

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

Année 2017 N° 264

ANALYSE PHARMACOCINETIQUE DES POPULATIONS DE LA DAPTOMYCINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
D'INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 24 octobre 2017.

En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Romain Bricca

Né le 21 avril 1987

A Schiltigheim (67)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON SUD

Année 2017 N° 264

ANALYSE PHARMACOCINETIQUE DES POPULATIONS DE LA DAPTOMYCINE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
D'INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 24 octobre 2017.

En vue d'obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Romain Bricca

Né le 21 avril 1987

A Schiltigheim (67)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA Et
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Fabien de MARCHI UFR Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE Et
Observatoire de Lyon Supérieure du Professorat de l'Education (ESPE)	Directrice : Isabelle DANIEL Ecole Directeur : Alain MOUGNIOTTE Et

U.F.R. FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD-CHARLES MERIEUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Christiane	Médecine interne ; Gériatrie et biologie vieillissement
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophthalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
DUBREUIL Christian	O.R.L.
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
KIRKORIAN Gilbert	Cardiologie
LAVILLE Martine	Nutrition
LAVILLE Maurice	Thérapeutique
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato -Vénérologie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CERUSE Philippe	O.R.L
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
FESSY Michel-Henri	Anatomie
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LINA Gérard	Bactériologie
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation

MAGAUD Jean-Pierre	Hémato ;transfusion
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
RUFFION Alain	Urologie
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
TEBIB Jacques	Rhumatologie
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

ALLAOUCHICHE	Anesthésie-Réanimation Urgence
BARREY Cédric	Neurochirurgie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCO Patricia	Physiologie
GHEQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
KASSAI KOUPI Berhouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. santé
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PAPAREL Philippe	Urologie
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale
POULET Emmanuel	Psychiatrie Adultes
REIX Philippe	Pédiatrie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
TAZAROURTE Karim	Thérapeutique
THAI-VAN Hung	Physiologie
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques

TRINGALI Stéphane
WALLON Martine
WALTER Thomas

O.R.L.
Parasitologie mycologie
Gastroentérologie - Hépatologie

PROFESSEURS ASSOCIES NON TITULAIRE

FILBET Marilène
SOUQUET Pierre-Jean

Thérapeutique
Pneumologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

DUBOIS Jean-Pierre
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE – NON TITULAIRE

DUPRAZ Christian

PROFESSEURS ASSOCIES SCIENCES ET TECHNOLOGIES - MEDECINE GENERALE

BONIN Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
BOUVAGNET Patrice	Génétique
CHARRIE Anne	Biophysique et Médecine nucléaire
DELAUNAY-HOUZARD Claire	Biophysique et Médecine nucléaire
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Méja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BELOT Alexandre	Pédiatrie
BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hyg.hosp.
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D’ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire

PERROT Xavier
PONCET Delphine
RASIGADE Jean-Philippe
VUILLEROT Carole

Physiologie
Biochimie, Biologie moléculaire
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

COURY LUCAS Fabienne
DEMILY Caroline
FRIGGERI Arnaud
HALFON DOMENECH Carine
LEGA Jean-Christophe
LOPEZ Jonathan
MAUDUIT Claire
MEWTON Nathan
NOSBAUM Audrey
PUTOUX DETRE Audrey
RAMIERE Christophe
SUBTIL Fabien
SUJOBERT Pierre
VALOUR Florent

Rhumatologie
Psy-Adultes
Anesthésiologie
Pédiatrie
Thérapeutique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie – Histologie
Cardiologie
Immunologie
Génétique
Bactério-viro
Biostats
Hématologie
Mal infect.

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

CHANELIERE Marc
PERDRIX Corinne

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy
BERLAND Michel
CARRET Jean-Paul
DALERY Jean
FLANDROIS Jean-Pierre
LLORCA Guy
MOYEN Bernard
PACHECO Yves
PERRIN Paul
SAMARUT Jacques

Physiologie
Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
Anatomie - Chirurgie orthopédique
Psychiatrie Adultes
Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
Thérapeutique
Chirurgie Orthopédique
Pneumologie
Urologie
Biochimie et Biologie moléculaire

A mon père,
La curiosité, dans les éprouvettes ou sous les cailloux

A Monsieur le Professeur Tristan Ferry,

Je te remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Ton aide et tes conseils ont été précieux tout au long de ce travail. Je retiendrai surtout ton expertise et ton application à transmettre tes connaissances qui resteront pour moi un objectif à atteindre.

A Monsieur le Professeur Christian Chidiac,

Je vous remercie d'accepter de faire partie de ce jury. Je suis sensible à l'honneur que vous me faites et j'espère que ce travail saura retenir votre intérêt.

A Monsieur le Professeur Pascal Seve,

Je vous remercie de participer à ce jury. J'ai rarement autant appris qu'à votre contact. Je resterai admiratif de votre sens clinique et de votre bienveillance vis-à-vis du patient. Retrouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Sylvain Goutelle,

Je te remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail et de m'avoir initié aux biostatistiques. Je te suis reconnaissant de ta disponibilité et de tes précieux conseils.

A Monsieur le Docteur Stéphane Durupt

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'espère que ton regard critique saura trouver la qualité dans ce travail. Je serai toujours disponible pour un 5-5 ou un tour à l'Aromo !

A Mathilde,

Pour ta participation directe et indirecte à ce travail. Ta patience et ton calme m'ont aidé plus que tout. L'avenir s'ouvre maintenant à nous et je suis comblé de l'envisager à tes côtés. A nous la découverte de la vraie vie parisienne et du reste du monde!!

A mère,

Pour l'ensemble de ton œuvre. Tes conseils, ton soutien, tes encouragements, tes remontrances m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui. Merci !

A Alice et Eléonore,

Dans les bons moments comme dans les mauvais, vous pourrez toujours compter sur moi. Alice, n'hésite pas, j'ai quelques crédits traductions à rembourser !

A mes amis,

Vincent et Thomas, toujours là pour les 400 coups. En voilà un de plus, j'espère qu'il y en aura encore pleins d'autre. Et surtout merci à Blandine et Marion pour les supporter et les gérer.

A l'ensemble de mes co-internes que j'ai croisés durant mes 5 années d'internat. J'ai tellement appris à votre contact sur le plan médical et plus important encore sur le plan humain. Merci à toi Romain, entre DU, partie de foot, verres au bar tu m'as montré à quel point notre métier pouvait être enthousiaste, Yo man! Dimitri, Sandra, Caroline, mes premières rencontres de l'internat. Merci à toute la Team des urgences, Igor, Thibaut, PA. Je suis content de vous retrouver à Villefranche. Je suis fier, Sabine, d'avoir monté avec toi le premier service de médecine interne cardiologique des HCL. Qui a dit qu'on ne pouvait pas avoir du caractère (+++) et une grande ouverture d'esprit? Zoé, Thomas, ce semestre à Lyon Sud restera le sommet du plaisir de travailler et c'est grâce à vous (et peut-être un peu aux punaises de lits aussi !!). Merci à Gaëlle et Clémence pour ce semestre rempli de bons moments où l'on aura appris à gérer les co-internes. Merci à mes compagnons de classe Mélo, Pierre, Alexis, en espérant vous retrouver très vite sur les bancs du DESC (ou sur les tabourets du bar d'à côté). Merci à Manon, Damien, Camille, Anatole et Charlotte de m'avoir fait découvrir le monde parallèle de la microbiologie.

Aux assistants qui sont devenus bien plus que des assistants, Quitterie, Florent, Julien, Yvan.

A toute les équipes médicales que j'ai rencontrées,

En particulier, celle de l'hôpital de Villefranche sur Saône. Gary, Julie j'ai hâte de travailler avec vous.

A tout le personnel paramédical rencontré,

Vous avez participé à mon développement professionnel et je vous en remercie.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	15
REVUE DE LA LITTERATURE	18
I. Les infections ostéo-articulaires.....	19
1. Introduction.....	19
2. Epidémiologie	19
3. Facteurs de risque	19
4. Caractérisation des infections ostéo-articulaires.....	20
5. Diagnostic des infections ostéo-articulaires.....	24
6. Prise en charge thérapeutique	27
II. Daptomycine	32
1. Introduction.....	32
2. Structure chimique	33
3. Propriétés physico-chimiques	33
4. Activité antimicrobienne	35
5. Pharmacocinétique / Pharmacodynamique.....	35
6. Indications	36
7. Résistances à la daptomycine.....	38
8. Effets secondaires.....	38
9. Intérêt du dosage	39
III. La P-gp	39
1. Généralités	39
2. Rôle des transporteurs ABC.....	40

3. Découverte de la P-gp	41
4. Rôle physiopathologique	41
5. Conséquences cliniques	43
6. Glycoprotéine-P et daptomycine	44
7. Perspectives.....	44
IV. Références.....	45
TRAVAIL PERSONNEL.....	56
CONCLUSIONS	74
SERMENT D'HIPPOCRATE	77

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCB1 :	ATP-Binding Cassette B1
ATP :	Adénosine Triphosphate
AUC :	Aire sous la courbe
BGN :	Bacille à Gram Négatif
CMI :	Concentration Minimale Inhibitrice
CPK :	Créatine Phosphokinase
CORE :	Cubicin Outcomes Registry and Experience
CRIOAc :	Centre de Référence des infections Ostéo-Articulaires complexes
Eu-CORE :	European Cubicin Outcomes Registry and Experience
IOA :	Infection Ostéo-Articulaire
MDR1 :	MultiDrug Resistance 1 gene
P-gp :	Glycoprotéine-P
PC :	Phosphatidylcholine
PG :	Phosphatidylglycerol
RAISIN :	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SARM :	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Méthicilline
SASM :	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensible à la Méthicilline
Score ASA :	Score American society of Anesthesiologists
SCN :	Staphylocoque à Coagulase Négative
Se :	Sensibilité
Spe :	Spécificité
Transporteur ABC :	Transporteur ATP-Binding Casette

INTRODUCTION

La Daptomycine est un antibiotique de la classe des lipopeptides actif sur les cocci à Gram positifs et en particulier sur les *Staphylococcus aureus* Methicilline-Resistant. Son utilisation, validée par la Haute Autorité de Santé dans les endocardites du cœur droit et les infections de la peau et des tissus mous à *Staphylococcus aureus*, a été proposée comme alternative thérapeutique dans les infections articulaires sur prothèses par l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) en 2013 (1).

En France, l'incidence des infections ostéo-articulaires (IOA) a augmentée pour atteindre 54,6/100 000 habitants en 2008, engendrant un coût évalué à plus de 250 millions d'euros par an (2). Les projections statistiques estiment que le nombre d'IOA devrait au minimum doubler entre 2010 et 2020 (3), en raison de l'augmentation du nombre de poses de prothèses orthopédiques.

En raison de l'augmentation de la prévalence de germes multirésistants et de la toxicité médicamenteuse des antibiotiques de première ligne, 221 des patients (soit 47%) suivis en 2015 aux Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAc) de Lyon ont reçu, « hors AMM » et après validation par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), de la daptomycine pour un coût annuel supérieur à 950 000 euros.

Les posologies de daptomycine recommandées par la Haute Autorité de Santé dans les infections cutanées et dans les endocardites infectieuses sont respectivement de 4 et 6 mg/kg (4). Plus récemment l'hypothèse a été avancée que de plus fortes posologies (>6 mg/kg) utilisées dans des infections graves, telles que les IOA, pourraient avoir une meilleure efficacité (5,6) mais seraient aussi responsables d'un risque accru d'effets secondaires graves tels que des rhabdomyolyses ou des pneumopathies à éosinophiles (7). La daptomycine est un antibiotique dont l'effet antimicrobien est corrélé au rapport de la concentration maximale/Concentration minimale inhibitrice (CMI) et au rapport de l'aire sous la courbe (AUC)/CMI (8), alors que la toxicité musculaire de la daptomycine est associée à la concentration résiduelle (9). Il en résulte donc une marge thérapeutique étroite.

Plusieurs études pharmacocinétiques ont pu mettre en évidence l'influence de variables telles que le sexe, la fonction rénale et l'hyperthermie sur la pharmacocinétique de la daptomycine (10,11), mais du fait des spécificités physiopathologiques et posologiques, ces résultats sont difficilement extrapolables aux patients présentant une IOA.

La seule étude de pharmacocinétique réalisée sur 23 patients sous traitement prolongé par daptomycine pour une IOA a mis en évidence une variabilité inter-individuelle liée à la fonction rénale et au sexe (12).

La glycoprotéine-P (P-gp) est une protéine de transport transmembranaire impliquée dans les mécanismes d'efflux de certains médicaments. Son polymorphisme est responsable de modifications de réponses et de toxicité à la daptomycine, en influençant son élimination biliaire, rénale et sa concentration intracellulaire (13,14).

Une étude récente menée chez 23 patients a montré un lien entre le polymorphisme génétique de la P-gp et la pharmacocinétique de la daptomycine (15), pouvant expliquer en partie la variabilité inter-individuelle de cet antibiotique.

Le but de l'étude est de créer un modèle pharmacocinétique de population de la daptomycine chez des patients traités pour une IOA, afin de caractériser les paramètres influençant la pharmacocinétique de la daptomycine (clairance plasmatique, volume de distribution), leurs variabilités et les covariables associées (dont le polymorphisme de la P-gp et la co-médication par rifampicine).

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Les infections ostéo-articulaires

1. Introduction

Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont définies comme une réaction inflammatoire au niveau de la synovie, de l'os ou de la moelle osseuse due à un micro-organisme qui aboutit à la destruction locale de l'os ou de l'articulation par nécrose tissulaire (16). Cette définition regroupe des pathologies très hétérogènes, il est donc nécessaire de les individualiser selon leurs physiopathologies. Lors de la dernière conférence de consensus de la Société de Pathologie Infectieuses de la Langue Française (SPILF) sur les infections ostéo-articulaires sur matériel, il a été proposé de classifier les IOA selon la localisation :

- le mode de contamination ;
- le délai d'évolution ;
- le micro-organisme en cause ;
- le retentissement général de l'infection ;
- l'état mécanique du foyer infectieux ;
- l'atteinte des parties molles et de la couverture cutanée ;
- statut fonctionnel et général du patient.

2. Epidémiologie

En France, l'incidence des IOA est estimée à 54,6/100 000 habitants ce qui représente plus de 35 000 patients par an (17). Les infections sur prothèses représentent une complication rare mais grave des poses de prothèses de hanche et de genou avec un taux d'infection respectivement de 1,3% et 2,4% (3) soit environ 11 000 cas par an.

La dernière évaluation économique réalisée par Grammatico-Guillon en 2008 a estimé le coût des IOA en France à 259 millions d'euros soit environ 7 000 euros par hospitalisation (2).

3. Facteurs de risque

Les facteurs de risques identifiés dans les recommandations de la SPILF en 2009 (17) et de la Haute autorité de santé (HAS) 2014 (19) sont pour les IOA sans matériel la fracture ouverte de tibia, la sévérité des atteintes des parties molles et le diabète. Pour les IOA sur matériel, les facteurs de risque sont l'âge (> 65 ans), l'existence d'un autre foyer infectieux chez le patient, une hospitalisation (>4 jours) dans les 6 semaines

précédant l'intervention. Une majoration faible du risque d'infection de prothèse existe pour l'obésité, la corticothérapie, le tabagisme, la réalisation récente d'une radiothérapie, une difficulté de cicatrisation, une escarre à proximité du site opératoire, la survenue d'un hématome post opératoire et la polyarthrite rhumatoïde. Dans une récente méta-analyse les facteurs de risques d'infection postopératoire d'arthroplastie de hanche ou de genou étaient : le sexe masculin, l'âge, l'obésité, l'alcoolisme, Score de la société Américaine d'anesthésiologie (ASA) >2, la durée opératoire, le diabète, les infection urinaire et la polyarthrite rhumatoïde (20).

D'autre part, Letouvet et al. ont montré que le risque d'échec ou de récurrence après lavage articulaire réalisé dans le cadre d'une infection précoce ou aigue sur prothèse de genou ou de hanche, est majoré en cas de chirurgie antérieure sur la prothèse, de présence de *Staphylococcus aureus* et d'antibiothérapie curative inférieure à trois mois (21).

4. Caractérisation des infections ostéo-articulaires

4.1. Localisations

Les IOA peuvent atteindre plusieurs structures anatomiques :

- Arthrites septiques : infection au sein d'une cavité articulaire. L'inflammation de la synovie peut s'étendre progressivement jusqu'à atteindre l'os et le détruire, ainsi que l'articulation sous-jacente.
- Ostéites : infection de l'os corticale préférentiellement dans des contextes de fracture ouverte, de chirurgie ou d'infection de contiguïté.
- Ostéomyélite : infection de l'os médullaire, préférentiellement chez l'enfant ou chez le patient immunodéprimé dans des contextes de bactériémies
- Spondylodiscite : infection du disque intervertébral et des tissus au contact. Elle est individualisée du fait d'une prise en charge spécifique.

En France, dans le cas des arthrites septiques, les genoux sont atteints dans 36% des cas, les coudes dans 17% des cas et les hanches dans 11% des cas (22). L'analyse de données colligées aux Etats Unis a montré un sur-risque d'infection des prothèses de genou par rapport aux prothèses de hanche (3,18). Ce risque accru semble apparaître dans les données du réseau RAISIN (23).

Du fait d'une physiopathologie différente pouvant associer une pathologie vasculaire et neurologique, l'infection du pied diabétique est classée à part des autres IOA.

4.2. Modes de contamination

a. Contamination directe

Par un geste invasif : Il s'agit des infections survenant après un geste thérapeutique ou diagnostique.

Post-traumatique : L'effraction cutanée peut être provoquée par un agent vulnérant, ou survenir après un autre mécanisme (fracture ouverte, escarres, vascularites, artérites, etc.).

b. Contamination hématogène

L'infection par voie hématogène sur prothèse articulaire réalise, dans un premier temps, une arthrite septique. Ceci explique la guérison possible sans ablation de la prothèse dans la mesure où le délai de réalisation du lavage articulaire est court. Dans un second temps, le matériel prothétique s'infecte, entraînant la contamination de l'interface os-ciment. Il est important de noter que tout matériel étranger orthopédique (clou, vis, ciment, etc.) peut être colonisé par voie hématogène.

c. Contamination par contiguïté

L'infection des parties molles peut se propager aux structures ostéo-articulaires de proximité en suivant préférentiellement des territoires de drainage lymphatique.

