

# Daptomycine

## Indications et espoirs suscités par son introduction sur le marché

Katia Boggian

Hôpital cantonal de Saint-Gall

La daptomycine (Cubicin®), premier antibiotique de la classe des lipopeptides cycliques, a été introduite en Suisse en 2007 et enregistrée dans les indications suivantes: «infections cutanées et des tissus mous compliquées» et «bactériémies à *S. aureus* y compris endocardite du cœur droit». Développée par les laboratoires Eli Lilly dès les années 1980, elle avait d'abord été abandonnée en raison de ses effets indésirables de type myopathies. L'accroissement des infections à germes Gram positifs résistants a cependant littéralement imposé l'introduction d'un antibiotique bactéricide bien toléré. Les droits de la daptomycine ont été rachetés en 1997 par la firme Cubist Pharmaceuticals et de nouvelles études ont montré qu'une posologie à une seule prise par jour permettait d'éviter les myopathies. Après son introduction sur le marché, nous disposons désormais d'un antibiotique puissant, en particulier contre les souches résistantes à la méthicilline de *S. aureus* (MRSA) et les entérocoques résistant à la vancomycine (VRE). On espérait dès le départ que la liste des indications allait bientôt être étendue au traitement de l'endocardite du cœur gauche, de l'ostéomyélite et peut-être des infections de prothèses à germes Gram positifs.

### Expériences faites à ce jour

La daptomycine est administrée à la dose de 4 mg/kg de poids corporel dans les infections des tissus mous compliquées et à la dose de 6 mg/kg de poids corporel dans les bactériémies ou les endocardites du cœur droit. La daptomycine a déjà été utilisée à plusieurs reprises dans le traitement de l'endocardite du cœur gauche à germes Gram positifs résistants [1] et elle est de plus en plus souvent administrée dans le traitement de l'ostéomyélite à germes Gram positifs résistants.

Il est important de se souvenir que la daptomycine ne convient pas au traitement des pneumonies, car elle est désactivée par le surfactant.

D'une manière générale, la daptomycine est bien tolérée. Les essais post-marketing ont néanmoins été marqués par des annonces de pneumonies éosinophiles sous daptomycine. Leur incidence est plutôt faible, puisque chiffrée à <1/10000. Parmi les grands avantages de la daptomycine, il faut citer sa longue demi-vie et son action post-antibiotique. La posologie d'une prise par jour facilite en outre la gestion ambulatoire du traitement. La daptomycine constitue également une bonne alternative pour les patients insuffisants rénaux, chez qui le dosage de la vancomycine s'avère parfois difficile.

### Place actuelle et perspectives futures

En Suisse, la daptomycine est parfois aussi donnée en off-label (hors indications enregistrées), en particulier dans le

traitement des infections compliquées à germes Gram positifs résistants. L'expérience a montré que la substance est bien tolérée. Dans les ostéomyélites et les infections de prothèses, la daptomycine a en outre donné des résultats prometteurs, comme en témoigne la très bonne activité rapportée lors de plusieurs essais in vitro. La daptomycine est également efficace dans le biofilm, surtout en combinaison avec la rifampicine [2]. La daptomycine pourrait par conséquent être davantage utilisée en combinaison avec la rifampicine dans les infections à corps étrangers. Les traitements de longue durée de daptomycine peuvent donner lieu à des résistances et la meilleure stratégie à cet égard reste encore incertaine. Au-delà d'un bon ciblage, on évoque une optimisation (augmentation) des doses et/ou le recours à des traitements combinés. On a pu montrer que les traitements combinés ne retardent pas seulement le développement des résistances, mais permettent aussi d'obtenir un effet de synergie. Étonnamment, l'association avec l'oxacilline, la clarithromycine, le TMP/SMX, la rifampicine ou la fosfomycine est efficace dans les MRSA [3]. Il manque cependant encore des recommandations claires sur ce plan. On dispose en revanche de suffisamment de données démontrant que les doses plus élevées (8–10 mg/kg de poids corporel) de daptomycine sont bien tolérées. Il a semblé au cours des dernières années que les concentrations inhibitrices minimales de la vancomycine ont augmenté dans les MRSA (MHK-Creep). De plus en plus de données suggèrent que les infections dues à un MRSA avec une CMI >1 pour la vancomycine connaissent un déclin plus défavorable. La daptomycine serait une alternative particulièrement intéressante dans ces situations. Apparemment ce MHK-Creep de la vancomycine va de pair avec un épaissement de la paroi cellulaire, ce qui pourrait diminuer l'efficacité de la daptomycine. De nouvelles données nous en diront plus à ce propos et il convient jusque-là de ne recourir à la daptomycine à la suite de l'échec d'un traitement de vancomycine que si les tests de résistance ont mis en évidence une sensibilité claire.

#### Correspondance:

Dr Katia Boggian  
Kantonsspital St.Gallen  
Rorschacherstrasse 95  
CH-9007 St.Gallen  
[katia.boggian\[at\]kssg.ch](mailto:katia.boggian[at]kssg.ch)

#### Références

- 1 Sandoe J, Baig W. Future Indications for daptomycin use in endocarditis and pacemaker lead infections and outcomes in Leeds, UK. *Cardiology*. 2012;8(4):547.
- 2 John A, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, Trampuz A. Efficacy of Daptomycin in Implant-associated infection due to MRSA: Importance of Combination with Rifampin. *AAC*. 2009; 53(7):2719.
- 3 Berti DA, Wergin JE, Girdaukas GG, Hetzel SJ, Sakoulas G, Rose WE. Altering the Proclivity towards Daptomycin Resistance in MRSA using combinations with other antibiotics. *AAC*. 2012;56(10):5046.

L'auteur déclare n'avoir bénéficié d'aucun soutien financier et n'avoir aucun autre conflit d'intérêts en relation avec la présente publication.