

Daptomycine (Cubicin^{MD}), le premier antibiotique lipopeptide cyclique

Identification du médicament⁽¹⁾

Nom générique : daptomycine

Nom commercial : Cubicin^{MD}

Classe thérapeutique : Lipopeptide cyclique

Fabricant : Cubist pharmaceutical

Entrée sur le marché canadien : 2007-12-03⁽²⁾

Indications

1. Infections compliquées de la peau et des tissus mous causées par les souches susceptibles des micro-organismes Gram positif suivants : *S. aureus* (y compris les souches résistantes à la méthicilline), *S. pyogenes* et *S. agalactiae*.
2. Infections sanguines (bactériémies) à *S. aureus*, y compris l'endocardite infectieuse droite (valve naturelle) à *S. aureus* causées par les souches susceptibles à la méthicilline et les souches résistantes à la méthicilline.

Il est très important d'avoir à l'esprit que l'activité de la daptomycine est inhibée par le surfactant pulmonaire et **ne doit donc pas être utilisée dans le traitement d'un pneumonie⁽¹⁾**.

Pharmacologie/pharmacocinétique

La daptomycine est un lipopeptide cyclique qui se lie à la membrane cellulaire des bactéries gram positif. Dépendante de la présence d'ions calcium, la liaison de la daptomycine à la membrane bactérienne entraîne une dépolarisation de celle-ci, entravant la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, provoquant donc la mort cellulaire⁽¹⁾. L'absence de similitude chimique entre la vancomycine et la daptomycine a pour conséquence qu'aucun rapport de cas d'allergie croisée avec la vancomycine n'ait été publié⁽³⁾. Les probabilités de réaction croisée avec d'autres antibiotiques que la vancomycine sont très

faibles compte tenu des différences importantes entre la structure chimique de la daptomycine comparativement aux autres antibiotiques. De plus, elle est efficace contre les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (SARM)⁽¹⁾. L'absence d'hypersensibilité croisée avec la vancomycine et la couverture du SARM rendent intéressantes cette molécule. Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau I.

Tableau I – Paramètres pharmacocinétiques^(1,4)

Paramètres	Données
T _{1/2}	7,7 – 8,3 heures chez le sujet sain (↑ lors d'insuffisance rénale)
Liaison protéique	90-93%
Vd	0,1 L/kg (faible, correspondant à une distribution extracellulaire)
Métabolisme	Non métabolisé par les CYP
Élimination	Urine 78% Fèces 5,7%

Essais cliniques

Les études présentées au tableau II sont les plus pertinentes sur le sujet. D'autres études ont été réalisées, notamment à partir du registre CORE (« *Cubicin Outcomes Registry and Experience* »). Il s'agit de données rétrospectives, qui ne comprennent que des patients ayant reçu la daptomycine (absence de comparatif).

Réactions indésirables / Interactions

L'effet indésirable principal à surveiller lors de l'utilisation de la daptomycine est l'augmentation de la créatine phosphokinase (CPK). En effet, il est recommandé de monitorer ces enzymes un fois par semaine⁽⁴⁾. Les autres effets les plus fréquents sont présentés dans le tableau III. Les interactions connues ou étudiées avec la daptomycine sont présentées au tableau IV.

