

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N°42/2015

**DAPTOMYCIN > 6MG/KG/DAY AS SALVAGE THERAPY IN PATIENTS WITH
COMPLEX BONE AND JOINT INFECTION: PROSPECTIVE COHORT STUDY IN A
REGIONAL REFERENCE CENTER**

THESE

Présentée

à l'Université Claude Bernard Lyon 1

et soutenue publiquement le 19 mars 2015

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ROUX née LEROY Sandrine

Née le 10/02/1986 à Chambray les Tours

ROUX née LEROY Sandrine: Daptomycin > 6 mg/kg/day as Salvage Therapy in Patients with Complex Bone and Joint Infection: Prospective Cohort Study in a Regional Reference Center.

Nbr f.73, ill.6, tab 4

Th. Méd: Lyon 2015 n°42/2015

Abstract

Daptomycin does not have approval for the treatment of bone and joint infections (BJI). The Infectious Diseases Society of America guidelines propose daptomycin 6 mg/kg/d as alternative therapy for prosthetic joint infection, whereas recent data support the use of higher doses in these patients.

Between 2010 and 2013, consecutive patients receiving daptomycin >6 mg/kg/d for complex BJI were included in a prospective cohort study in a French regional reference center. Factors associated with treatment failure were determined by univariate Cox analysis and Kaplan-Meier curves.

Forty-three patients (age, 61±17 years) received a mean dose of 8±0.9 mg/kg/d of daptomycin, for 81±59 days (range, 6-303 days). Most had chronic (n=37, 86%) implant-associated (n=37, 86%) BJI caused by coagulase-negative staphylococci (n=32, 74%). A severe adverse event (SAE) occurred in 6 patients (14%), including 2 eosinophilic pneumonia concomitant with daptomycin overdose ($C_{min} >24$ mg/L). Outcome was favorable in 30 (77%) of the 39 clinically assessable patients. Predictors for treatment failure were age, non-optimal surgery and daptomycin withdrawal for SAE.

In conclusion, prolonged high-dose daptomycin therapy was effective in patients with complex BJI, but associated with a higher incidence of eosinophilic pneumonia than expected. Added to the fact that off-label use of high doses of daptomycin requires a specific clinical and biological monitoring, optimal surgery remains the cornerstone of the medico-surgical strategy, reinforcing the importance of the management of these patients in a reference regional center.

KEYWORDS: Daptomycin, bone and joint infection, eosinophilic pneumonia

JURY:

Président:	Monsieur le Professeur Christian Chidiac
Membres :	Monsieur le Professeur Frédéric Bérard
	Monsieur le Professeur Sébastien Lustig
	Monsieur le Professeur Tristan Ferry (Directeur)
Membre invité :	Madame le Docteur Marie-Claude Gagnieu

DATE DE SOUTENANCE : 19 mars 2015

Adresse de l'auteur : 2 rue Ampère 69450 Saint Cyr au Mont d'Or - sandrine.roux01@chu-lyon.fr

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N°42/2015

**DAPTOMYCIN > 6MG/KG/DAY AS SALVAGE THERAPY IN PATIENTS WITH
COMPLEX BONE AND JOINT INFECTION: PROSPECTIVE COHORT STUDY IN A
REGIONAL REFERENCE CENTER**

THESE

Présentée

à l'Université Claude Bernard Lyon 1

et soutenue publiquement le 19 mars 2015

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ROUX née LEROY Sandrine

Née le 10/02/1986 à Chambray les Tours

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire

Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaïne	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale

Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
----------	-------	--

Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
-----------	----------------	--

Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maitres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

A Fred, mon amour.
A Eléonore, notre bonheur.

Remerciements

Au président du jury

A Monsieur le Professeur Christian Chidiac :

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse de médecine. Travailler au sein de votre service est pour moi un honneur. Je vous en remercie, et tient à exprimer ici tout mon respect.

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Frédéric Bérard :

Vous m'avez fait l'honneur de participer au jury de cette thèse, je vous en remercie. Votre connaissance des phénomènes allergiques, a l'origine de beaucoup d'interruptions de traitements en maladies infectieuses, enrichit ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Sébastien Lustig :

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Bon nombre des prises en charges chirurgicales optimales décrites dans ce travail sont le fruit de votre travail et de celui de votre équipe. Je serais heureuse de travailler en collaboration avec vous, au sein de l'équipe de maladies infectieuses, à la prise en charge de nos patients atteints d'infections ostéo articulaires complexes. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect.

A Madame le Docteur Marie Claude Gagnieu :

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Durant ce travail, j'ai pu découvrir votre grande rigueur scientifique et votre expertise dans les domaines de la pharmacocinétique, pharmacodynamique et pharmacogénétique. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon respect.

Au directeur de thèse

A Monsieur le Professeur Tristan Ferry :

Merci de m'avoir accompagnée et soutenue durant ce travail et dans mon cursus. Durant les dernières années, j'ai pu découvrir et apprécier ton expertise, en particulier dans le domaine des infections ostéo articulaires, ta grande rigueur scientifique, ta disponibilité, et tes qualités humaines. Je suis très heureuse de continuer à tes côtés dans les années à venir.

A ma famille

A ma mère, ton amour et ton soutien sont un socle indestructible, un fil qui nous guide et nous unit.

A mon père, tu m'as appris le goût de l'effort, ta force est un modèle.

A ma grand-mère Françoise, qui n'est pas pour rien dans la naissance d'une vocation, et à mon grand-père René, avec toute ma tendresse.

A ma famille de Vendée, qui fait partie de mes racines.

A Agnès, ma brillante petite sœur, pour ta présence lumineuse.

A Vincent : à travers tes yeux et autour de toi, le monde est plus beau.

A Clara : derrière ton incroyable joie de vivre et ta gentillesse, se tient une grande force.

A la famille Noiray, et à Valérie ma marraine en particulier : votre soutien et votre présence naturelle et bienveillante sont un bonheur ! Merci pour tout ! Valérie, tes livres de cuisine sont ma bible tous les dimanches pour de bons gateaux ...

A mes amis

A Florent, pour ton aide, parce que j'admire ton travail, et parce qu' « on est pas des bêtes » : j'espère quand même voir un jour Fakarava en vrai.

A Agathe, ton élégance et ton humour indestructibles me manquent ! Un jour il faudra qu'on aille en pèlerinage à Dracy le Fort.

A Madame Ader, merci pour tes qualités humaines, ton humour, ta pédagogie !

A Gaud, pour ton courage et ton esprit d'aventure, tour à tour tendre pédiatre, réanimatrice de choc et chamois des cimes.

A Anissa, « joli docteur », en te souhaitant beaucoup de bonheur, tant au plan professionnel à Vienne qu'au plan personnel.

A Judith (hello hello...), ils ont bien de la chance de t'avoir la bas à Chalon !

A Léo, en te souhaitant beaucoup de bonheur avec ta petite famille qui grandit.

A Sandra, bravo pour ta belle réussite professionnelle, malgré les obstacles ; merci d'être là depuis toutes ces années, de me soutenir et de me pardonner mes maladresses. Merci pour cette belle amitié, en te souhaitant beaucoup de bonheur.

A Marie Félix, pour ta gentillesse, ton soutien, ta bonne humeur, ton courage. J'espère que tes vœux personnels et professionnels vont s'exaucer !

A Marie Collongues, Nico et votre petit bout que j'ai hâte de rencontrer ! Plus de 10 ans maintenant que l'on s'est rencontrées, et pendant tout ce temps et malgré la distance tu as toujours été là. Merci pour les bons moments passés ensemble, passés... et à venir !

A Charlotte, merci pour ton énergie incroyable, ta bonne humeur, de Lyon à New York à l'Italie en passant par Montpell' et finalement Paris ; je te souhaite beaucoup de bonheur, dans la « ville lumière » ou ailleurs !

A Géraldine, Xavier et Léonie : Merci Gégé pour ce semestre passé ensemble ! Tes compétences médicales, ton calme et ton sourire indestructibles sont un modèle ! C'est un bonheur de vous connaître, j'espère que nos filles seront amies !

A Hélène, à l'autre bout du monde, pour ta force incroyable, ton sourire, ton amitié. A bientôt (pour ta thèse ?).

A Diane, en te souhaitant beaucoup de bonheur et de réussite !

A mes co-internes actuels et passés ;

A Mélo, Julie, Pascaline et Mathilde, merci de m'avoir soutenue lors de mon retour dans le monde du travail ! A Sabine (à bientôt à la Croix Rousse ??), Céline, Jean, et tous les autres.

A toutes les équipes médicales et paramédicales croisées durant mon cursus

A Gael et Véro, qui m'ont fait découvrir la réa.

A Caroline Pariset, je prends toujours bien soin de « Titine ».

A Solène et toute l'équipe de O, j'ai beaucoup appris à vos côtés.

A toute l'équipe de microbiologie de la Croix Rousse, qui m'a fait découvrir la bactériologie. C'est un bonheur de travailler en collaboration avec vous. Merci pour votre gentillesse, votre pédagogie et votre compétence.

A toute l'équipe de Pneumologie de l'Hôpital Louis Pradel : j'ai passé un semestre fantastique à vos côtés.

A l'équipe d'hématologie de Lyon Sud, j'ai passé avec vous un tout petit trimestre passionnant, je suis très heureuse d'avoir fait votre connaissance !

A l'équipe de Transplantation rénale d'Edouard Herriot, merci pour ce dernier semestre passé ensemble, vous exercez une médecine d'une qualité incroyable.

Et bien sûr, merci à toute l'équipe de Maladies Infectieuses et Tropicales, c'est un honneur et un plaisir de travailler avec vous !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
PARTIE 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	21
I. INFECTIONS OSTEO ARTICULAIRES	22
A. Définitions et classification	22
B. Physiopathologie	23
C. Données épidémiologiques	24
1. Epidémiologie des infections ostéo articulaires en France	24
2. Epidémiologie microbiologique	25
a. Pathogènes impliqués	25
b. Evolution des résistances aux antibiotiques	25
i. Résistance à la méticilline	25
ii. Résistance aux glycopeptides	26
iii. Résistance à la daptomycine	28
D. Données cliniques, biologiques et radiologiques	31
1. Aspects cliniques	31
2. Paramètres biologiques	31
3. Prise en charge radiologique	31
4. Prise en charge microbiologique et anatomopathologique	32
E. Prise en charge thérapeutique	33
1. Chirurgicale	33
2. Médicale	34
a. Principes de l'antibiothérapie	35
b. Les nouvelles molécules	36
F. Pronostic	37
II. UTILISATION DE LA DAPTOMYCINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS OSTEO- ARTICULAIRES	38
A. Données pharmacocinétiques	38
B. Données pharmacodynamiques	38
C. Indications	39
D. Posologie et modalités de prescription	40
E. Effets indésirables et surveillance	42
F. Intérêt du dosage de la daptomycine	43
PARTIE 2. TRAVAIL PERSONNEL	45
Abstract	47
Introduction	48
Methods	48
Results	50

Discussion	52
Conclusion	53
References	55
Tables	57
Figures	61
CONCLUSIONS	64
Références de la revue bibliographique	67

LISTE DES ABBREVIATIONS

ABCB1	ATP Binding Cassette B1
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AUC 24	Aire sous la courbe a 24 heures
CASFM	Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CGP	Cocci gram positif
CHU	Centre hospitalo-universitaire
Cmax	Concentration au pic plasmatique
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CPK	Proteine C kinase
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
EUCAST	European committee on antimicrobial susceptibility testing
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IOA	Infection ostéo articulaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PCR	Polymerase chain reaction
P-gp	P-glycoprotéine
PHRC	Protocole Hospitalier de Recherche clinique
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SCV	Small colony variant

INTRODUCTION

Les infections ostéo articulaires (IOA) regroupent des entités cliniques hétérogènes, qui ont en commun l'invasion du tissu osseux ou cartilagineux par un microorganisme pathogène, aboutissant à sa destruction progressive. Cette infection apparaît le plus souvent dans les suites d'une fracture à foyer ouvert et/ou dans les suites d'une intervention chirurgicale (1).

Si la mortalité liée aux IOA est faible, ce type d'infection est cependant grevé d'un pronostic fonctionnel péjoratif, avec possibilité de lourdes séquelles (2). Les particularités physiopathologiques de ces infections les rendent particulièrement difficiles à traiter, imposant une prise en charge multidisciplinaire, médico-chirurgicale, et l'utilisation de traitements anti-infectieux souvent complexes, à forte posologie et pendant des durées prolongées. Dans ce contexte, le gouvernement français a décidé en 2008 la création de 9 centres de référence inter-régionaux pour la prise en charge des IOA complexes. Lyon est le centre de référence pour la région Rhône Alpes Auvergne, qui regroupe environ 8 millions d'habitants, et environ 400 patients sont pris en charge dans ce contexte chaque année dans notre centre.

Le choix de l'antibiothérapie est rendu complexe de par la nécessité d'une bonne diffusion osseuse et au sein du biofilm, de l'émergence de microorganismes résistants aux molécules utilisées jusqu'ici, et des problèmes de tolérance du traitement entrepris en première intention. Dans ce contexte, l'utilisation de molécules récentes comme la daptomycine, prescrites alors hors autorisation de mise sur le marché (AMM), peut être envisagée comme traitement de « sauvetage ».

La daptomycine est un lipoglycopeptide possédant une action bactéricide contre les bactéries Gram positif. Cet agent dispose d'une AMM en France dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, ainsi que dans les bactériémies associées ou non à une endocardite infectieuse du cœur droit, à la posologie de 4 à 6 mg/kg/j. Son utilisation hors AMM dans le traitement des IOA est intéressante, car: (i) les cocci gram positifs (CGP) sont les pathogènes les plus fréquemment impliqués dans les IOA; (ii) la résistance des CGP aux bêta-lactamines et aux glycopeptides est un problème croissant; et (iii) une étude randomisée supporte l'utilisation de la daptomycine chez ces patients (3). Ainsi, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) a récemment proposé dans ses recommandations l'utilisation de la daptomycine comme traitement alternatif des IOA sur matériel à staphylocoque ou à entérocoque, à la dose de 6 mg/kg/j (4).

Afin d'améliorer la pénétration osseuse de la daptomycine, certains auteurs proposent des posologies supérieures, c'est-à-dire 8 mg/kg/j (5). Les données concernant l'utilisation de la daptomycine dans les IOA sont essentiellement rétrospectives (6). Les données prospectives, en particulier pour ces posologies élevées, manquent.

Dans ce contexte, nous avons mené une étude de cohorte prospective, monocentrique, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la daptomycine prescrite comme traitement de sauvetage à plus de 6 mg/kg/j chez des patients atteints d'IOA complexes, et d'analyser les facteurs de risque d'échec thérapeutique chez ces patients.

PARTIE 1. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INFECTIONS OSTEO ARTICULAIRES

A. Définitions et classification

Sous le terme d'infection ostéo articulaire, sont regroupées des situations cliniques très hétérogènes. S'il n'existe pas de classification consensuelle des IOA, il est en revanche important de les caractériser selon les sept critères suivants: localisation, mode de contamination, délai d'évolution, micro-organisme en cause, retentissement général de l'infection, état mécanique du foyer infectieux (prothèse descellée ou non, fracture consolidée ou non, matériel présent ou non, explantable ou non), état des parties molles et de la couverture cutanée, et statut fonctionnel et général du patient (7).

Ainsi, l'infection peut concerner différentes entités anatomiques :

- Infection de la cavité articulaire, constituant une arthrite septique ; l'infection du liquide articulaire, en l'absence de prise en charge rapide, s'étend à la synovie puis à l'os sous chondral, entraînant la destruction de l'articulation.
- Infection du tissu osseux cortical et/ou médullaire. Le terme « ostéomyélite » désigne en français l'infection de la médullaire, le plus souvent hémotogène, et initialement retrouvée préférentiellement en cas d'infection de l'os en croissance chez l'enfant. L'utilisation indifférenciée dans la littérature internationale du mot « osteomyelitis » entraîne une généralisation de l'utilisation de ce terme pour toutes les atteintes osseuses infectieuses.
- Infection du disque intervertébral et des plateaux vertébraux adjacents, constituant une spondylodiscite, atteignant le plus fréquemment le rachis lombaire (8), individualisée du fait d'une prise en charge particulière.
- Ostéite du pied chez le diabétique, dont la physiopathologie associe troubles nerveux et trophiques spécifiques, nécessitant une prise en charge particulière (9).

Trois modes de contamination sont possibles (1):

- contamination hémotogène, au cours d'une bactériémie ; à noter que le risque de greffe infectieuse sur prothèse articulaire lors d'une bactériémie est globalement faible (environ 1%) (10) mais augmente en cas d'implication d'un germe ayant un tropisme pour le matériel étranger, comme *staphylococcus aureus*, pour atteindre 30 à 40% (11,12).
- inoculation directe (traumatisme, geste invasif, chirurgie);
- contamination par contiguïté, à partir d'un foyer infectieux voisin.

La définition de la chronologie d'évolution est primordiale. Dans le contexte des IOA post-opératoires, l'infection est considérée comme précoce quand elle survient dans le 1^{er} mois post-opératoire, retardée entre le 2^e et le 6^e mois, tardive après le 6^e mois (13). L'infection hémotogène, ayant un mode d'expression clinique aigu, peut survenir de façon précoce ou tardive (après intervalle libre) par rapport à la chirurgie.

En 2010, le Ministère de la Santé publie une définition permettant d'individualiser les IOA complexes, devant être prises en charge par un centre de référence inter-régional dédié, et bénéficier d'une discussion en réunion de concertation pluri disciplinaire.

