

Recommandations pour la prescription de Daptomycine (CUBICIN®) au CHRU de NANCY

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

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

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

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

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

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

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

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

Compte tenu :

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

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

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

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

En traitement documenté :

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

Les non indications :

- Utilisation en monothérapie
- Association avec la rifampicine dans les 7 premiers jours de traitement par daptomycine
- Association avec les fluoroquinolones (antagoniste)
- Infection documentée à SAMS ou SCNMS
- Infection à entérocoque et streptocoque (notamment *S.mitis-oralis*), sauf si aucune autre alternative n'est possible et uniquement après vérification de la CMI du germe à la daptomycine en E-test

Le 30 janvier 2017,

Drs F. GOEHRINGER et S. HENARD