Tableau II – Principales études sur la daptomycine

Études	Devis	Indication	Population	Issue primaire	Résultats
Arbeit et coll., 2004 ⁽⁵⁾	Comprend deux études de non infériorité, randomisées, contrôlées. Évaluateurs à l'aveugle. Analyse en intention de traiter (DAP-SST-98-01 et DAP-SST-99-01)	Infection compliquée de la peau et des tissus mous requérant une hospitalisation.	902 patients adultes évaluables (1092 patients initialement) Dapto : n=534 Comparateur : n=558 Comparaison entre daptomycine 4mg/kg IV q 24h vs vancomycine 1g IV q12h vs pénicilline résistante aux pénicillinases (cloxacilline, nafcilline, oxacilline, flucloxacilline) 4-12g IV par jour	Réponse clinique permettant la fin de l'antibiothérapie (durée prévue : 7-14 jours).	Daptomycine est non inférieure aux thérapies comparées Taux de succès (analyse en intention de traiter) : Dapto : 71,5% Comparateur : 71,1% Intervalle de confiance (IC 95%) :-5,8 à 5,0 Critère de non infériorité non rencontré pour le sous-groupe du SARM, possiblement dû à un manque de patients. Sécurité évaluée et les effets secondaires sont comparables entre les 2 groupes. Analyse post-hoc démontrent que les gens traités avec la daptomycine le sont moins longtemps que le groupe comparateur et ont une récurrence moindre 3-4 semaines après la fin de traitement.
Fowler et coll., 2006 ⁽⁶⁾	Étude de non infériorité, ouverte, randomisée. Évaluateurs à l'insu. Analyse en intention de traiter.	Bactériémie à <i>S. aureus</i> avec ou sans endocardite Comparatif (pénicilline semi-synthétique anti-staphylocoque OU vancomycine)	Patients adultes : - avec bactériémie sans preuve de multibactéries - avec endocardite droite non compliquée (37,5% des pts) Dapto : N=120 Comparatif : N=15	Succès clinique suite au traitement 42 jours après la fin du traitement	Daptomycine est non inférieure aux thérapies comparées Taux de succès (intention de traiter) : Dapto : 42,7% Comparatif: 39,3% Intervalle de confiance (IC 95%) :-8,9 à 15,7 Lorsque les fréquences d'effets secondaires sont comparées entre les groupes, les valeurs p sont toutes > 0,05, sauf pour les nausées et les désordres rénaux, qui seraient plus fréquents avec le traitement standard.

Tableau II (suite) – Principales études sur la daptomycine

Études	Devis	Indication	Population	Issue primaire	Résultats
Falagas et coll., 2007 ⁽⁷⁾	<p>Revue systématique des évidences cliniques et expérimentales</p> <p>Effectuée sur PubMed et Scopus</p>	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la daptomycine pour le traitement de l'endocardite et/ou de la bactériémie	<p>Études humaines</p> <p>Études animales (si devis avec répartition aléatoire et avec un groupe placebo)</p> <p>Total : 108 études répertoriées initialement</p> <p>73 exclues car non directement en lien avec le sujet d'étude ou administration de daptomycine inappropriée</p> <p>35 études sont analysées et présentées.</p>	Présentation des évidences disponibles sur l'indication (endocardite et/ou bactériémie)	<p>Parmi les 35 études retenues pour analyse, une seule est randomisée et contrôlée; celle de Fowler et coll.</p> <p>Critique du faible nombre de patients (246 patients randomisés, 235 évaluables)</p> <p>L'apparition de résistance est un phénomène rapporté avec la daptomycine.</p>
Bliziotis et coll., 2010 ⁽⁸⁾	<p>Méta-analyse</p> <p>Recherche effectuée sur PubMed, Scopus et Cochrane</p>	Infection de la peau et des tissus mous.	<p>4 études répertoriées dont 3 études randomisées et contrôlées (simple insu) comprenant celle d'Arbeit et coll.</p> <p>N= 103 pts N=100 pts N=56 pts N=1092 pts Dapto : N= 688 pts</p> <p>L'étude de Arbeit influence de façon importante les conclusions en raison du nombre très important de pts par rapport aux autres études.</p>	Succès clinique défini comme une résolution complète ou presque complète des signes locaux et systémiques d'infection ne nécessitant plus la poursuite ou la reprise du traitement antibiotique.	<p>Pas de différence statistiquement significative dans l'atteinte de l'issue primaire, que l'analyse soit faite en intention de traitement ou encore sur la population cliniquement évaluable.</p> <p>Aucune conclusion ferme n'a pu être établie concernant l'efficacité de la daptomycine dans la sous-population infectée par un SARM. (Résultats pour le SARM disponibles pour 2 études seulement).</p> <p>La force de cette étude est qu'elle analyse 688 patients ayant reçu la daptomycine contre 869 ayant reçu le comparateur.</p>

Précautions/Contre-indications

La daptomycine est contre-indiquée chez toute personne ayant une hypersensibilité connue à cet agent⁽¹⁰⁾. Des pneumonies à éosinophiles ont été rapportées chez certains patients traités avec la daptomycine⁽⁴⁾. Lorsque cette complication survient, il est recommandé de cesser la daptomycine.

