à des co-traitements (76). Les auteurs de cette étude montrent que la seule exposition plasmatique ne suffit pas à prédire la probabilité de survenue d'effets indésirables, comme envisagé précédemment (75). De la même manière nous avons montré dans notre travail sur les facteurs de risque d'événements indésirables sous daptomycine, qu'il paraît plus adapté de considérer l'exposition médicamenteuse comme un des facteurs liés à la réponse (122). En effet, ce travail a permis de mettre en évidence le fait que des facteurs indépendants de la pharmacocinétique du médicament peuvent être prédictifs de la survenue d'effets

indésirables.

Bien que plusieurs démonstrations de cette approche aient été faites pour les relations exposition-toxicité, elles nécessitent d'être approfondies sur les aspects d'efficacité. Il apparaît important de sortir du modèle dans lequel seule les concentrations sont liées aux effets thérapeutiques. En effet, une des limites rencontrée dans le travail sur l'association daptomycine-rifampicine concerne l'impact de l'association des antibiotiques sur les cibles PK-PD. Avery et al. ont montré dans une série d'articles que la cible PKPD prédictive de la survie dans les infections à *E. faecalis* passait de $fAUC/CMI = 27.3$ à $fAUC/CMI = 12.3$ lorsque la daptomycine était utilisée en association avec des beta-lactamines (45,73). Il pourrait-être intéressant de regarder si les cibles PKPD changent en fonction de l'association à la rifampicine, et de manière plus large d'établir les cibles PKPD des antibiotiques en combinaison. De manière similaire, Drusano et al. ont montré sur un modèle animal que le nombre de granulocytes pouvait être un marqueur affectant la probabilité de réponse (113). Ces travaux montrent que la seule exposition en médicament n'est probablement pas suffisante pour expliquer la variabilité de réponse pharmacodynamique et/ou toxicodynamique. Il apparaît donc important de sortir progressivement des modèles PK-PD classique et de considérer l'exposition comme seulement l'un des déterminants de la réponse thérapeutique ou toxique et de parvenir à des modèles intégrant un ensemble de déterminants. Des solutions pour ce faire serait d'utiliser des modèles joints de PKPD permettant l'évaluation de la variabilité inter-individuelle pharmacodynamique, ou l'utilisation d'algorithmes de machine learning permettant de caractériser la réponse en fonction des caractéristiques des patients et de l'exposition médicamenteuse (76,122).

8.5 Limite de l'extrapolation des cibles PK-PD aux compartiments tissulaires et perspectives

L'extrapolation des cibles PKPD prédictive de la réponse thérapeutique à toutes les infections constitue une limite des modèles actuels. En effet, l'établissement de ces cibles se fait sur des modèles d'infections pulmonaires, ou de cuisses de souris neutropéniques, ce qui permet de déterminer l'activité antibactérienne "pure" des molécules seules (sans interférence du système immunitaire) (39,123). L'extrapolation de ces cibles à tous types d'infections chez l'humain immunocompétent pose plusieurs problèmes d'ordre

pharmacocinétique, microbiologique et immunitaire.

Sur le plan pharmacologique, il est supposé qu'à l'état d'équilibre, les concentrations tissulaires libres sont identiques aux concentrations plasmatiques libres. Il est communément admis que cet équilibre est entièrement dû à la diffusion passive du composé à travers les membranes plasmatiques (124). Ceci implique que les vitesses de diffusion doivent être suffisamment élevées pour qu'un équilibre se produise rapidement, ce qui n'est pas le cas pour tous les tissus, comme démontré dans notre article sur le PBPK (125). La diffusion des composés antimicrobiens est directement affectée par les barrières anatomiques, telles que la barrière hémato-encéphalique, la barrière fœto-placentaire, ou encore la prostate, ce qui implique l'existence d'un transport actif des molécules par l'intermédiaire de protéines membranaires (126). Une revue de *Haddad et al.* montre que la concentration des antibiotiques dans le système nerveux central (CNS) n'est pas toujours équivalente à la fraction plasmatique libre (127). Par exemple, malgré le faible débit sanguin au niveau osseux, l'exposition en daptomycine semble similaire aux concentrations plasmatiques libres (125). Cependant, seulement 0.5% de la concentration plasmatique totale de daptomycine est retrouvée au niveau du CNS, ce qui est environ 20 fois plus faible que la concentration plasmatique libre (127). Une revue a été réalisée par une équipe s'intéressant à la diffusion des antibiotiques dans l'os et a montré que les concentrations osseuses des antibiotiques sont souvent inférieures aux concentrations plasmatiques libres, notamment pour les bêtalactamines (128,129). D'autre part, la présence même d'une infection peut faire varier fortement la diffusion tissulaire des antibiotiques : les ratios de pénétration peuvent varier d'un facteur 10 ou plus entre volontaires sains et patients (130). De la même manière, des différences de diffusion dans l'organisme selon le type d'infection ont été démontrées par l'équipe de *Maglio et al.* qui a trouvé un effet bactéricide de la clarithromycine dans les infections pulmonaires, mais pas dans les infections de cuisses de souris (131). Dans ce cas, une cible PK/PD déterminée sur un modèle de cuisse de souris conduit à l'utilisation d'un index pharmacodynamique pessimiste et à une surestimation de la cible PK/PD pour les infections pulmonaires. Les auteurs avancent que cette accumulation pulmonaire pourrait expliquer le faible taux d'échec dans les pneumopathies traitées par macrolides, malgré la présence d'une bactérie classée comme résistante (131). Ceci illustre la nécessité de travailler sur des modèles pharmacocinétiques permettant d'établir le plus précisément possible la diffusion de l'antibiotique au site d'action.