4.3. Physiopathologie

Une fois la bactérie au contact de l'os ou de la prothèse, l'interaction bactérie/matériel se fait initialement par l'intermédiaire de liaisons électrostatiques réversibles (24) qui deviennent ensuite irréversibles. Ce phénomène est particulièrement décrit pour le *Staphylococcus aureus* qui réagit avec la fibronectine, le fibrinogène et la fibrine présents sur la surface du matériel prothétique (25).

Le second phénomène expliquant les difficultés rencontrées lors du traitement d'une IOA est la fabrication d'un biofilm par la bactérie au contact de l'os, phénomène qui est accentué dans le cas d'une infection sur matériel. A la base du biofilm repose le slime, substance polysaccharidique sécrétée par les bactéries au sein duquel les adhérences deviennent définitives. Les bactéries déploient des systèmes de médiation et de protection vis à vis de l'extérieur et développent des variants micro-colonies.

Ces variants micro-colonies ont un métabolisme et une croissance différents des bactéries splanchniques (26) :

- Ralentissement de la croissance
- Persistance intra cellulaire
- Diminution des besoins nutritionnels

Durant la phase aigüe d'une IOA, le système immunitaire, par l'intermédiaire de médiateur entraîne au niveau du site infecté la libération de nombreux polynucléaires neutrophiles et de monocytes-macrophages. Cette inflammation locale est responsable d'une ischémie par compression vasculaire qui aboutit à une nécrose des tissus et de la matrice osseuse. Cette inflammation active les ostéoclastes responsables d'une ostéolyse mais aussi les ostéoblastes responsables d'appositions périostées (24).

En phase chronique, la nécrose osseuse est responsable de l'apparition de séquestres osseux, véritables sanctuaires non vascularisés pour les micro-organismes pathogènes, inaccessibles aux antibiotiques.

Une hypervascularisation osseuse et péri-prothétique est observée dans le contexte post opératoire de pose de prothèse. Ce phénomène participe au caractère inflammatoire local, et ce même en l'absence d'infection.

4.4. Durée d'évolution

Le caractère aigü ou chronique de l'infection a une importance toute particulière dans la prise en charge des IOA sur matériel (Fig. 1). En effet, les infections chroniques ont une physiopathologie différente des infections aigües du fait de l'apparition d'un biofilm sur la prothèse rendant les antibiotiques inefficaces sur les bactéries insérées à l'intérieur. Il est tout aussi important de bien caractériser le délai entre le début de l'infection et la prise en charge chirurgicale initiale. Cela n'est pas toujours facile du fait d'une symptomatologie peu spécifique. Les infections précoces ont été définies comme survenant dans le mois post opératoire ou lors d'une bactériémie, les infections retardées comme survenant entre le deuxième et sixième mois et les infections tardives après le sixième mois (17) (Fig.2). Ce paramètre est important à prendre en compte tant d'un point de vue thérapeutique que d'un point de vue microbiologique (27).

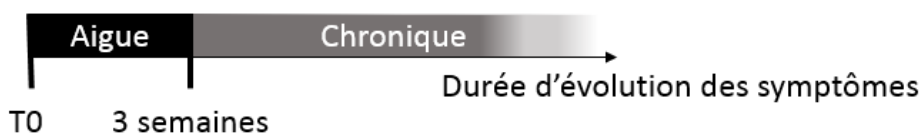


Figure 1 : Caractéristique selon la durée d'évolution des symptômes. Selon (28)

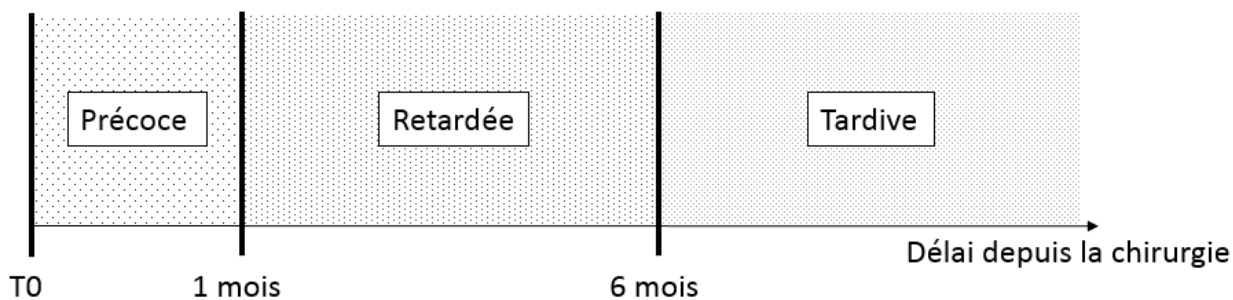


Figure 2 Caractéristique selon le délai de survenu de l'infection par rapport à la pose de prothèse. D'après (17)

4.5. Micro-organisme

Tous les types de micro-organismes peuvent être impliqués dans les IOA : bactéries, virus, champignons (29), mycobactéries (30) et parasites(31). En France, les IOA sont habituellement dues aux bactéries pyogènes telles que les *Staphylococcus* ou les *Streptococcus* (2). Cependant, afin de mieux cibler l'antibiothérapie probabiliste à mettre en place en post opératoire, il est nécessaire de différencier les contextes :

- Dans le cas des arthrites sur articulation native, les germes retrouvés sont à 64% du *Staphylococcus*, à 17% du *Streptococcus*, à 14% des bacille à Gram négatif (BGN), avec une tendance sur la dernière décennie à l'augmentation de la proportion des BGN et la diminution des *Staphylococcus* (22).
- Dans le cas des IOA chroniques sur matériel, au niveau de la hanche, le *Staphylococcus* représente 53.5% des micro-organismes, le *Streptococcus* 15%, les anaérobies 11% et les BGN 10%. Les infections multimicrobiennes représentent uniquement 7% des cas (32).
- Dans le cas des IOA précoces sur matériel, les seules données disponibles sont celles du réseau RAISIN qui surveille les infections nosocomiales. Les infections à BGN sont la deuxième cause d'infection du site opératoire précoce (29%) derrière les *Staphylococcus* (60%) (23).

L'étude de la cohorte du centre de référence de Lyon, permis de préciser l'épidémiologie des IOA en fonction de leurs caractères précoce/tardif et aiguë/chronique. Ainsi dans les infections précoces, les *Staphylococcus aureus* représentent 37,5% des pathogènes retrouvés, les *Staphylococcus* à coagulase négative (SCN) 29,2% et les entérobactéries 16,9%. Dans les infections aiguës tardives, le pathogène responsable est dans 44% des cas un *Streptococcus*, dans 30,5% des cas un *Staphylococcus aureus* et dans 28,8% des cas une entérobactérie. Dans les infections tardives chroniques, les bactéries anaérobies représentent la deuxième type de germe le plus retrouvé (21,9%), derrière les SCN (33,9%) et devant les *Staphylococcus aureus* (13,3%) (28).

5. Diagnostic des infections ostéo-articulaires.

Le diagnostic d'une IOA peut être difficile à poser. Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, microbiologiques, histologiques et radiologiques. Cependant, des algorithmes diagnostiques ont été récemment proposés (33) mais doivent encore d'être validés.

5.1. Clinique

Dans un contexte post opératoire, le diagnostic d'infection précoce sur matériel peut être évoqué devant une réapparition ou aggravation de la douleur locale postopératoire, une inflammation locale, un épanchement articulaire, une fièvre post opératoire ou une dégradation de la récupération fonctionnelle. D'autre part, l'apparition d'un abcès ou d'un écoulement purulent au niveau de la cicatrice suffit au diagnostic d'IOA (19).

Sur le plan clinique, les infections tardives se différencient des infections précoces. Dans la cohorte de l'hôpital Diaconesses-Croix Saint-Simon regroupant des cas d'infections chroniques de hanches, la fièvre était présente chez 9 % des patients, une fistule cutanée chez 20% et une inflammation locale ou abcès chez 8%. Dans cette étude, il a été mis en évidence une atteinte fonctionnelle chez tous les patients tant sur le plan de la douleur, de la mobilité que de la capacité à la marche (32). En dehors des cas où il y a une présence de fistule, d'abcès ou d'écoulement purulent au niveau de la cicatrice, le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologico-radiologiques.

5.2. Biologie

Comme le rapporte Zeller et al. dans leur étude, l'hyperleucocytose n'est pas un bon marqueur des IOA car il n'était présent chez aucun des patients. La valeur absolue de la protéine C réactive n'est pas non plus un marqueur discriminant (32).

Une étude a montré qu'une CRP avec un seuil fixé à 13,5 mg/l avait une sensibilité de 91% et une spécificité de 86% (34). Toutefois, ces résultats sont en contradiction avec la pratique clinique qui semble montrer que l'évolution dans le temps de la CRP est plus indicatif que sa valeur absolue.

5.3. Radiologie

L'imagerie est un élément important de la démarche diagnostique d'une IOA.

a. Radiographie simple

La radiographie simple peut permettre de visualiser une rupture de la corticale, une ostéolyse, des séquestres osseux, des appositions périostées ou un descellement de la prothèse.

Cependant, la radiographie n'est pas l'examen le plus informatif dans les formes aiguës ou précoces du fait d'un retard radio-clinique de près de deux semaines, comme cela a été montré dans des cas d'ostéomyélites de l'enfant (35). Malgré ces limites, la radiographie reste un examen incontournable de diagnostic mais aussi du suivi des patients atteints d'IOA.

b. Imageries en coupe

L'imagerie en coupe permet d'apporter des éléments supplémentaires au diagnostic d'IOA. En effet, le scanner a une bien meilleure sensibilité que la radiographie simple pour diagnostiquer les appositions périostées, la lyse osseuse ou l'atteinte articulaire. De plus, il peut être une aide pour réaliser des biopsies scanno-guidées augmentant ainsi la sensibilité du geste diagnostique.

Alors que le scanner a une meilleure résolution pour analyser le tissu osseux, l'IRM est indiquée pour l'exploration des tissus mous. L'IRM peut cependant permettre de visualiser l'œdème osseux, premier signe d'ostéite radiologique (36).

c. Imageries de médecine nucléaire

Les examens de médecine nucléaire tels que le TEP-TDM ou la scintigraphie aux leucocytes marqués peuvent être une aide au diagnostic et mettre en évidence une potentielle lésion osseuse active qui pourra être la cible d'une biopsie. Le TEP-TDM a une meilleure sensibilité et spécificité (Sensibilité/Spécificité~ 92%) que la scintigraphie aux leucocytes marqués sur les IOA sans matériel (37).

d. Echographie

L'échographie est utilisée dans les IOA pour confirmer la présence d'épanchement intra-articulaire ou d'abcès des parties molles, avant la réalisation d'une ponction diagnostique.

e. Infection sur matériel

Dans le cas d'infections sur prothèse, l'IRM est difficilement analysable du fait d'artefacts importants, c'est pourquoi un TDM sera réalisé en première intention. En termes d'imagerie nucléaire, la scintigraphie aux leucocytes marqués et le TEP-TDM donnent de meilleurs résultats dans les IOA sur matériel avec

respectivement une sensibilité et une spécificité de 86% et 93% pour la scintigraphie aux leucocytes marqués et de 65% et 96% pour le TEP-TDM (22).

f. Suivi thérapeutique

Dans le cadre du suivi d'une IOA, la radiographie simple est primordiale pour évaluer la présence d'un cale osseux, d'une consolidation, d'une possible fracture et de l'évolution des lésions d'ostéites. Il n'est pas recommandé de pratiquer une IRM dans le suivi d'une IOA compte tenu de la persistance d'anomalies de signaux même après la guérison (36).

5.4. Prélèvements à visée diagnostique

Les recommandations sur les prélèvements à réaliser dans le cadre d'une suspicion d'IOA sur matériel ont près de dix ans (17). Depuis aucune actualisation n'a été réalisée.

a. En préopératoire

Avant la réalisation des prélèvements, il est recommandé de réaliser une fenêtre antibiotique d'au moins quinze jours afin de diminuer le risque de prélèvements faussement négatifs.

Il peut être nécessaire de réaliser une ponction articulaire ou d'abcès avant la prise en charge chirurgicale afin d'identifier le micro-organisme en cause et d'envisager le cas échéant un changement de prothèse. Il n'est pas recommandé de réaliser d'écouvillon cutané ou de fistule.

b. Au bloc opératoire

En peropératoire il est recommandé de réaliser cinq prélèvements (os, tissus mous, abcès, liquide articulaire, synoviale) et de changer d'instruments entre chaque prélèvement. L'hémoculture sanguine prélevée en peropératoire n'améliore pas la sensibilité du diagnostic microbiologique (38)

c. Au laboratoire de microbiologie

L'incubation des prélèvements per opératoire est poursuivie pendant dix jours en milieux solides et quatorze jours en milieux liquides afin de mettre en évidence les bactéries à croissance lente en particulier les anaérobies.

Les techniques de biologie moléculaire ne sont pas supérieures aux méthodes culturales cumulées chez l'adulte mais permettent de mettre en évidence 20% de germes en plus en particulier des germes à culture lente ou impossibles (*Coxiella burnetti*, *Borrelia burgdorferi*, nocardioses) (38).

Aucune recommandation n'a été émise concernant l'utilisation des techniques de biologies moléculaires. Actuellement, au sein de l'Institut des Agents Infectieux de Lyon, une PCR spécifique (*Staphylococcus* ou autre bactérie en fonction du contexte) est réalisée à 48-72h d'incubation en cas de culture négative (38). Si la PCR spécifique est négative, une PCR 16s est demandée.

En parallèle des prélèvements bactériologiques, il est aussi recommandé de réaliser un examen anatomo-pathologique pour orienter le diagnostic vers une origine bactérienne (infiltration de neutrophiles), fongique (levure, filaments) ou mycobactérienne (granulomes épithélioïdes).

d. Diagnostic

Le diagnostic sera retenu en cas de présence de la même bactérie dans au moins trois prélèvements si la bactérie appartient à la flore cutanée (*Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, etc.) et sur un seul prélèvement si le germe est strictement pathogène (*Staphylococcus aureus*, enterobactéries, etc. (17).

6. Prise en charge thérapeutique

6.1. Introduction

a. Centres de référence

En 2010, neuf centres de référence ont été créés par le Ministère de la santé. La création de ces centres a pour objectif d'améliorer l'orientation et le traitement des patients en assurant notamment le regroupement des compétences de l'ensemble des spécialités concernées (infectiologues, orthopédistes, bactériologistes, pharmaciens,..). Les Centres de Référence des Infections Ostéo Articulaires Complexes (CRIOAC) doivent prendre en charge les IOA complexes définies par les Ministères du travail et de la santé selon les critères suivant :

- Geste chirurgical programmé (gestes majeurs d'excision, de couverture, de reconstruction osseuse ou prothétique)
- Chirurgies antérieures (infection en échec d'une prise en charge thérapeutique médico-chirurgicale)
- Critères microbiologiques (bactéries résistantes, allergie aux antibiotiques)

- Critères de terrain (défaillance d'organe interférant avec le programme thérapeutique, retentissement général)

En plus de leurs activités cliniques, les CRIOAC doivent, en tant que pôles d'excellence, participer à des programmes de recherche et s'engager dans l'enseignement et la formation.

b. Réunion de concertation pluridisciplinaire

Depuis plusieurs années, il a été démontré qu'une discussion pluridisciplinaire améliore la prise en charge des patients et diminue les risques de complications post opératoires (39). Une fois le diagnostic d'IOA retenu, il est donc recommandé de discuter de la prise en charge médico-chirurgicale en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (1).

La RCP doit permettre de définir trois axes de prise en charge (17) :

- Chirurgicale : définition et programmation du geste opératoire (lavage, changement en un temps ou en deux temps)
- Médicale : choix de l'antibiothérapie probabiliste et adaptée ainsi que de la durée de traitement
- Sociale : évaluation de la situation sociale du patient et prise en charge adaptée

6.2. Prise en charge chirurgicale

Le but de la prise en charge chirurgicale est d'exciser l'ensemble des tissus infectés, de la nécrose ischémique et de retirer les séquestres osseux en ne laissant que les tissus bien vascularisés. Un débridement insuffisant est un facteur de risque majeur de récurrence (40).

Les techniques chirurgicales validées dans le traitement des IOA sont multiples. Il peut être suffisant de réaliser un lavage articulaire dans le cas d'arthrites septiques sans matériel mais en présence de matériel, le choix du geste chirurgical devient beaucoup plus complexe.

Dans les infections aiguës sur matériel, une prise en charge chirurgicale conservatrice peut être décidée. Selon les recommandations de l'HAS, il peut être envisagé un maintien de la prothèse de hanche ou de genou si elle n'est pas décelée en cas d'infection survenant dans le mois post opératoire (5). Dans un tel cas, il sera associé au lavage articulaire, un changement des pièces modulaires (polyéthylène). En dehors de cette situation, la prise en charge a été moins étudiée et repose essentiellement sur des avis d'experts.

En cas de changement de prothèse il est possible d'envisager deux stratégies :

- Une procédure en un temps opératoire (dépose-repose de prothèse) peut être envisagée après une discussion collégiale autour du geste chirurgical (geste simple), de la microbiologie (connaissance de la bactérie, absence de bactéries résistantes, de mycobactéries ou de champignon), de la présence de difficultés anesthésiques, de l'absence d'antécédents d'IOA et de l'absence de fistule cutanée.
- Une procédure en deux temps opératoires est pour le moment le *gold standard* mais les complications fonctionnelles restent une problématique majeure de cette prise en charge (41)

Les pratiques varient entre les différents centres. Ainsi, Zeller et al. à l'hôpital Diaconesses-Croix Saint-Simon traitent certaines infections chroniques sur prothèse de hanche par un changement de prothèse en un temps avec des résultats convaincant sur le risque de récurrences ou de complications post opératoires, moins de 25% à cinq ans (32). De nombreuses études (42–44) ainsi qu'une méta-analyse ont démontré qu'il n'y avait pas de supériorité en terme de risque de récurrence à douze mois en cas de prise charge chirurgicale en un ou deux temps. Par contre une prise en charge en un temps est mieux supportée par le patient (45) et présente un meilleur pronostic fonctionnel (46).

L'échec d'une précédente procédure en deux temps est un facteur de mauvais pronostic concernant l'efficacité des procédures ultérieures, en particulier chez les patients avec des comorbidités (27). Le terrain est aussi un facteur important de récurrences dans la prise en charge en deux temps des infections de prothèses de genoux, avec un sur-risque chez les patients présentant un lymphœdème (47). A l'inverse, un score ASA \leq 2 et l'utilisation d'une combinaison rifampicine-fluoroquinolone sont des facteurs de bon pronostic (48).