Tel que mentionné précédemment, l'activité de la daptomycine étant inhibée par le surfactant

pulmonaire, elle ne doit pas être utilisée en cas de pneumonie⁽¹⁾.

Certains effets neurologiques comme des neuropathies périphériques sont à surveiller^(1, 4, 10, 11). Les données disponibles sur le sujet nous informent que la majorité de ces réactions sont légères ou modérées et disparaissent malgré la poursuite de la daptomycine⁽¹⁰⁾.

Tableau III – Principaux effets indésirables de la daptomycine⁽¹⁾

Effets indésirables	CUBICIN 4 mg/kg (%)	Contrôle* (%)
Constipation	6,2	6,8
Nausées	5,8	9,5
Diarrhées	5,2	4,3
Insomnie	4,5	5,4
Rash	4,3	3,8
Anomalie des tests de fonction hépatique	3,0	1,6
Élévation du taux de CPK	2,8	1,8
Hypotension	2,4	1,4
Dyspnée	2,1	1,6

* : «Parmi les agents de contrôle utilisés, on retrouvait la vancomycine (1 g IV. q12 heures), qui était administrée aux patients souffrant d'une allergie soupçonnée ou avérée à la pénicilline ou atteints d'une infection à *S. aureus* résistante à la méthicilline et à la pénicilline semi-synthétique anti-staphylococcique (c.-à-d. nafcilline, oxacilline, cloxacilline, flucloxacilline 4 à 12 g/jour IV), sélectionnée en fonction du traitement standard en vigueur dans chaque pays.»

Tableau IV – Principales interactions étudiées avec la daptomycine

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Myopathie, faiblesse, ↑ CPK. Il est suggéré d'interrompre temporairement l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase durant le traitement avec la daptomycine ⁽⁹⁾ .
Warfarine	Tout comme avec la majorité des antibiotiques, le RIN est un paramètre qui peut varier lors d'un traitement antibiotique. Le suivi du RIN est recommandé, étant donné que la combinaison a été peu étudiée ^(1, 9, 10) .
Autres antibiotiques (aztréonam, tobramycine, gentamicine)	Ces interactions ont été étudiées et il semble que les antibiotiques listés ici n'interagissent pas de façon significative avec la daptomycine ^(1, 9) .
Probenécide	Absence d'interaction

Posologie

Indication	Dose & posologie	Durée
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	4mg/kg IV aux 24 heures	7-14 jours
Bactériémies à <i>S. aureus</i> , comprenant les endocardites à <i>S. aureus</i>	6mg/kg IV aux 24 heures	2 à 6 semaines

L'innocuité en pédiatrie (<18 ans) n'a pas été établie⁽¹⁾. Aucun ajustement n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30mL/min. Cependant, chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min, l'utilisation de la daptomycine ne devrait être envisagée que s'il n'existe pas d'autres options. Basés sur des modèles pharmacocinétiques, les ajustements suivants sont disponibles^(1, 4, 10) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous 4mg/kg IV aux 48 heures
- Bactériémie à *S. aureus* 6mg/kg IV aux 48 heures

Chez l'hémodialysé, il est recommandé d'administrer la daptomycine après la séance de dialyse.

Concernant l'insuffisance hépatique, aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients ayant un score Child-Pugh A ou B, alors qu'il n'y a pas de données concernant l'utilisation chez des patients avec un score Child-Pugh C^(1, 4, 10, 11).