Sont considérées comme IOA complexes (14) :

- les prises en charge chirurgicales lourdes, nécessitant un geste majeur d'excision, de couverture, de reconstruction osseuse, prothétique ou des parties molles
- les IOA en situation d'échec thérapeutique, après prise en charge chirurgicale d'excision et thérapeutique anti-infectieuse
- l'identification d'un micro-organisme résistant
- l'existence d'allergies médicamenteuses
- la présence de comorbidités sévères (insuffisance rénale ou hépatique, immunodépression, poly-pathologies, retentissement général chronique...)

B. Physiopathologie

Dans toute IOA, divers facteurs inflammatoires contribuent à la nécrose tissulaire et à la destruction de la matrice osseuse ; compression et oblitération des capillaires entraînent une ischémie locale, et des fragments de tissu osseux nécrotiques dépourvus d'apport vasculaire s'individualisent, formant, en cas d'ostéite chronique, des séquestres qui constituent autant de réservoirs pour les micro-organismes pathogènes, tenus ainsi à l'écart des agents anti-infectieux et des cellules du système immunitaire (15). L'hyperémie initiale s'accompagne d'une activation ostéoclastique qui contribue à la perte osseuse (16), tandis qu'en parallèle, une hyperactivité des ostéoblastes entraîne une réaction périostée pouvant devenir excessive (15).

L'infection osseuse commence par une fixation réversible du micro-organisme sur la surface de l'os ou du matériel implanté, phénomène largement décrit chez *Staphylococcus aureus*, producteur d'adhésines qui contribuent à sa virulence (17). Ce phénomène est d'autant plus marqué en cas d'implantation de matériel métallique dont la surface, loin d'être un support inerte, présente des oxydes qui interagissent avec les glycoprotéines tissulaires, offrant une surface d'interaction liante avec les bactéries (1).

Dans un second temps, les bactéries vont adhérer au matériel de manière irréversible, grâce à des liaisons covalentes et à des dépôts protidiques de l'hôte (18). Se développe alors une entité dynamique appelée « biofilm », constituée de « slime », matériel polysaccharidique sécrété par les bactéries et permettant leur adhésion au support. La présence du biofilm réduit la diffusion antibiotique (19) et l'action du système immunitaire de l'hôte (20) .

Le biofilm s'étend en quelques jours sur toute la surface du matériel : l'efficacité d'un lavage chirurgical est discutée au-delà de 15 jours, et il est considéré comme inefficace après un mois, l'ablation de tout le matériel implanté étant alors nécessaire (21).

Au sein du biofilm, les bactéries s'organisent en micro-colonies, développant des phénomènes de « small colony variant » (SCV), et entrent dans une phase de croissance stationnaire et de métabolisme réduit (19). Cette phase de quiescence entraîne une réduction significative de la bactéricidie des antibiotiques (22). Ce phénomène, initialement décrit chez *Staphylococcus aureus*, a été observé pour de nombreuses espèces bactériennes telles que les staphylocoques à coagulase négative (SCN), les streptocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ou *Burkholderia cepacia* (23). Ces SCV paraissent particulièrement adaptés à la survie intracellulaire prolongée, se mettant ainsi à l'abri des antibiotiques et du système immunitaire. A la mort de la cellule hôte, ils sont relargués dans le milieu extracellulaire, et ont la capacité d'envahir de nouvelles cellules, constituant ainsi un réservoir bactérien source d'infection récidivante (24).

Ces phénomènes diminuent l'efficacité des antibiotiques, et augmentent le risque de chronicité et de récurrence.

C. Données épidémiologiques

1. *Epidémiologie des infections ostéo articulaires en France*

En France, l'analyse des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information en 2008 a permis d'évaluer l'incidence des IOA à 54.6 pour 100 000 habitants, représentant 0.2% des hospitalisations (2). Les arthrites septiques représentaient plus de la moitié des cas (53%). Les spondylodiscites étaient plus rares (9%). Un tiers des cas concernait une infection sur matériel orthopédique.

Du fait de l'accroissement du nombre de patients porteurs de prothèses articulaires, dans un contexte de vieillissement de la population, le nombre total d'IOA sur matériel est en augmentation. 100 000 prothèses totales de hanche et 50 000 prothèses totales de genou ont été mises en place en 2007 en France (25). De fait, les complications infectieuses post-opératoires représentent une importante problématique, individuelle mais aussi de santé publique.

D'après le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections du site opératoire en France (RAISIN), l'incidence des IOA sur matériel d'ostéosynthèse est estimée à 0.8% (IC 95% 0.5-1.1) sur la période 2006-2010. Concernant le matériel prothétique, elle varie de 0.4% pour les prothèses de genou, à 0.5% pour les PTH et 1.1% pour les prothèses partielles de hanche. Cependant, d'autres études françaises rapportent des incidences plus élevées, de 2.1% (26) à 4.29% (27) pour les prothèses de genou.

Une sous-évaluation n'est pas à exclure, liée à l'absence de micro-organisme retrouvé du fait d'une antibiothérapie préalable, à l'absence de registre national ou de méthode de surveillance standardisée des IOA, ou à une durée de suivi post-opératoire insuffisante.

Une étude recensant tous les cas d'IOA en France en 2008 a évalué le coût moyen de l'hospitalisation à 8 161 euros pour une IOA sur matériel, représentant un cout global de 259 millions d'euros pour la sécurité sociale en 2008 (2). Il convient d'ajouter à ce chiffre, le cout des soins au long cours, la réhabilitation, et les couts socio-économiques liés aux arrêts de travail. Ainsi, la moitié des patients arrêtent leur activité professionnelle à la suite d'une infection prothétique profonde. Pour l'autre moitié, l'arrêt de travail est, en moyenne, de deux ans (28).

Au vu de ces données, le Ministère de la Santé a, en 2008, permit la définition de 9 centres de référence inter-régionaux ayant une mission de coordination, d'expertise, de formation et de recherche ainsi que de prise en charge des infections ostéo-articulaires les plus complexes.

2. *Epidémiologie microbiologique*

a. Pathogènes impliqués

En France, les bactéries le plus souvent isolées sont les staphylocoques (plus de 60 % des cas) (2). La fréquence des souches de SCN (en particulier *Staphylococcus epidermidis*) rejoint celle du *Staphylococcus aureus* et représente actuellement, dans le cas des infections sur prothèse, la moitié des cas (29). Néanmoins, de très nombreux micro-organismes peuvent être impliqués : entérobactéries, entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, streptocoques, anaérobies, champignons et levures, etc. (30)

Dans le contexte des IOA sur matériel, l'infection est polymicrobienne dans 10 à 36% des cas (7,30).

b. Evolution des résistances aux antibiotiques

i. *Résistance à la méticilline*

En Europe et en France, la résistance à la méticilline chez *Staphylococcus aureus* semble en décroissance (31,32). (Fig.1) En revanche, la résistance à la méticilline devient un problème prédominant pour les SCN : ainsi, sur la période 2002-2011, dans le contexte des IOA en chirurgie orthopédique prises en charge au CHU de Lille, la prévalence de la résistance à la méticilline est évaluée autour de 25% pour *Staphylococcus aureus* contre 45% pour les SCN (34).

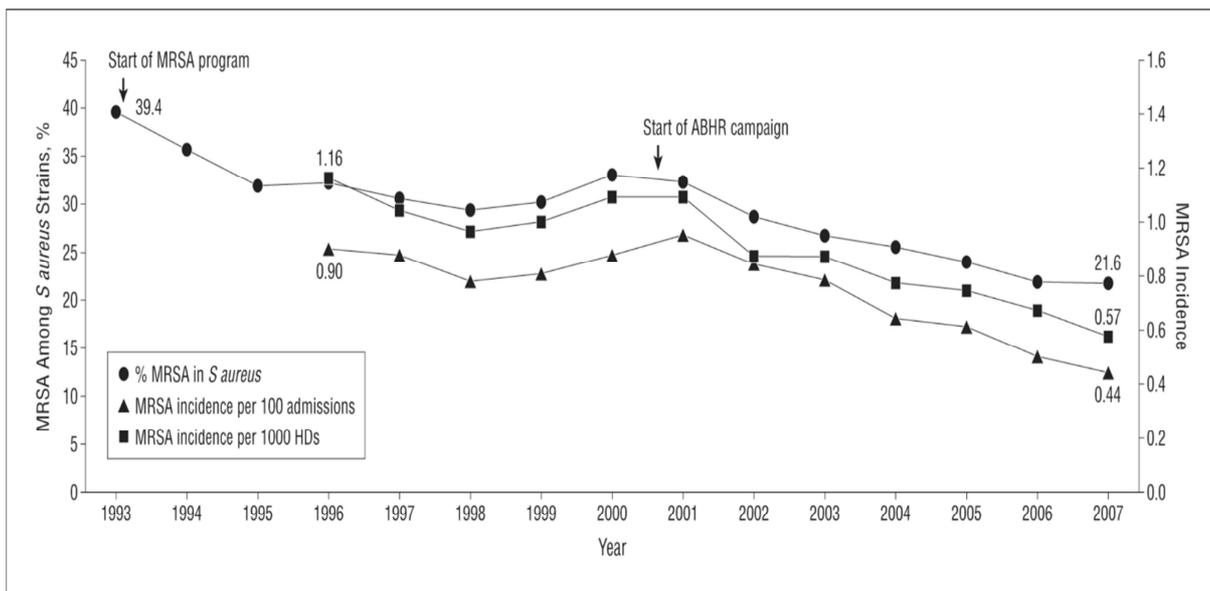


Fig.1 Modifications du taux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline de 1993 à 2007 dans 38 hôpitaux français (33).

ii. *Résistance aux glycopeptides*

En cas de résistance à la méticilline, les glycopeptides sont le recours de choix. Leur utilisation croissante a conduit à l'émergence de souches de staphylocoques et d'entérocoques résistants à la vancomycine et/ou à la téicoplanine.

En 2006, devant l'augmentation des échecs cliniques rapportés sous vancomycine dans le cadre du traitement de souches de *Staphylococcus aureus* pourvus d'une concentration minimale inhibitrice (CMI) limite, la définition de la sensibilité a été modifiée par le Clinical Laboratory Standard Institute, passant de ≤ 4 mg/L à ≤ 2 mg/L (35).

Pour *Staphylococcus aureus*, la résistance chromosomique de haut niveau à la vancomycine et à la téicoplanine, liée à l'acquisition de l'opéron *vanA* de résistance aux glycopeptides d'origine entérocoquique, est exceptionnelle : seules quelques souches ont été décrites au Moyen Orient, en Inde, et aux USA (36). En revanche, l'exposition à des concentrations sub-inhibitrices de vancomycine peut conduire à l'apparition de souches dites de « sensibilité diminuée aux glycopeptides » (anciennement appelés Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) et hétéro-VISA), par modifications des caractéristiques de la paroi bactérienne (37,38).

En Europe, la répartition des CMI à la vancomycine et à la téicoplanine est différente pour *Staphylococcus aureus* et *SCN* (39).(Fig.2)

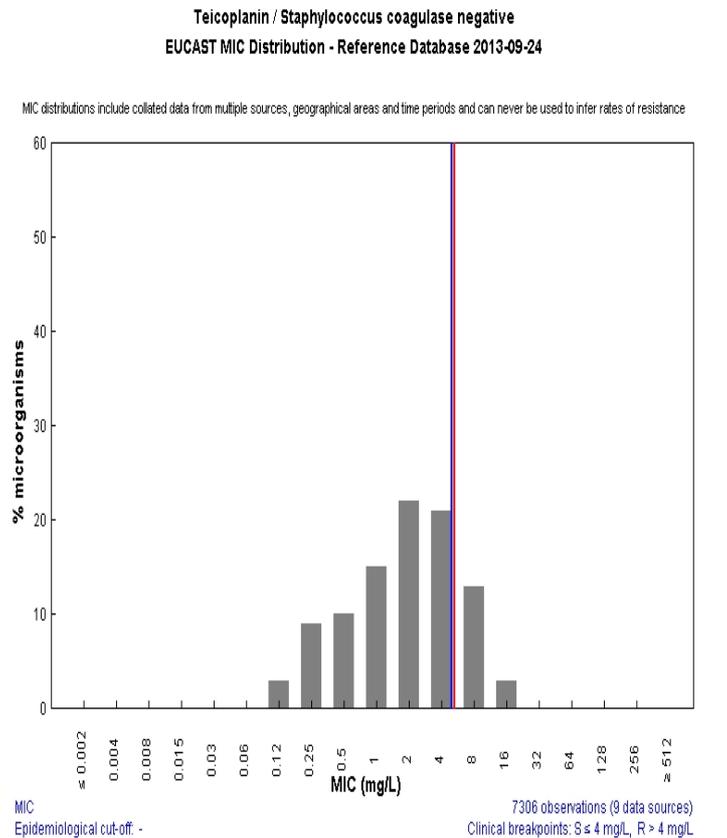
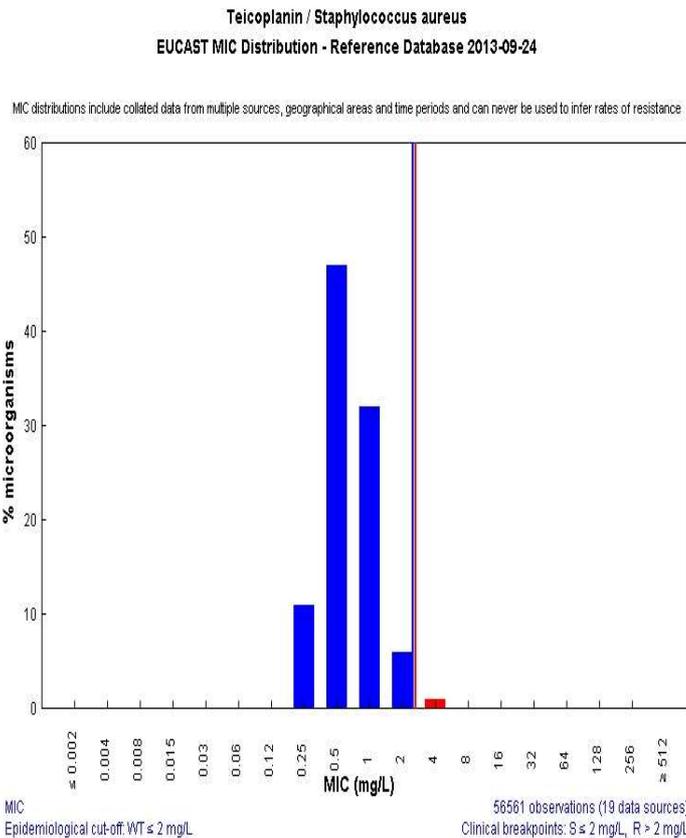
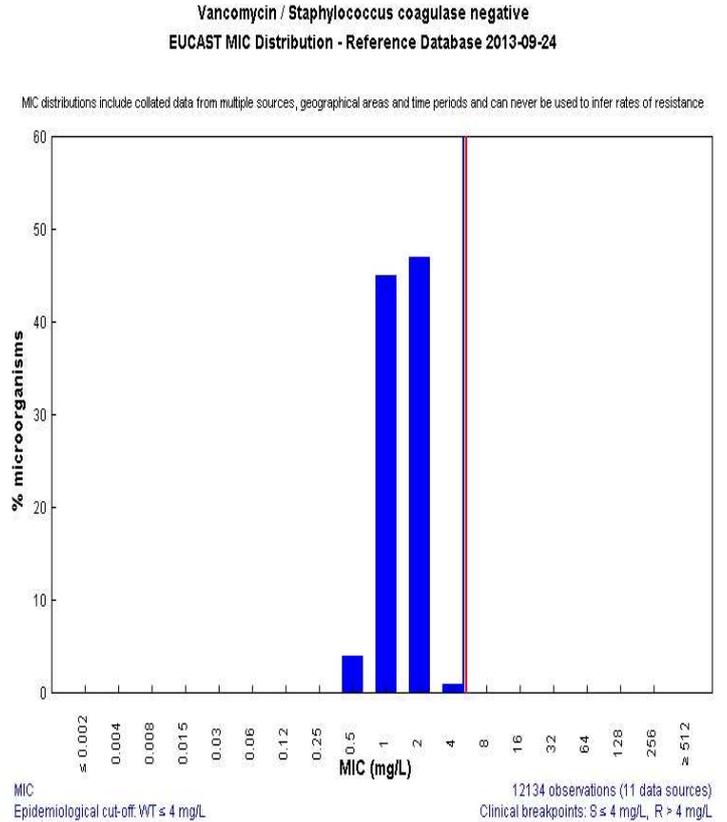
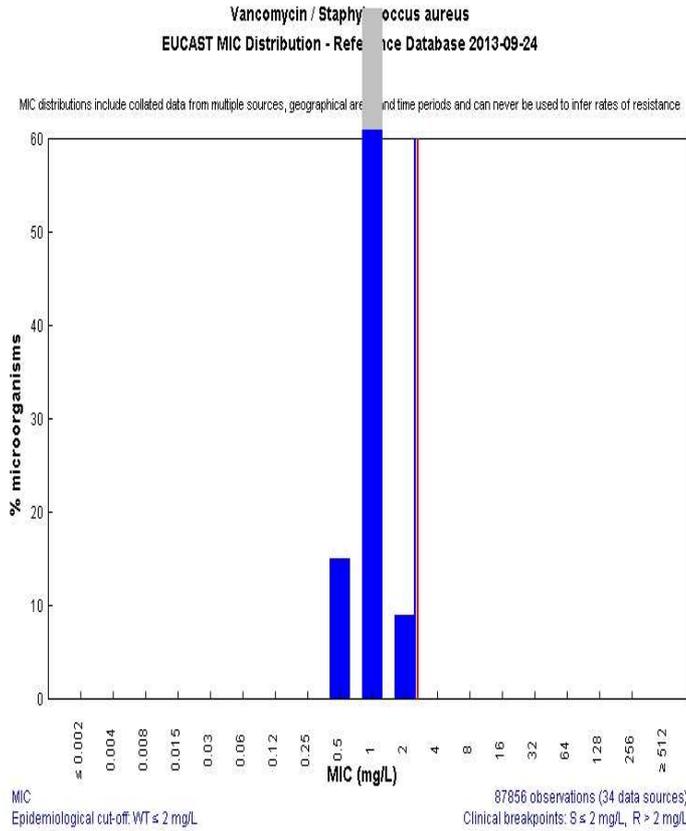


Fig.2. Répartition des CMI pour la vancomycine et la teicoplanine des staphylocoques (EUCAST 2013).