Sur le plan microbiologique, les cibles PKPD peuvent être différentes entre le site d'action et le compartiment sanguin. En effet, il peut exister certaines différences en fonction du site et du type d'infection. Par exemple, les IOA peuvent être aiguës ou chroniques, et les bactéries responsables de l'infection peuvent développer des mécanismes de résistance ou persister grâce à une matrice extracellulaire tel que le biofilm (132). Bien que certains antibiotiques soient actifs sur le biofilm, les concentrations nécessaires pour inhiber la croissance du biofilm (MBEC ou Minimum biofilm eradication concentration) sont souvent supérieures aux CMI (132). De plus l'utilisation d'antibiotique à des concentration subs-CMI peuvent induire la formation de biofilm chez certaines espèces bactériennes. (133,134)

L'hétérorésistance des sous populations apparaît comme un autre facteur microbiologique pouvant influencer les relations PKPD. Une étude visant à évaluer les relations PKPD de la colistine sur des infections à *Acinetobacter baumannii* a été réalisée sur trois souches sensibles : une souche dépourvue de tout mécanisme de résistance (CMI = 1mg/L) et deux souches hétérorésistantes avec des CMI de 0.5 et 1 mg/L (135). Dans leur modèle murin, la souche sans résistance a montré une décroissance rapide de l'inoculum bactérien, alors qu'il n'y a pas eu de diminution de la population bactérienne dans les poumons pour les deux autres souches malgré leur phénotype sensible (135).

Devant tous ces arguments, il apparaît important de considérer l'effet directement dans le compartiment et de continuer les travaux sur l'évaluation des cibles thérapeutiques des antibiotiques. Bien que l'utilisation du modèle de cuisse de souris neutropénique permette en théorie de s'affranchir de l'effet du système immunitaire pour n'avoir que l'effet antibactérien de la molécule étudiée, celui-ci paraît incomplet pour une évaluation précise de l'effet thérapeutique en situation clinique.

8.6 Perspectives de prise en charge des patients atteints d'IOA

Ce travail offre notamment quelques perspectives dans la prise en charge des patients atteints d'infections ostéoarticulaires. Comme démontré dans ces travaux, les posologies de daptomycine recommandées sont souvent élevées ($\geq 8\text{mg/kg/24h}$). Cependant, ces posologies sont toujours envisagées dans le scénario où les bactéries responsables de l'infection sont catégorisées sensibles, mais sont supposées avoir avec la CMI correspondante

au breakpoint microbiologique. Comme montré dans notre article sur la diffusion tissulaire de la daptomycine, ce scénario n'est jamais le plus probable (1.8% des souches de *S. aureus* ont une CMI = 1g/L). Dans ce contexte, il apparaît important de déterminer la CMI le plus rapidement possible, afin de pouvoir envisager une réduction de la posologie pour limiter la survenue de toxicité tout en conservant l'efficacité. En plus de la réalisation précoce des CMI, le suivi thérapeutique pharmacologique de la daptomycine s'avère nécessaire pour individualiser les posologies sur la base des cibles d'AUC/CMI décrites (39). Nos recherches montrent que la daptomycine semble avoir une marge thérapeutique étroite, avec une cible d'AUC comprise entre 666 et 939 mg.h/L dans le cas d'une CMI à 1mg/L. Néanmoins, comme souligné dans le chapitre 7, 30% des patients auront une exposition excessive dès 6mg/kg/24h de daptomycine. L'utilisation du MIPD a tout son intérêt au regard de la cible d'AUC, ainsi que de la forte proportion de patient à risque de surexposition. Au final, la daptomycine semble être un candidat pour l'utilisation du STP et MIPD en routine, mais une étude comparative prospective nécessite d'être menée pour répondre à cette question.