L'utilisation de doses supérieures à celles recommandées dans la monographie a été étudiée. Katz et coll.⁽¹²⁾ ont évalué l'efficacité et la sécurité de l'administration de daptomycine à 10mg/kg IV aux 24 heures pendant quatre jours dans le traitement des infections compliquées de peau et de tissus mous. Bien que la différence d'efficacité soit statistiquement non significative, le traitement reçu par le groupe comparateur (vancomycine ou pénicilline semi-synthétique) semblait être plus efficace, probablement en raison de la plus courte durée d'antibiothérapie avec cette haute dose de daptomycine. Les effets secondaires étaient aussi plus nombreux dans le

groupe daptomycine; il y avait plus de nausées et d'élévation des enzymes CK et ALT. Notons qu'un seul patient a subi un évènement menant à l'arrêt du traitement, et que l'élévation des CK était réversible et n'a pas nécessité d'hospitalisation, ni de modification du traitement. Les auteurs ne fournissent pas de détails quant aux patients ayant eu une élévation des ALT.

La daptomycine doit être reconstituée avec du NaCl 0,9 % pour obtenir une concentration de 50mg/mL, et peut être injectée de façon intraveineuse sur 2 minutes, ou encore, perfusée durant 30 minutes⁽⁴⁾.

Coûts

Le Cubicin^{MD} (daptomycine) n'est pas couvert par la RAMQ, et un refus d'inscription à la liste a été publié par le conseil du médicament au début de février 2011, étant donné qu'il ne répondait pas au critère de valeur thérapeutique pour le traitement du SARM⁽¹³⁾ ni au critère économique et pharmacoeconomique, lorsque comparé aux traitements standards des infections non compliquées de la peau et des tissus mous (premier refus 2008). Il n'est pas présent au formulaire du CHUQ⁽¹⁴⁾, mais est accessible en deuxième intention lorsque les autres agents ne peuvent être utilisés, si le formulaire de médicament de nécessité médicale particulière est complété.

Médicament	Posologie	Coût (\$/jr)
Daptomycine (Cubicin ^{MD})	4mg/kg IV q 24 h	94,64
Daptomycine (Cubicin ^{MD})	6mg/kg IV q 24 h	141,96
Vancomycine	1g IV q 12h	12,18
Cloxacilline	2g IV q4h	19,38
Linézolide (Zyvoxam ^{MD})	600mg IV q12h	198,64

*: Basé sur le coût d'approvisionnement au CHUQ. L'estimation tient compte qu'il n'y a aucune perte lors de la préparation. Ne tient pas compte des coûts connexes (dosages sanguins, etc.)

Dans le tableau VI, on remarque aisément que la daptomycine coûte quotidiennement 7 à 12 fois plus cher que la vancomycine, selon la dose utilisée.

Place dans la thérapie

Les études présentées plus haut portaient sur l'efficacité de la daptomycine, que ce soit dans le traitement des infections compliquées de peau et des tissus mous, ou encore dans les bactériémies avec ou sans endocardite. Dans tous les cas, les études présentées font état de la non-infériorité de la daptomycine comparativement au traitement comparatif (qu'il soit composé de pénicilline ou de vancomycine). Cependant, la non-infériorité aux traitements standards est établie globalement dans le traitement des diverses infections étudiées. Lorsqu'on s'attarde à la sous-population de patients traités pour un SARM, les études n'arrivent pas à démontrer la non-infériorité de la daptomycine comparativement à la vancomycine. En résumé, les études portant sur la daptomycine ne modifieront pas notre pratique, puisque la cloxacilline continuera d'être un premier choix dans le traitement des *S. aureus* sensibles, alors que la vancomycine continuera d'être le premier choix dans le traitement des *S. aureus* résistants. C'est en cas d'inefficacité ou de contre-indication à la vancomycine dans le traitement d'un SARM que la daptomycine pourra être utilisée, même si nous n'avons pas de données de non-infériorité dans cette population (nous savons qu'elle couvre le SARM *in vitro*).