La définition de la sensibilité à la vancomycine pour les SCN est controversée : pour l'European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST), l'isolat est résistant si la CMI est supérieure à 4 mg/L ; pour le comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM), référentiel utilisé en France, le seuil est fixé à 2 mg/L. En revanche, la résistance à la téicoplanine est affirmée dans ces deux référentiels en cas de CMI supérieure à 4 mg/L.

Pour les SCN, la résistance à la téicoplanine est beaucoup plus fréquente, y compris en l'absence de traitement antérieur par glycopeptides. Ainsi, dans la série de Titécat et al., 13.9% des 1 926 souches impliquées dans des infections ostéo-articulaires sont résistantes à la téicoplanine, et 0.5% à la vancomycine. Par ailleurs, la résistance à la rifampicine est également plus fréquente (17.7%, versus 5.7% pour *Staphylococcus aureus*) ainsi que celle à la lévofloxacine (30.5 versus 24.3%) (34).

Les mécanismes de résistance aux glycopeptides chez les SCN sont encore mal élucidés. L'étude d'isolats de *Staphylococcus epidermidis* et *haemolyticus* résistants aux glycopeptides a mis en évidence des modifications dans la composition et la synthèse de la paroi bactérienne ainsi qu'au niveau des sites de liaison des glycopeptides. Les SCN résistants aux glycopeptides semblent présenter une capacité majorée à séquestrer ces antibiotiques, inactivés au niveau de sites de liaison associés à une cible de D-alanyl D-alanine. Cette inactivation serait majorée pour les bactéries en phase de croissance stationnaire. De plus, la téicoplanine paraît avoir une plus forte affinité que la vancomycine pour ce site de liaison (40).

Depuis les années 80, sont rapportées des infections à entérocoque résistant aux glycopeptides. Cette résistance est essentiellement médiée par l'acquisition plasmidique de l'opéron *vanA* ou *vanB* (35). Très peu décrites dans les IOA à ce jour en France (34), ces souches multi-résistantes pourraient poser problème dans l'avenir.

iii. Résistance à la daptomycine

La prévalence des staphylocoques résistants à la daptomycine (c'est-à-dire présentant une CMI supérieure à 1mg/L) est encore très faible, en particulier dans le contexte des IOA (41).

Les mécanismes de résistance à la daptomycine (42) sont encore mal compris. Des mutations du gène *Mprf* entraîneraient une modification des charges membranaires, sans augmentation d'épaisseur, avec diminution de la fixation de la daptomycine à la membrane (43). *In vitro*, d'autres mutations ont été mises en cause (44), sur les gènes *Yycg* (sensor histidine kinase), *rpoB* et *rpoC* (altération de la transcription de gènes clés), *DLT operon* (augmentation de la charge de surface).

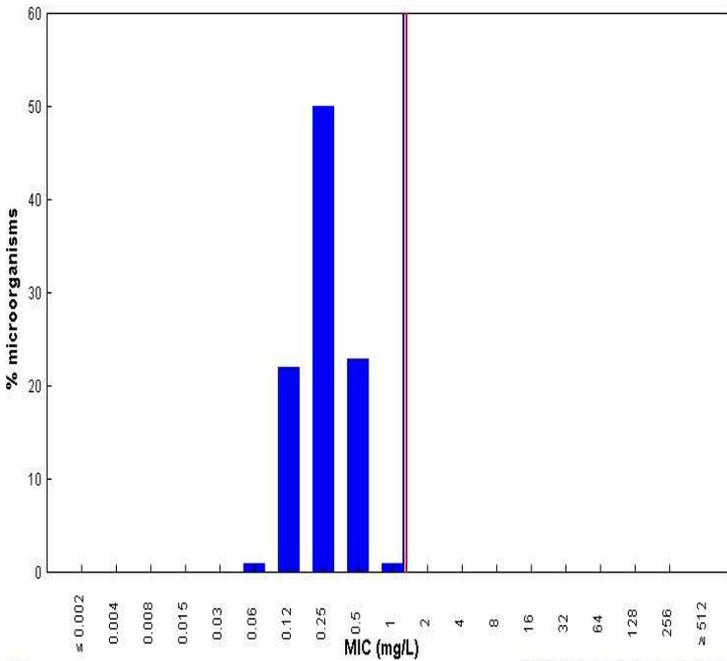
Des résistances croisées avec la vancomycine et/ou la téicoplanine, qui agissent également au niveau de la paroi bactérienne, ont été décrites pour des souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides (45). L'hypothèse avancée est celle d'un possible rôle de

l'épaississement de la paroi bactérienne : il est intéressant de mesurer la CMI de la daptomycine en cas de traitement antérieur par glycopeptides (45).

Concernant les entérocoques, les CMI sont fréquemment plus élevées que pour les staphylocoques (Fig. 3). Le seuil de sensibilité a récemment été fixé à 4 mg/L (CASFM). Une étude récente, multicentrique, rétrospective, semble apporter des résultats encourageants dans le traitement d'infections profondes (incluant 10 IOA) à entérocoque (83% des isolats étant résistants à la vancomycine), par daptomycine prescrite à fortes doses (> 6mg/kg/j) (46).

Daptomycin / Staphylococcus aureus
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-24

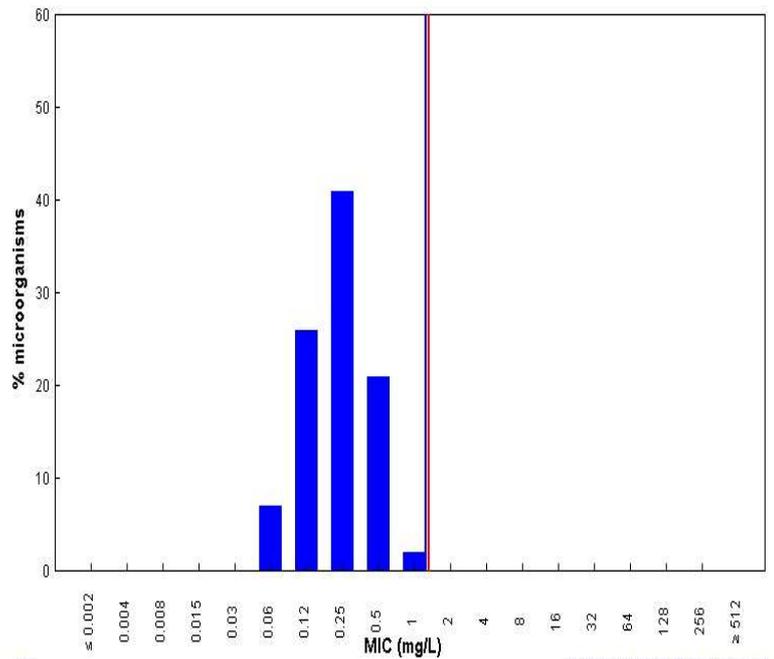
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC Epidemiological cut-off: WT ≤ 1 mg/L
 36138 observations (27 data sources)
 Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L

Daptomycin / Staphylococcus coagulase negative
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-24

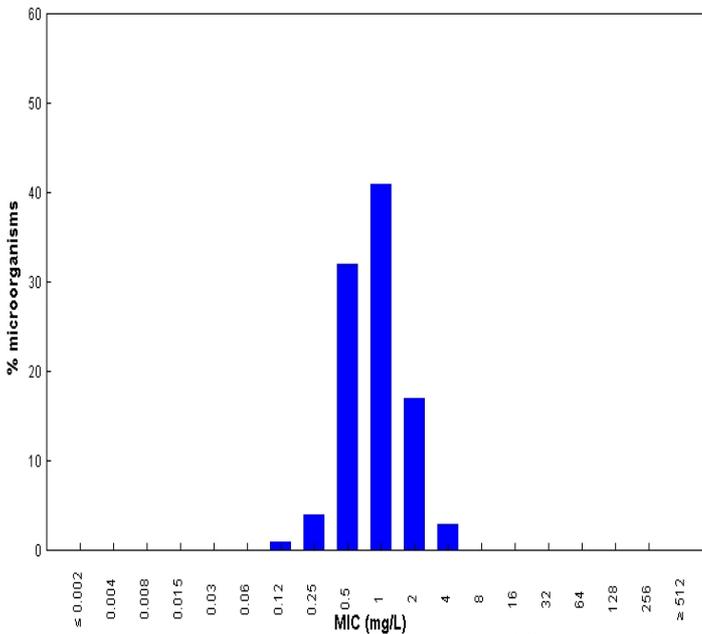
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC Epidemiological cut-off: WT ≤ 1 mg/L
 9068 observations (9 data sources)
 Clinical breakpoints: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L

Daptomycin / Enterococcus faecalis
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-24

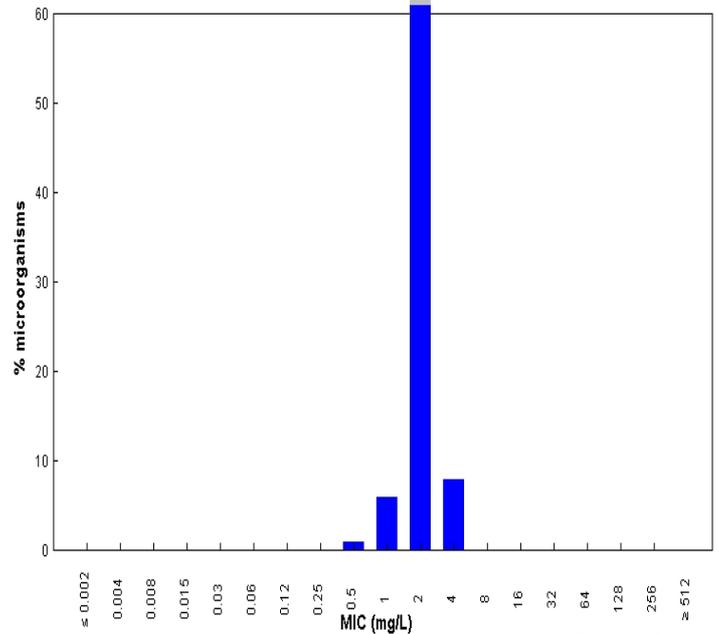
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC Epidemiological cut-off: WT ≤ 4 mg/L
 9698 observations (11 data sources)
 Clinical breakpoints: IE

Daptomycin / Enterococcus faecium
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2013-09-24

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC Epidemiological cut-off: WT ≤ 4 mg/L
 12502 observations (12 data sources)
 Clinical breakpoints: IE

Fig.3. Répartition des CMI de la daptomycine pour les staphylocoques et les entérocoques (EUCAST 2013)

D. Données cliniques, biologiques et radiologiques

Le diagnostic d'IOA repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques, histologiques et microbiologiques. Le bilan diagnostique doit comprendre un examen clinique rigoureux, un bilan d'imagerie adapté, un bilan inflammatoire, la réalisation de prélèvements microbiologiques et anatomo-pathologiques.

1. *Aspects cliniques*

Dans la majorité des infections post-opératoires précoces et des infections aiguës hématogènes, le diagnostic est évoqué devant des signes locaux bruyants (douleur, impotence fonctionnelle, signes inflammatoires locaux, désunion ou nécrose ou inflammation de cicatrice, écoulement purulent) et/ou l'apparition de fièvre.

Le diagnostic des infections chroniques est souvent plus difficile, en dehors des cas où il existe une fistule à proximité d'une prothèse articulaire, pathognomonique d'IOA et signant la chronicité. La réapparition d'une douleur, d'une limitation fonctionnelle, la présence d'un descellement radiologique doivent faire rechercher l'infection (7). L'absence de signes infectieux locaux ou généraux ne permet pas d'exclure l'IOA (47).

2. *Paramètres biologiques*

L'hyperleucocytose n'est pas un paramètre fiable dans le diagnostic d'IOA, et peut manquer même en présence d'une IOA avérée (15).

Dans le mois qui suit l'implantation d'un matériel ostéo-articulaire, c'est la courbe de l'évolution du taux sérique de la protéine C-réactive (CRP) et non sa valeur absolue qui est un élément d'indication d'une infection. La vitesse de sédimentation (VS) n'a aucune valeur diagnostique (48).

3. *Prise en charge radiologique*

L'examen de première intention, tant dans le diagnostic que pour le suivi, est la radiographie standard, du fait de sa simplicité, de son faible coût et de sa reproductibilité. Sont recherchés, la présence d'un séquestre, d'une fistule transcorticale, un descellement constitué par un liseré clair et étendu autour du matériel, la présence de gaz intra-articulaire, des zones d'ostéolyse, une réaction périostée excessive circonférentielle. Néanmoins, l'apparition de signes radiologiques n'a lieu qu'après 10 à 21 jours d'évolution : en phase précoce de l'infection, la place de l'imagerie est donc limitée, et l'absence de signes radiologiques ne doit pas faire récuser le diagnostic (15).

Scanner et IRM, avec injection de produit de contraste, possèdent tous les deux une excellente résolution spatiale, et permettent la visualisation de la destruction médullaire et/ou corticale, de la réaction périostée, des lésions articulaires et des tissus mous adjacents, et ce même

quand la radiographie standard est normale (15). Si le scanner permet une meilleure visualisation des séquestres osseux, l'IRM permet de mieux analyser les lésions des tissus mous, et détecte mieux l'œdème osseux précoce. Néanmoins, dans le contexte des infections sur matériel prothétique métallique, la présence d'artéfacts rend impossible l'interprétation de l'IRM, faisant préférer le scanner.

L'œdème osseux persistant longtemps après la mise en route du traitement curatif, l'IRM n'a pas sa place dans le suivi des IOA (15).

En cas de résultat négatif, l'imagerie utilisant les radio-isotopes (scintigraphie osseuse couplée à une scintigraphie aux polynucléaires marqués), peut être une aide au diagnostic.

En cas de suspicion d'infection sur matériel d'ostéosynthèse rachidien, l'IRM avec injection de gadolinium et la scintigraphie osseuse couplée à la scintigraphie au gallium sont les examens à privilégier (7).

4. *Prise en charge microbiologique et anatomopathologique*

La réalisation d'hémocultures, premier moyen de diagnostic microbiologique, est intéressante surtout en cas de mécanisme hématogène. Une augmentation de leur rentabilité a été décrite au décours de prélèvements osseux profonds, dans le contexte particulier des spondylodiscites (49). Un protocole Hospitalier de Recherche clinique (PHRC) évalue actuellement leur intérêt lorsqu'elles sont réalisées systématiquement de manière concomitante aux prélèvements osseux chirurgicaux (protocole PIRLA).

Les prélèvements superficiels, sur écouvillon, sont à proscrire. Les prélèvements *per* opératoires profonds, réalisés avant toute antibiothérapie ou après une fenêtre de 15 jours, sont à privilégier. Des prélèvements pré-opératoires sont possibles, en cas de collection, lorsqu'une ponction sous bonnes conditions d'asepsie est réalisée (7).

La prise en charge de ces prélèvements ostéo-articulaires par le laboratoire de microbiologie est spécifique :

- l'incubation est poursuivie plus longtemps que pour des prélèvements standards : 5 jours en aérobiose et 8 jours en anaérobiose pour les milieux de culture solides ; 14 jours pour les milieux liquides, pour permettre l'isolement de SCV, de *Propionibacterium acnes* et de bactéries d'espèces différentes qui apparaissent sur les géloses de façon décalée dans le temps (prélèvements plurimicrobiens).

- Identification et antibiogramme pour toutes les colonies différentes : il est fréquent d'observer plusieurs phénotypes de résistance pour une même espèce bactérienne chez le même patient. Il est nécessaire d'effectuer les CMI des glycopeptides sur les staphylocoques et de vérifier si possible la sensibilité à l'oxacilline par la recherche du gène *mecA*. Il est nécessaire d'effectuer les CMI des bêta-lactamines sur les streptocoques non groupables isolés.

- conservation des souches bactériennes isolées à -80°C.

L'infection est certaine lorsqu'est isolée sur 3 prélèvements la même bactérie (même espèce avec même antibiogramme) appartenant à la flore cutanée ; ou sur un prélèvement une bactérie n'appartenant pas à la flore cutanée, et pour laquelle la question d'une contamination ne se pose pas comme *S. aureus* (7).

En cas d'arthrite septique, l'examen direct et la coloration de Gram sur le liquide articulaire sont positifs dans environ 50% des cas, les cultures standard dans près de 70% des cas (50). En cas d'infection sur matériel orthopédique, la sensibilité de l'analyse microbiologique est environ de 65% (51) : la négativité des cultures ne permet pas d'exclure l'infection ; une antibiothérapie préalable, des micro-organismes de croissance difficile ou non cultivables, des milieux inadaptés peuvent être à l'origine de l'absence de documentation microbiologique.