Conclusion générale

Ce travail a permis de démontrer que les posologies de daptomycine $> 6\text{mg/kg}$ sont recommandées en probabiliste dans les IOA, de plus l'utilisation de rifampicine n'affecte que peu la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la daptomycine. Néanmoins, la clairance de la daptomycine est plus élevée chez les femmes et la posologie nécessite d'être adaptée en conséquence

Cette thèse c'est aussi intéressée à la diffusion osseuse de la daptomycine, et montre que l'exposition plasmatique libre est similaire à l'exposition tissulaire libre, ce qui est suffisant pour traiter des infections profondes. Ces travaux soulignent aussi l'importance d'adapter les doses en fonction de l'espèce bactérienne rencontrée puisqu'il peut être nécessaire d'utiliser des doses 8 à 10 mg/kg dans les infections ostéoarticulaires. Finalement, l'utilisation de ces posologies expose à des risques toxiques non négligeables pouvant toucher jusqu'à 5 à 10% des patients. Nos travaux ont permis de déterminer l'existence d'une relation entre la pharmacocinétique et la toxicité. Il existe un risque 3 fois plus élevé d'avoir un effet indésirable lorsque l'aire sous la courbe journalière est supérieure à 939mg.h/L. Ce risque augmente chez les patients avec un syndrome inflammatoire à l'initiation du traitement. Atteindre un intervalle thérapeutique avec des AUC comprises entre 666 et 939mg.h/L permettrait de limiter le risque d'effets indésirables. L'utilisation du suivi thérapeutique et pharmacologique s'avère nécessaire pour monitorer l'exposition de la daptomycine. Cependant, l'utilisation d'une dose empirique exprimée en mg/kg permet d'atteindre un objectif PKPD satisfaisant dans seulement 30% à 40% des. Dans ce contexte, la daptomycine est un bon candidat à l'individualisation des posologies par des logiciels bayésiens, mais des essais cliniques devront être réalisés pour confirmer l'intérêt de ces approches en cliniques.

Bibliographie

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect.* sept 2012;82(1):40-8.
2. Allison DC, Holtom PD, Patzakis MJ, Zalavras CG. Microbiology of Bone and Joint Infections in Injecting Drug Abusers. *Clin Orthop Relat Res.* août 2010;468(8):2107-12.
3. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive Summary: Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2013;56(1):1-10.
4. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5626-32.
5. Bricca R, Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Becker A, Conrad A, et al. Genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein) as a covariate influencing daptomycin pharmacokinetics: a population analysis in patients with bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2019;74(4):1012-20.
6. Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Modulation of the cellular accumulation and intracellular activity of daptomycin towards phagocytized *Staphylococcus aureus* by the P-glycoprotein (MDR1) efflux transporter in human THP-1 macrophages and madin-darby canine kidney cells. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2007;51(8):2748-57.
7. Baietto L, D'Avolio A, Cusato J, Pace S, Calcagno A, Motta I, et al. Effect of SNPs in human ABCB1 on daptomycin pharmacokinetics in Caucasian patients. *J Antimicrob Chemother.* janv 2015;70(1):307-8.

8. Westphal K, Weinbrenner A, Zschesche M, Franke G, Knoke M, Oertel R, et al. Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings: a new type of drug/drug interaction. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2000;68(4):345-55.
9. Patel S, Saw S. Daptomycin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470407/>
10. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *Journal of Hospital Infection.* sept 2012;82(1):40-8.
11. Wang FD, Wang YP, Chen CF, Chen HP. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* déc 2018;51(6):717-22.
12. Runner RP, Mener A, Roberson JR, Bradbury TL, Guild GN, Boden SD, et al. Prosthetic Joint Infection Trends at a Dedicated Orthopaedics Specialty Hospital. *Adv Orthop.* 2019;2019:4629503.
13. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *New England Journal of Medicine.* 14 oct 2004;351(16):1645-54.
14. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1996;78(4):512-23.
15. Toms AD, Davidson D, Masri BA, Duncan CP. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* févr 2006;88(2):149-55.
16. Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am.* oct 1975;6(4):991-1003.
17. Pellegrini A, Legnani C, Meani E. A new perspective on current prosthetic joint infection classifications: introducing topography as a key factor affecting treatment strategy. *Arch Orthop Trauma Surg.* mars 2019;139(3):317-22.