Une antibiothérapie de trois mois après la réimplantation de la prothèse en l'absence de prélèvement positif semble diminuer le risque infectieux avec un faible sur-risque d'effets secondaires sévères (0,03%). L'impact d'une telle conduite devrait être étudié sur le plan environnemental en évaluant le risque d'émergence de bactéries résistantes avant d'être généralisée (49).

Dans le cadre d'un changement de prothèse en deux temps, deux procédures peuvent être réalisées :

- Un deux temps court : avec réimplantation de la prothèse après quatre à six semaines d'antibiothérapie adaptée aux germes retrouvés lors de la dépose.
- Un deux temps long : avec réimplantation trois mois après la dépose. Dans ce cas, la repose sera effectuée quinze jours après l'arrêt des antibiotiques (17).

Après la dépose de la prothèse et dans l'attente du deuxième temps chirurgical, il est nécessaire d'utiliser une entretoise afin de lutter contre les rétractions musculo-tendineuses. Ainsi dans le contexte d'IOA sur

matériel, il est actuellement utilisé des « spacers » aux antibiotiques qui améliorent la guérison et la récupération fonctionnelle (50).

En cas de non contrôle du foyer infectieux et de l'impossibilité de réimplanter une prothèse, il peut être envisagé une arthrodeèse, une résection articulaire ou une amputation (17).

6.3. Prise en charge médicale

a. Principes généraux

Le choix de l'antibiothérapie est tout aussi complexe que le choix de la procédure chirurgicale.

Il repose sur plusieurs principes dictés dans les recommandations SPILF 2009 :

- Initiation d'une bi-antibiothérapie intraveineuse (IV) après réalisation des prélèvements microbiologiques. Un relai per os (PO) pourra être envisagé après obtention des résultats microbiologiques.
- Utilisation d'antibiotiques à bonne diffusion osseuse et actifs sur le biofilm.
- Absence d'interactions avec le traitement habituel du patient, en particulier avec la rifampicine.

Il est recommandé dans les cas d'arthrites septiques ayant fait l'objet d'un lavage chirurgical de poursuivre une antibiothérapie adaptée durant trois à quatre semaines en post opératoire. Elle peut être administrée *Per os* après le traitement IV initial.

Pour les IOA sur matériel, la durée de traitement est moins codifiée car les situations sont souvent plus complexes tant sur le plan chirurgical que médical. Dans le cadre d'un traitement curatif, l'antibiothérapie sera poursuivie au minimum pendant six semaines et au maximum pendant trois mois.

Dans les cas d'infections chroniques pour lesquelles aucune chirurgie ne peut être envisagée (contre-indication opératoire, geste chirurgical complexe), une antibiothérapie suppressive peut être prescrite au long cours. Il s'agira d'une monothérapie orale bien tolérée. Le but d'une telle prise en charge n'est pas de guérir le patient de son IOA mais de contrôler l'inflammation et l'évolution infectieuse locale afin d'éviter la gêne fonctionnelle et le risque de sepsis.

b. Antibiotiques utilisés dans les IOA.

i. Antibiothérapies probabilistes

L'antibiothérapie probabiliste sera débutée après la prise en charge chirurgicale dans l'attente des résultats microbiologiques ou avant, en cas de sepsis sévère.

Il s'agira d'une bi-antibiothérapie visant les cocci à Gram positif et les BGN. Les recommandations actuelles proposent d'associer une bêta-lactamine à large spectre avec un glycopeptide. L'association piperacilline-tazobactam et vancomycine fréquemment utilisée entraînerait un sur-risque d'insuffisance rénale par rapport à d'autres associations (51). Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'antibiothérapie probabiliste la plus efficace et la mieux tolérée.

ii. Antibiothérapies adaptées

Infection à cocci à Gram positive

Le *Staphylococcus aureus* est le principal microorganisme mis en évidence dans les IOA sans ou avec matériel. La bi-antibiothérapie initialement utilisée dans les IOA à *Staphylococcus aureus* devra être poursuivie au moins six semaines. En cas de résistance à la méthicilline il a été mis en évidence une meilleure efficacité de la daptomycine par rapport à la vancomycine dans les bactériémies à *Staphylococcus aureus* ayant une concentration minimale inhibitrice (CMI) supérieure à un pour la vancomycine (36). C'est pourquoi il a été proposé en cas d'IOA à SARM avec des CMI à la vancomycine supérieur, un traitement alternatif par daptomycine ou linezolid (17).

En relai de l'antibiothérapie probabiliste, un traitement par rifampicine et fluoroquinolone est préféré (17) afin d'avoir une activité intracellulaire et une activité sur le biofilm (52). Par ailleurs, l'utilisation de la rifampicine est reconnue comme un facteur de bon pronostic dans les IOA à *Staphylococcus aureus* (48).

Les IOA à *Streptococcus* et *Enterococcus* sont traitées par amoxicilline sans nécessité d'une bi-antibiothérapie. En cas d'*Enterococcus* résistant au bêta-lactamine le traitement de référence est la vancomycine.

Infection à bacille à Gram négatif

En cas d'IOA à BGN (entérobactérie ou BGN non fermentant) les fluoroquinolones qui ont une bonne diffusion osseuse sont à privilégier. En cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* la bi-antibiothérapie devra être poursuivie trois semaines.

c. Antibiothérapies « hors AMM »

Ces recommandations sont insuffisantes pour prendre en charge l'ensemble des situations cliniques et microbiologiques. En effet, l'émergence d'infection aux entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu et les effets secondaires de l'antibiothérapie conventionnelle conduisent à la prescription d'antibiotiques « hors AMM ». En 2015 au CRIOAc de Lyon, 47% des patients ont reçu d'emblée ou au cours de leur suivi une antibiothérapie « hors AMM », dont la daptomycine.

La prescription de daptomycine s'appuie sur des études de cohorte et une étude randomisée ouverte (53) mais aucune étude randomisée en double aveugle n'a été menée pour valider son utilisation dans cette indication. Les conditions de ces prescriptions « hors AMM » (indication, choix des molécules, doses administrées et mode d'administration), prises lors des RCP, sont basées sur les caractéristiques du patient (atteinte rénale ou hépatique, risque d'allergie croisée, etc.), la sensibilité de l'agent pathogène, de possibles interactions médicamenteuses, et les données de la littérature.

En dehors de la daptomycine qui est recommandée par *l'infectious disease society of American (IDSA)* en alternative de la vancomycine dans les IAO à *Staphylococcus aureus* depuis 2013 (1), l'utilisation des autres molécules telles que la colimycine, la tigecycline, la ceftaroline n'ont pour le moment pas été validées par des sociétés savantes.

II. Daptomycine

1. Introduction

La daptomycine est un antibiotique de la famille des lipopéptides cycliques. Cette famille d'antibiotiques est connue depuis les années 50 avec l'isolement d'amphomycine à partir de *Streptomyces canus*. Par la suite, d'autres espèces de champignon ont permis la découverte de nouvelles molécules appartenant à la même famille. Ainsi, dans les années 1980 le *Streptomyces roseosporus* a été retrouvé dans des prélèvements de sol provenant du mont Ararat en Turquie (54). Ce micro-organisme a la particularité de produire, par fermentation, un complexe de lipopéptides (A21978C) contenant de longues chaînes d'acides gras, molécule à la base de la daptomycine.

Bien que cette famille soit composée de multiples molécules parmi lesquelles les plus étudiées sont l'amphomycine et la tsushimycine, la daptomycine (55) est actuellement la seule utilisée en pratique clinique. Son utilisation a été autorisée par la *food and drug administration* en 2003 (56) et par l'HAS en 2006 (57) comme traitement des infections de la peau et des tissus mous à bactérie à cocci à Gram plus

(*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* et *Enterococcus faecalis*). Son autorisation de mise sur le marché a été élargie aux bactériémies et endocardites du cœur droit à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SASM) et à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) en 2006 au Etats Unis (58) et en 2008 en France (4). Actuellement la daptomycine reste un traitement de dernier recours mais son utilisation « hors AMM » tend à se généraliser.

2. Structure chimique

La daptomycine (Fig 3) et l'ensemble des autres molécules du groupe des lipopeptides A21978C sont produites par un système de synthèse non ribosomal (59). La portion C-terminale est constituée de dix acides aminés formant un cycle. La partie N-terminale se compose d'une chaîne acide gras responsable de son activité antibactérienne et de sa toxicité (60)

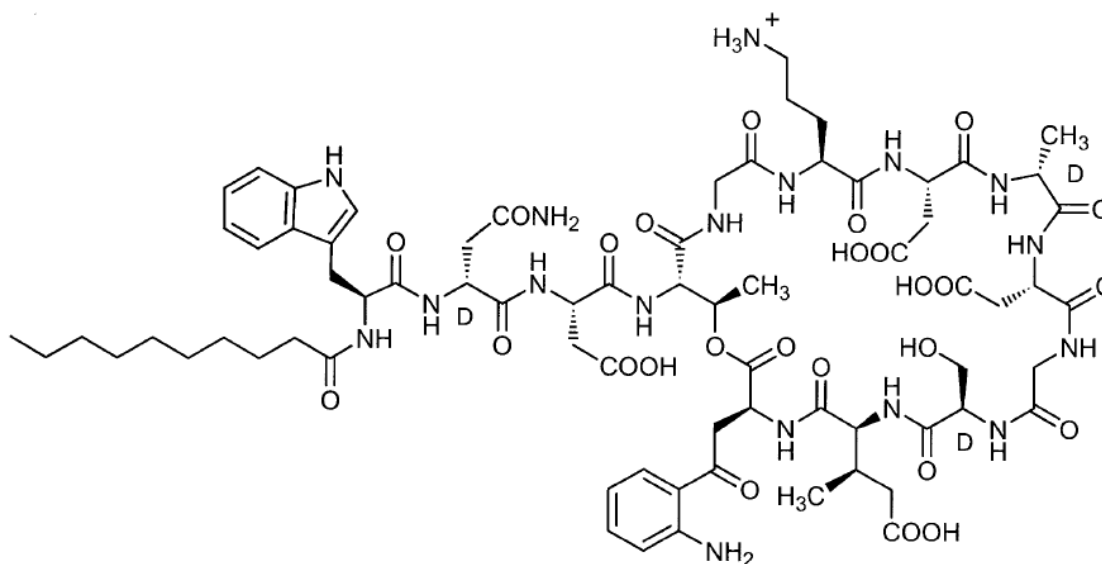


Figure 3 : Composition chimique de la daptomycine

3. Propriétés physico-chimiques

En condition physiologique, la daptomycine se lie à plus de 90% aux protéines, et en particulier à l'albumine (61,62). La daptomycine non liée aux protéines (apodaptomycin) est composée de quatre acides aminés ionisables qui lui permettent d'interagir avec les molécules de Ca^{2+} . La fixation du calcium a pour conséquence la modification des charges ioniques de la daptomycine (63–65) et la modification des chaînes

latérales. Ces modifications augmentent les propriétés hydrophobiques de la molécule (66) et entraînent un changement conformationnel. Ces évolutions structurelles conduisent à l'agrégation des micelles de daptomycine, ce qui favorise le transport de la daptomycine jusqu'à la membrane bactérienne. (Fig 4)

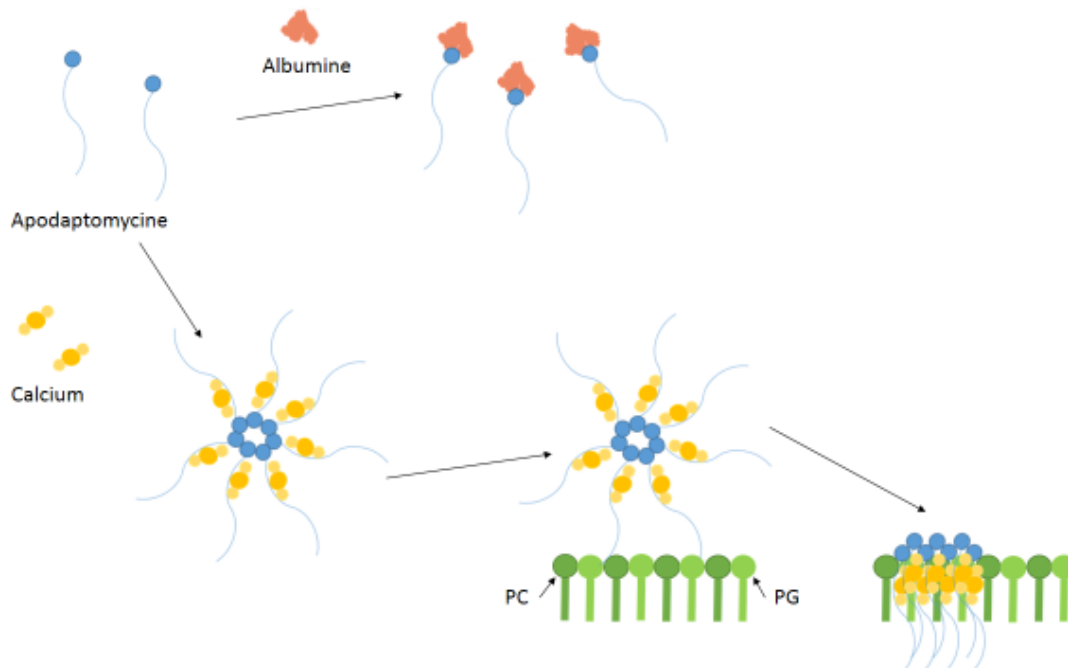


Fig. 4 : Mécanisme d'action de la daptomycine. D'après (67)

PC : Phosphatidylcholine ; PG : Phosphatidylglycerol

Toutefois il est important de noter qu'en l'absence de calcium et dans les conditions physiologiques de pH, l'agrégation ne se produit pas.

Une fois en contact avec la paroi bactérienne et toujours sous l'influence du calcium, les micelles vont se désunir pour former des monomères capables de se fixer à la paroi cellulaire (67). La fixation à la paroi bactérienne se fait par l'intermédiaire de lipides tels que le phosphatidylcholine (PC) ou le phosphatidyl glycerol (PG) (66,68). La présence de PG et de PC dans le surfactant pulmonaire pourrait expliquer l'absence d'activité de la daptomycine dans les pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* malgré son activité in vitro (69). Les chaînes lipidiques hydrophobes de la daptomycine sont essentielles à l'intégration à la membrane bactérienne. En effet, il a été observé une absence d'activité anti bactérienne des molécules de daptomycine ayant perdu leurs chaînes lipidiques (60).

Une fois la daptomycine intégrée à la paroi bactérienne, différents mécanismes mal connus à ce jour, vont se mettre en place pour aboutir à la mort bactérienne :

- Fusion des membranes externes et internes (70) ;
- Effet flip flop des lipides membranaires (66) ;
- Extraction de lipide par « giant unilamellar vesicles » (71) ;
- Formation de pores dans la membrane bactérienne, inhibé par les cardiolipine membranaire (72) favorisé par le Ca^{2+} et les PG (21). Les pores entraînent une perte des ions et d'adénosine triphosphate de la bactérie (73) ;
- Inhibition de la synthèse de macromolécules (74), tels que les acides lipotechoïques (75) ou de peptidoglycan (76,77).

4. Activité antimicrobienne

L'activité de la daptomycine est liée au PC et PG, ce qui la rend actif uniquement contre les bactéries à Gram positifs dont la membrane externe en est richement pourvue. Plusieurs études ont montré l'efficacité de la daptomycine contre les *Streptococcus*, les *Staphylococcus aureus*, les SCN, les *Enterococcus*, *listeria monocytogenes* (78,79). Ainsi que sur les germes anaérobies tels que les *Corynebacterium*, les *Propionibacterium*, ou les *Clostridium*(80).

Son spectre d'activité est particulièrement intéressant car elle garde une activité contre les bactéries résistantes tel les SARM, les *Streptococcus* résistant aux pénicillines ou encore les *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (81). Mais bien que la daptomycine garde une activité *in vitro* sur les bactéries du biofilm (82), cet effet n'a été retrouvé dans les modèles *in vivo* qu'en association avec d'autres antibiotiques, et en particulier avec la rifampicine (83).

5. Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

Les études de phase I réalisées au début des années 1990 ont permis de définir les paramètres pharmacocinétiques chez le volontaire sain et de révéler ainsi un modèle pharmacocinétique de la daptomycine linéaire et indépendant du temps. Pour une injection de 6 mg/kg, la demi-vie de la daptomycine a été mesurée à 8,06 heures, l'aire sous la courbe (AUC) à 598 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ et la concentration maximale (C_{max}) à 82 mg/l (84).

L'élimination de la daptomycine se fait principalement par le rein (50-60% dont 2/3 sous forme d'apodaptomycine) (61,85).

L'observation d'une variabilité inter-individuelle a motivé la construction d'un modèle statistique de type pharmacocinétique de population (modèle à deux compartiments), utilisant les données d'une méta-analyse

de l'ensemble des études de phase I, II et III. Ces résultats ont montré que la clairance de la daptomycine dépend de la clairance de créatinine, du sexe et de la température corporelle alors que le volume de distribution périphérique augmente en cas d'infection aiguë (10). De plus, il a été démontré que la durée de la perfusion (entre 2 et 30 minutes) n'influence pas la pharmacocinétique de la daptomycine (86).

Par la suite, de nombreuses études ont cherché à étudier la pharmacocinétique dans des situations cliniques spécifiques. Son utilisation a ainsi été validée chez les patients dialysés (87), les patients atteints d'hémopathie sévère (88) avec des posologies de 8 mg/kg et chez les patients atteints d'infection sévère avec des posologies supérieures à 6 mg/kg (89).

La diffusion tissulaire de la daptomycine est moyenne dans les articulations (54%) et médiocre dans les tissus osseux (9%) (90). Au niveau hémato-encéphalique, la diffusion est d'environ 8-10% (91) avec une persistance de la concentration d'antibiotique au-dessus de la CMI, huit heures après une injection unique. Son utilisation est limitée au niveau pulmonaire car les lipides contenus dans le surfactant la rendent inactive (69).

La pharmacocinétique de la daptomycine est aussi influencée par la protéine de transport transmembranaire glycoprotéine-P (P-gp) (Cf. Partie III).

Les études préliminaires à ce travail montrent que la pharmacocinétique de la daptomycine utilisée au long cours dans les IOA est influencée par la clairance de la créatinine et par le sexe (clairance diminuée chez la femme). De façon nouvelle il a été observé une variabilité intra individuelle au cours du temps qui, pour le moment, reste inexplicée (12).