En cas de négativité des cultures, une PCR (16S ou plus spécifique) peut être proposée (52). L'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic microbiologique des infections osseuses est également en cours d'investigation, au sein du PHRC PIRLA.

Par ailleurs, la réalisation d'un examen anatomopathologique du tissu osseux et/ou de la synoviale est recommandée, à la recherche d'une infiltration significative par des polynucléaires neutrophiles, ou en vue d'une orientation vers une infection fongique ou à mycobactéries (7).

E. Prise en charge thérapeutique

Le traitement d'une IOA est complexe, imposant une prise en charge pluridisciplinaire, médicale et chirurgicale.

1. Chirurgicale

L'objectif de la prise en charge chirurgicale est d'obtenir un tissu viable, bien vascularisé, par l'exérèse large de tous les tissus nécrotiques.

En cas d'IOA sur matériel, la conservation de celui-ci, moyennant un large débridement (synovectomie-lavage emportant la néo-capsule, la néo-synoviale jusqu'à obtention d'un tissu sain bien vascularisé, nettoyage de l'interligne prothétique), est possible en cas d'infection secondaire sans descellement prise en charge précocement (jusqu'à J15 post opératoire) (7,21).

Dans tous les autres cas, l'ablation du matériel doit être considérée.

Les données manquent dans la littérature pour distinguer les indications précises d'un changement en un ou 2 temps (53–55).

Une documentation microbiologique préalable, avec un germe qui ne soit ni une bactérie multi-résistante (BMR), ni un *Pseudomonas aeruginosa*, un champignon ou une mycobactérie, l'existence

d'un risque anesthésique élevé, chez un patient présentant une IOA d'évolution récente plaident en faveur d'un changement en un temps (7).

En cas de changement en 2 temps, 2 stratégies (2 temps « court » ou 2 temps « long ») sont possibles. Les données manquent dans la littérature pour recommander l'une ou l'autre de ces stratégies. L'utilisation d'un espaceur est possible, afin de faciliter la reposes.

- En cas de prise en charge en 2 temps « courte », la dépose du matériel en dehors de tout traitement anti-infectieux est suivie de la mise en route d'une antibiothérapie probabiliste, secondairement adaptée aux résultats des prélèvements *per* opératoires, pour une durée de 4 à 6 semaines, après lesquelles une reposes est envisagée en l'absence de signes cliniques ou de syndrome inflammatoire persistant. La négativité des prélèvements *per* opératoires (réalisés après fenêtre antibiotique) à J15 de la reposes permet alors l'arrêt des anti-infectieux (7).
- En cas de 2 temps « long », le délai avant la reposes varie de 3 à 6 mois. Après 3 mois, la reposes devient techniquement plus difficile et le résultat fonctionnel potentiellement moins bon (56). La reposes est réalisée après 15 jours d'arrêt des antibiotiques, qui seront repris en post opératoire, et stoppés définitivement si les cultures sont stériles à J15.

Le débridement extensif réalisé dans le cadre du traitement d'une IOA complexe peut conduire à la création d'une large cavité, et/ou à une perte osseuse importante génératrice d'instabilité. Une chirurgie de reconstruction appropriée de l'os et des tissus mous peut être nécessaire.

La reconstruction par allogreffe morcelée ou structurale ne semble pas exposer à un sur risque infectieux ou mécanique (57).

En cas de spondylodiscite sans matériel, la chirurgie ne s'impose qu'en cas de complications neurologiques et/ou d'échec thérapeutique (15). Les infections sur matériel d'ostéosynthèse rachidien posent des problèmes spécifiques :

- Possible atteinte méningée ou compression médullaire, à rechercher systématiquement.
- Difficultés d'excision du matériel de type cage inter-somatique (58).
- Difficultés d'excision du matériel avant 3 mois post-opératoires, du fait de l'instabilité rachidienne potentielle, imposant une large excision, un lavage abondant, et le maintien des implants si ceux-ci sont stables (59).

La prise en charge des ostéites du pied chez le patient diabétique pose des problèmes thérapeutiques particuliers : une évaluation de l'état vasculaire, plus ou moins suivie d'une intervention de revascularisation, doit être réalisée avant toute décision d'amputation (15).

2. Médicale

a. Principes de l'antibiothérapie

Le choix de l'antibiothérapie, ainsi que sa durée, ne sont à ce jour guidés par aucune étude clinique randomisée de grande envergure. Le traitement est débuté par voie intraveineuse, pour une durée initiale de 15 jours (avis d'expert) (7). Ensuite est réalisé un relais *per os*, si l'état digestif du patient le permet, en étant vigilant à l'observance. Le maintien d'une association d'antibiotiques est souhaitable, pour 6 semaines au minimum en cas d'infection à staphylocoque (en privilégiant la rifampicine si possible), 3 semaines minimum en cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*. La durée de l'association n'est pas clairement définie en cas d'infection à un autre germe, et l'intérêt d'une association n'est pas clairement défini en cas d'infection mono-microbienne à anaérobie. L'antibiothérapie doit être poursuivie au minimum 6 semaines (7). Le maintien d'une antibiothérapie « suppressive » au long cours n'est envisageable qu'en cas d'infection persistante sans descellement, chez un patient inopérable, avec des molécules bien tolérées, par voie orale, en monothérapie ; elle a pour but de limiter la prolifération bactérienne autour de la prothèse (60).

La prescription de l'antibiothérapie d'une IOA doit répondre à plusieurs contraintes :

- documentation de l'infection,
- association d'antibiotiques, à bonne pénétration osseuse et à forte posologie,
- en cas d'infection staphylococcique, ne jamais utiliser la rifampicine, l'acide fusidique, les fluoroquinolones et la fosfomycine en monothérapie,
- bonne tolérance des molécules utilisées et absence d'interaction avec le traitement pris par ailleurs.

La physiopathogénie des IOA sur matériel motive le choix de molécules bien tolérées à forte posologie, et si possible actives sur le biofilm. Ainsi, l'utilisation de la **rifampicine**, en particulier en association avec une **fluoroquinolone**, présente l'avantage d'une excellente biodisponibilité, d'une bonne tolérance lors de traitements prolongés, d'une action sur les staphylococoques intra-cellulaires (61) et une activité anti-biofilm mises en évidences *in vitro* (15,62).

La **pénicilline M** intraveineuse reste l'antibiothérapie de première intention dans les infections à staphylocoque sensible à la méticilline (SASM). Sa diffusion intra-osseuse est médiocre, les concentrations intra-tissulaires représentant moins de 20% des concentrations plasmatiques, ce qui nécessite l'utilisation de fortes posologies (63), exposant à un risque non négligeable d'effets secondaires. Ainsi, dans une étude récente portant sur 200 patients traités pour IOA à SAMS, rapporte 9% d'effets indésirables sévères (désordres hématologiques, néphrite interstitielle, réactions allergiques, troubles hépato biliaires) chez les patients traités par pénicilline (64).

Les **glycopeptides** (vancomycine administrée en continu, ou téicoplanine après détermination de la CMI) sont utilisés en première intention en cas d'infection à staphylocoque résistant à la méticilline,

ou en cas d'allergie et d'infection à staphylocoque ou à entérocoque (7). Leur utilisation en première intention en cas d'infection à SASM est à éviter, ayant été mise en relation avec un sur risque d'échec en cas de bactériémie (65), et possiblement en cas d'IOA (66). Leur pénétration intra-osseuse semble comparable à celle des pénicillines, permettant une bactéricidie lente (63). Dans le cadre des IOA, des posologies élevées sont utilisées. Là encore, l'utilisation de fortes posologies (> 4g/l) expose à un risque majoré d'effets secondaires, notamment de néphrotoxicité, dont l'incidence est évaluée selon les études entre 5 et 35%, l'association à d'autres molécules néphrotoxiques majorant le risque d'atteinte rénale (67,68). Par ailleurs, la veinotoxicité de la vancomycine impose la mise en place d'une voie veineuse centrale dès lors que le traitement se prolonge au-delà de quelques jours (69).

b. Les nouvelles molécules

Depuis le début des années 2000, arrivent sur le marché de nouveaux antibiotiques ayant pour cible préférentielle le staphylocoque résistant à la méticilline. Leur utilisation dans les IOA repose sur des niveaux de preuve limités, et leur prescription doit passer par l'expertise d'un centre interrégional de référence (70) :

Le **linézolide**, antibiotique bactériostatique, bénéficie d'une excellente biodisponibilité orale. Il dispose d'une AMM pour le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram positif sensibles ; et pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous, uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactéries à Gram positif sensibles (71).

Dans une étude rétrospective où le linézolide était administré sur une période moyenne de 7,2 semaines dans le cadre d'IOA sur prothèse, est rapporté un taux de guérison de 80% (72). Dans une autre étude prospective portant sur 51 patients atteints d'ostéite chronique ou d'infection sur prothèse, et ne pouvant recevoir de vancomycine, un seul échec clinique était décrit (73). Les effets secondaires les plus fréquents étaient liés à la toxicité médullaire de cette molécule (anémie, thrombopénie), nécessitant l'interruption du traitement chez trois patients. Si l'hématotoxicité se corrige à l'arrêt du traitement, ce n'est en revanche pas le cas de la neurotoxicité : une durée de traitement supérieure à 28 jours n'est pas recommandée, du fait de la possible survenue de neuropathie périphérique irréversible, ce qui limite son rôle dans le traitement prolongé des IOA (70).

La **tigécycline**, antibiotique bactériostatique à large spectre, a l'AMM dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, à l'exclusion des infections du pied chez les patients diabétiques, et pour les infections intra-abdominales compliquées ; en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. Le début de son utilisation dans les IOA repose sur des données expérimentales montrant un succès de l'association tigécycline-rifampicine dans des modèles animaux d'ostéite à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. (74). Le manque de recul et de données cliniques rend son utilisation difficile dans les IOA, et cette molécule est réservée à des situations de dernier recours.

La **ceftaroline** est une nouvelle céphalosporine, ayant une activité bactéricide *in vitro* sur *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Cette molécule dispose d'une AMM dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des pneumonies communautaires. Si les premières données animales disponibles semblent prometteuses, l'absence à ce jour de données cliniques réserve son éventuelle utilisation dans l'IOA au tout dernier recours (70).

Dans ce contexte, la daptomycine se situe comme une thérapeutique prometteuse dans le traitement des IOA complexes.

F. Pronostic

En France, en 2008, le taux de mortalité des patients hospitalisées pour IOA a été estimé à 4.6%, augmentant avec l'âge ; soit environ 1 300 décès (2).

La guérison est définie par l'absence de signes cliniques, biologiques ou radiologiques de récurrence au moins un an après l'arrêt des antibiotiques (7).

En cas de conservation de la prothèse, les chances de succès varient entre 59 et 85% (53,75). À l'inverse, les risques d'échec sont liés à l'existence d'un diabète, d'une immunodépression, d'une polyarthrite rhumatoïde, ou d'une fistule (53). L'isolement d'un *Staphylococcus aureus* semble également être associé à un risque d'échec (76).

II. UTILISATION DE LA DAPTOMYCINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

A. Données pharmacocinétiques

La daptomycine est un antibiotique de la famille des lipopeptides cycliques, bactéricide, concentration-dépendant. La molécule se lie à la membrane des cellules en phase de croissance ou en phase stationnaire, en présence d'ions calcium, ce qui entraîne une dépolarisation et un arrêt de la synthèse macromoléculaire, entraînant un efflux de potassium avec mort cellulaire sans lyse majeure (77).

Son spectre concerne les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *dysgalactiae*, *pyogenes* ; streptocoques du groupe G, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. (78). Pour ces germes, selon l'EUCAST et le CASFM, la CMI critique permettant de distinguer les isolats sensibles et résistants est de 1mg/L.

B. Données pharmacodynamiques

Administrée à des volontaires sains, en une injection quotidienne de 30 minutes, la pharmacocinétique de la daptomycine est linéaire et indépendante du temps (79). L'élimination de la daptomycine est essentiellement rénale, et 80% de la dose totale (dont 2/3 sont représentés par la drogue intacte) sont retrouvés dans les urines (80).

Les données pharmacocinétiques de la daptomycine en situation réelle sont limitées dans la littérature. Dans une série comportant 35 patients (septicémies ou infections profondes à CGP, dont 3 ostéites) traités par 6 (n=24) ou 8 (n=11) mg/kg/jour de daptomycine, la pharmacocinétique restait linéaire et dépendante de la dose. Concentration au pic (C_{max}) et aire sous la courbe à 24h (AUC 24) étaient significativement plus importantes pour les patients recevant une posologie plus élevée et/ou dont la clairance était inférieure à 40 mL/min. Néanmoins, pour une même posologie, étaient notées des disparités importantes ; la seule clairance de la créatinine n'était pas prédictive de la clairance de la daptomycine (81). D'autres facteurs sont susceptibles d'entrer en jeu, comme l'albuminémie, les variations du volume de distribution plasmatique (81), ou de possibles interactions médicamenteuses.

En effet, si le métabolisme de la daptomycine ne passe pas par le biais du cytochrome P450, elle est en revanche un substrat pour la P-glycoprotéine (P-gp) (82), pompe d'efflux ubiquitaire retrouvée notamment sur la membrane luminale des cellules tubulaires rénales (83). De récents travaux ont mis en évidence l'influence de mutations du gène ATP Binding Cassette B1 (*ABCB1*) dans le niveau d'expression de la P-gp (84), et par là dans les concentrations intra- et extra-cellulaires de molécules comme la digoxine, autre substrat de la P-gp. Trois « single nucleotide polymorphisms »,

possédant entre eux un fort déséquilibre de liaison, ont été mis en évidence sur les exons 12, 21 et 26 comme modifiant le niveau d'expression de la P-gp (85). Ainsi, dans une étude récente réalisée par Baietto et al., les patients traités par daptomycine porteurs du génotype TTT homozygote présentaient des concentrations plasmatiques, résiduelles et au pic, ainsi qu'une AUC plus importantes (86) (données non publiées). Ces données préliminaires nécessitent des investigations plus poussées, du fait de la multiplicité des facteurs rentrant en jeu dans la pharmacodynamique de cette molécule (fonction rénale, interactions avec d'autres traitements...). Le niveau d'expression de la P-gp peut être influencé par certains médicaments : par exemple, la prise de rifampicine semble inductrice de la production de P-gp, en particulier chez les patients porteurs du phénotype C3435C (84,87).

La pénétration osseuse de la daptomycine paraît limitée. Cet antibiotique présente une forte liaison protéique (90%) (88), et seule la forme libre pénètre en théorie dans le tissu osseux (10%). Le ratio de concentration entre l'os et le plasma est estimée comme inférieure à 0.1 (63). Chez 13 sujets sains, 7h après une injection unique de 8 mg/kg de daptomycine, la concentration observée était néanmoins supérieure à la concentration critique dans l'os et la synoviale (89). Chez 10 patients diabétiques présentant une ostéite du pied, traités par daptomycine à la dose de 6 mg/kg/jour, les concentrations à l'état d'équilibre sur la tranche de résection après amputation étaient mesurées à 6% de la concentration plasmatique mais à 4.7 mg/L au pic (4.5h après l'injection) avec une demi-vie de 11h dans le tissu osseux (90).

La daptomycine ne pénètre que légèrement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. Au niveau pulmonaire, elle se lie à certaines protéines du surfactant, ce qui annule son activité (91).

C. Indications

La daptomycine est utilisée depuis 2003 aux Etats-Unis dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous, et depuis 2006 pour les bactériémies et les endocardites du cœur. En Europe, elle a reçu l'AMM en 2006 pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous, à la dose de 4 mg/kg/j en l'absence de bactériémie, et 6 mg/kg en présence d'une bactériémie ; et pour les endocardites du cœur droit à *S. aureus* à la dose de 6 mg/kg/jour.

En 2012, une étude randomisée conclue à l'efficacité et à la bonne tolérance de la daptomycine à 6 ou 8 mg/kg/jour, pendant au moins 6 semaines, avec une bonne tolérance, dans le traitement des infections sur prothèse à staphylocoque, ayant par ailleurs bénéficié d'un changement en 2 temps (3).

Ces données ont conduit l'Infectious Diseases Society of America à recommander l'utilisation de la daptomycine à 6 mg/kg/jour dans le traitement de 2^e intention des IOA sur prothèse à staphylocoque mais aussi à entérocoque, en alternative à la vancomycine et au linézolide (4).

Les principales données d'expérience de l'utilisation de la daptomycine dans les IOA reposent sur l'analyse rétrospective d'une cohorte de 220 patients Européens et Argentins. 56% recevaient la daptomycine à 6 mg/kg/jour, 21% soit 46 patients recevaient une posologie supérieure. Après une durée moyenne de traitement par daptomycine de 28 jours (1 à 246, médiane 20 jours), étaient rapportés une guérison dans 23% des cas, une amélioration dans 53% des cas, et un échec dans 9% des cas, les données ayant été analysées 28 jours après l'arrêt du traitement. Le suivi de cette cohorte sur le long terme est encore en cours. Le taux d'échec était plus important chez les patients porteurs de matériel orthopédique définitif, que chez ceux porteurs de matériel temporaire ou sans matériel. A l'inverse, les infections à SCN semblaient de meilleur pronostic (6).

Par ailleurs, l'utilisation de la daptomycine pourrait être intéressante en cas de souche de sensibilité diminuée aux glycopeptides. 48 études, regroupées dans une méta-analyse récente, étudient l'impact d'une CMI à la vancomycine élevée (≥ 1.5 mg/L) sur le pronostic de patients présentant des infections à SARM traités par glycopeptides. Malgré de nombreuses limites (durées de suivi courtes, études principalement rétrospectives, définitions variables de l'échec thérapeutique, méthodes de mesure des CMI variables), était mise en avant une association entre la mise en évidence d'un *S. aureus* de sensibilité diminuée à la vancomycine et une mortalité plus importante (92).