18. Romanò CL, Manzi G, Logoluso N, Romanò D. Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. *Hip Int.* 2012;22 Suppl 8:S19-24.
19. Lemaigen A, Astagneau P, Marmor S, Ferry T, Seng P, Mainard D, et al. Epidemiology of 17 527 bone and joint infections addressed in referral centres in France between 2012 and 2016. *Orthopaedic Proceedings.* 1 déc 2018;100-B(SUPP_17):83-83.
20. Allison DC, Holtom PD, Patzakakis MJ, Zalavras CG. Microbiology of Bone and Joint Infections in Injecting Drug Abusers. *Clin Orthop Relat Res.* août 2010;468(8):2107-12.
21. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological Aetiology, Epidemiology, and Clinical Profile of Prosthetic Joint Infections: Are Current Antibiotic Prophylaxis Guidelines Effective? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 mai 2012;56(5):2386-91.
22. Guery B, Roblot F, Schmit JL, Strady C, Varon E. prise en charge des infections ostéoarticulaire : recommandation de la société de pathologie infectieuse de la langue française. *SPILF.* 2009;62.
23. Rupp M, Baertl S, Walter N, Hitzenbichler F, Ehrenschrwender M, Alt V. Is There a Difference in Microbiological Epidemiology and Effective Empiric Antimicrobial Therapy Comparing Fracture-Related Infection and Periprosthetic Joint Infection? A Retrospective Comparative Study. *Antibiotics.* août 2021;10(8):921.
24. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, Marty N, Dumartin C, Bertrand X, et al. National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother.* avr 2013;68(4):954-9.
25. Gagliotti C, Balode A, Baquero F, Degener J, Grundmann H, Gür D, et al. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Euro Surveill.* 17 mars 2011;16(11).

26. Olearo F, Albrich WC, Vernaz N, Harbarth S, Kronenberg A, Swiss Centre For Antibiotic Resistance Anresis. Staphylococcus aureus and methicillin resistance in Switzerland: regional differences and trends from 2004 to 2014. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14339.
27. Vandenesch F, Laurent F, Tristan A. CNR Staphylocoques. 80 p. https://cnr-staphylocoques.univ-lyon1.fr/icap_website/2332/41534. 2019 [cité 1 nov 2021]. Bilan d'activité 2019 - CNR sites web. Disponible sur: <https://clarolineconnect.univ-lyon1.fr/resource/open/file/5325641>
28. Zhan XY, Zhu QY. Evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Evidence of positive selection in a penicillin-binding protein (PBP) 2a coding gene mecA. *Infect Genet Evol*. 2018;59:16-22.
29. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of mecC methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Trends Microbiol*. janv 2014;22(1):42-7.
30. Ariza-Miguel J, Hernández M, Fernández-Natal I, Rodríguez-Lázaro D. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus harboring mecC in livestock in Spain. *J Clin Microbiol*. nov 2014;52(11):4067-9.
31. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, Webb CR, Brown DF, Curran MD, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus with a novel mecA homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 août 2011;11(8):595-603.
32. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-Negative Staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. oct 2014;27(4):870-926.
33. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus Working Group. *N Engl J Med*. 18 févr 1999;340(7):493-501.

34. Saadat S, Solhjoo K, Norooz-Nejad MJ, Kazemi A. VanA and VanB Positive Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* Among Clinical Isolates in Shiraz, South of Iran. *Oman Med J*. sept 2014;29(5):335-9.
35. Cafiso V, Bertuccio T, Spina D, Purrello S, Campanile F, Pietro CD, et al. Modulating Activity of Vancomycin and Daptomycin on the Expression of Autolysis Cell-Wall Turnover and Membrane Charge Genes in hVISA and VISA Strains. *PLOS ONE*. 9 janv 2012;7(1):e29573.
36. Ahmed MO, Baptiste KE. Vancomycin-Resistant Enterococci: A Review of Antimicrobial Resistance Mechanisms and Perspectives of Human and Animal Health. *Microb Drug Resist*. juin 2018;24(5):590-606.
37. Cooper MP, Lessa F, Brems B, Shoulson R, York S, Peterson A, et al. Outbreak of *Enterococcus gallinarum* Infections After Total Knee Arthroplasty. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. avr 2008;29(4):361-3.
38. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother*. mai 2015;21(5):319-29.
39. Safdar N, Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2004;48(1):63-8.
40. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*. sept 2003;17(3):479-501.
41. Jager NGL, van Hest RM, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2 juill 2016;9(7):961-79.
42. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the

- Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 19 mai 2020;77(11):835-64.
43. Tally FP, DeBruin MF. Development of daptomycin for Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 1 oct 2000;46(4):523-6.
 44. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 2018;73(1):1-11.
 45. Avery LM, Kuti JL, Weisser M, Egli A, Rybak MJ, Zasowski EJ, et al. Pharmacodynamic Analysis of Daptomycin-treated Enterococcal Bacteremia: It Is Time to Change the Breakpoint. *Clin Infect Dis*. 2 mai 2019;68(10):1650-7.
 46. Bush LM, Boscia JA, Wendeler M, Pitsakis PG, Kaye D. In vitro postantibiotic effect of daptomycin (LY146032) against *Enterococcus faecalis* and methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*. août 1989;33(8):1198-200.
 47. 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*. févr 1992;36(2):318-25.
 48. Luther MK, LaPlante KL. Observed Antagonistic Effect of Linezolid on Daptomycin or Vancomycin Activity against Biofilm-Forming Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in an In Vitro Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2015;59(12):7790-4.
 49. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of daptomycin into bone and synovial fluid in joint replacement. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2014;58(7):3991-6.
 50. Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 1 juin 2010;65(6):1252-7.