6. Indications

L'utilisation de la daptomycine a été validée par la FDA en 2003 et étendue en 2006. En France, La daptomycine a été autorisée 2006 (57) et ses indications élargies en 2008 (4). Elle est actuellement autorisée dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous à 4 mg/kg et dans les bactériémies à *Staphylococcus aureus* associés ou non à une endocardite du cœur droit, à 6 mg/kg.

Par la suite, de nombreuses études ont montré une efficacité et une bonne tolérance de la daptomycine à haute dose (>6mg/kg) dans les arthrites septiques (92), dans les sepsis sévères présentant un contexte de bactériémie à bactérie à Gram positive (89) ou dans les endocardites infectieuses à bactéries à Gram positives (93).

Son utilisation dans les IOA sur matériel a été validée par l'IDSA en 2013, comme une alternative en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* ou à *Enterococcus* (1). Pour émettre ces recommandations, l'IDSA s'est appuyée sur une étude randomisée contrôlée ouverte retrouvant une efficacité et une tolérance identique de la daptomycine et d'un traitement standard (vancomycine ou teicoplanine) dans les IOA après une prise en charge chirurgicale en deux temps (53).

En France, la prescription de daptomycine dans les IOA se fait en dehors des recommandations de l'AMM, c'est pourquoi son utilisation est décidée après discussion en RCP.

Aucune étude randomisée contrôlée en double aveugle n'a été réalisée sur l'utilisation de la daptomycine dans les IOA. Les principales données disponibles sur l'utilisation la daptomycine dans les IOA proviennent de cas rapportés ou principalement de cohortes rétrospectives constituées à partir de registres américain et européen.

La proportion de succès dans le registre européen regroupant 638 patients ayant été traités par daptomycine pour une IOA est d'environ 82% en cas d'infection à *Staphylococcus*. Des effets secondaires ont été observés chez 6,7% des patients et des effets secondaires sévères chez 1,9% des patients, entraînant un arrêt de la daptomycine dans 5.5% des patients de la cohorte (94).

Dans le contexte d'IOA sur matériel, l'analyse de la cohorte CORE (Cubicin® Outcome Registry and Experience) a retrouvé un taux de succès clinique d'environ 85% et un taux d'effets secondaires non sévères de 16% (95).

Dans le traitement des IOA, il est recommandé d'utiliser la daptomycine en association avec la rifampicine en cas d'infection à *Staphylococcus aureus* afin d'améliorer l'efficacité du traitement (96). En effet, il a été démontré que cette association permettait de prévenir la formation du biofilm sur un modèle *in vivo* de prothèse vasculaire infectée à SAMS ou SARM (97). La daptomycine a par ailleurs montré un effet synergique avec la rifampicine, la gentamicine, l'acide fucidique sur respectivement 12%, 68% et 16% des souches de *Staphylococcus aureus* testées. L'effet synergique avec la fosfomycine a été retrouvé sur l'ensemble des souches, raison pour laquelle la fosfomycine pourrait être proposée comme second agent en cas de traitement d'une IOA par daptomycine (98).

En plus des indications sus citées, il semble pertinent de traiter les infections à SARM ayant des CMI à la vancomycine supérieurs à 1mg/l par de la daptomycine car le risque d'échec d'un traitement par vancomycine est plus élevé (20% pour CMI < 1 et 48,2% pour CMI ≥ 1) (99). Ces résultats ont été appuyés par l'étude de Claves et al. qui retrouve un meilleur pronostic chez les patients traités par daptomycine par

rapport à ceux traités par vancomycine dans les bactériémies à SAMR, et ce, quel que soit la CMI à la vancomycine (100,101).

7. Résistances à la daptomycine

Les résistances des bactéries à la daptomycine sont de plusieurs natures (67) :

- Par la diminution de la production de PG (nécessaire à l'adhérence de la daptomycine à la paroi bactérienne) ;
- Par la mutation du gène *Pgsa* codant pour la CDP-diacylglycerolglycerol-3-phosphate, enzyme nécessaire à la production de PG ;
- Par la mutation du gène *mprF* : augmentant la proportion de lysyl-PG dans la membrane au dépens de la PG (102) ;
- Par la mutation de l'opéron *yycFG* qui entraîne une dysrégulation dans le métabolisme de la membrane cellulaire ;
- Par la mutation des gènes *rpoB* et de *rpoC* qui modifie la charge membranaire ;
- Par l'activation de *LiARS*, régulateur transcriptionnel membranaire, qui entraîne une diminution de l'activité de la daptomycine (mécanisme pour l'instant inconnu) ;
- Par la diminution de la perméabilité liée à l'augmentation de l'expression de l'opéron *dlt*.

Plusieurs articles rapportent l'émergence de souches de *Staphylococcus aureus* devenues résistantes en cours de traitement par daptomycine et ce, même après douze jours de traitement seulement (103). Il a été montré sur des modèles in vitro de végétation endocardique, qu'il est possible de réduire le risque d'émergence de résistances en injectant une dose de daptomycine de 8-10 mg/kg ou en combinaison avec un autre antibiotique efficace contre le *Staphylococcus aureus* (104).

8. Effets secondaires

Au sein de la cohorte CORE et Eu-CORE, cohortes colligeant l'ensemble des patients ayant reçus au moins une dose de daptomycine entre 2004 et 2012 (11 557 patients), les effets secondaires non sévères rapportés à la daptomycine touchent 5,4% des patients et les effets secondaires sévères 1,2%. Les principales complications observées sont l'élévation asymptomatique de la créatine phosphokinase (CPK) (1,5%), les myalgies (0,2%), et rhabdomyolyse (0,1%). Les facteurs de risques identifiés d'élévation des CPK sont : une prise en charge chirurgicale et la prise d'un autre antibiotique de manière concomitante. Les myopathies ont

été reportées uniquement chez quatre patients (0,003%), à la même fréquence que la pneumopathie à éosinophile (105).

Pour les patients ayant une IOA, il n'a pas été observé d'effets secondaires sévères mais une élévation asymptomatique des CPK, une myalgie et une élévation des enzymes hépatiques.

La pneumopathie à éosinophile est une complication potentiellement grave et correspond à une infiltration parenchymateuse par des leucocytes éosinophiles associés ou non à une hyperéosinophilie plasmatique. Cette atteinte peut être révélée par des symptômes respiratoire associés ou non à de la fièvre et à un infiltrat pulmonaire bilatérale à l'imagerie. Alors que leur fréquence était très peu élevée dans les cohortes CORE et Eu-CORE (0,03%), une revue de la littérature récente a identifié trente-cinq cas de pneumopathie à éosinophile (106).

9. Intérêt du dosage

Dans leurs études du risque d'élévation des CPK au cours d'un traitement par daptomycine, Bhavani et al. ont observé une élévation des CPK chez 50% des patients, traités pour une bactériémie associée ou non à une endocardite, pour lesquels un dosage résiduel était supérieur à 24,3mg/l (9). Alors que la toxicité semble liée au taux résiduel, les études *in vivo* sur des modèles murins ont établis que le rapport AUC_{24h}/CMI et le rapport $\text{taux pic}/CMI$ étaient les meilleurs reflets de l'efficacité du traitement (8). Ainsi il a été retrouvé un taux de guérison de 75% chez des patients traités pour une bactériémie associée ou non à une endocardite si le rapport AUC_{24h}/CMI était supérieur à 2 337 (107). A noter que dans cette étude, un rapport AUC_{24h}/CMI inférieur à 1 081 semblait aussi être associé à un taux de guérison optimal (100%) mais les patients de ce groupe présentaient plus de facteurs de bon pronostic.

En plus d'évaluer l'efficacité et le risque de toxicité, la surveillance du taux plasmatique permet l'adaptation des doses afin de diminuer le risque d'émergence de résistance à la daptomycine en cas de sous-dosage (108).

III. La P-gp

1. Généralités

La survie cellulaire est permise grâce à l'homéostasie, phénomène par lequel un facteur clé (par exemple, composition du milieu intra et extra cellulaire) est maintenu autour d'une valeur bénéfique pour le système considéré. La différence de composition entre le milieu intra et extra cellulaire est rendue possible par le

passage de molécules entre ces deux compartiments. Ce passage est médié par des protéines transmembranaires, de manière passive par des canaux ioniques ou via des transporteurs en fonction de leur gradient électrochimique, ou de manière active contre leur gradient électrochimique. La famille des transporteurs actifs de types ATP-Binding Cassette ou transporteurs ABC, est la plus représentée chez l'Homme (109). A ce jour, plus de 200 protéines ont été décrites et regroupées, après analyse phylogénétique, dans sept sous-familles (A à G) (110).

Les transporteurs ABC sont tous composés de deux domaines cytoplasmiques et de deux domaines transmembranaires. Les domaines cytoplasmiques sont hydrophiles et permettent la liaison et l'hydrolyse de l'ATP, alors que les domaines transmembranaires sont hydrophobes et ont un rôle dans la reconnaissance et le transport du substrat des transporteurs ABC.

2. Rôle des transporteurs ABC

Du fait de sa répartition sur les membranes barrières et son rôle d'excrétion des substrats, les transporteurs ABC ont une fonction de détoxification et de protection contre les xénobiotiques (111). Les transporteurs ABC sont ainsi retrouvés au niveau des barrières tissulaires (tels que l'intestin ou la barrière hémato-encéphalique), des tubules rénaux ou de la paroi des voies biliaires (Fig. 5).

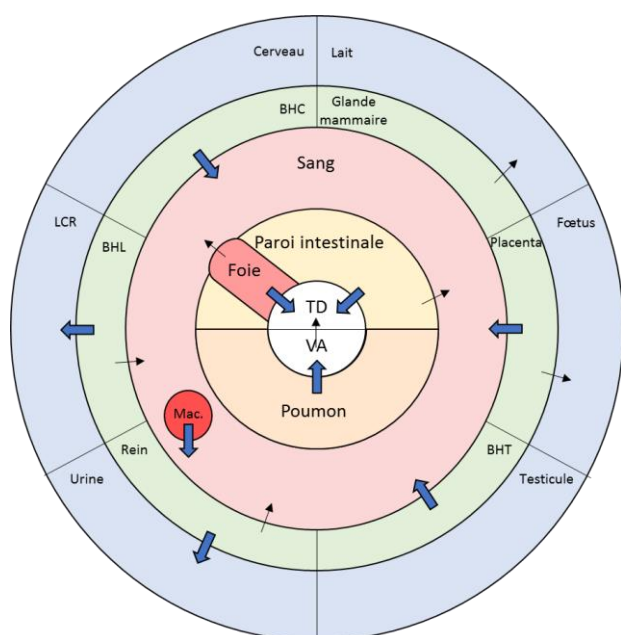


Fig 5 : Emplacement et activité de la P-gp et des autres transports ABC. Adapté de (111)

BHC : barrière hémato-encéphalique ; BHL : barrière hémato-liquidienne ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; Mac. : macrophage ; BHT : barrière hémato-testiculaire ; TD : tube digestif ; VA : voies aériennes ; ➔ : Activité d'efflux des transporteurs ABCB1 ; → : Activité d'efflux d'autres transports ABC

3. Découverte de la P-gp

L'étude des cancers multi résistants (MDR) a permis la découverte des transporteurs ABC. En 1976, Juliano et al. constataient que la présence d'une protéine, qu'ils nommèrent « Permeability-glycoprotein » (P-gp), diminuait l'efficacité des traitements anticancéreux dans les cellules ovariennes d'hamster (112). La P-gp, ou MDR1, a ainsi été le premier transporteur ABC à avoir été découvert, classe des transporteurs ABC de type B. Le gène codant pour cette protéine a été nommée ABCB1. Par la suite, d'autres protéines de la famille des transporteurs ABC ont été étudiées et ont permis de mettre en évidence leur lien avec de nombreuses pathologies (113,114).

4. Rôle physiopathologique

4.1. Généralités

Dès 1970, un lien entre la diminution de la concentration intracellulaire de différents médicaments cytotoxiques et la résistance de cellules cancéreuses aux chimiothérapies a été observé (115). Ce phénomène s'explique par la présence d'une protéine transmembranaire responsable d'efflux, la P-gp (112). L'expression de la P-gp, pompe ATPase, peut être augmentée dans les cellules tumorales et en particulier après stimulation par certaines chimiothérapies (116), entraînant un phénotype MDR aux anticancéreux (117,118). C'est en élargissant les études in vitro à d'autres molécules qu'il a été démontré que de nombreux médicaments étaient des substrats de la P-gp (119). Du fait de ce rôle de détoxification la P-gp peut être considéré comme une protéine de stress, permettant de répondre de manière adaptative à une agression toxique.

4.2. L'hydrolyse de l'ATP

L'énergie nécessaire au transport transmembranaire de substrat est produite par l'hydrolyse de l'ATP. Cette activité catalytique est observée de manière indépendante dans la moitié N-terminale et dans la moitié C-terminale (120). Elle est par ailleurs stimulée en présence de substrat (121).

L'hydrolyse de l'ATP entraîne une modification conformationnelle de la P-gp nécessaire à sa fonction de transport (122,123).

4.3. Localisations de la P-gp

La P-gp est retrouvée dans de nombreux tissus de l'organisme et a toujours une action d'excrétion du substrat.

Le gène MDR1 a été mise en évidence dans de nombreux tissus sains comme au pôle apical des cellules épithéliales de la lumière intestinale, dans les hépatocytes, dans les cellules proximales rénales ou les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique (Tab. 1).

ORGANE	LOCALISATION
Rein	Cellule du tubule proximal
Tube digestif	Cellule de la paroi de l'intestin grêle et colon
Foie	Cellule de la paroi des voies biliaires
Système nerveux central	Cellule endothélial
Placenta	Cellule trophoblastique
Testicule	Cellule endothéliale
Cœur	Cellule myocardique
Surrénale	Cellule corticale
Œil	Cellule trabéculaire
Pancréas	Cellule ductale et acineuses
Peau	Cellule endothéliale
Poumon	Cellule bronchique
Prostate	Cellule androgénique
Éléments du sang	Macrophage, lymphocyte, cellule souche

Tableau 1 : Localisation physiologique de la P-gp. D'après (124–127)

4.4. L'activité de pompe à efflux

A la différence des modèles classiques de pompes transmembranaires, la P-gp a plusieurs spécificités. D'une part, étant donné que la majorité des substrats de la P-gp sont hydrophobes, le site d'adhésion de la P-gp ne peut être qu'au niveau de la membrane lipidique ; d'autre part, la diversité des substrats (charge ionique, molécules lipophiles) nous poussent à imaginer un modèle de liaison différents des mécanismes de liaison moléculaire spécifiques.

La P-gp prévient l'accumulation de substances potentiellement nuisibles dans l'organisme et vise à excréter le substrat dans le milieu extérieur (urine, lumière du tube digestif, alvéole pulmonaire).

4.5. Les substrats de la P-gp

Il y a une grande variété de molécules capables de se lier au site de transport de la P-gp. Ainsi, différentes classes de molécules chimiques peuvent être transportées par la P-gp : molécules faiblement lipophiles, cations lipophiles, composés neutres, molécules amphiphiles et peptides hydrophobes (128)(Tableau 2).

CLASSE THERAPEUTIQUE	SUBSTRAT	INHIBITEUR	INDUCTEUR
Antibiotique	Erythromycine, Clarithromycine, Daptomycine, Rifampicine	Erythromycine, Clarithromycine,	Rifampicine
Antiprotéase	Ritonavir, Indinavir	Ritonavir	
Anthelminthique	Ivermectine		
Cytostatique	Alcaloïde, Anthracycline, Taxol		Vinblastine, Doxorubicine
Immunosuppresseur	Cyclosporine, Tacrolimus	Cyclosporine,	
Antiarythmique	Amiodarone, Propafénone, Digoxine	Amiodarone, Quinidine	
Statine	Simvastatine		
Anticalciques	Vérapamil	Vérapamil	
Antiépileptique	Phénytoïne		Phénytoïne
Antihistaminiques	Cimétidine, Ranitidine,		
Antigoutteux	Colchicine		
Sédatif	Midazolam	Midazolam	

Tab 2 : Liste non exhaustive des substrats, inhibiteur et inducteur de la P-gp.

5. Conséquences cliniques

L'activité de la P-gp a tout d'abord été mise en évidence dans le cadre d'études menées sur les résistances aux chimiothérapies (112). Puis elle a été confirmée quelques années plus tard lors d'une étude réalisée sur les myélomes (129). C'est au début des années 2000 que l'influence du polymorphisme génétique du gène ABCB1 sur l'activité d'efflux de la P-gp a été constatée pour la première fois (124,130). L'étude de *single nucleotide polymorphism* (SNP) a permis d'observer des variations d'activité et ce même en cas de mutation synonyme (131). A l'heure actuelle, le rôle de certains polymorphismes est avéré dans la résistance aux

traitements de pathologies telles que le cancer du poumon (132), la leucémie aigüe (133), l'épilepsie (134) ou encore la tuberculose (135). Leur impact clinique et l'intérêt du dépistage des polymorphismes d'ABCB1 en pratique courante restent pour le moment à évaluer.

Malgré la découverte de plus de 4 400 SNPs, trois seulement ont été l'objet de nombreuses études (136) :

- La mutation C3435T est l'une des premières à avoir démontré une modification de l'activité de la P-gp sur un médicament, la digoxine. Son effet sur les concentrations intracellulaires de ciclosporine, sur la réponse aux antiépileptiques ou sur le risque d'effet secondaire aux opioïdes ont été démontrés par la suite ;
- La mutation G2677T semble être une mutation activatrice et responsable de la diminution de la clairance de l'imatimib et de l'augmentation des effets secondaires des opioïdes ;
- La mutation C1236T est responsable d'une diminution des doses de méthadone nécessaires au sevrage de l'héroïne et d'une augmentation des concentrations plasmatiques de l'imatimib.

6. Glycoprotéine-P et daptomycine

Dans leur étude datant de 2007, Lemaire et al. ont pour la première fois mis en évidence l'activité d'efflux de la P-gp sur la daptomycine. En effet, dans le cadre d'une étude sur l'activité de la daptomycine sur des *Staphylococcus aureus* internalisés dans des macrophages, ils ont observé une augmentation de trois à quatre fois la concentration efficace médiane en cas d'utilisation d'un inhibiteur de la P-gp, ce qui a été confirmé par la concentration intracellulaire en daptomycine plus basse dans le cas de cellules sur-exprimant la P-gp (14).