En 2013, a été publiée une étude rétrospective comparant deux groupes de 85 patients (dont 36 IOA) traités pour bactériémie à SARM de sensibilité diminuée à la vancomycine (CMI supérieure ou égale à 1 mg/L). 94% des isolats avaient une CMI pour la vancomycine à 2 mg/L. La dose moyenne de daptomycine prescrite était de 8.4 mg/kg/jour (6.3-9.9 mg/kg/jour). L'utilisation d'aminosides et de rifampicine était comparable dans les 2 groupes. Le taux d'échec clinique était significativement plus élevé chez les patients traités par vancomycine (20% versus 48,2% ; $p < 0.001$; OR 4.5 [95% CI, 2.1-9.8]). A noter cependant, chez 2 patients, une élévation des CMI de la daptomycine sous traitement, parallèle à une augmentation des CMI de la vancomycine (93). Dans ce même contexte de bactériémie à SARM de sensibilité diminuée à la vancomycine, l'étude de Kullar et al. comparait 70 patients traités par vancomycine (données rétrospectives), à 100 patients inclus prospectivement, pour qui les glycopeptides avaient été interrompus afin d'introduire de la daptomycine, après obtention de la CMI. Le taux d'échec clinique était significativement plus élevé pour les patients traités par vancomycine (75.0% vs 41.4%) (94).

D. Posologie et modalités de prescription

La daptomycine s'administre en une seule injection par jour. Sa faible veinotoxicité permet de se passer de voie veineuse centrale si besoin, et ce traitement est réalisable en ambulatoire (6).

L'utilisation de la daptomycine dans le traitement des IOA nécessite le recours à des posologies supérieures ou égales à 6 mg/kg/jour chez les patients ne présentant pas d'insuffisance

rénale (95,96). Du fait d'une pénétration osseuse limitée, certains auteurs recommandent l'utilisation de plus fortes doses, soit 8 à 10 mg/kg/jour (6). Les données de tolérance disponibles dans la littérature pour ces posologies, quoi que rassurantes, reposent essentiellement sur des études menées chez des volontaires sains, ou des études rétrospectives, la principale concernant les IOA étant la cohorte Eu-CORE citée ci-dessus (6). L'injection de 6 à 12 mg/kg/jour n'a pas entraîné d'intolérance chez 36 volontaires sains pendant 14 jours (97). Dans l'étude rétrospective de Murray et al., sur les 85 patients traités par daptomycine avec une posologie moyenne de 8.4 mg/kg/jour (6.3-9.9 mg/kg/jour) pour une durée moyenne de 10 jours (8 à 17 jours), un seul a présenté un effet secondaire (élévation asymptomatique des CPK). En revanche, dans le groupe de 85 patients traités par vancomycine (concentration résiduelle moyenne 17.6 µg/mL ; de 14.9 à 21.2 µg/mL) 25.9% ont présenté une néphrotoxicité (93). Dans la revue rétrospective publiée par Figueroa et al. en 2008, l'administration de daptomycine à une dose médiane de 8 mg/kg/jour pendant 25 jours (14 à 82 jours) n'a pas entraîné de majoration des effets secondaires (98). Sur les 250 patients de la série rétrospective de Kullar et al. traités par daptomycine ≥ 8 mg/kg, 3 (1.2%) ont présenté des effets secondaires peu ou moyennement sévères, et 16 (10.5%) une augmentation asymptomatique des CPK (99). Cependant, dans une étude prospective contrôlée, pour une cohorte de 100 patients, recevant 10 mg/kg/j pendant 4 jours pour infection cutanée ou des tissus mous à CGP, étaient notés des effets secondaires attribuables à la daptomycine dans 42% des cas (versus 23% dans le groupe contrôle), dont nausées (8%) et élévation des CPK (8%) (100).

La prescription de daptomycine chez les patients obèses pose problème. C_{max} et AUC 24 sont plus élevées de 60% chez les patients présentant une obésité morbide, comparés à des patients de poids normal, après injection de daptomycine à 4 mg/kg/jour selon le poids réel (101). Une étude récente incluait 69 patients traités par daptomycine adaptée au poids réel, comparés à 48 qui recevaient une posologie adaptée au poids idéal, pour des infections variées (septicémies, infections cutanées, intra-abdominales, urinaires, et 8 ostéomyélites) à *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* à coagulase négative. Le taux de succès clinique était de 89% dans les 2 groupes, sans différence significative. Cependant, la grande hétérogénéité des situations cliniques et la prédominance d'infections à entérocoques limitent l'interprétation de ces résultats (102).

Comme dans toute IOA, l'utilisation d'une association d'antibiotiques est recommandée. Le choix de la thérapeutique à associer à la daptomycine repose essentiellement sur des données expérimentales, *in vitro* et animales, lors d'infections à SAMS ou à SARM. La daptomycine possède, *in vitro*, une action sur le biofilm de *Staphylococcus aureus* (103) et *epidermidis* (104). *In vivo*, un modèle d'infection sur cage chez la souris montre une inefficacité de la daptomycine sur l'éradication des bactéries à biofilm (105). Dans une autre étude du même type, l'activité anti-biofilm est restaurée par l'utilisation de fortes doses (10 mg/kg/jour) en association avec la clarithromycine (SASM) ou la rifampicine (SARM) (106). Dans plusieurs études animales d'infection sur prothèse, l'association de la daptomycine (dose supérieure ou égale, en équivalence, à 8 mg/kg/j) avec la rifampicine prévenait l'émergence de souches résistantes et la survenue d'échecs cliniques (107,108). Les résultats d'une autre étude animale d'infection sur cage mettent en évidence une efficacité de l'association

daptomycine-fosfomycine, qui pourrait être une alternative en cas d'impossibilité d'utiliser la rifampicine (109). L'utilisation de la daptomycine (10 mg/kg/j) avec le linézolide semble posséder des propriétés intéressantes sur le biofilm de *S. aureus in vitro*, cette association permettant de restaurer une bactéricidie rapide (110). Enfin, une association à une bêta-lactamine permettra d'obtenir un effet synergique (111,112).

En cas d'insuffisance rénale, la daptomycine est souvent considérée comme une bonne alternative thérapeutique aux glycopeptides. Pour les patients présentant une clairance < 30 mL/min, y compris en cas d'hémodialyse, il est recommandé d'espacer les injections toutes les 48h, en conservant la même posologie unitaire, afin de bénéficier d'une concentration maximale correcte (113).

Deux types de flacons sont disponibles : 350 mg (un flacon coûte alors 89 euros) et 500 mg (un flacon coûte 127 euros).

Il n'existe pas, à ce jour, de données dans la littérature concernant l'aspect économique du traitement par daptomycine dans les IOA. Les études menées dans les infections de la peau et des tissus mous mettent en évidence le caractère coût-efficace de la daptomycine en comparaison avec la vancomycine (114), mais pas en comparaison avec le linézolide (115,116). Pour les bactériémies et les endocardites, la daptomycine est décrite comme étant coût-efficace en comparaison avec l'association vancomycine/gentamicine (117).

E. Effets indésirables et surveillance

Les principales données d'expérience clinique disponibles dans la littérature sont issues des cohortes rétrospectives américaine COREsm et Eu-COREsm (financées par NOVARTIS). Dans la cohorte COREsm (Cubicin Outcomes registry and experience), publiée en 2012, ont été inclus 2 263 patients ayant reçu plus de 14 jours de daptomycine, dont 21.7% présentaient une IOA. 8.1% des patients ont présenté un effet secondaire relié à la daptomycine, sévère dans 6.8% des cas, 3.9% nécessitant l'arrêt. L'effet indésirable le plus fréquemment observé était l'augmentation des CPK, retrouvé chez 4% des patients, survenant majoritairement dans les 2 premières semaines de traitement (118).

La cohorte Eu-COREsm, publiée en 2011, comportait, elle, 1 127 patients européens et argentins, dont 6% présentaient une ostéite. La majorité des patients recevaient 4 mg/kg (32%) ou 6 mg/kg (47%), et la médiane de traitement était de 10 jours (1 à 246 jours) pour les patients hospitalisés et 13 jours (2 à 189 jours) pour ceux traités en ambulatoire. Etaient observés 7% élévation des CPK, 0.5% des patients ayant dû interrompre de ce fait leur traitement (119).

Dans l'analyse en sous-groupe des 220 patients traités pour IOA au sein de cette cohorte, publiée en janvier 2013, 7% des patients ont présenté des effets secondaires attribuables au traitement, dont une élévation des CPK, un bronchospasme, et une nécrose tubulaire (6).

De fait, une surveillance hebdomadaire des CPK est recommandée. En cas d'insuffisance rénale, de co-administration indispensable d'un autre traitement à possible toxicité musculaire, ou d'apparition de douleurs musculaires, cette surveillance doit être plus fréquente, et le traitement stoppé si les CPK dépassent 5 fois la normale (71).

L'arrêt des autres traitements potentiellement responsables d'atteintes musculaires est à évaluer, y compris celui des statines, même si les données de la littérature sont actuellement parfois discordantes (120).

Par ailleurs, des cas de pneumopathies à éosinophiles ont été rapportés dans la littérature (121). La pneumopathie à éosinophiles est caractérisée par l'infiltration du parenchyme pulmonaire par des éosinophiles, avec ou sans élévation des éosinophiles sanguins, révélée par la survenue de symptômes respiratoires avec ou sans fièvre. L'imagerie pulmonaire révèle un infiltrat bilatéral, et le lavage broncho-alvéolaire, essentiel au diagnostic de certitude, un infiltrat pathologique par des éosinophiles (121). En cas de pneumopathie à éosinophiles iatrogène, l'arrêt de la molécule en cause permet la régression des symptômes. Une corticothérapie par voie générale est parfois indiquée, dans les cas les plus sévères (122). Cet effet secondaire grave survient après une période asymptomatique de 10 jours à 4 semaines.

Cet effet secondaire est considéré comme rare, mais sévère. 0.5% des patients de la cohorte Eu-CORE® ont été enregistrés comme ayant présenté une pneumopathie à éosinophiles (6).

D'autres effets secondaires ont été rapportés. Au sein de la cohorte Eu-COREsm, 21.6% des patients ont présenté des signes de mauvaise tolérance digestive (nausées, diarrhées, vomissements), 4.1% une réaction allergique, 2.8% une thrombopénie (118).

F. Intérêt du dosage de la daptomycine

Le dosage de la daptomycine permet d'en évaluer l'efficacité et de prévenir la survenue d'un surdosage, pourvoyeur d'effets secondaires.

Le ratio concentration maximale/concentration minimale inhibitrice du germe et le ratio AUC₂₄ / CMI sont les marqueurs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques les plus représentatifs de l'efficacité dans les modèles animaux (123). La concentration maximale de la fraction libre doit être égale à 2.5 à 7 fois la CMI pour obtenir un effet bactériostatique, et 7 à 25 fois la CMI pour être bactéricide (123). Dans une autre étude *in vitro* étudiant l'activité de la daptomycine sur *Staphylococcus aureus* de phénotype SCV, une bactéricidie était obtenue pour des concentrations > 16 fois la CMI pendant 2 heures pour les *S. aureus* « standards », et pendant 4 heures pour le phénotype SCV (124). A partir de ces données, une C_{max} > 60 mg/L est estimée comme nécessaire pour obtenir une bactéricidie sur des souches de *S. aureus* non SCV (125).

Les données en situation réelle sont limitées. Dans l'étude de Faclone et al. comportant 35 patients traités pour infection sévère à CGP, un ratio AUC/CMI <666 semblait associé à une mortalité plus importante (81).

La concentration minimale mesurée à 24h de l'injection (C_{\min}) est, elle, le reflet d'une possible toxicité : une valeur supérieure à 24 mg/L exposerait à un risque majoré d'effets secondaires à type d'élévation des CPK (126). Il n'y a pas en revanche, de données concernant le risque lié au temps passé au-dessus de la concentration toxique.

Il n'existe pas, à ce jour, de recommandations nationales ou internationales concernant le rythme de dosage de la daptomycine en cours de traitement.

Des données récentes dans la littérature suggèrent une possible augmentation de la clairance de la daptomycine au cours du temps en cas de sepsis sévère ou de choc (127), justifiant de l'usage de plus fortes posologies à la phase initiale du sepsis (128).

Au sein du CHU de Lyon, le dosage de la daptomycine a été mis au point et est réalisé en routine depuis 2012, utilisant une méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC) et un détecteur ultraviolet. Sont mesurées la C_{\min} , la concentration maximale 30 minutes après la fin de la perfusion, et une concentration tardive entre 5 et 6H. A partir de ces données, est calculée l'AUC à 24h. Il n'y a pas actuellement dans la littérature de données concernant l'évolution des paramètres pharmacocinétiques chez un même patient au cours d'un traitement prolongé.

Ainsi, la prise en charge des patients atteints d'IOA complexes pose de nombreuses questions. C'est dans ce contexte que nous avons mis en place cette étude de cohorte monocentrique prospective, au sein du service de Maladies Infectieuses et Tropicales de la Croix Rousse, Centre régionale de référence pour les IOA complexes. Notre objectif était de décrire le taux de succès de prise en charge d'IOA complexes traitées par daptomycine à forte posologie, d'analyser les facteurs de risque d'échec, et de décrire la tolérance de ce traitement.

PARTIE 2. TRAVAIL PERSONNEL

Daptomycin > 6 mg/kg/day as Salvage Therapy in Patients with Complex Bone and Joint Infection: Prospective Cohort Study in a Regional Reference Center

Sandrine Roux^{1,2}, Florent Valour^{1,2,3}, Judith Karsenty^{1,2,4}, Marie-Claude Gagnieu⁵, Thomas Perpoint¹, Sébastien Lustig^{2,6}, Florence Ader^{1,2,3}, Benoit Martha⁴, Frédéric Laurent^{2,3,7}, Christian Chidiac^{1,2,3} and Tristan Ferry^{1,2,3}, on behalf of the Lyon BJI Study group

¹ Department of Infectious Diseases, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ² Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France; ³ International Center for Research in Infectiology, CIRI, INSERM U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France; ⁴ Department of Infectious Diseases, William Morey Hospital, Chalon-sur-Saône, France; ⁵ Specialized Unit of Pharmacology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁶ Department of Orthopaedic Surgery, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ⁷ Laboratory of Bacteriology, French National Reference Center for Staphylococci, Hospices Civils de Lyon, France

This study was accepted and partially presented as a slide presentation at the 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September 5 -9, 2014, Washington DC, USA.

Keywords: Daptomycin, bone and joint infection, eosinophilic pneumonia

Running header: Daptomycin in BJI

Abstract

Objectives: Daptomycin does not have approval for the treatment of bone and joint infections (BJI). The Infectious Diseases Society of America guidelines propose daptomycin 6 mg/kg/d as alternative therapy for prosthetic joint infection, whereas recent data support the use of higher doses in these patients.

Methods: Between 2010 and 2013, a prospective cohort study included consecutive patients in a French regional reference center, receiving daptomycin >6 mg/kg/d for complex BJI. Factors associated with treatment failure were determined on univariate Cox analysis and Kaplan-Meier curves.

Results: Forty-three patients (age, 61 ± 17 years) received a mean dose of 8 ± 0.9 mg/kg/d daptomycin, for a mean 81 ± 59 days (range, 6-303 days). Most had chronic ($n=37$, 86%) implant-associated ($n=37$, 86%) BJI caused by coagulase-negative staphylococci ($n=32$, 74%). An SAE occurred in 6 patients (14%), including 2 cases of eosinophilic pneumonia, concomitant with daptomycin overdose ($C_{\min} > 24$ mg/L). Outcome was favorable in 30 (77%) of the 39 clinically assessable patients. Predictors for treatment failure were age, non-optimal surgery and daptomycin withdrawal for SAE.

Conclusions: Prolonged high-dose daptomycin therapy was effective in patients with complex BJI. However, optimal surgery remains the cornerstone of medico-surgical strategy; and a higher incidence of eosinophilic pneumonia than expected was recorded.

Introduction

Bone and joint infections (BJI) include very heterogeneous clinical entities, with different therapeutic strategies and prognoses. Some, such as uncomplicated childhood osteomyelitis, are easy to treat, as short-course antimicrobial therapy without surgery is classically associated with excellent prognosis. In contrast, in some situations such as chronic implant-associated BJI, the pathogen is difficult to eradicate, leading to high rates of relapse and morbidity despite aggressive surgical strategy and prolonged intravenous antibiotic therapy. In such cases, team-work in tertiary care centers is required to determine optimal surgical management so as to limit treatment failure, motor disability and risk of amputation. The choice of antimicrobial therapy is also challenging, requiring consideration of: (i) the problem of bone diffusion (1); (ii) the necessity of using antimicrobials active against bacterial biofilms (2); (iii) the growing incidence of antibiotic resistance; and (iv) the high risk of severe adverse events (SAE) in response to first-line antimicrobials in these patients (3). Consequently, off-label use of recently developed antimicrobials, such as daptomycin, is frequently required as salvage therapy in complex BJI.