51. Grillon A, Argemi X, Gaudias J, Ronde-Ousteau C, Boeri C, Jenny JY, et al. Bone penetration of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 août 2019;85:127-31.
52. Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu MC, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis*. 17 févr 2016;16:83.
53. Moenster RP, Linneman TW, Finnegan PM, McDonald JR. Daptomycin compared to vancomycin for the treatment of osteomyelitis: a single-center, retrospective cohort study. *Clin Ther*. juill 2012;34(7):1521-7.
54. Lalani T, Boucher HW, Cosgrove SE, Fowler VG, Kanafani ZA, Vigliani GA, et al. Outcomes with daptomycin versus standard therapy for osteoarticular infections associated with *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. janv 2008;61(1):177-82.
55. Oleson FB, Berman CL, Li AP. An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary human hepatocytes. *Chem Biol Interact*. 20 nov 2004;150(2):137-47.
56. Dvorchik B. Moderate liver impairment has no influence on daptomycin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. juill 2004;44(7):715-22.
57. Oleson FB, Berman CL, Li AP. An evaluation of the P450 inhibition and induction potential of daptomycin in primary human hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions*. nov 2004;150(2):137-47.
58. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Postantibiotic Effects of Daptomycin against 14 *Staphylococcal* and *Pneumococcal* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2003;47(9):3012-4.
59. Mascio CTM, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal Action of Daptomycin against Stationary-Phase and Nondividing *Staphylococcus aureus* Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2007;51(12):4255-60.

60. 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*. sept 2006;1758(9):1215-23.
61. Bals R, Wilson JM. Cathelicidins--a family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci*. avr 2003;60(4):711-20.
62. Verdier MC, Tribut O, Bentué-Ferrer D, Bellissant E. Pharmacologie de la daptomycine. *La lettre du Pharmacologue*. Avr 2011;25(2):5.
63. Scott WRP, Baek SB, Jung D, Hancock REW, Straus SK. NMR structural studies of the antibiotic lipopeptide daptomycin in DHPC micelles. *Biochim Biophys Acta*. déc 2007;1768(12):3116-26.
64. Jung D, Rozek A, Okon M, Hancock REW. Structural transitions as determinants of the action of the calcium-dependent antibiotic daptomycin. *Chem Biol*. juill 2004;11(7):949-57.
65. Chen YF, Sun TL, Sun Y, Huang HW. Interaction of daptomycin with lipid bilayers: a lipid extracting effect. *Biochemistry*. 26 août 2014;53(33):5384-92.
66. Randall CP, Mariner KR, Chopra I, O'Neill AJ. The target of daptomycin is absent from *Escherichia coli* and other gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2013;57(1):637-9.
67. Epand RF, Savage PB, Epand RM. Bacterial lipid composition and the antimicrobial efficacy of cationic steroid compounds (Ceragenins). *Biochim Biophys Acta*. oct 2007;1768(10):2500-9.
68. Tran TT, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. *Ann N Y Acad Sci*. sept 2015;1354:32-53.
69. Cameron DR, Mortin LI, Rubio A, Mylonakis E, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. Impact of daptomycin resistance on *Staphylococcus aureus* virulence. *Virulence*. 2015;6(2):127-31.
70. Ernst CM, Staubitz P, Mishra NN, Yang SJ, Hornig G, Kalbacher H, et al. The bacterial defensin resistance protein MprF consists of separable domains for lipid lysinylation and antimicrobial peptide repulsion. *PLoS Pathog*. nov 2009;5(11):e1000660.