La seconde publication Baietto et al. ont étudié le rôle des SNPs dans la pharmacocinétique de la daptomycine chez vingt-trois patients caucasiens. Il a ainsi été démontré qu'une mutation C3435T homozygote entraînait une diminution de la clairance de la daptomycine [0,38 L/h (0,32–0,51) versus 0,57 L/h (0,51–0,66); P=0,021] et une augmentation de l'AUC_{24h} [2,61 mg.h/ml (1,96–3,14) versus 1,77 mg.h/ml (1,51–1,98);P=0,021] (15).

7. Perspectives

C'est dans ce contexte que nous avons décidé de mener une étude à plus grande échelle afin de confirmer les résultats de Baietto et al. Mieux comprendre la pharmacocinétique de la daptomycine pourrait permettre d'adapter les posologies utilisées afin d'améliorer le rapport bénéfice-risque de son utilisation dans les IOA.

Références

1. 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*. 2013 Jan 1;56(1):e1–25.
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*. 2012 Sep;82(1):40–8.
3. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012 Sep;27(8):61–5.e1.
4. Haute Autorité de Santé. Daptomycine. 2008.
5. Casapao AM, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA, et al. Multicenter Study of High-Dose Daptomycin for Treatment of Enterococcal Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep 1;57(9):4190–6.
6. Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu M-C, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2016 Dec
7. Roux S, Ferry T, Chidiac C, Valour F. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2015 Aug;37:95–6.
8. Safdar N, Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jan 1;48(1):63–8.
9. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2010 Jun 15;50(12):1568–74.
10. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population Pharmacokinetics of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug 1;48(8):2799–807.
11. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Sep;42(3):250–5.
12. Goutelle S, Roux S, Gagnieu M-C, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May;60(5):3148–51.
13. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):709–35.

14. 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*. 2007 Aug 1;51(8):2748–57.
15. Baietto L, D'Avolio A, Cusato J, Pace S, Calcagno A, Motta I, et al. Effect of SNPs in human ABCB1 on daptomycin pharmacokinetics in Caucasian patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan 1;70(1):307–8.
16. Lew DP, Watnvoet, osteomyelitis. *Current Concepts*. 1997;
17. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Recommandations de pratique clinique Infections os*. 2009.
18. A. Agodi, F. Auxilia, M. Barchitta, M.L. Cristina, D. D'Alessandro, I. Mura, et al. Risk of surgical site infections following hip and knee arthroplasty: results of the ISChIA-GISIO study. *Annali Di Igiene*; 2017.
19. Ferry. *Recommandation protheses infectees.pdf*. HAS; 2014.
20. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis: Risk factors for PJI following TJA. *Int Wound J*. 2017 Jun;14(3):529–36.
21. B. Letouvet, C. Arvieux, H. Leroy, J-L. Polard, J-M. Chapplain, H. Common, et al. Predictors of failure for prosthetic joint infections treated with debridement .pdf. *Medecine et Maladies Infectieuses*, Elsevier Masson; 2016.
22. Dubost J-J, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopez J, Mathieu S, et al. Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: Single-center study of 374 cases. *Joint Bone Spine*. 2014 Oct;81(5):438–40.
23. RAISIN. *rapport surveillance infections site operatoire etablissements sante francais resultats 2015*. 2015.
24. Ader F, Salomon J, Perronne C, Bernard L. Origine de l'infection osseuse : endogène ou exogène. *Éléments de physiopathologie. Mdecine Mal Infect*. 2004 Nov;34(11):530–7.
25. Fischer B, Vaudaux P, Magnin M, El Mestikawy Y, Vasey H, 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*. 1996;14(6):914–20.
26. Otto Michael. *Staphylococcal Biofilms*. *Curr Top Microbiol Immunol*; 2008.
27. Barberan J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(s3):93–101.
28. Triffault-Fillit, Claire, Ferry, Tristan, Laurent, Frederic, Dupieux, Céline, Lustig, Sebastien, Chidiac, Christian, et al. Microbiological epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection (PJI): impact on the empirical antimicrobial strategies. *Poster, Journée Nationale d'Infectiologie*; 2017.

29. Cobo F, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Marí JM. *Candida* Prosthetic Joint Infection. A Review of Treatment Methods. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(2):114–21.
30. Moutsoglou DM, Merritt F, Cumbler E. Disseminated *Mycobacterium chimaera* Presenting as Vertebral Osteomyelitis. *Case Rep Infect Dis.* 2017;2017:1–3.
31. Loudiye H, Aktaou S, Hassikou H, Bardouni AE, Manouar ME, Fizazi M, et al. Hydatid disease of bone. *Joint Bone Spine.* 2003 Sep;70(5):352–5.
32. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-Stage Exchange Arthroplasty for Chronic Periprosthetic Hip Infection: Results of a Large Prospective Cohort Study: *J Bone Jt Surg-Am Vol.* 2014 Jan;96(1):e1–1 – 9.
33. Mühlhofer , HML, Pohlig, Florian, Kanz, Karl-Georg, Lenze, Ulrich, Lenze, Florian, Toepfer, Andreas, et al. Prosthetic joint infection development of an evidence-based diagnostic algorithm. *Eur J Med Res;* 2017.
34. Greidanus NV. Use of Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Level to Diagnose Infection Before Revision Total Knee Arthroplasty: A Prospective Evaluation. *J Bone Jt Surg Am.* 2007 Jul 1;89(7):1409.
35. Capitano M, Kirkpatrick J. Early roentgen observations in acute osteomyelitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med;* 1970.
36. Lee YJ, Sadigh S, Mankad K, Kapse N, Rajeswaran G. The imaging of osteomyelitis. *Quant Imaging Med Surg.* 2016 Apr;6(2):184–98.
37. Wang G, Zhao K, Liu Z, Dong M, Yang S. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis: *Nucl Med Commun.* 2011 Dec;32(12):1134–42.
38. Dupieux, Céline. Résultats préliminaires du PHRC PIRLA : Protocole Inter-Régional sur Liquides Articulaires. PHRC PIRLA; 2015.
39. Matsen Ko LJ, Yoo JY, Maltenfort M, Hughes A, Smith EB, Sharkey PF. The Effect of Implementing a Multimodal Approach on the Rates of Periprosthetic Joint Infection After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Feb;31(2):451–5.
40. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *The Lancet.* 2004;364(9431):369–79.
41. Rittmeister ME, Manthei L, Hailer NP. Prosthetic replacement in secondary Girdlestone arthroplasty has an unpredictable outcome. *Int Orthop.* 2005 Jun;29(3):145–8.
42. Lange J, Troelsen, Thomsen R, Soballe. Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2012 Mar;57.
43. Nguyen M, Sukeik M, Zahar A, Nizam I, Haddad FS. One-stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections. *Open Orthop J.* 2016 Nov 30;10(Suppl-2, M7):646–53.

44. Beswick AD, Elvers KT, Smith AJ, Gooberman-Hill R, Lovering A, Blom AW. What is the evidence base to guide surgical treatment of infected hip prostheses? Systematic review of longitudinal studies in unselected patients. *BMC Med.* 2012;10(1):18.
45. Oussedik SIS, Dodd MB, Haddad FS. Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol. *Bone Jt J.* 2010;92(9):1222–6.
46. Leonard HAC, Liddle AD, Burke Ó, Murray DW, Pandit H. Single- or Two-stage Revision for Infected Total Hip Arthroplasty? A Systematic Review of the Literature. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Mar;472(3):1036–42.
47. Kubista B, Hartzler RU, Wood CM, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2012 Jan;36(1):65–71.
48. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, et al. Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011 Aug 15;53(4):334–40.
49. Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award: Oral Antibiotics Reduce Reinfection After Two-Stage Exchange: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2017 Jan;475(1):56–61.
50. Munro JT, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Articulating antibiotic impregnated spacers in two-stage revision of infected total knee arthroplasty. *Bone Jt J.* 2012;94(11 Supple A):123–5.
51. Triffault-Fillit, Claire, Valour, Florent, Tod, Michel, Goutelle, Sylvain, Lustig, Sebastien, Mialhes, Patrick, et al. Evènements indésirables de l'antibiothérapie probabiliste au cours des infections sur prothèse articulaire : Etude prospective sur 5 ans. *Journées National d'Infectiologie*; 2017.
52. Ciofu O, Rojo-Molinero E, Macià MD, Oliver A. Antibiotic treatment of biofilm infections. *APMIS.* 2017 Apr;125(4):304–19.
53. Byren I, Rege S, Campanaro E, Yankelev S, Anastasiou D, Kuropatkin G, et al. Randomized Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Daptomycin versus Standard-of-Care Therapy for Management of Patients with Osteomyelitis Associated with Prosthetic Devices Undergoing Two-Stage Revision Arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Nov 1;56(11):5626–32.
54. Eisenstein BI, Oleson, Jr. FB, Baltz RH. Daptomycin: From the Mountain to the Clinic, with Essential Help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis.* 2010 Jan;50(s1):S10–5.
55. Balts RH, Miao V, Wrigley SK. Natural products to drugs: daptomycin and related lipopeptide antibiotics. *Nat Prod Rep.* 2016 Apr;(22):717–41.
56. Food and Drug Administration. Approved Labeling for Daptomycin,. 2003.
57. Haute Autorité de Santé. Daptomycine. 2006.
58. Food and Drug Administration. Daptomycin. 2006.

59. Baltz RH. Combinatorial Biosynthesis of Cyclic Lipopeptide Antibiotics: A Model for Synthetic Biology To Accelerate the Evolution of Secondary Metabolite Biosynthetic Pathways. *ACS Synth Biol.* 2014 Oct 17;3(10):748–58.
60. Debono M, Barnhart M, Carrell CB, Hoffmann JA, Occolowitz JL, Abbott BJ, et al. A21978C, a complex of new acidic peptide antibiotics: isolation, chemistry, and mass spectral structure elucidation. *J Antibiot (Tokyo).* 1987;40(6):761–77.
61. Dvorchik BH, Brazier D, DeBruin MF, Arbeit RD. Daptomycin Pharmacokinetics and Safety following Administration of Escalating Doses Once Daily to Healthy Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Apr 1;47(4):1318–23.
62. 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.* 2006 Oct 1;50(10):3245–9.
63. Kirsch LE, Molloy RM, Debono M, Baker P, Farid KZ. Kinetics of the aspartyl transpeptidation of daptomycin, a novel lipopeptide antibiotic. *Pharm Res.* 1989 May;6(5):387–93.
64. Qiu J, Yu L, Kirsch LE. Estimated pKa values for specific amino acid residues in daptomycin. *J Pharm Sci.* 2011 Oct;100(10):4225–33.
65. Ball L-J, Goult CM, Donarski JA, Micklefield J, Ramesh V. NMR structure determination and calcium binding effects of lipopeptide antibiotic daptomycin. *Org Biomol Chem.* 2004;2(13):1872–8.
66. Jung D, Rozek A, Okon M, Hancock RE. Structural transitions as determinants of the action of the calcium-dependent antibiotic daptomycin. *Chem Biol.* 2004;11(7):949–57.
67. Taylor SD, Palmer M. The action mechanism of daptomycin. *Bioorg Med Chem.* 2016 Dec;24(24):6253–68.
68. Lakey JH, Ptak M. Fluorescence indicates a calcium-dependent interaction between the lipopeptide antibiotic LY146032 and phospholipid membranes. *Biochemistry (Mosc).* 1988 Jun 28;27(13):4639–45.
69. Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh AD, Li T, Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005;191(12):2149–52.
70. Jung D, Powers JP, Straus SK, Hancock REW. Lipid-specific binding of the calcium-dependent antibiotic daptomycin leads to changes in lipid polymorphism of model membranes. *Chem Phys Lipids.* 2008 Aug;154(2):120–8.
71. Chen Y-F, Sun T-L, Sun Y, Huang HW. Interaction of Daptomycin with Lipid Bilayers: A Lipid Extracting Effect. *Biochemistry (Mosc).* 2014 Aug 26;53(33):5384–92.
72. Zhang T, Muraih JK, MacCormick B, Silverman J, Palmer M. Daptomycin forms cation- and size-selective pores in model membranes. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 2014 Oct;1838(10):2425–30.
73. Hobbs JK, Miller K, O'Neill AJ, Chopra I. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Jul 18;62(5):1003–8.

74. Wiedemann I, Breukink E, van Kraaij C, Kuipers OP, Bierbaum G, de Kruijff B, et al. Specific Binding of Nisin to the Peptidoglycan Precursor Lipid II Combines Pore Formation and Inhibition of Cell Wall Biosynthesis for Potent Antibiotic Activity. *J Biol Chem*. 2001 Jan 19;276(3):1772–9.
75. Canepari P, Boaretti M, Lleo MM, Satta G. Lipoteichoic acid as a new target for activity of antibiotics: mode of action of daptomycin (LY146032). *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(6):1220–6.
76. Allen NE, Hobbs JN, Alborn WE. Inhibition of peptidoglycan biosynthesis in gram-positive bacteria by LY146032. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(7):1093–9.
77. Eliopoulos GM, Thauvin C, Gerson B, Moellering RC. In vitro activity and mechanism of action of A21978C1, a novel cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985;27(3):357–62.
78. King A, Phillips I. The in vitro activity of daptomycin against 514 Gram-positive aerobic clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Aug;48(2):219–23.
79. Barry AL, Fuchs PC, Brown SD. In Vitro Activities of Daptomycin against 2,789 Clinical Isolates from 11 North American Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Jun 1;45(6):1919–22.
80. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In Vitro Activities of Daptomycin, Vancomycin, Quinupristin- Dalfopristin, Linezolid, and Five Other Antimicrobials against 307 Gram-Positive Anaerobic and 31 *Corynebacterium* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan 1;47(1):337–41.
81. Critchley IA. Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000-2001. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Mar 1;51(3):639–49.
82. Ozturk B, Gunay N, Ertugrul BM, Sakarya S. Effects of vancomycin, daptomycin, and tigecycline on coagulase-negative staphylococcus biofilm and bacterial viability within biofilm: an in vitro biofilm model. *Can J Microbiol*. 2016 Sep;62(9):735–43.
83. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother*. 2013 Apr;14(6):723–34.
84. Woodworth JR, Nyhart EH, Brier GL, Wolny JD, Black HR. Single-dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Feb 1;36(2):318–25.
85. Wise R, Gee T, Andrews JM, Dvorchik B, Marshall G. Pharmacokinetics and Inflammatory Fluid Penetration of Intravenous Daptomycin in Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jan 1;46(1):31–3.
86. 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*. 2009 Jul;64(1):151–8.
87. Xu X, Khadzhynov D, Peters H, Chaves RL, Hamed K, Levi M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in adult patients undergoing continuous renal replacement therapy: Daptomycin PK in continuous renal replacement therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;83(3):498–509.

88. Cojutti PG, Candoni A, Ramos-Martin V, Lazzarotto D, Zannier ME, Fanin R, et al. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of daptomycin in adult patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Jun 1
89. Lai C-C, Sheng W-H, Wang J-T, Cheng A, Chuang Y-C, Chen Y-C, et al. Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):66.
90. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of Daptomycin into Bone and Synovial Fluid in Joint Replacement. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul 1;58(7):3991–6.
91. Vivas M, Force E, Garrigos C, Tubau F, Platteel ACM, Ariza J, et al. Experimental study of the efficacy of daptomycin for the treatment of cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov 1;69(11):3020–6.
92. Forrest GN, Donovan BJ, Lamp KC, Friedrich LV. Clinical Experience with Daptomycin for the Treatment of Patients with Documented Gram-Positive Septic Arthritis. *Ann Pharmacother*. 2008 Feb;42(2):213–7.
93. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Crank CW, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Dec 1;68(12):2921–6.
94. Malizos K, Sarma J, Seaton RA, Militz M, Menichetti F, Riccio G, et al. Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jan;35(1):111–8.
95. Hermsen ED, Mendez-Vigo L, Berbari EF, Chung T, Yoon M, Lamp KC. A retrospective study of outcomes of device-associated osteomyelitis treated with daptomycin. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec
96. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Cremieux A-C. Adjunctive Rifampin Is Crucial to Optimizing Daptomycin Efficacy against Rabbit Prosthetic Joint Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct 1;55(10):4589–93.
97. Boudjemaa R, Briandet R, Revest M, Jacqueline C, Caillon J, Fontaine-Aupart M-P, et al. New Insight into Daptomycin Bioavailability and Localization in *Staphylococcus aureus* Biofilms by Dynamic Fluorescence Imaging. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug;60(8):4983–90.
98. Aktas G, Derbentli S. In vitro activity of daptomycin combinations with rifampicin, gentamicin, fosfomicin and fusidic acid against MRSA strains. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Sep;10:223–7.
99. Kalimuddin S, Phillips R, Gandhi M, de Souza NN, Low JG, Archuleta S, et al. Vancomycin versus daptomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia due to isolates with high vancomycin minimum inhibitory concentrations: study protocol for a phase IIB randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):233.
100. Claeys KC, Zasowski EJ, Casapao AM, Lagnf AM, Nagel JL, Nguyen CT, et al. Daptomycin Improves Outcomes Regardless of Vancomycin MIC in a Propensity-Matched Analysis of Methicillin-Resistant

- Staphylococcus aureus Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Oct;60(10):5841–8.
101. Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D, Veletzky L, Kussmann M, Plasenzotti R, et al. Daptomycin plus Fosfomycin, a Synergistic Combination in Experimental Implant-Associated Osteomyelitis Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Feb;59(2):859–63.
 102. Pader V, Edwards AM. Daptomycin: new insights into an antibiotic of last resort. *Future Microbiol.* 2017 May;12(6):461–4.
 103. Hagiya H, Haruki Y, Uchida T, Wada T, Shiota S, Ishida T, et al. Emergence of Daptomycin-Resistant Staphylococcus aureus during Treatment. *Intern Med.* 2016;55(1):73–8.
 104. Rose WE, Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of Daptomycin Pharmacodynamics and Resistance at Various Dosage Regimens against Staphylococcus aureus Isolates with Reduced Susceptibilities to Daptomycin in an In Vitro Pharmacodynamic Model with Simulated Endocardial Vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Sep 1;52(9):3061–7.
 105. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Sep 6];15(1). Available from: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/15/1/18>
 106. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2016 Dec
 107. Bhavnani SM, Ambrose PG, Hammel JP, Rubino CM, Drusano GL. Evaluation of Daptomycin Exposure and Efficacy and Safety Endpoints To Support Risk-versus-Benefit Considerations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Mar;60(3):1600–7.
 108. Barreau S, Benaboud S, Kernéis S, Moachon L, Blanche P, Groh M, et al. Staphylococcus aureus osteo-articular infection: usefulness of the determination of daptomycin serum concentration to explain a treatment failure. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016 Nov;54(11):923–7.
 109. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.* 2001 Jul;11(7):1156–66.
 110. Dean M, Annilo T. EVOLUTION OF THE ATP-BINDING CASSETTE (ABC) TRANSPORTER SUPERFAMILY IN VERTEBRATES. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005 Sep;6(1):123–42.
 111. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 Mar;5(3):219–34.
 112. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta BBA-Biomembr.* 1976;455(1):152–62.
 113. Štefková J, Poledne R, Hubáček JA. ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. *Physiol Res.* 2004;53:235–43.
 114. Schuierer, MM, Langmann, T. schuierer2005.pdf. *Futur Drug*; 2017.