Daptomycin is a cyclic lipopeptide with rapid bactericidal action against Gram-positive bacteria, and is approved for complicated skin and skin-structure infection (4 mg/kg/day intravenously) and *Staphylococcus aureus* bacteraemia and/or right-side endocarditis (6 mg/kg/d). Beyond these FDA and European-approved indications, daptomycin is increasingly used in BJI, as: (i) Gram-positive cocci are the most frequent pathogens in BJI; (ii) staphylococci exhibit growing resistance to beta-lactams and glycopeptides; (iii) a randomized controlled trial supported the use of daptomycin in these patients (4). Consequently, daptomycin has been proposed as an alternative therapeutic option in patients with staphylococcus or enterococcus prosthetic joint infection in the recent Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines (6 mg/kg/d) (5). As bone penetration of daptomycin is limited, some authors proposed higher doses in BJI: i.e., 8 mg/kg/d (6). This attitude is supported by the retrospective post-marketing Eu-CORE® study, but prospective data are lacking, especially in patients at high risk of relapse receiving prolonged daptomycin therapy (7).

In this context, the present prospective cohort study aimed to assess the safety and efficacy of prolonged high-dose (>6 mg/kg/d) daptomycin salvage therapy in patients with complex BJI, focusing on daptomycin-related SAEs such as rhabdomyolysis or eosinophilic pneumonia, and to determine risk-factors for treatment failure.

Methods

This prospective cohort study included consecutive patients with complex BJI requiring daptomycin (>6 mg/kg/d) as alternative therapy in a French regional reference center from January 2011 to July 2013. Patients with creatinine clearance <30 mL/min were excluded. Diagnosis of BJI

was based upon clinical and/or imaging evidence, and culture of microorganisms from synovial fluid or periprosthetic tissue (more than two specimens for bacteria from skin flora: e.g., coagulase-negative *staphylococci*, *Corynebacterium* spp, *Propionibacterium acnes*). Infection was classified as “chronic” when it lasted for more than one month. In line with the definition given by the Health-care Supply Office (*Direction Générale de l’Offre de Soins: DGOS*) of the French Health Ministry (*Ministère des Affaires Sociales et de la Santé*), BJI was considered complex in the following circumstances: (i) relapsing BJI; and/or (ii) intolerance to first-line antimicrobial therapy; and/or (iii) requirement of large bone resection and/or reconstruction; and/or (iv) multi-drug resistant pathogen limiting therapeutic opportunities, such as a glycopeptide-resistant Gram-positive isolate.

Susceptibility to glycopeptides and daptomycin was assessed in methicillin-resistant staphylococci based on the criteria of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST: Breakpoint tables for interpretation of minimum inhibitory concentrations [MICs] and zone diameters, version 4.0), if the strain was available at the time of daptomycin prescription. Notably, daptomycin MICs were determined by the E-test® method. In patients with implant-related infection, surgical treatment was considered optimal if based on French and IDSA guidelines: i.e., debridement-lavage and implant retention followed by antimicrobial therapy in acute infection, and implant removal (with or without reimplantation) followed by antimicrobial therapy in chronic infection. In patients with non-implant-related BJI, surgery was considered optimal when large debridement including bone resection was performed when required. Daptomycin was administered intravenously once daily by 30-min infusion.

All patients were scheduled for inclusion in the “safety analysis”. Only patients for whom at least two cultures were positive for Gram-positive micro-organisms from deep surgical specimens or joint-aspiration fluid were to be included in the “efficacy analysis”. The use of high doses of daptomycin entailed particular focus on daptomycin-related adverse events (AE), which were systematically prospectively collected and assessed on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE: version 3.0, published 9 August 2006). AEs were classified as mild (CTCAE stage 1), moderate (stage 2) or SAE (stages 3, 4 and 5). Standard biological testing, including blood creatine kinase (CK), was prospectively performed at least once a week. After October 2012, daptomycin trough plasma concentration (C_{min}) was determined monthly for all patients, and additionally in case of AEs directly implicating daptomycin (i.e., at onset of elevated blood CK or of eosinophilic pneumonia), to detect any overdose. C_{min} was determined 24h after daptomycin injection (just before reinjection, if performed) using a validated HPLC process developed in the laboratory and a diode array UV detector. $C_{min} > 24$ mg/L was considered an overdose, as the risk of rhabdomyolysis is greater above this threshold (8).

Treatment failure was defined as worsening or new clinical signs related to persistent and/or new infection at the BJI site. Treatment failure implicating daptomycin included relapse with the same Gram-positive strain, and super-infection due to another Gram-positive strain. Super-infection due to Gram-negative strains or fungi was not considered as treatment failure implicating daptomycin. Determinants of treatment failure were explored by univariate log-rank test and unadjusted Cox analysis. Statistical analysis used SPSS 17.0 software (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). The research

was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national and institutional standards. Written informed consent from the patient was not required (institutional review board approval n°QH 20/2014), as (i) daptomycin was used as salvage therapy in the usual care of patients addressed to our regional reference center for complex BJI; (ii) patients were informed orally and by letter that prospective data were being collected using a national database established by the DGOS (in line with ruling n°2012-220 of the French national data protection commission: *Commission Nationale Informatique et Liberté*).

Results

Baseline patient characteristics

During the study period, 43 complex BJIs were treated by daptomycin (>6 mg/kg/d) as salvage therapy in 42 patients. In 40 cases (93%), osteomyelitis was diagnosed based on clinical signs: fistula (n=26, 60%), pain (n=21, 49%), inflammatory aspect (n=17, 40%), fever (n=9, 21%), abscess (n=5, 12%), osteoarthritis (n=2, 5%), or sepsis (n=1, 2%). Three patients (7%) were asymptomatic: in 2 cases, daptomycin was prescribed for a super-infection documented on an explanted orthopaedic device; in the third, osteomyelitis was diagnosed from radiologic abnormalities.

Criteria for complexity were: (i) relapsing BJI in 27 patients (62%); (ii) intolerance to first-line antimicrobial therapy in 42 (98%); (iii) requirement of large bone resection and/or reconstruction in 37 (86%); and (iv) infection with a glycopeptide-resistant Gram-positive strain in 22 (51%). Glycopeptides were the most common prior treatment (n=37, 86%). The most common reason for discontinuing prior antibiotic therapy was the occurrence of a side-effect (n=23, 53%), including allergic reaction (n=17, 40%) and/or renal failure related to vancomycin overdose (n=7, 16%). Baseline characteristics are summarized in Table 1.

Microbiology and daptomycin prescription patterns

Culture results from deep samples included 33 bone samples (77%), 5 joint aspirate samples (12%), and 2 other deep samples (5%). Coagulase-negative staphylococcus was implicated in 32 patients (74%), *S. aureus* in 11 (26%), *P. acnes* in 8 (19%), *Corynebacterium* spp. in 4 (9%) and Enterococcus in 3 (7%). Five of these patients (12%) were co-infected with Gram-negative bacilli, and 3 with fungi (8%). Infection was polymicrobial in 23 cases (59%). Twenty-seven of the 32 coagulase-negative staphylococci isolates (84%) were methicillin-resistant; vancomycin MIC was >2 mg/L and equal to 2 mg/L in 10 (31%) and 12 (39%) isolates, respectively; and 18/32 (56%) isolates were resistant to teicoplanin. Daptomycin E-test® results were available in 25 isolates among the methicillin-resistant strains (93%): all were susceptible to daptomycin, with MIC values ranging from 0.064 to 1 mg/L (mean, 0.33±0.27 mg/L).

In *S. aureus*, methicillin resistance was detected in 1 patient (9%), with conserved susceptibility to glycopeptides, and daptomycin MIC of 0.125 mg/L.

Daptomycin was administered at doses ranging from 6.5 to 10 mg/kg/d (mean, 8 ± 0.9 mg/kg/d). Thirteen patients (30%) received >8 mg/kg/d. Daptomycin was included in anti-Gram-positive combination therapy in 37 patients (86%), most commonly associated with fosfomycin ($n=15$, 35%), rifampin ($n=9$, 21%) or clindamycin ($n=5$, 12%). Fourteen patients (33%) received daptomycin treatment as outpatient parenteral antibiotic therapy.

Safety analysis

The primary reason for stopping daptomycin was completion of therapy (37 patients, 86%). Mean treatment duration was 81 ± 59 days (range 6-303 days). During daptomycin-based antimicrobial therapy, 17 patients (40%) experienced 26 AEs (Table 2). Eight patients (16%) experienced mild AEs, 2 (5%) moderate AEs and 6 (14%) SAEs, none of which were life-threatening. AEs occurred after a mean 56 ± 48 days' daptomycin therapy (range, 6-180 days). All 6 SAEs (Table 3) led to daptomycin withdrawal (Figure 1). Three patients (7%) experienced mild transient asymptomatic increase in CK; none were receiving statins. Three patients developed pneumonia, including two cases of certain eosinophilic pneumonia directly implicating daptomycin. These two patients had pulmonary infiltrates and bronchoalveolar fluid with eosinophils (35% and 11%, respectively; Figure 2); of note, both were receiving more than 8 mg/kg/d daptomycin (8.4 and 8.7 mg/kg/d, respectively), and overdose was associated (Table 3). Cox univariate analysis and Kaplan Meier curves showing the cumulative probability of SAEs during daptomycin-based therapy showed no significant differences between patients receiving 6-8 mg/kg/d vs. > 8 mg/kg/d (Figure 3, panel A). Daptomycin C_{min} was assessed 52 times in 20 patients (47%) after October 2012; 1 case showed overdose, with asymptomatic elevation of blood CK. Of note, asymptomatic transient overdose was detected in 3 other patients, without elevation of blood CK.

Efficacy analysis

Four cases of osteitis were excluded from the efficacy analysis (Figure 1). Two of the 39 patients included (5%) underwent no surgery, because of severe underlying disease. Surgery was considered optimal in 24 patients (62%). During follow-up (387 ± 243 days), treatment failure was recorded for 9 patients (23%) (Figure 1), all concerning implant-associated BJI. None of the strains involved developed daptomycin MIC elevation during the study period. All patients in whom daptomycin was discontinued experienced relapse. Univariate Cox analysis and Kaplan-Meier curves showed that dose exceeding 8 mg/kg/day was not associated with better outcome (Table 4; Figure 3, panel B). Three factors were significantly associated with treatment failure: age (hazard ratio [HR], 1.89; 95% confidence interval (CI), 1.03-3.47), non-optimal surgery (HR, 3.63, 95%CI, 0.91-14.73) and SAE leading to daptomycin discontinuation (HR, 4.84; 95%CI, 1.17-20.05) (Table 4; Figure 3, panel C and D).

Discussion

Despite its non-comparative, non-randomized, single-center design, this prospective cohort study provides important data concerning off-label use of prolonged high-dose daptomycin therapy in complex BJI, reflecting the real-life use of daptomycin in a BJI referral center. Daptomycin therapy in patients with complex BJI shows a high rate of treatment success (77%), despite the patient population being at high risk of relapse. Age, non-optimal surgery and daptomycin discontinuation for serious adverse events were the three determinants of treatment failure. Daptomycin was safe, but a higher incidence of eosinophilic pneumonia than expected was recorded, in contexts of overdose.

Daptomycin does not have approval for the treatment of BJI by the US and European authorities. However, based on retrospective data and one randomized controlled trial, it was proposed as an alternative option in patients with staphylococcus or enterococcus prosthetic joint infection in the recent IDSA guidelines, at the standard dose of 6 mg/kg/d (4,5,7). Recent reports of poor daptomycin bone penetration encourage the use of higher doses (6). In addition to these pharmacological studies, doses up to 8 mg/kg are supported by *in vitro* (9,10) and *in vivo* studies (11–13) High doses have been described in retrospective studies (14–16), but prospective studies including patients receiving high doses of daptomycin are crucial to determine efficacy and safety in BJI.

Concerning safety, patients with BJI are particularly exposed to serious adverse events, as most antimicrobials are used in combination, at high doses and for several weeks or months (3). In the present study, 40% of patients experienced at least one AE during treatment, which is notably higher than in previous reports(7). This difference can probably be explained by longer treatment duration (81 days, versus 28 days in the EU-CORESM database), as AEs occurred after a mean 56. Despite this high AE rate, only 6 patients experienced an SAE that led to daptomycin discontinuation, which is consistent with the 10% rate of toxicity-related daptomycin withdrawal observed in a recent retrospective series of 20 patients (16). Of note, 2 of the 6 presented confirmed eosinophilic pneumonia (5% of patients), which is more than expected, as eosinophilic pneumonia is considered to be an infrequent daptomycin-related SAE: 0.5% of patients receiving daptomycin in the retrospective post-marketing Eu-CORE® study experienced eosinophilic pneumonia, and a recent review of the literature reported only 24 published cases (17). The pathophysiology of daptomycin-associated eosinophilic pneumonia is unclear, and it is unknown whether high doses of daptomycin might contribute to the occurrence of eosinophilic pneumonia. *In vitro* investigations suggest that hydrophilic proteins contained in the pulmonary surfactant (particularly surfactant protein C) bind to daptomycin, inhibit its antibacterial activity and facilitate the formation of surfactant aggregates (18). The relation between eosinophilic pneumonia and daptomycin overdose has to be explored, especially as there was daptomycin overdose in both patients with eosinophilic pneumonia. Daptomycin overdose in plasma may lead to drug accumulation in the alveolar spaces and induce formation of surfactant aggregates, followed by eosinophil recruitment in lung parenchyma.

Concerning efficacy, there was a high success rate (77%) in a population at high risk of failure, especially as most of our patients presented chronic relapsing implant-associated BJI. This rate is consistent with the 75% clinical cure rate reported by Seaton et al. (7). Of note, in the present study: (i)

daptomycin was used as second-line antimicrobial therapy in patients often previously exposed to vancomycin; and (ii) half of the patients (22 patients, 51%) were infected with Gram-positive pathogens with decreased susceptibility to glycopeptides (mostly teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci, and 10 patients with vancomycin-resistant strains). These two conditions have been reported to facilitate acquisition of daptomycin-resistance during treatment in patients with persistent bacteraemia or endocarditis (19–21). Of note, in the present series, patients experiencing treatment failure did not show acquired daptomycin-resistance.

In the present study, as in others, age emerged as a risk factor for treatment failure (22). Interestingly, patients for whom daptomycin was withdrawn for SAE were also at higher risk of treatment failure. This is easily explained, inasmuch as daptomycin was mostly used as salvage therapy, and very few other treatment options were available for our patients. Finally, non-optimal surgery was also a risk factor for relapse, highlighting surgical management as the cornerstone of the treatment of complex BJI. For instance, in patients with chronic orthopaedic implant-associated infection, total removal of the implant is required to limit bacterial persistence (23). Likewise, it is of the utmost importance to remove the cement in patients with cemented prosthesis joint infection. As removing the cement without inducing bone fracture is usually challenging, particular improved techniques, such as ultrasonic cement removal, are used in reference centers, limiting the need for osteotomy and preserving the bone stock that is essential for reconstruction and reimplantation (24).

Consequently, in case of difficult-to-treat BJI, in which relapse is associated with severe disabilities, the complex choice of aggressive surgical strategies and the difficult monitoring of off-label use of alternate therapies such as daptomycin fully justify management in a regional reference center. The French care network created in 2008 by the French Health Ministry (i.e., management of patients with complex BJI in one of the 9 approved regional reference centers, in collaboration with primary public or private-sector hospitals) may improve prognosis in one of the most difficult-to-treat bacterial infections.

Conclusion

Prolonged high-dose daptomycin was associated with a high success rate in our cohort of patients with complex BJI, partly because antimicrobial therapy was associated with optimal surgery in a regional reference center, which is essential for the prognosis of complex BJI. Daptomycin was safe, although there was a higher incidence of eosinophilic pneumonia than expected, surprisingly in patients with overdose. Monitoring daptomycin levels seems important in patients receiving high-doses of daptomycin, to limit occurrence of adverse events.

Acknowledgements: Lyon Bone and Joint Infection Study Group: Physicians – *Tristan Ferry, Thomas Perpoint, André Boibieux, François Biron, Florence Ader, Julien Saison, Florent Valour, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Marie-Paule Vallat, Patrick Mialhes, Christian Chidiac, Dominique Peyramond*; **Surgeons** – *Sébastien Lustig, Philippe Neyret, Olivier Reynaud, Caroline Debette, Anthony Viste, Jean-Baptiste Bérard, Frédéric Dalat, Olivier Cantin, Romain Desmarchelier, Michel-Henry Fessy, Cédric Barrey, Francesco Signorelli, Emmanuel Jouanneau, Timothée Jacquesson, Pierre Breton, Ali Mojallal, Fabien Boucher, Hristo Shipkov*; **Microbiologists** – *Frederic Laurent, François Vandenesch, Jean-Philippe Rasigade, Céline Dupieux*; **Nuclear Medicine** – *Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giammarile*; **PK/PD specialists** – *Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle*; **Clinical Research Assistant** – *Eugénie Mabrut*

Funding: This work was supported by the Lyon hospitals board (Hospices Civils de Lyon).

Conflicts of interest: none.

References

1. 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.
2. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* sept 2014;69 Suppl 1:i37-40.
3. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):746-55.
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. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 2013;56(1):e1-25.
6. 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.
7. Seaton RA, Malizos KN, Viale P, Gargalianos-Kakolyris P, Santantonio T, Petrelli E, et al. Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE(SM) database. *J Antimicrob Chemother.* juill 2013;68(7):1642-9.
8. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2010;50(12):1568-74.
9. Parra-Ruiz J, Bravo-Molina A, Peña-Monje A, Hernández-Quero J. Activity of linezolid and high-dose daptomycin, alone or in combination, in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *J Antimicrob Chemother.* nov 2012;67(11):2682-5.
10. Parra-Ruiz J, Vidallac C, Rose WE, Rybak MJ. Activities of high-dose daptomycin, vancomycin, and moxifloxacin alone or in combination with clarithromycin or rifampin in a novel in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2010;54(10):4329-34.
11. John A-K, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2009;53(7):2719-24.
12. Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2013;57(1):606-10.
13. Murillo O, Garrigós C, Pachón ME, Euba G, Verdaguer R, Cabellos C, et al. Efficacy of high doses of daptomycin versus alternative therapies against experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2009;53(10):4252-7.