71. Howden BP, McEvoy CRE, Allen DL, Chua K, Gao W, Harrison PF, et al. Evolution of Multidrug Resistance during *Staphylococcus aureus* Infection Involves Mutation of the Essential Two Component Regulator WalKR. *PLoS Pathog* [Internet]. 10 nov 2011 [cité 27 nov 2019];7(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3213104/>
72. SFM. EUCAST AVRIL 2021 V1.0 [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2021 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2021/04/23/casfm-avril-2021-v1-0/>
73. Avery LM, Kuti JL, Weisser M, Egli A, Rybak MJ, Zasowski EJ, et al. Pharmacodynamics of daptomycin in combination with other antibiotics for the treatment of enterococcal bacteraemia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 sept 2019;54(3):346-50.
74. Kidd JM, Abdelraouf K, Asempa TE, Humphries RM, Nicolau DP. Pharmacodynamics of Daptomycin against *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* in the Murine Thigh Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2018;62(10):e00506-18.
75. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis*. 15 juin 2010;50(12):1568-74.
76. Samura M, Hirose N, Kurata T, Takada K, Nagumo F, Koshioka S, et al. Identification of Risk Factors for Daptomycin-Associated Creatine Phosphokinase Elevation and Development of a Risk Prediction Model for Incidence Probability. *Open Forum Infect Dis*. 10 nov 2021;8(12):ofab568.
77. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;5:55.
78. 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*. 15 juin 2005;191(12):2149-52.
79. 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*. 15 avr 2008;46(8):1142-51.

80. Harada Y, Yanagihara K, Yamada K, Migiyama Y, Nagaoka K, Morinaga Y, et al. In Vivo Efficacy of Daptomycin against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in a Mouse Model of Hematogenous Pulmonary Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2013;57(6):2841-4.
81. Hayes D, Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. *Journal of Infection.* 1 avr 2007;54(4):e211-3.
82. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive Summary: Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2013;56(1):1-10.
83. Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3148-51.
84. Gallagher JC, Huntington JA, Culshaw D, McConnell SA, Yoon M, Berbari E. Daptomycin Therapy for Osteomyelitis: A Retrospective Study. *BMC Infectious Diseases.* 12 juin 2012;12(1):133.
85. Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu MC, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis.* 17 févr 2016;16:83.
86. Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2006;50(10):3245-9.
87. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized controlled trial of the safety and efficacy of Daptomycin versus standard-of-care therapy for management of patients with osteomyelitis associated with prosthetic devices undergoing two-stage revision arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5626-32.

88. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 15 juin 2004;38(12):1673-81.
89. Quist SR, Fierlbeck G, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Comparative randomised clinical trial against glycopeptides supports the use of daptomycin as first-line treatment of complicated skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents*. janv 2012;39(1):90-1.
90. Kalimuddin S, Chan YFZ, Phillips R, Ong SP, Archuleta S, Lye DC, et al. A randomized phase 2B trial of vancomycin versus daptomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia due to isolates with high vancomycin minimum inhibitory concentrations – results of a prematurely terminated study. *Trials*. 1 juin 2018;19:305.
91. Shaw GJ, Meunier JM, Korfhagen J, Wayne B, Hart K, Lindsell CJ, et al. Randomized Controlled Noninferiority Trial Comparing Daptomycin to Vancomycin for the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections in an Observation Unit. *J Emerg Med*. déc 2015;49(6):928-36.
92. Kauf TL, McKinnon P, Corey GR, Bedolla J, Riska PF, Sims M, et al. An open-label, pragmatic, randomized controlled clinical trial to evaluate the comparative effectiveness of daptomycin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *BMC Infect Dis*. 7 nov 2015;15:503.
93. Pertel PE, Eisenstein BI, Link AS, Donfrid B, Biermann EJA, Bernardo P, et al. The efficacy and safety of daptomycin vs. vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. *Int J Clin Pract*. mars 2009;63(3):368-75.
94. Aikawa N, Kusachi S, Mikamo H, Takesue Y, Watanabe S, Tanaka Y, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections. *J Infect Chemother*. juin 2013;19(3):447-55.
95. Maraolo AE, Giaccone A, Gentile I, Saracino A, Bavaro DF. Daptomycin versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection with or

- without Endocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 21 août 2021;10(8):1014.
96. Joseph C, Robineau O, Titecat M. Daptomycin versus Vancomycin as Post-Operative Empirical Antibiotic Treatment for Prosthetic Joint Infections: A Case-Control Study. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(2):72-5.
 97. Ye ZK, Li C, Zhai SD. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLOS ONE*. 16 juin 2014;9(6):e99044.
 98. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, 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. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1 janv 2009;66(1):82-98.
 99. Soldevila-Boixader L, Villanueva B, Ulldemolins M, Benavent E, Padulles A, Ribera A, et al. Risk Factors of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia in a Population with Osteoarticular Infection. *Antibiotics (Basel)*. 16 avr 2021;10(4):446.
 100. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(1):59-98.
 101. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johné A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 28 mars 2000;97(7):3473-8.
 102. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J*. juin 2007;7(3):154-79.
 103. Bricca R, Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Becker A, Conrad A, et al. Genetic polymorphisms of ABCB1 (P-glycoprotein) as a covariate influencing daptomycin pharmacokinetics: a population