115. Biedler, JL, Rhiem, H. Cellular Resistance to Actinomycin D in Chinese Hamster Cells in Vitro : Cross-Resistance, Radioautographic, and Cytogenetic Studies. *Cancer Research*; 1970.
116. Chung HC, Rha SY, Kim JH, Roh JK, Min JS, Lee KS, et al. P-glycoprotein: the intermediate end point of drug response to induction chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Jan;42(1):65–72.
117. Vaidyanathan A, Sawers L, Gannon A-L, Chakravarty P, Scott AL, Bray SE, et al. ABCB1 (MDR1) induction defines a common resistance mechanism in paclitaxel- and olaparib-resistant ovarian cancer cells. *Br J Cancer.* 2016 Aug 9;115(4):431–41.
118. Inaba M, Kobayashi H, Sakurai Y, Johnson RK. Active efflux of daunorubicin and adriamycin in sensitive and resistant sublines of P388 leukemia. *Cancer Res.* 1979;39(6 Part 1):2200–3.
119. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu Rev Biochem.* 1993;62(1):385–427.
120. Loo TW, Bartlett MC, Detty MR, Clarke DM. The ATPase Activity of the P-glycoprotein Drug Pump Is Highly Activated When the N-terminal and Central Regions of the Nucleotide-binding Domains Are Linked Closely Together. *J Biol Chem.* 2012 Aug 3;287(32):26806–16.
121. Borgnia MJ, Eytan GD, Assaraf YG. Competition of hydrophobic peptides, cytotoxic drugs, and chemosensitizers on a common P-glycoprotein pharmacophore as revealed by its ATPase activity. *J Biol Chem.* 1996;271(6):3163–71.
122. Callaghan R, Ford RC, Kerr ID. The translocation mechanism of P-glycoprotein. *FEBS Lett.* 2006;580(4):1056–63.
123. Azzaria M, Schurr E, Gros P. Discrete mutations introduced in the predicted nucleotide-binding sites of the *mdr1* gene abolish its ability to confer multidrug resistance. *Mol Cell Biol.* 1989;9(12):5289–97.
124. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(10):1295–310.
125. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(2):695–8.
126. Grybauskas A, Koga T, Kuprys PV, Nolan M, McCarty R, Walker L, et al. ABCB1 transporter and Toll-like receptor 4 in trabecular meshwork cells. *Mol Vis.* 2015;21:201.
127. Drach J, Gsur A, Hamilton G, Zhao S, Angerler J, Fiegl M, et al. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes. *Blood.* 1996;88(5):1747–54.
128. Ferté J. Analysis of the tangled relationships between P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and the lipid phase of the cell membrane. *FEBS J.* 2000;267(2):277–94.
129. Dalton WS, Durie BG, Alberts DS, Gerlach JH, Cress AE. Characterization of a new drug-resistant human myeloma cell line that expresses P-glycoprotein. *Cancer Res.* 1986;46(10):5125–30.

130. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johné A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(7):3473–8.
131. Wang B. The promoter region of the MDR1 gene is largely invariant but different SNP-haplotypes affect MDR1 promoter activity differently in different cell-lines. *Mol Pharmacol* [Internet]. 2006 Apr 11.
132. Zou F, Seike M, Noro R, Kunugi S, Kubota K, Gemma A. Prognostic significance of ABCB1 in stage I lung adenocarcinoma. *Oncol Lett* [Internet]. 2017 May 10.
133. Harivenkatesh N, Kumar L, Bakhshi S, Sharma A, Kabra M, Velpandian T, et al. Do polymorphisms in *MDR1* and *CYP3A5* genes influence the risk of cytogenetic relapse in patients with chronic myeloid leukemia on imatinib therapy? *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep 2;58(9):2218–26.
134. Feldmann M, Asselin M-C, Liu J, Wang S, McMahon A, Anton-Rodriguez J, et al. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):777–85.
135. Pontual Y, Pacheco VSS, Monteiro SP, Quintana MSB, Costa MJM, Rolla VC, et al. *ABCB1* gene polymorphism associated with clinical factors can predict drug-resistant tuberculosis. *Clin Sci*. 2017 Aug 1;131(15):1831–40.
136. Bruhn O, Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 Oct;10(10):1337–54.
137. Butterfield JM, Mueller BA, Patel N, Cardone KE, Grabe DW, Salama NN, et al. Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in a Pooled Sample of Patients Receiving Thrice-Weekly Hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb 1;57(2):864–72.
138. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Sep;42(3):250–5.
139. Chaves RL, Chakraborty A, Benziger D, Tannenbaum S. Clinical and pharmacokinetic considerations for the use of daptomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia and severe renal impairment. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan;69(1):200–10.
140. Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmüller J, Schlagenhauer R, Bauer S, Szekeres T, et al. The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J*. 2001;1(3):204–10.
141. Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP. Clinical Implications of P-Glycoprotein Modulation in Drug–Drug Interactions. *Drugs*. 2017 May;77(8):859–83.
142. Lovric M, Božina N, Hajnšek S, Kuzman MR, Sporiš D, Lalic Z, et al. Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2012;34(5):518–25.

143. Kim R. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Aug;70(2):189–99.
144. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, Zanger UM, et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *The Lancet.* 2001;358(9279):383–4.
145. Panwala CM, Jones JC, Viney JL. A Novel Model of Inflammatory Bowel Disease: Mice Deficient for the Multiple Drug Resistance Gene, *mdr1a*, Spontaneously Develop Colitis. *J Immunol.* 1998 Nov 15;161(10):5733–44.
146. Sałaga A, Bartczak M, Żebrowska M, Jażdżyk M, Balcerczak M, Janiuk R, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene: impact on genetic susceptibility to peptic ulcers. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):992–8.
147. Xu X, Khadzynov D, Peters H, Chaves RL, Hamed K, Levi M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in adult patients undergoing continuous renal replacement therapy: Daptomycin PK in continuous renal replacement therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Mar;83(3):498–509.
148. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d’Ettore G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother.* 2013;19(4):732–9.
149. Haute Autorité de Santé. DAPTOMYCINE. 2017.
150. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N, Tasse J, Flammier S, Rasigade J-P, et al. Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Apr;59(4):2029–36.
151. Kan W-S, Zhao Z-G, Ding F, Liu M, Ma D-Z, Zheng C-K. Association between P-Glycoprotein expression and response to chemotherapy in patients with osteosarcoma: A systematic and meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(7):206.

TRAVAIL PERSONNEL

Population Pharmacokinetic Analysis of Daptomycin in Patients With Bone and Joint Infections

Romain Bricca¹, Sylvain Goutelle^{2,3,4}, Sandrine Roux¹, Marie-Claude Gagnieu⁵, Christian Chidiac^{1,6,7}, Tristan Ferry^{1,6,7} on behalf of the Lyon BJI Study group

Department of Infectious Diseases, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France¹, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier de Gériatrie, Service Pharmaceutique, Lyon, France², ISPB, Faculté de Pharmacie de Lyon, Université Lyon 1, Lyon, France³, UMR CNRS 5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université Lyon 1, Villeurbanne, France⁴, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Edouard Herriot, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, UF de Pharmacologie Spécialisée, Lyon, France⁵, Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France⁶, International Centre for Research in Infectiology, CIRI, INSERM U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France⁷

Keywords: Bone and joint infection; daptomycin; population pharmacokinetics; P-glycoprotein (P-gp)

Running header: Population pharmacokinetics of daptomycin

ABSTRACT

Introduction:

Daptomycin is validated as a treatment of bone and joint infections (BJI) by the Infectious Disease Society of America. Dosage adaptation is currently exclusively adapted on the weight and the creatinine clearance. However, other factors such as sex and P-gp polymorphism may also greatly influence the pharmacokinetics.

Method:

Between 2013 and 2016, all patients follow in French regional reference center, treat for a BJI by daptomycin and for whom the ABCB1 polymorphism had been evaluated, were include. Population approach was used to determinate the pharmacokinetics factors, their interindividual variabilities and the weight of the parameters associated to those variabilities

Results:

Eighty-one patients (Age 60 ± 18) received mean doses of 8 ± 1.9 mg/kg of daptomycin, in association with rifampicin in 8 patients (10%). We collect information about 200 therapeutic drug monitoring (577 measures). 30 patients had a predose concentration (C_{min}) higher than the toxic threshold ($C_{min} \geq 24.3$ mg/L) but only of them 3 had an elevation of serum creatine kinase. Four parameters were found to be influence pharmacokinetics: daptomycin plasma clearance (CL), central volume of distribution (V1), intercompartmental clearance and peripheral volume of distribution. Female had a CL 19% lower than male (0.585 vs 0.729 L/h). CL was also linked with creatinine clearance (CLcr) (decrease of CL by 30% when CLcr decreased by 50%). V1 was influence by weight and ABCB1 polymorphism. Indeed, haplotype 3435CC-2677GG-1236CC was associated with a lower V1 (7.56 vs 10.1 L).

Conclusion:

In our study, we demonstrated that the pharmacokinetics inter-individual variations could be explained by weight and creatinine clearance, but also greatly by sex and ABCB1 polymorphism. It would be necessary to further investigate and validate this model to propose dosage adaptation related to these covariates.

Introduction

Daptomycin is a concentration dependent antibiotic from the lipopeptide family that is active against Gram positive bacteria, in particular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Its use is validated as an alternative treatment for Staphylococcal bone and joint infection (BJI) by the Infectious Disease Society of America at a recommended dosage of 6 mg/kg (1).

Some data support that an increased dosage could be more efficient (2,3) but could also be responsible for more frequent severe side effects, such as rhabdomyolysis or eosinophilic pneumonia (4,5).

Some pharmacokinetics (PK) studies have shown the influence of variables, such as sex, renal function, and fever on daptomycin pharmacokinetics (6–9). But it is uncertain whether these results hold true for BJI treatment because of the special physiopathology and long treatment duration. The only PK study carried out in 23 patients who were treated with daptomycin for BJI revealed large interindividual variability in daptomycin pharmacokinetics, but also intra-individual variability, the latter being uncorrelated with renal function change (10).

Furthermore, P-glycoprotein (P-gp) is a transmembrane efflux transport protein that has proved to influence the concentration and on intracellular activity of daptomycin (11). Its genetic polymorphism, caused by single nucleotide polymorphisms (SNPs) appears to modify renal and biliary elimination of daptomycin and its intracellular concentration (11,12). A recent study in 23 patients has shown an association between the gene polymorphism of ABCB1, which encodes P-gp, and daptomycin clearance (13).

Our aim was to carry out a population pharmacokinetic study of daptomycin in patients treated for a BJI in order to determine the structural model and its parameters, their interindividual and intra-individual variabilities and examine the covariates associated with those variabilities, including the genetic polymorphism of P-gP.

Method

We performed a single-center retrospective study including all patients treated with daptomycin for difficult-to-treat BJI, with plasma concentration measurements and for whom the ABCB1 genotype was available. All patients were followed by the bone and joint infection reference center in Lyon between 2012 and 2016. Therapeutic drug monitoring (TDM) of daptomycin typically included concentration of daptomycin measured at three time-points: predose (C_{min}), the maximal concentration (C_{max}) obtained at 30min after the end of infusion (30-min infusion), and a last sample obtained 5 to 6 hours post-infusion. TDM could be performed on several occasions (on average every months) in each patient. Data collected on all occasions in all

patients were analyzed simultaneously. Patients with no measured daptomycin concentrations, or incomplete dosing history (missing dosing or sampling times) were excluded from the analysis. All PK and other patient data were extracted from the computerized patient files, including age, sex, weight, serum creatinine, glomerular filtration rate estimated (eGFR) provided by the 4-variable modification of diet in renal disease (MDRD) equation, serum creatine kinase (CPK) and concomitant use of rifampicin, which is a known inducer of P-gp.

The research was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national and institutional standards. In accordance with French legislation, written informed consent was not required for any part of the study, as (i) daptomycin was used as salvage therapy in the usual care of patients addressed to our regional reference center for difficult-to-treat BJI; (ii) patients were informed orally and by letter that data were being collected using a national database established by the United States National Library of Medicine. This study is subject to a declaration with the local Commission for Data Protection and Liberties under the n°13-050 and is registered on ClinicalTrials under the n°NCT03134521.

Daptomycin concentrations were assayed using a high performance liquid chromatography assay with a photodiode array detector. The lower limit of quantification was 2mg/l. The interday precision was less than 11% with a bias lower than 8%.

Informed consent was obtained before P-gp genotyping. Three ABCB1 SNPs (C3435T, rs1045642; 1236 C>T, rs1128503; 2677 G>T, rs2032582) were analyzed using Taqma assays by real-time PCR reaction. MDRD1 SNPs influence P-gp expression and activity. Therefore Hoffmeyer et al reported an association between silent polymorphism C3435T and P-gp expression in the small intestine (14). Moreover several studies have shown SNPs polymorphism influence not only on drugs disposition (15) but also on treatment outcome (16).

Population PK analysis

A population approach was used to analyze the PK data. Nonlinear mixed-effects modeling was performed using the stochastic approximation expectation maximization algorithm implemented in the Monolix software (version 4.3.3; Lixoft, Paris, France). Selection of the best structural and covariate model was based on classical criteria, including the likelihood-derived objective function, parameter estimates, predictive performance, and diagnostic plots. We assumed log normal distribution of PK parameters. Once the best structural model was identified, available covariates were introduced into the model using a stepwise approach. When covariates were defined, the weight in the inter-individual variations were estimated for each of them.

Results

Population data

We conducted a retrospective monocentric study between March 2012 and Decembre 2016. A total of 81 patients were included between 2012 and 2016, with 34 (42%) women. Mean (\pm SD) age, weight, eGFR were 59.7 \pm 17.9 years, 78.7 \pm 19.6 kg and 99.5 \pm 41.1 ml/min/1.73m², respectively. Mean of dosage daptomycin were 593.85 \pm 65.3 mg (8 \pm 1.9 mg/kg). Only 8 (10%) patients received daptomycin in combination with rifampicin Patients' characteristics are shown in Table 1. A total of 577 daptomycin concentrations were collected, with 2.47 \pm 7.94 TDM occasion per patient.

About the ABCB1 SNPs and haplotype (Fig. 1). For the C1236T SNP 42% of patients were haplotype C/C, 39.5% were haplotype C/T and 18.5% were haplotype T/T. About the G2677T SNP : 41% of patient were haplotype G/G, 41% were haplotype G/T, 15% were haplotype T/T, 2% were haplotype G/A and 1% were T/A. About the C3435T SNP: 28% were haplotype C/C; 48% were haplotype C/T and 24% were haplotype T/T. Haplotype 3435CC-2677GG-1236CC (CGC) were found in 18 patients (22%).

Patient	81
Measured daptomycin concentration	577
TDM per patients	2,47 (\pm 7,94)
Age	59,7 (\pm 17,92)
Daptomycin administrated doses (mg/24H)	593,8 (\pm 165,3)
Daptomycin administrated doses (mg/kg /24H)	8 (\pm 1,9)
Creatinine clearance (MDRD)	99,5 (\pm 41,1)
Weight (kg)	78,7 (\pm 19,6)
Female	34 (41,98%)
Patients use Rifampicine	8 (9,88%)
Patients with haplotype CGC	18 (22.2%)

Table 1 : Demographic characteristics of the population. MDRD: modification of diet in renal disease; TDM: Therapeutic drug monitoring; Values are n (%) or mean (SD) unless otherwise specified.

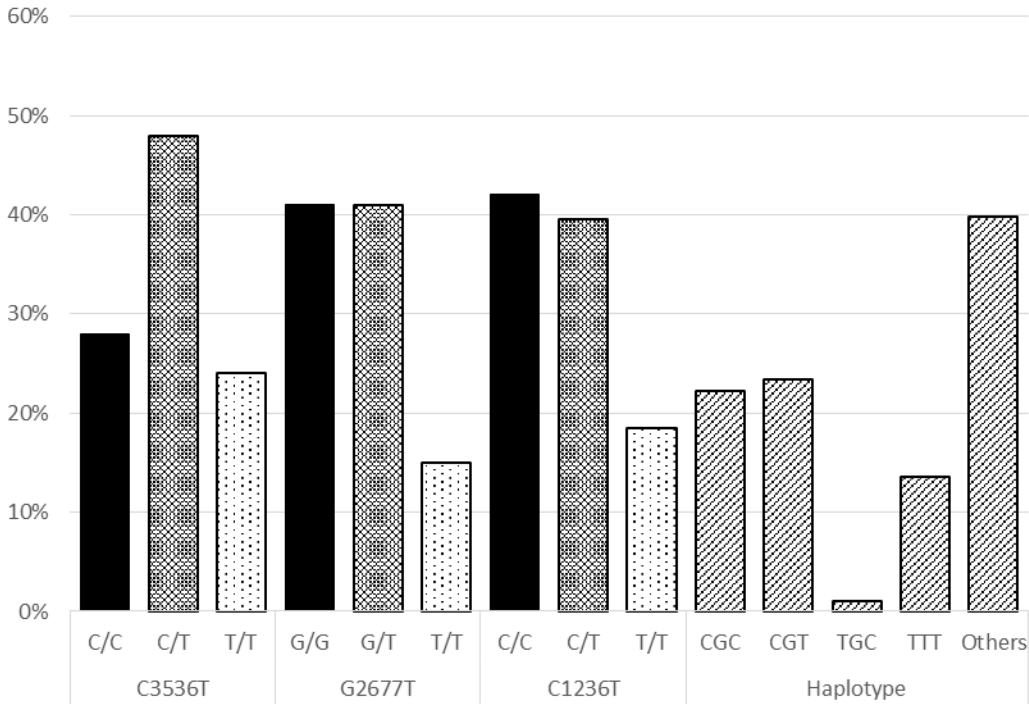


Figure 1 ABCB1 SNPs and haplotype frequencies.

Regarding measured concentrations, mean Cmin, Cmax, AUC and T½ was 18.7 ±14 mg/l, 72 ±19.4 mg/l, 951. ±362.4 µg.h/ml and 11.6 hours, respectively.