14. 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.
15. Avery LM, Steed ME, Woodruff AE, Hasan M, Rybak MJ. Daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate staphylococcus aureus vertebral osteomyelitis cases complicated by bacteremia treated with high-dose daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5990-3.
16. 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.* 5 juin 2014;
17. Phillips J, Cardile AP, Patterson TF, Lewis JS 2nd. Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia: analysis of the current data and illustrative case reports. *Scand J Infect Dis.* oct 2013;45(10):804-8.
18. 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.
19. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* févr 2014;69(2):568-71.
20. Van Hal SJ, Paterson DL, Gosbell IB. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naïve patient--a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 2011;30(5):603-10.
21. Tenover FC, Sinner SW, Segal RE, Huang V, Alexandre SS, McGowan JE Jr, et al. Characterisation of a *Staphylococcus aureus* strain with progressive loss of susceptibility to vancomycin and daptomycin during therapy. *Int J Antimicrob Agents.* juin 2009;33(6):564-8.
22. Mackintosh CL, White HA, Seaton RA. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother.* févr 2011;66(2):408-15.
23. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 14 oct 2004;351(16):1645-54.
24. Fletcher M, Jennings GJ, Warren PJ. Ultrasonically driven instruments in the transfemoral approach--an aid to preservation of bone stock and reduction of implant length. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(10):559-61.

Tables

Characteristic	(n, %)
Gender	
Female	18 (42)
Male	25 (58)
Mean age, years (range)	61 (18-88)
Age groups	
< 65 years	25 (58)
≥ 65 to < 75 years	8 (19)
≥ 75 years	10 (23)
Mean body weight, kg (range)	75 (32-110)
Mean body mass index (range)	27 (14-43)
BMI ≥ 25, < 30	9 (21)
BMI ≥ 30	14 (33)
Ethnicity (caucasian)	42 (98)
Active smoking	10 (23)
Underlying diseases	
Hypertension	17 (40)
Diabetes mellitus	5 (12)
Cardiovascular disease	13 (30)
Cancer	6 (14)
Creatinine clearance (MDRD) 30-60 mL/min	3 (7)
Immunosuppression	4 (9)
Mean ASA score (range)	2.2 (1-4)
Past episode of BJI on the same site	27 (63)
Anatomical site of infection	
Knee	12 (28)
Hip	9 (21)
Lower limb	9 (21)
Rachis	8 (19)
Upper limb	2 (5)
Other	1 (2)
Chronic osteomyelitis	37 (86)
Physiopathology of osteomyelitis	
Post-operative	41 (95)
Hematogenous infection	2 (5)
Pressure ulcer	2 (5)
Orthopedic device	
Prosthesis	23 (53)
Osteosynthesis device	14 (33)
None	6 (14)
Previous exposition to antimicrobials for the index BJI before daptomycin prescription	
Glycopeptides	37 (86)
Fluoroquinolones	27 (63)
Rifampin	25 (58)
Clindamycin, pristinamycin	18 (42)
Piperacillin tazobactam	15 (35)
Cephalosporins	13 (30)
Fosfomycin	13 (30)
Oxacillin, cloxacillin	12 (28)
Aminoglycosids	9 (21)
Fucidic acid	7 (16)
Linezolid	5 (12)
Others	18 (42)

Table 1. Demographic characteristics of 43 patients who received daptomycin-based antimicrobial therapy. Data are *n* (%) unless otherwise indicated.

ASA, American Society of Anesthesiologists; BJI, Bone and joint infection; BMI, Body mass index; MDRD, Modification of the diet in renal disease.

Adverse events	n (%)	Daptomycin dose (mean, range)	AE onset (mean, range)	Daptomycin withdrawal	Companion drug withdrawal
Hematologic disorders	12 (28)	7,8 (7-9)	44 (7-92)	4/12	3/12
Hypereosinophilia	6 (14)	7,8 (7-9)	43 (10-92)	3/6	1/6
Neutropenia	4 (9)	7,8 (7-9)	73 (49-88)	1/4	2/4
Increased blood CPK	4 (9)	7,5 (7-8)	49(9-92)	2/4	2/4
PICC thrombosis	3 (7)	8,3 (7-9)	39 (12-79)	1/3	0/3
Hepatic disorders	3 (7)	8,2 (7,5-9)	71 (13-112)	0/3	1/3
Eosinophilic pneumonia	2 (5)	8,5 (8-9)	17 (6-23)	2/2	1/1
Increased blood creatinine	1 (2)	8	8	1	1
Pancreatitis	1 (2)	8	180	0	1

Table 2. Adverse events potentially related to the daptomycin-based antimicrobial therapy (n=43) that occurred in 17 of the 43 included patients. Daptomycin dose is expressed in mg/kg/d. AEs onsets are notified in days.

AE, Adverse event; CK, Creatine kinase; PICC, Peripherally inserted central catheter.

Patient	Dose (mg/kg/d)	Associated antibiotic	SAE	SAE onset (days)	C _{min} at SAE onset (mg/L)	Daptomycin withdrawal	Companion drug withdrawal
1	8,8	Rifampicin	Neutropenia	73	NA	Yes	Yes
2	7,1	Rifampicin	Hypereosinophilia	92	NA	Yes	No
3	8,4	Rifampicin	Eosinophilic pneumonia, rhabdomyolysis	10	134	Yes	Yes
4	8,7	Pristinamycin	PICC thrombosis	12	NA	Yes	No
5	8,7	None	Eosinophilic pneumonia	23	38	Yes	NA
6	7,8	Linezolid	Acute renal failure	8	NA	Yes	Yes

Table 3. Serious adverse events (SAE) occurring in 6 patients under daptomycin-based antimicrobial therapy. In bold: SAE directly attributed to daptomycin. NA, Not available; PICC, Peripherally inserted central catheter; SAE, Serious adverse event

Variable	n (%)	unadjusted HR (95% CI)	p-value
Age (per 10 years)	NA	1.89 (1.03-3.47)	0.041
Male sex	23 (59)	1.48 (0.25-1.48)	0.245
Obesity	12 (31)	1.06 (0.93-1.06)	0.932
ASA score	NA	1.11 (0.79-1.11)	0.787
Smoking	13 (33)	0.91 (0.23-3.65)	0.896
Implant associated BJI	33 (85)	27.8 (0.02-40422.69)	0.371
Chronic BJI	5 (13)	1.15 (0.14-9.22)	0.894
Fistula	14 (36)	2.94 (0.60-14.43)	0.185
Relapsing BJI	15 (63)	5.50 (0.69-44.02)	0.108
<i>S. aureus</i>	11 (28)	0.59 (0.12-2.89)	0.517
No or non-optimal surgery	15 (38)	3.63 (0.91-14.73)	0.068
Previous treatment with glycopeptides	34 (87)	25.47 (0.01-142518.48)	0.462
Glycopeptide-resistant isolate	20 (51)	2.965 (0.70-12.58)	0.141
Daptomycin ≤ 8 mg/kg/d	26 (67)	0.676 (0.18-2.55)	0.563
Daptomycin discontinuation for SAE	6 (15)	4.844 (1.17-20.05)	0.029

Table 4. Cox univariate analysis showing variables associated with treatment failure during daptomycin-based antimicrobial therapy. ASA, American Society of Anesthesiologists; BJI, bone and joint infection; HR, hazard ratio; NA, not applicable (continuous variable); SAE, serious adverse events.

Figures

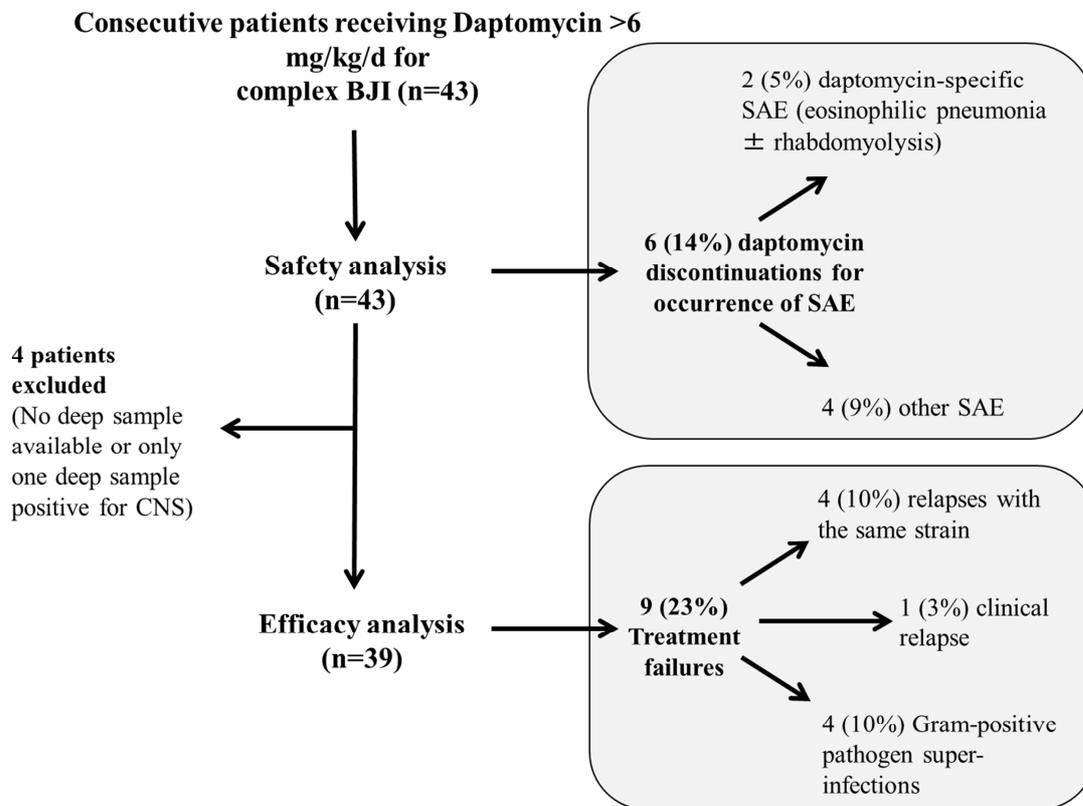


Figure 1. Flow chart of the cohort study.
CNS, Coagulase negative staphylococci; SAE, Serious adverse event

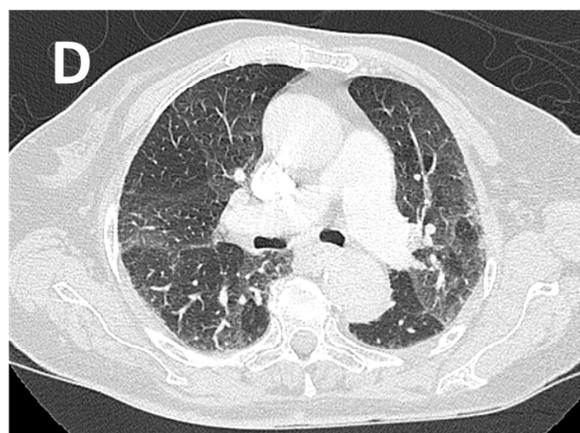
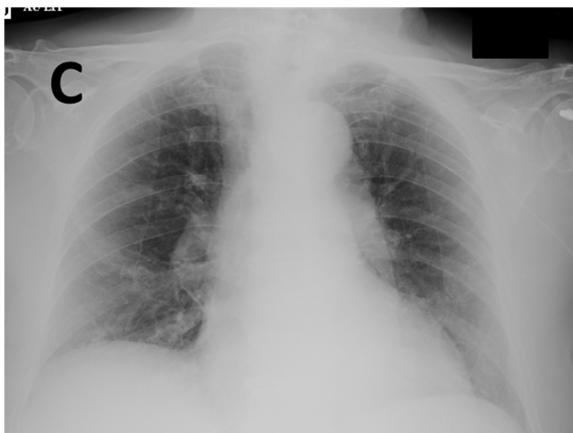
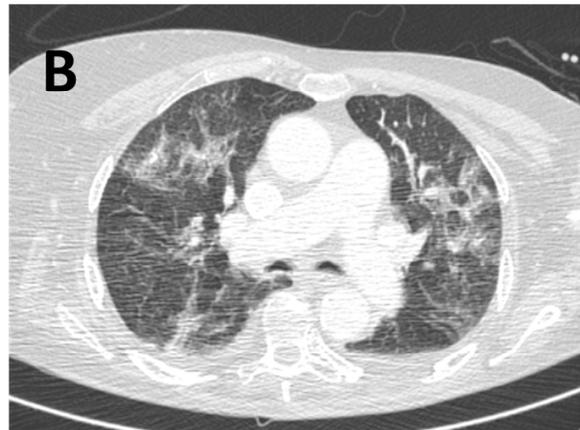
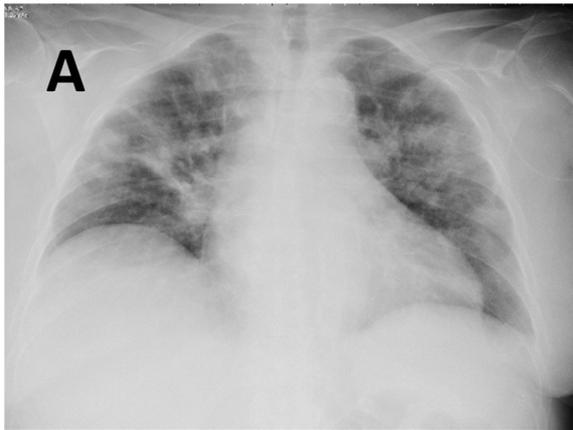


Figure 2. Chest X-ray and computed tomography for the two patients with eosinophilic pneumonia.

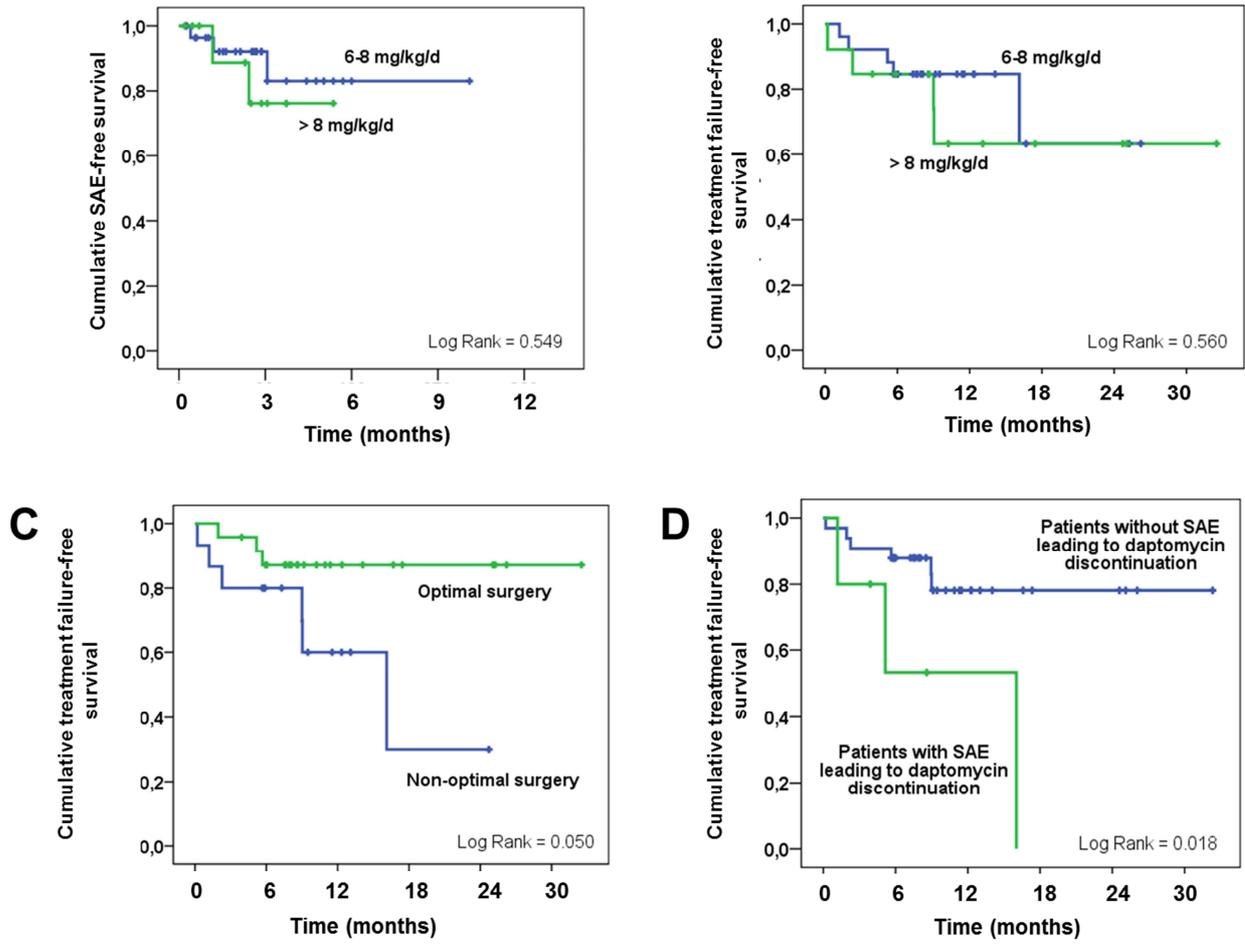


Figure 3. Risk factors for failure and for severe adverse event.