- analysis in patients with bone and joint infection. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2019;74(4):1012-20.
104. 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.* avr 2003;47(4):1318-23.
 105. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population Pharmacokinetics of Daptomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1 août 2004;48(8):2799-807.
 106. Goutelle S, Roux S, Gagnieu MC, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3148-51.
 107. Poulin P, Theil FP. A priori prediction of tissue:plasma partition coefficients of drugs to facilitate the use of physiologically-based pharmacokinetic models in drug discovery. *J Pharm Sci.* janv 2000;89(1):16-35.
 108. Rodgers T, Leahy D, Rowland M. Physiologically based pharmacokinetic modeling 1: predicting the tissue distribution of moderate-to-strong bases. *J Pharm Sci.* juin 2005;94(6):1259-76.
 109. Schmitt W. General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients. *Toxicol In Vitro.* mars 2008;22(2):457-67.
 110. Willmann S, Lippert J, Schmitt W. From physicochemistry to absorption and distribution: predictive mechanistic modelling and computational tools. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* juin 2005;1(1):159-68.
 111. Berezhkovskiy LM. Volume of distribution at steady state for a linear pharmacokinetic system with peripheral elimination. *J Pharm Sci.* juin 2004;93(6):1628-40.
 112. Garreau R, Bricca R, Gagnieu MC, Roux S, Conrad A, Bourguignon L, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection: minimal effect of

- rifampicin co-administration and confirmation of a sex difference. *J Antimicrob Chemother.* 13 avr 2021;76(5):1250-7.
113. Drusano GL, Liu W, Kulawy R, Louie A. Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2011;55(11):5300-5.
 114. Hirschfeld J. Dynamic interactions of neutrophils and biofilms. *J Oral Microbiol.* 17 déc 2014;6:10.3402/jom.v6.26102.
 115. Kanado Y, Tsurudome Y, Omata Y, Yasukochi S, Kusunose N, Akamine T, et al. Estradiol regulation of P-glycoprotein expression in mouse kidney and human tubular epithelial cells, implication for renal clearance of drugs. *Biochem Biophys Res Commun.* 12 nov 2019;519(3):613-9.
 116. 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. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 1 avr 2017;23(4):245-9.
 117. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Bernard L, Grammatico-Guillon L. Évolution des infections ostéo-articulaires (IOA) en France après mise en place des centres de références des IOA complexes (CRIOAC) : PMSI 2008 versus 2013. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 mars 2016;64:S23-4.
 118. Irby DJ, Ibrahim ME, Dauki AM, Badawi MA, Illamola SM, Chen M, et al. Approaches to handling missing or “problematic” pharmacology data: Pharmacokinetics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* avr 2021;10(4):291-308.
 119. Donders ART, van der Heijden GJMG, Stijnen T, Moons KGM. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol.* oct 2006;59(10):1087-91.
 120. van de Kastelee J, van Santen-Verheuvél MG, Koedijk FDH, van Dam AP, van der Sande MAB, de Neeling AJ. New Statistical Technique for Analyzing MIC-Based Susceptibility Data. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2012;56(3):1557-63.

121. Mouton JW, Meletiadi J, Voss A, Turnidge J. Variation of MIC measurements: the contribution of strain and laboratory variability to measurement precision. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1 sept 2018;73(9):2374-9.
122. Garreau R, Pham TT, Bourguignon L, Millet A, Parant F, Bussy D, et al. Daptomycin Exposure as a Risk Factor for Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia and Muscular Toxicity. *Clinical Infectious Diseases*. 19 juill 2023;ciad386.
123. Andes DR, Craig WA. PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIBIOTICS IN MENINGITIS. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1 sept 1999;13(3):595-618.
124. Barza M, Cuchural G. General principles of antibiotic tissue penetration. *J Antimicrob Chemother*. janv 1985;15 Suppl A:59-75.
125. Garreau R, Montange D, Grillon A, Jehl F, Ferry T, Bourguignon L, et al. Daptomycin Physiology-Based Pharmacokinetic Modeling to Predict Drug Exposure and Pharmacodynamics in Skin and Bone Tissues. *Clin Pharmacokinet*. oct 2022;61(10):1443-56.
126. Barza M. Anatomical barriers for antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12 Suppl 1:S31-35.
127. Haddad N, Carr M, Balian S, Lannin J, Kim Y, Toth C, et al. The Blood–Brain Barrier and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Antibiotics for the Treatment of Central Nervous System Infections in Adults. *Antibiotics (Basel)*. 19 déc 2022;11(12):1843.
128. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):89-124.
129. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis*. avr 2019;81:128-36.
130. Kearney BP, Aweeka FT. THE PENETRATION OF ANTI-INFECTIVES INTO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. *Neurologic Clinics*. nov 1999;17(4):883-900.