Bhavani et al. defined a toxic threshold in relation with the Cmin in patient treat for *Staphylococcus aureus* bacteremia with or without endocarditis. In their study, they observed a probabilities of a CPK elevation with a Cmin ≥23.4 mg/l and ≤24.3 mg/L were 0.5 and 0.029, respectively (17). 45 Cmin values (22.5%) were greater than the toxic threshold. Only 3 in 30 patients (10%) have had their CPK increase. 3 others patients had an increase of CPK without Cmin ≥23.4 mg/l. In total, 7.4% of patients had an increase of CPK. Safdar et al. by means of a neutropenic murine thigh model of *Staphylococcus aureus* bacteremia suggested that daptomycin Cmax and AUC values of 30 to 46 µg/ml and 294 to 375 µg.h/ml, respectively, to achieve a bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* (18). On 80 patients with Cmax available, 5 have Cmax under 46 µg/ml. On 77 AUC available none was under 375 ug.h/ml, lowest AUC was 435.5 µg.h/ml.

Pharmacokinetics analysis

Pharmacokinetics parameters estimated with the final model are shown in Table 2. Figure 2, 3 and 4 show the model performance and internal validation.

Population parameters estimates for Daptomycin

Parameters	Value	R.s.e (%)
CL (L/h) for female subject with Clcr = 102.5ml/min.	0.585	4
Change in CL (L/h) for male	0.72	3
Change in CL (L/h) for 50% decrease of CLcr	0.425	
V1 (Liters) for a 83kg patient without haplotype CGC	10.1	8
Change in V1(Liters) for patient with haplotype CGC	7.56	9
Q (L/h)	1.97	41
V2 (L)	3.39	19

Inter-individual variability

Parameters	Valeur	R.s.e (%)
ω CL	0.135	20
ω V1	0.231	25

Table 2 : Population parameters estimates of daptomycin pharmacokinetics and inter-individual variability. R.s.e: relative standard error; CL: daptomycin clearance; CLcr: creatinine clearance; L/h: liters/hours; V1: distribution volume; ω : inter-individual variability.

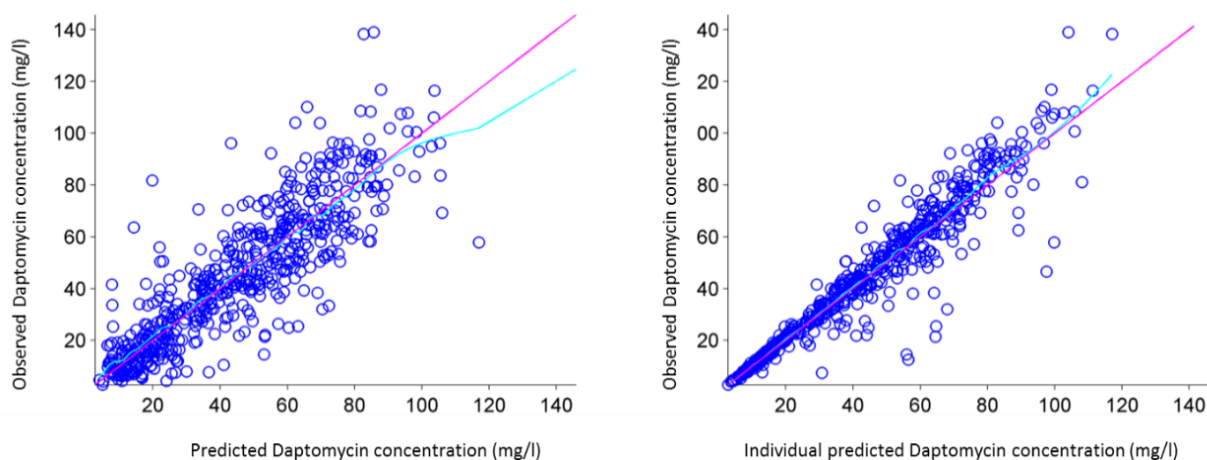


Figure 2 : Diagnostic plots for daptomycin population pharmacokinetic model. Observed versus predicted daptomycin concentrations in plasma (left), observed versus individual predicted daptomycin concentrations in plasma (right). The blue line through the points in each plot is a local regression.

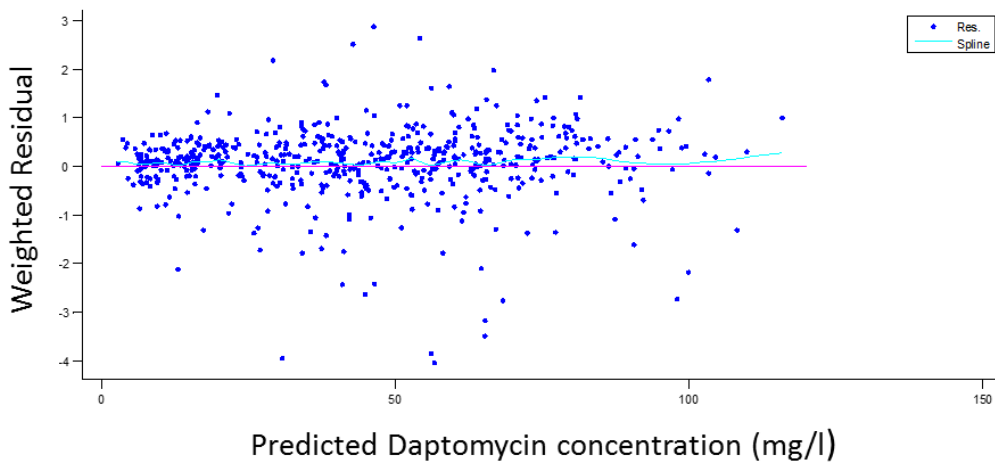


Figure 3 : Weighted residuals versus predicted daptomycin concentrations in plasma. The blue line through the points in each plot is a local regression. Res.: Results.

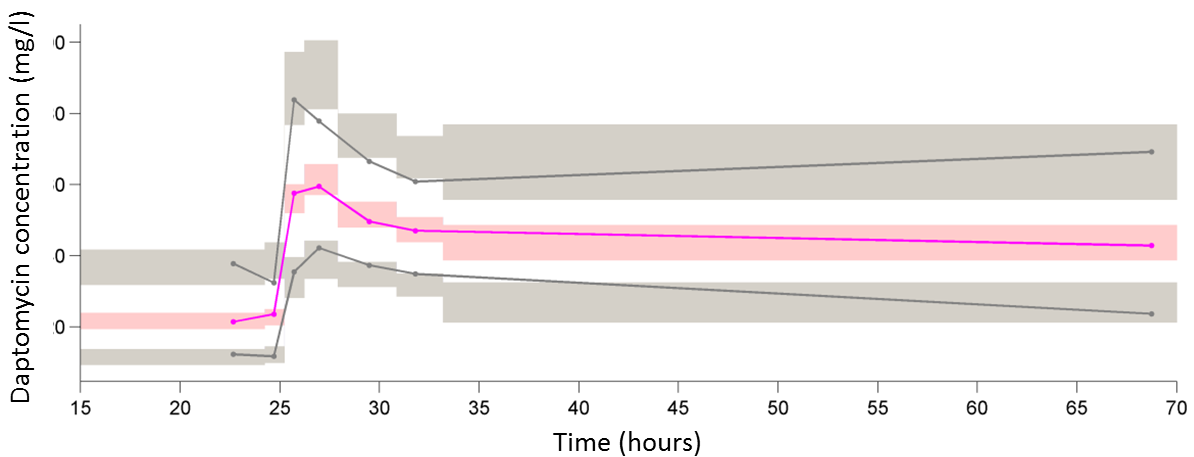


Figure 4 : Visual predictive check between observational and predictive daptomycin concentration. The pink line represents the median observed plasma concentration, and the semitransparent pink field represents a simulation-based 95% confidence interval for the median. The observed 10% and 90% percentiles are presented with grey line, and the 95% confidence intervals for the corresponding model predicted percentiles are shown as semitransparent grey fields.

Daptomycin plasma concentrations were best described by a two-compartment linear model with four parameters: daptomycin plasma clearance (CL), central volume of distribution (V1), intercompartmental clearance (Q) and peripheral volume of distribution (V2) (see table2). Inter-individual variability was set on CL and V1 but could not be estimated for Q and V2. The covariate analysis revealed sex and renal function influenced CL while body weight and P-gp CGC haplotype influence V1. Indeed, median CL was 19% lower in female than in male patients (0.585 vs 0.729 liters/h, see Fig. 4), irrespective of body weight. Creatinine clearance estimates by the Cockcroft-Gault equation correlated with CL (Fig.6). The median of CLcr was

102.5 ml/min. CL decreased by 30% when CLcr decreased by 50%. V1 correlated with body weight. (Fig. 7) and haplotypes CGC (Fig.8). Patients with CGC haplotype had median V1 25% lower than patients with any other haplotype.

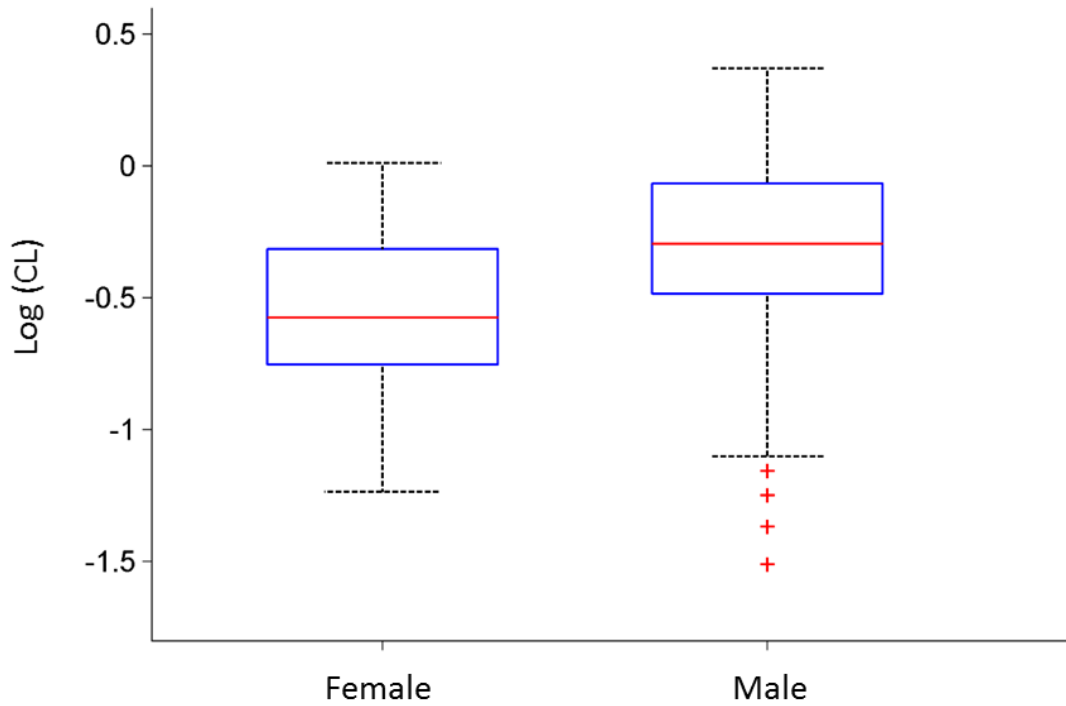


Figure 5 : Comparison between daptomycin clearances in female or male patients. CL: daptomycin clearance.

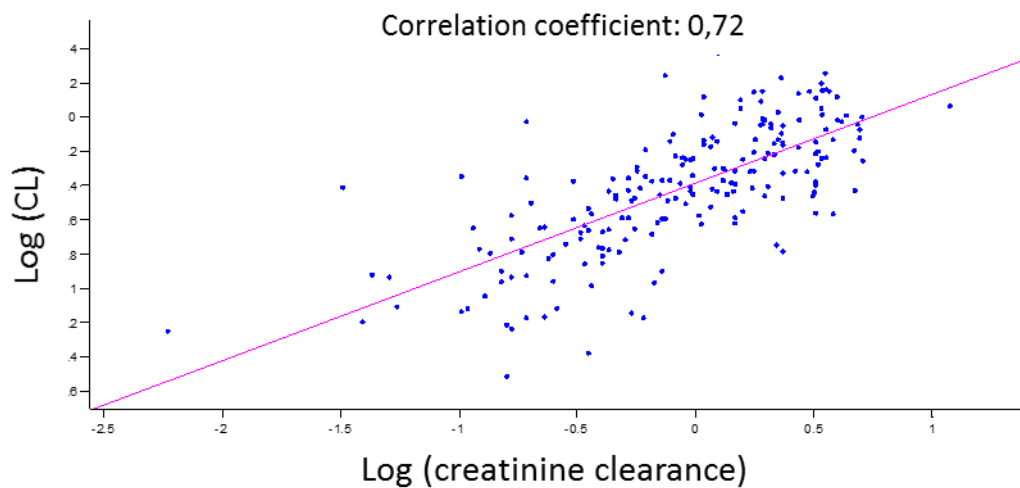


Figure 6 : Creatinine clearance versus distribution daptomycin clearance. CL: daptomycin clearance.

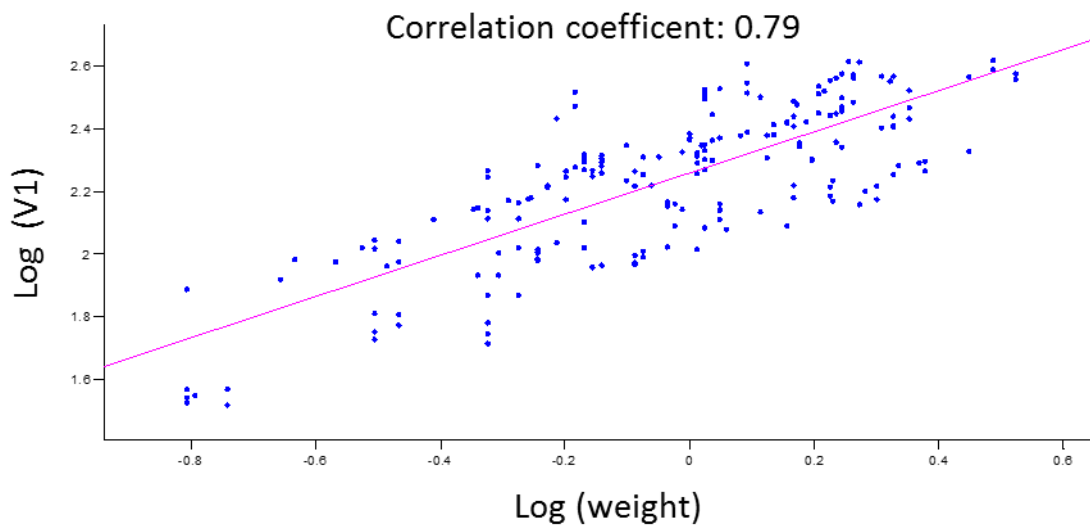


Figure 7 : Weight versus central distribution volume. V1: central distribution volume.

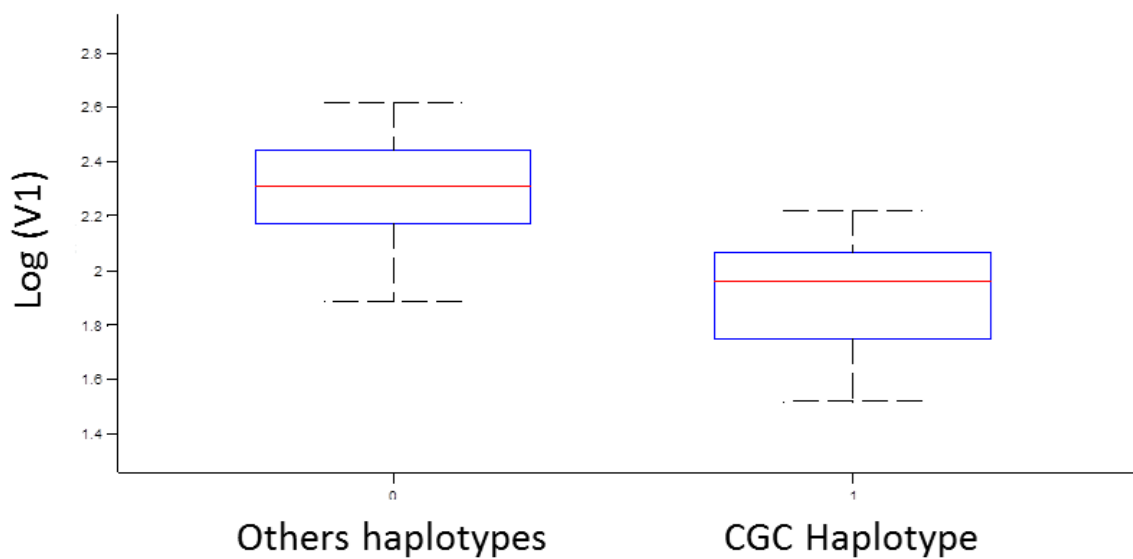


Figure 8 : Comparison between haplotype and central distribution volume. V1: central distribution volume.

Rifampicin did not significantly influence daptomycin PK in this group of patients.

C_{max} values were not significantly different in patients with wild-type P-gp haplotype and those with a variant genotype. Likewise, co-administration of rifampicin did not influence daptomycin C_{max}.

Coefficient of variation

In a statistical model without covariates, coefficients of variation are 30.3% for CL and for 31.1% for V1. CLcr and sex explains, respectively, 44% and 11.5% of CL variation. After addition of CLcr and sex in the statistical model, the coefficient of variation of CL remains at 13.5%. Weight and haplotype CGC explains, respectively, 11% and 14.5% of V1 variation. After addition of weight and haplotype CGC in the statistical model, the coefficient of variation of V1 remains at 23.1%

PK simulation

We performed a PK simulation to see effect of covariates, sex and CGC haplotype, on Cmin, Cmax and AUC at day 1 and at day 5 daily with a daily daptomycin injection.

For each simulation, 500 virtual patients were chosen by drawing lots in CL and V1 distribution estimated by the population pharmacokinetics model. To see the effect of CL and V1, we set the two others covariates at 70 kg for the weight and 10 ml/min/1.73m² for CLcr. We use for the simulation a dosage of 500 mg (7 mg/kg). Results are presents in Table 3.