CONCLUSIONS

La daptomycine est un lipoglycopeptide actif sur les germes gram positifs, qui n'a pas l'AMM dans le traitement des infections ostéo articulaires. L'IDSA (Infectious Diseases Society of America) propose néanmoins son utilisation à 6 mg/kg/j comme traitement alternatif des ostéites sur matériel, tandis que des données récentes de la littérature suggèrent la nécessité de posologies plus importantes dans ces situations.

Notre étude de cohorte prospective monocentrique incluait les patients pris en charge pour infection ostéo articulaire complexe, recevant de la daptomycine à plus de 6mg/kg/j en tant que traitement de sauvetage. Elle a été menée de 2010 à 2013 au sein du service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital de la Croix Rouse, centre régional de référence pour les infections ostéo articulaires complexes.

Nos objectifs étaient d'analyser le taux de succès et les facteurs de risque d'échec, par analyse de Cox et courbe de Kaplan Meier, et de décrire la tolérance de ce traitement prescrit hors AMM.

43 patients (âge, 61±17 ans) ont été inclus, recevant une dose moyenne de daptomycine de 8±0.9 mg/kg/j, pour une durée moyenne de 81±59 jours (6 à 303). La plupart d'entre eux présentaient une infection chronique (n=37, 86%), sur matériel (n=37, 86%) causée par un staphylocoque coagulase-négative (n=32, 74%). 6 (14%) ont présenté un effet secondaire grave, dont 2 pneumopathies à éosinophiles, survenant dans des contextes de surdosage.

L'évolution a été favorable pour 30 (77%) des 39 ostéites évaluables. Les facteurs associés à l'échec étaient l'âge, une chirurgie non optimale et l'arrêt de la daptomycine pour effet secondaire grave.

En conclusion, l'utilisation prolongée de fortes doses de daptomycine était associée à un taux de succès élevé dans notre cohorte. Une prise en charge chirurgicale optimale, dans un centre régional de référence, paraît un facteur pronostic majeur dans la prise en charge de ces infections ostéo articulaires complexes. La tolérance était bonne, mais nous avons enregistré un taux de pneumopathies à éosinophiles plus important que prévu, cet effet secondaire étant considéré dans la

littérature comme très rare ; et de manière surprenante, survenant dans un contexte de surdosage. Le monitoring des taux résiduels de daptomycine semble important chez ces patients recevant de fortes posologies, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables.

Le Président de la thèse,
Christian CHIDIAC
Signature



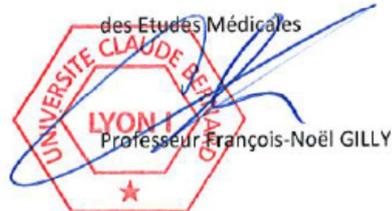
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **26 FEV. 2015**

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est Le Président du Comité de Coordination



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :
Pour Le Président de l'Université



des Etudes Médicales
Professeur François-Noël GILLY

REFERENCES DE LA REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Ader F, Salomon J, Perronne C, Bernard L. [Is bone infection of endogenous or exogenous origin? A pathophysiological approach]. *Médecine Mal Infect.* nov 2004;34(11):530-7.
2. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, 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.
3. 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.
4. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 2013;56(1):e1-25.
5. 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.
6. Seaton RA, Malizos KN, Viale P, Gargalianos-Kakolyris P, Santantonio T, Petrelli E, et al. Daptomycin use in patients with osteomyelitis: a preliminary report from the EU-CORE(SM) database. *J Antimicrob Chemother.* juill 2013;68(7):1642-9.
7. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Recommandations de pratique clinique ; Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéo-synthèse). 2009.
8. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med.* 18 mars 2010;362(11):1022-9.
9. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 2012;54(12):e132-73.
10. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br.* août 1984;66(4):580-2.
11. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2001;32(4):647-9.
12. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect.* juill 2011;63(1):17-22.
13. Barberán J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mai 2006;12 Suppl 3:93-101.
14. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Annexe 1. Définition des critères de complexité d'une infection ostéo articulaire. 2010.
15. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 24 juill 2004;364(9431):369-79.

16. Trouillet-Assant S, Gallet M, Nauroy P, Rasigade J-P, Flammier S, Parroche P, et al. Dual Impact of Live *Staphylococcus aureus* on the Osteoclast Lineage, Leading to Increased Bone Resorption. *J Infect Dis.* 15 févr 2015;211(4):571-81.
17. Fischer B, Vaudaux P, Magnin M, el Mestikawy Y, Proctor RA, Lew DP, et al. Novel animal model for studying the molecular mechanisms of bacterial adhesion to bone-implanted metallic devices: role of fibronectin in *Staphylococcus aureus* adhesion. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* nov 1996;14(6):914-20.
18. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* avr 2002;15(2):167-93.
19. Sutherland IW. The biofilm matrix--an immobilized but dynamic microbial environment. *Trends Microbiol.* mai 2001;9(5):222-7.
20. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 21 mai 1999;284(5418):1318-22.
21. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with débridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* sept 1998;80(9):1306-13.
22. Looney WJ. Small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Br J Biomed Sci.* 2000;57(4):317-22.
23. Von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury.* mai 2006;37 Suppl 2:S26-33.
24. Tuchscher L, Heitmann V, Hussain M, Viemann D, Roth J, von Eiff C, et al. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J Infect Dis.* 1 oct 2010;202(7):1031-40.
25. Bernard L, Boisrenoult P, Besnier J-M, Beaufile P, Arvieux C. [Bone and joint prosthesis infections]. *Rev Prat.* 15 mai 2007;57(9):958-69.
26. Debarge R, Nicolle MC, Pinaroli A, Ait Si Selmi T, Neyret P. [Surgical site infection after total knee arthroplasty: a monocenter analysis of 923 first-intention implantations]. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Apparat Mot.* oct 2007;93(6):582-7.
27. Eveillard M, Mertl P, Tramier B, Eb F. Effectiveness of gentamicin-impregnated cement in the prevention of deep wound infection after primary total knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* oct 2003;24(10):778-80.
28. Dossier de presse. Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative. Les infections ostéo-articulaires (IOA). 2008.
29. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by débridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* juill 2007;55(1):1-7.
30. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2012;56(5):2386-91.
31. 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.

32. 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 Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2011;16(11).
33. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, Fournier S, Carbonne A, Marty L, et al. Curbing methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med.* 22 mars 2010;170(6):552-9.
34. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol R-J, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* 26 août 2013;
35. Rivera AM, Boucher HW. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant Staphylococcus aureus, penicillin-resistant pneumococci, and vancomycin-resistant enterococci. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* déc 2011;86(12):1230-43.
36. Moravvej Z, Estaji F, Askari E, Solhjou K, Naderi Nasab M, Saadat S. Update on the global number of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA) strains. *Int J Antimicrob Agents.* 20 juill 2013;
37. Cafiso V, Bertuccio T, Spina D, Purrello S, Campanile F, Di Pietro C, 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.* 2012;7(1):e29573.
38. Tenover FC, Sinner SW, Segal RE, Huang V, Alexandre SS, McGowan JE Jr, et al. Characterisation of a Staphylococcus aureus strain with progressive loss of susceptibility to vancomycin and daptomycin during therapy. *Int J Antimicrob Agents.* juin 2009;33(6):564-8.
39. European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. 2013.
40. Sanyal D, Johnson AP, George RC, Edwards R, Greenwood D. In-vitro characteristics of glycopeptide resistant strains of Staphylococcus epidermidis isolated from patients on CAPD. *J Antimicrob Chemother.* août 1993;32(2):267-78.
41. Molina-Manso D, del Prado G, Ortiz-Pérez A, Manrubia-Cobo M, Gómez-Barrena E, Cordero-Ampuero J, et al. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections. *Int J Antimicrob Agents.* juin 2013;41(6):521-3.
42. Gould IM. Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother.* mai 2011;66 Suppl 4:iv17-21.
43. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, Yang S-J, Proctor RA, Sahl H-G, et al. Failures in clinical treatment of Staphylococcus aureus infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry, and drug binding. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2008;52(1):269-78.
44. Friedman L, Alder JD, Silverman JA. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility to daptomycin in Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2006;50(6):2137-45.
45. Cui L, Tominaga E, Neoh H-M, Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2006;50(3):1079-82.
46. Casapao AM, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA, et al. Multicenter study of high-dose daptomycin for treatment of enterococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2013;57(9):4190-6.

47. Bernard L, Lübbecke A, Stern R, Bru JP, Feron JM, Peyramond D, et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(6-7):410-6.
48. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* juill 2007;89(7):1409-16.
49. Spilf. [Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prosthesis. Recommendations]. *Médecine Mal Infect.* sept 2007;37(9):573-83.
50. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet.* 6 mars 2010;375(9717):846-55.
51. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* oct 1998;36(10):2932-9.
52. Fenollar F, Lévy P-Y, Raoult D. Usefulness of broad-range PCR for the diagnosis of osteoarticular infections. *Curr Opin Rheumatol.* juill 2008;20(4):463-70.
53. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop.* nov 2002;(404):125-31.
54. Leone JM, Hanssen AD. Management of infection at the site of a total knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 2006;55:449-61.
55. Jackson WO, Schmalzried TP. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. *Clin Orthop.* déc 2000;(381):101-5.
56. Rittmeister ME, Manthei L, Hailer NP. Prosthetic replacement in secondary Girdlestone arthroplasty has an unpredictable outcome. *Int Orthop.* juin 2005;29(3):145-8.
57. Ammon P, Stockley I. Allograft bone in two-stage revision of the hip for infection. Is it safe? *J Bone Joint Surg Br.* sept 2004;86(7):962-5.
58. Richards BS. Delayed infections following posterior spinal instrumentation for the treatment of idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1995;77(4):524-9.
59. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Osmon DR. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2007;44(7):913-20.
60. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* oct 1998;27(4):711-3.
61. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N, Tasse J, Flammier S, Rasigade J-P, et al. Antimicrobial activity against intra-osteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 20 janv 2015;
62. Esposito S, Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* oct 2008;32(4):287-93.
63. 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.

64. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. antibiotic-related severe adverse events during treatment of methicillin-susceptible staphylococcus aureus bone and joint infection.
65. Kim S-H, Kim K-H, Kim H-B, Kim N-J, Kim E-C, Oh M, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2008;52(1):192-7.
66. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* mai 2003;51(5):1261-8.
67. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2009;53(10):4069-79.
68. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2012;68(9):1243-55.
69. Cohen E, Dadashev A, Drucker M, Samra Z, Rubinstein E, Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother.* janv 2002;49(1):155-60.
70. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J Clin Pharm Ther.* avr 2013;38(2):89-96.
71. vidal. 2013.
72. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* mars 2005;55(3):387-90.
73. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop.* oct 2004;(427):67-71.
74. Yin L-Y, Lazzarini L, Li F, Stevens CM, Calhoun JH. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J Antimicrob Chemother.* juin 2005;55(6):995-1002.
75. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am.* oct 1999;81(10):1434-45.
76. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2006;42(4):471-8.
77. Kinouchi H, Onishi M, Kamimori H. Lipid membrane-binding properties of daptomycin using surface plasmon resonance. *Anal Sci Int J Jpn Soc Anal Chem.* 2013;29(3):297-301.
78. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and five other antimicrobials against 307 gram-positive anaerobic and 31 Corynebacterium clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2003;47(1):337-41.
79. Chakraborty A, Roy S, Loeffler J, Chaves RL. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of daptomycin in healthy adult volunteers following intravenous administration by 30 min infusion or 2 min injection. *J Antimicrob Chemother.* juill 2009;64(1):151-8.

80. Rice DAK, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* nov 2009;129(11):1495-504.
81. 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 Off J Jpn Soc Chemother.* août 2013;19(4):732-9.
82. Lemaire S, Van Bambeke F, Mingeot-Leclercq M-P, 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.
83. International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* mars 2010;9(3):215-36.
84. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, John 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 U S A.* 28 mars 2000;97(7):3473-8.
85. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2004;75(1):13-33.
86. [L. Baietto, A. D'Avolio, F. G. De Rosa, et al. Single Nucleotide Polymorphisms of ABCB1 Gene Influence Daptomycin Pharmacokinetics in Adult Patients. [abstract A-1769]. In: Program and abstracts of the 52th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology; 2012.
87. Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest.* juill 1999;104(2):147-53.
88. Lee BL, Sachdeva M, Chambers HF. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 12 janv 1991;35(12):2505-8.
89. Chirouze. Penetration of daptomycin into bone and joint. ICAAC; 2011.
90. 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.* juin 2010;65(6):1252-7.
91. 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.
92. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mars 2012;54(6):755-71.
93. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* juin 2013;56(11):1562-9.
94. Kullar R, Davis SL, Kaye KS, Levine DP, Pogue JM, Rybak MJ. Implementation of an antimicrobial stewardship pathway with daptomycin for optimal treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pharmacotherapy.* janv 2013;33(1):3-10.

95. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2007;30(3):202-9.
96. Crompton JA, North DS, McConnell SA, Lamp KC. Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry. *J Chemother Florence Italy*. août 2009;21(4):414-20.
97. 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.
98. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juill 2009;49(2):177-80.
99. Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, Segreti J, et al. High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. *Pharmacotherapy*. juin 2011;31(6):527-36.
100. Wu G, Abraham T, Rapp J, Vastey F, Saad N, Balmir E. Daptomycin: evaluation of a high-dose treatment strategy. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2011;38(3):192-6.
101. Pai MP, Norenberg JP, Anderson T, Goade DW, Rodvold KA, Telepak RA, et al. Influence of morbid obesity on the single-dose pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2007;51(8):2741-7.
102. Ng JK, Schulz LT, Rose WE, Fox BC, Andes DR, Buhr KA, et al. Daptomycin dosing based on ideal body weight versus actual body weight: comparison of clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 21 oct 2013;
103. Stewart PS, Davison WM, Steenbergen JN. Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2009;53(8):3505-7.
104. Leite B, Gomes F, Teixeira P, Souza C, Pizzolitto E, Oliveira R. In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampicin on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Curr Microbiol*. sept 2011;63(3):313-7.
105. John A-K, Schmalzer M, Khanna N, Landmann R. Reversible daptomycin tolerance of adherent staphylococci in an implant infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2011;55(7):3510-6.
106. 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.
107. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Crémieux A-C. Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. oct 2011;55(10):4589-93.
108. John A-K, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2009;53(7):2719-24.
109. Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Fosfomycin-daptomycin and other fosfomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-

- body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2013;57(1):606-10.
110. Parra-Ruiz J, Bravo-Molina A, Peña-Monje A, Hernández-Quero J. Activity of linezolid and high-dose daptomycin, alone or in combination, in an in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *J Antimicrob Chemother.* nov 2012;67(11):2682-5.
 111. Mehta S, Singh C, Plata KB, Chanda PK, Paul A, Riosa S, et al. β -Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2012;56(12):6192-200.
 112. Smith JR, Barber KE, Raut A, Aboutaleb M, Sakoulas G, Rybak MJ. β -Lactam combinations with daptomycin provide synergy against vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother.* 1 févr 2015;
 113. Gould IM, Miró JM, Rybak MJ. Daptomycin: The role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents.* sept 2013;42(3):202-10.
 114. Davis SL, McKinnon PS, Hall LM, Delgado G Jr, Rose W, Wilson RF, et al. Daptomycin versus vancomycin for complicated skin and skin structure infections: clinical and economic outcomes. *Pharmacotherapy.* déc 2007;27(12):1611-8.
 115. 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. *Clin Outcomes Res CEOR.* 2013;5:447-57.
 116. Bounthavong M, Zargarzadeh A, Hsu DI, Vanness DJ. Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* août 2011;14(5):631-9.
 117. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2009;49(5):691-8.
 118. Rege S, Mohr J, Lamp KC, Yoon M, Lindfield KC. Safety of daptomycin in patients completing more than 14 days of therapy: results from the Cubicin® Outcomes Registry and experience. *Int J Antimicrob Agents.* mai 2013;41(5):421-5.
 119. Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl H, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother.* avr 2011;66(4):912-9.
 120. Golightly LK, Barber GR, Barron MA, Page RL 2nd. Statins and daptomycin: safety assessment of concurrent use and evaluation of drug interaction liability. *Drug Metabol Drug Interact.* 2013;28(1):49-58.
 121. Phillips J, Cardile AP, Patterson TF, Lewis JS 2nd. Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia: analysis of the current data and illustrative case reports. *Scand J Infect Dis.* oct 2013;45(10):804-8.
 122. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Topping JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 1 juin 2012;35(6):447-57.
 123. Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2004;48(1):63-8.

124. Begic D, von Eiff C, Tsuji BT. Daptomycin pharmacodynamics against *Staphylococcus aureus* hemB mutants displaying the small colony variant phenotype. *J Antimicrob Chemother.* mai 2009;63(5):977-81.
125. Pea F, Cojutti P, Sbrojavacca R, Cadeo B, Cristini F, Bulfoni A, et al. TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient. *Ann Pharmacother.* juill 2011;45(7-8):e37.
126. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2010;50(12):1568-74.
127. Falcone M, Russo A, Venditti M, Novelli A, Pai MP. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* déc 2013;57(11):1568-76.
128. Di Paolo A, Polillo M, Tascini C, Lewis R, Menichetti F, Danesi R. Different recommendations for daptomycin dosing over time in patients with severe infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 11 avr 2014;