131. Maglio D, Capitano B, Banevicius MA, Geng Q, Nightingale CH, Nicolau DP. Differential efficacy of clarithromycin in lung versus thigh infection models. *Chemotherapy*. juin 2004;50(2):63-6.
132. Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG, Read RR. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res*. avr 2002;66(2):86-92.
133. Hagra SAA, Hosny AEDMS, Helmy OM, Salem-Bekhit MM, Shakeel F, Farrag HA. Effect of sub-inhibitory concentrations of cefepime on biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Can J Microbiol*. déc 2021;67(12):894-901.
134. Shenkutie AM, Zhang J, Yao M, Asrat D, Chow FWN, Leung PHM. Effects of Sub-Minimum Inhibitory Concentrations of Imipenem and Colistin on Expression of Biofilm-Specific Antibiotic Resistance and Virulence Genes in *Acinetobacter baumannii* Sequence Type 1894. *Int J Mol Sci*. 21 oct 2022;23(20):12705.
135. Cheah SE, Wang J, Nguyen VTT, Turnidge JD, Li J, Nation RL. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother*. 27 août 2015;dkv267.

Annexe

Supplementary data

Population pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection:

minimal effect of rifampicin co-administration and confirmation of a sex-difference

Romain GARREAU¹, Romain BRICCA², Marie-Claude GAGNIEU³, Sandrine ROUX⁴, Anne CONRAD^{4,5,6},

Laurent BOURGUIGNON^{1,5,7}, Tristan FERRY^{4,5,6}, *Sylvain GOUTELLE^{1,5,7}

Tableau 2. Individual pharmacokinetic parameters of daptomycin in men and women with and without rifampicin co-administration.

	Men / No rifampicin	Men / Rifampicin	Women / No rifampicin	Women / Rifampicin
CL _{DAP} (L/h)	0.78 ± 0.24 ^a	0.6 ± 0.27 ^a	0.55 ± 0.19	0.53 ± 0.16
V ₁ (L)	10.5 ± 3.3 ^b	7.9 ± 1.56 ^b	8.7 ± 2.6 ^c	7.77 ± 2.55 ^c
Q (L/h)	1.04 ± 0.83	1.86 ± 1.69	0.75 ± 0.87	0.9 ± 0.89
V ₂ (L)	4.74 ± 0.59	4.8 ± 0.42	4.63 ± 0.5	4.7 ± 0.48

^a p < 0.001 for CL in men with rifampicin versus no rifampicin, ^b p < 0.001 for V₁ in men with rifampicin versus no rifampicin, ^c p < 0.001 for V₁ in women with rifampicin versus no rifampicin (Mann-Whitney test)

Tableau 3. Results of PK/PD simulations in patients with CLCR ranging from 150 to 180 mL/min

Daptomycin regimen and Sex/Rifampicin	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	AUC ₂₄ (mg.h/L)	PTA fAUC ₂₄ /MIC>66	PTA fC _{max} /MIC>12.9	PTA C _{min} >24.3mg/L
6mg/kg						
F/no Rif	56.7 ± 5.9	10.9 ± 3.9	568 ± 114	0.19	0	0
F/Rif	61.1 ± 6.3	10.2 ± 3.8	567 ± 114	0.19	0	0
M/no Rif	48.1 ± 5	7.6 ± 2.9	450 ± 91	0.01	0	0
M/Rif	52.3 ± 5.3	7.1 ± 2.8	448 ± 91	0.01	0	0
8mg/kg						
F/no Rif	75.6 ± 7.9	14.5 ± 5.2	758 ± 152	0.70	0	0.05
F/Rif	81.5 ± 8.3	13.6 ± 5	756 ± 152	0.70	0	0.02
M/no Rif	64.5 ± 6.6	10.1 ± 3.9	600 ± 121	0.28	0	0
M/Rif	69.8 ± 7.1	9.4 ± 3.8	598 ± 121	0.27	0	0.0
10mg/kg						
F/no Rif	94.5 ± 9.9	18.1 ± 6.5	948 ± 189	0.96	0	0.17
F/Rif	101.9 ± 10.4	17.1 ± 6.3	945 ± 190	0.95	0.07	0.13
M/no Rif	80.6 ± 8.3	12.6 ± 4.9	750 ± 151	0.69	0	0.02
M/Rif	87.2 ± 8.9	11.8 ± 4.7	748 ± 151	0.69	0	0.01

Abbreviations: F, female; M = male, Rif, rifampicin coadministration; no Rif = daptomycin monotherapy.

All data are given as mean ± SD except PTA

PTA values are given for a MIC of 1mg/L which is daptomycin clinical breakpoint for *Staphylococcus aureus* from EUCAST.