Population	At day 1			At day 5		
	Cmax (mg/L)	Cmin (mg/L)	AUC (mg.h/L)	Cmax (mg/L)	Cmin (mg/L)	AUC (mg.h/L)
Female without CGC haplotype	51.1 (11.5)	13 (1.9)	568.7 (67.9)	70.8 (10.7)	20.4 (4.8)	873.5 (116.9)
Male without haplotype CGC	50.9 (11.4)	10.2 (1.8)	513.5 (59.2)	64.9 (10.4)	14.5 (3.9)	713.4 (97.2)
Female with haplotype CGC	66.6 (14.7)	12.6 (2.2)	630.6 (69.4)	84 (13.5)	18 (4.7)	878.5 (119.6)
Male with haplotype CGC	66.3 (14.5)	9.4 (2.1)	560.7 (61.3)	78.1 (13.3)	12.3 (3.7)	715.3 (98.3)

Table 3 : Simulation of Cmax, Cmin and AUC in female or male with or without CGC haplotypes at day 1 and 5 after beginning of daptomycin treatment. Cmax: maximal concentration; Cmin: Residual concentration; AUC: area under curve. Values are mean (SD).

In comparison with male without CGC haplotype, male with CGC haplotype have 17% higher Cmax and the same AUC. In comparison with female without CGC haplotype, female with CGC haplotype have 16% higher Cmax and the same AUC.

If we compare, male without CGC haplotype and female with CGC haplotype, female have C_{max} and AUC, respectively 25% and 19% higher than male (Fig. 9).

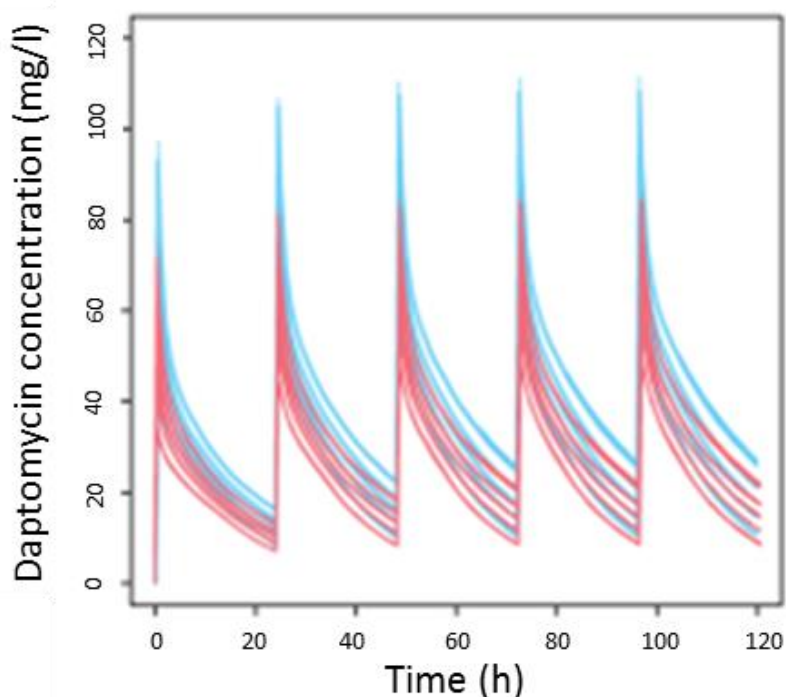


Figure 9 : Pharmacokinetics simulation estimated with a daily dose of 500 mg of Daptomycin for male without CGC and female with CGC. Blue line: represent daptomycin concentration in female with CGC haplotype; Red line: represent daptomycin concentration in male without CGC haplotype.

Discussion

To our knowledge, we have performed the largest population pharmacokinetic study of daptomycin in patients with BJI. In addition, this is the largest study examining the influence of P-gp polymorphism on daptomycin PK. In that study, we found that sex, CL_{cr}, weight and, for the first time, P-gp gene polymorphism are covariates influencing the pharmacokinetics of daptomycin in patients with bone and joint infection.

In a previous study, haplotype CGC was associated with higher C_{min} of lamotrigine in epileptic patients, with maximum concentration with P-gp inhibitors (19). In another study, haplotype CGC was associated with lower blood concentration of tacrolimus versus TTT haplotype (20). P-gp is widespread on organism (digestive tract, proximal tubule, biliary tract) (21) and could influence drugs pharmacokinetics at different level according to their property. It is, therefore, difficult to compare our results on daptomycin with others drugs pharmacokinetics studies.

Baietto and al. had found that ABCB1 C3435T polymorphism influenced daptomycin pharmacokinetics. Indeed, in 23 patients, the genotype T/T was associated with lower CL compared with other genotypes. In our study, we found that CGC haplotype was associated with reduced daptomycin volume distribution but did not influence daptomycin clearance (13). As it had been proved in previous study, P-gp, present on membrane cells, is responsible for efflux of daptomycin out of the cell into blood circulation (11). We believe that in patients with wild-type CGC haplotype, P-gp efflux of daptomycin is fully effective, which results in a lower extent of tissue drug distribution and lower volume of distribution, compared with patients having any mutation. We did not find any influence of P-gp genotype on CL.

By contrast, the influence of P-gp genotype on CL reported by Baietto et al. suggests that P-gp may play a role in daptomycin renal or non-renal elimination, but not in tissue distribution. Our results could be explained by a different study design (therapeutic drug monitoring) or estimation method of pharmacokinetics parameters. Further research is necessary to clarify this point.

It is known that ethnic origins have an influence on the P-gp mutation frequency (22,23). So, haplotype CGC was more likely found in African or African-American patients than in Caucasian or Asian patients. This could be explained by a selective advantage offered by P-gp activity against gastro intestinal tract infection, endemic in tropical countries (24) with a possible protector effect against *Helicobacter pylori* in men with gastric ulcer (25).

Interindividual variations of CL and V₁ were lower than two previous population pharmacokinetics studies (9,26) but higher than another study with the same design (10). This interindividual variability remains unexplained.

The influence of sex, clearance and weight on daptomycin PK parameters observed in our study is consistent with results from the manufacturer study (9) and other daptomycin population pharmacokinetics studies (27–29).

Unlike Bavhani et al., we found only a few patients with CPK increase associated with high C_{min} (17). This difference could be explained by the fact that our study included patients with bone and joint infection who have limited mobility and by the interruption of other muscular toxic co-medication as statin. In recent studies, 7% of patients treated with high doses of daptomycin for a bone and joint infection had asymptomatic increase of CPK (3).

Only 5 patients have a C_{max} under 46 µg/ml and none have an AUC under 375 µg.h/ml. But that efficacy threshold was proposed in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Specificities of BJI are mostly in relation with antibiotics bone penetration. Montange et al. have demonstrated that daptomycin penetration is 9% in bone

and 54% in synovial fluid, in comparison with plasma concentration (30). Also it is difficult to know which purpose of threshold of daptomycin plasma concentration should be considered to have maximal efficacy in BJI. Moreover in our study microbiologic data had not been extracted, and it is well known that daptomycin C_{max} or AUC target are lower for *Streptococcus* species and *Enterococcus faecium* (18).

Pharmacokinetics simulation revealed significant variations of daptomycin concentration in relation with sex and CGC haplotype. Within the context of appropriate use of antibiotic and although that generic daptomycin (31) are now available and price are no longer a problem, it is important to individualize antibiotics dosage. This result is the first step to adapt dosage of daptomycin in relation with sex and ABCB1 polymorphism, besides with weight and creatinine. Further studies are necessary to propose an adaptation regimen.

In previous study, daptomycin did not show an intra osteoblast activity (33). Despite the fact that P-gp was never studied on osteoblast, on account of her presence on the membrane of osteosarcoma cell suggest that it could be found in bone cell (34). P-gp could be explained the lack of intra osteoblast activity. As found Lemaire et al. inhibitor of P-gp could increase intracellular daptomycin concentration and activity (11). It could be interesting to explore the presence of P-gp on osteoblast membranes and study intra-osteoblastic daptomycin activity in association with P-gp inhibitor.

This study has several limitations. First, we did not collect data about co-medications that can influence P-gp activity as inducer (midazolam, phenytoin) or inhibitor (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, erythromycin, clarithromycin, Itraconazole), except rifampicin (32). Data about fever or sepsis were also not collected, although they appear to influence daptomycin V₁ and/or CL (9,26). Secondly, although this is the largest study on the influence of P-gp polymorphism on pharmacokinetics of daptomycin for BJI, population remains small. Moreover, we did not collect information about bacterial species, minimal inhibitory concentration and clinical outcome to evaluate benefit of TDM of daptomycin in BJI.

Conclusion

In our study, we demonstrated that daptomycin pharmacokinetics inter-individual variations could be explained by weight and creatinine clearance, but also greatly by sex and ABCB1 polymorphism. It would be necessary to further investigate and validate this model to propose dosage adaptation related to these covariates.

References

1. 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*. 2013 Jan 1;56(1):e1–25.
2. Casapao AM, Kullar R, Davis SL, Levine DP, Zhao JJ, Potoski BA, et al. Multicenter Study of High-Dose Daptomycin for Treatment of Enterococcal Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep 1;57(9):4190–6.
3. Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu M-C, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2016 Dec.
4. Uppal P, LaPlante KL, Gaitanis MM, Jankowich MD, Ward KE. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia - a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control [Internet]*. 2016 Dec.
5. Roux S, Ferry T, Chidiac C, Valour F. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2015 Aug;37:95–6.
6. Butterfield JM, Mueller BA, Patel N, Cardone KE, Grabe DW, Salama NN, et al. Daptomycin Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in a Pooled Sample of Patients Receiving Thrice-Weekly Hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb 1;57(2):864–72.
7. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Sep;42(3):250–5.
8. Chaves RL, Chakraborty A, Benziger D, Tannenbaum S. Clinical and pharmacokinetic considerations for the use of daptomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia and severe renal impairment. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jan;69(1):200–10.
9. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population Pharmacokinetics of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Aug 1;48(8):2799–807.
10. Goutelle S, Roux S, Gagnieu M-C, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 May;60(5):3148–51.
11. 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*. 2007 Aug 1;51(8):2748–57.
12. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):709–35.
13. Baietto L, D'Avolio A, Cusato J, Pace S, Calcagno A, Motta I, et al. Effect of SNPs in human ABCB1 on daptomycin pharmacokinetics in Caucasian patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan 1;70(1):307–8.

14. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johné A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97(7):3473–8.
15. Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmöller J, Schlagenhauer R, Bauer S, Szekeres T, et al. The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. *Pharmacogenomics J.* 2001;1(3):204–10.
16. Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP. Clinical Implications of P-Glycoprotein Modulation in Drug–Drug Interactions. *Drugs.* 2017 May;77(8):859–83.
17. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 15;50(12):1568–74.
18. Safdar N, Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Jan 1;48(1):63–8.
19. Lovric M, Božina N, Hajnšek S, Kuzman MR, Sporiš D, Lalic Z, et al. Association between lamotrigine concentrations and ABCB1 polymorphisms in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit.* 2012;34(5):518–25.
20. Wang B. The promoter region of the MDR1 gene is largely invariant but different SNP-haplotypes affect MDR1 promoter activity differently in different cell-lines. *Mol Pharmacol [Internet].* 2006 Apr 11
21. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, et al. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(2):695–8.
22. Kim R. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Aug;70(2):189–99.
23. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, Zanger UM, et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *The Lancet.* 2001;358(9279):383–4.
24. Panwala CM, Jones JC, Viney JL. A Novel Model of Inflammatory Bowel Disease: Mice Deficient for the Multiple Drug Resistance Gene, *mdr1a*, Spontaneously Develop Colitis. *J Immunol.* 1998 Nov 15;161(10):5733–44.
25. Salagacka A, Bartczak M, Żebrowska M, Jażdżyk M, Balcerczak M, Janiuk R, et al. C3435T polymorphism of the ABCB1 gene: impact on genetic susceptibility to peptic ulcers. *Pharmacol Rep.* 2011;63(4):992–8.
26. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Sep;42(3):250–5.

27. Xu X, Khadzhynov D, Peters H, Chaves RL, Hamed K, Levi M, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in adult patients undergoing continuous renal replacement therapy: Daptomycin PK in continuous renal replacement therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Mar;83(3):498–509.
28. Cojutti PG, Candoni A, Ramos-Martin V, Lazzarotto D, Zannier ME, Fanin R, et al. Population pharmacokinetics and dosing considerations for the use of daptomycin in adult patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 Jun 1
29. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, Ettorre G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary *J Infect Chemother*. 2013;19(4):732–9.
30. Montange D, Berthier F, Leclerc G, Serre A, Jeunet L, Berard M, et al. Penetration of Daptomycin into Bone and Synovial Fluid in Joint Replacement. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul 1;58(7):3991–6.
31. Haute Autorité de Santé. DAPTOMYCINE. 2017.
32. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(10):1295–310.
33. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N, Tasse J, Flammier S, Rasigade J-P, et al. Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Apr;59(4):2029–36.
34. Kan W-S, Zhao Z-G, Ding F, Liu M, Ma D-Z, Zheng C-K. Association between P-Glycoprotein expression and response to chemotherapy in patients with osteosarcoma: A systematic and meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(7):206.

CONCLUSIONS



Nom, prénom du candidat : BRICCA Romain

CONCLUSIONS

La daptomycine a été proposée par l'*Infectious Disease Society of America* comme une alternative thérapeutique dans les infections ostéo-articulaires sur prothèse à *Staphylococcus aureus*. Son utilisation (hors AMM) est fréquente au Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAc) de Lyon, du fait d'émergence de résistances bactériennes et d'effets secondaires des traitements de première intention. Cependant, peu d'études ont évalué la pharmacocinétique de la daptomycine dans cette indication. Des données préliminaires indiquent une influence potentielle de la pharmacogénétique de la protéine d'efflux transmembranaire, la glycoprotéine-P (P-gP) sur la pharmacocinétique de la daptomycine, qui reste à confirmer.

Notre objectif est de créer un modèle de pharmacocinétique de population de la daptomycine permettant de caractériser les paramètres pharmacocinétiques, leur variabilité inter et intra-individuelle et les covariables associées.

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique de patients traités par de la daptomycine pour une infection ostéo-articulaire. L'ensemble des patients suivis du 1^{er} mars 2012 au 31 décembre 2016 au CRIOAc ayant eu un dosage de daptomycine et une recherche génétique du polymorphisme de la P-gP ont été inclus. Ce génotypage portait sur trois polymorphismes génétiques (SNP), C3435T, G2677T et C1236T, qui influencent l'activité d'efflux d'autres antibiotiques et qui seraient susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la daptomycine.

Nous avons colligé les données de 81 patients (42% de femme, âge moyen 59,7 ans) qui ont reçu entre 350mg/48h et 1000mg de daptomycine/24h (moyenne 8 mg/kg) entre 2012 et 2016. Le seuil de toxicité des concentrations résiduelles est 24,3 mg/L dans la littérature. Parmi les concentrations résiduelles disponibles, trente patients ont eu un dosage au-dessus de ce seuil (soit 22,5% des dosages) dont 3 (10%) ont eu des CPK supérieure à la normale, mais aucun n'a atteint un seuil toxique.

Le modèle de pharmacocinétique de population développé est un modèle à deux compartiments et quatre paramètres : la clairance de la daptomycine, le volume de distribution central, la clairance intercompartimentale et le volume périphérique. Les covariables influençant la clairance de la daptomycine sont le sexe (clairance diminuée de 20% chez la femme) et la clairance de la créatinine (corrélées positivement à l'élimination de la daptomycine). L'haplotype sauvage de la glycoprotéine-P, CGC/CGC et le poids ont été identifiés comme covariables influençant le volume de distribution. De façon concordante, l'association à la rifampicine, activatrice de la P-gP, pourrait modifier le volume de distribution, mais cet effet n'a pas été retrouvé dans notre étude.

Le Président de jury,
Nom et Prénom
Signature

FERRY Tristan

Pr Tristan FERRY
Maladies Infectieuses et Tropicales
HOSPICES CIVILS DE LYON
Hôpital de la Croix-Rouge
69317 LYON Cedex 04
RPPS 16884891872

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Carole BURILLON

Professeur* Carole BURILLON

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 19/09/2017

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.

BRICCA Romain:

Population Pharmacokinetic Analysis of Daptomycin in Patients With Bone and Joint Infections

5 Tab. 14 Fig.

Th. Méd: Lyon 2017

RESUME:

Daptomycin is validated as a treatment of bone and joint infections (BJI) by the Infectious Disease Society of America. Dosage adaptation is currently exclusively adapted on the weight and the creatinine clearance. However, other factors such as sex and P-glycoprotein polymorphism, encoded by ABCB1 gene, may also greatly influence the pharmacokinetics.

Between 2013 and 2016, all patients follow in French regional reference center, treat for a BJI by daptomycin and for whom the ABCB1 polymorphism had been evaluated, were include. Population approach was used to determinate the pharmacokinetics factors, their interindividual variabilities and the weight of the parameters associated to those variabilities

Eighty-one patients (Age 60 ± 18) received mean doses of 8 ± 1.9 mg/kg of daptomycin, in association with rifampicin in 8 patients (10%). We collect information about 200 therapeutic drug monitoring (577 measures). 30 patients had a predose concentration (Cmin) higher than the toxic threshold (Cmin ≥ 24.3 mg/L) but only of them 3 had an elevation of serum creatine kinase. Four parameters were found to be influence pharmacokinetics: daptomycin plasma clearance (CL), central volume of distribution (V1), intercompartmental clearance and peripheral volume of distribution. Female had a CL 19% lower than male (0.585 vs 0.729 L/h). CL was also linked with creatinine clearance (CLcr) (decrease of CL by 30% when CLcr decreased by 50%). V1 was influence by weight and ABCB1 polymorphism. Indeed, haplotype 3435CC-2677GG-1236CC was associated with a lower V1 (7.56 vs 10.1 L).

In our study, we demonstrated that the pharmacokinetics inter-individual variations could be explained by weight and creatinine clearance, but also greatly by sex and ABCB1 polymorphism. It would be necessary to further investigate and validate this model to propose dosage adaptation related to these covariates.

MOTS CLES: bone and joint infection; daptomycin; population pharmacokinetics; P-Glycoprotein (P-gp)

JURY:

Président : Monsieur le Professeur Tristan FERRY
Membres Monsieur le Professeur Christian CHIDIAC
Monsieur le Professeur Pascal SEVE
Monsieur le Docteur Sylvain GOUTELLE
Monsieur le Docteur Stéphane DURUPT

DATE DE SOUTENANCE : 24 octobre 2017

ADRESSE DE L'AUTEUR : 10 rue du Jura 75013 Paris
Romain_12_69@hotmail.com