Au point de vue de l'innocuité, la daptomycine se compare aux autres agents étudiés. Une différence non négligeable se situe au niveau du coût d'acquisition, la daptomycine étant 7 à 12 fois plus coûteuse que la vancomycine en hôpital (la différence étant moindre en externe). Cependant, ce coût est comparable à celui des autres agents de seconde intention indiqués pour le SARM (ex. linézolide), avec lesquels il est plus juste de comparer la daptomycine. Au niveau de l'administration, la daptomycine peut être injectée une seule fois par jour, et aucun monitoring pharmacocinétique n'est recommandé. Ces caractéristiques (IV direct et une fois par jour) pourraient être intéressantes dans un contexte d'ATIVAD, mais le fait qu'elle ne soit pas remboursée par la RAMQ diminue cet avantage. À la lumière de ces informations, la daptomycine serait donc un choix de deuxième intention pour son utilisation dans les deux indications officielles.

Conclusion

La daptomycine est un antibiotique qui pourrait s'avérer utile dans le traitement de deuxième intention des infections compliquées de peau et des tissus mous, ainsi que dans le traitement des bactériémies avec ou sans endocardite. C'est principalement son coût

important et son efficacité clinique mal établie dans les infections à SARM qui limitent son utilisation. La daptomycine demeure donc une option valable mais dans un nombre d'indications limitées. Finalement, rappelons que la daptomycine est non-inférieure et non pas supérieure aux options déjà disponibles.

Préparé par :

Guillaume Chalifour, B.Pharm., résident en pharmacie, L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ.

Révisé par:

Luc Bergeron, M.Sc., pharmacien, CHUL du CHUQ.
Marie-Claude Michel, M.Sc., pharmacienne, CHUL du CHUQ.

Version finale remise le 2 mars 2011

Références :

1. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de la daptomycine. [en ligne] <http://www.e-therapeutics.ca/> (site visité le 2 mars 2011)
2. Cubist Pharmaceuticals, Inc. Monographie de produit: Cubucun - [en ligne] <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/dispatch-repartition.do?lang=fra> (site visité le 2 mars 2011).
3. Paradis H, Thirion DJG, Bergeron L. Les allergies croisées aux antibiotiques : comment s'y retrouver? *Pharmactuel*. 2009; 42(1):22-33.
4. Micromedex Healthcare series. Monographie de la daptomycine. Thomson Micromedex, 1974-2011. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 2 mars 2011).
5. Arbeit RD, Maki D, Tally FP et coll. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38(12):1673-81.
6. Fowler VG, Jr., Boucher HW, Corey GR et coll. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; 355(7):653-65.
7. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(1):7-19.
8. Bliziotis IA, Plessa E, Peppas G, Falagas ME. Daptomycin versus other antimicrobial agents for the treatment of skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2010; 44(1):97-106.

9. Drug Facts and Comparisons®. Daptomycin - Wolters Kluwer Health 2011. [en ligne] <http://online.factsandcomparisons.com> (site visité le 2 mars 2011).
10. American Society of Health-System Pharmacists Monographie de la daptomycin - AHFS Drug Information® 2011. <http://online.statref.com/Notes/ResolveNote.aspx?NoteID=46121&grpalias=laval>.
11. UpToDate Daptomycin: Drug information. UpToDate Inc 2010. [en ligne] www.uptodate.com/ (site visité le 2 mars 2011).
12. Katz DE, Lindfield KC, Steenbergen JN, Benziger DP, Blackerby KJ, Knapp AG, et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract.* 2008 Sep;62(9):1455-64.
13. Cubicin: Avis de refus – Valeur thérapeutique. Conseil du médicament; 2011;
14. Département de pharmacie. Liste des médicaments d'usage courant - CHUQ 2010. [en ligne] http://intra.chuq.qc.ca/DepotIntra/DSP/Pharmacie/Documents_CHUQ/Formulaire_du_CHUQ/Formulaire_du_CHUQ.pdf (site visité le 2 mars 2011).

Toute reproduction, en tout ou en partie, de la publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.