

Etude *in vitro* de l'impact de l'ajout de daptomycine sur l'activité des β -lactamines et de la rifampicine contre les principaux germes responsables de méningites bactériennes chez l'adulte

Thomas Maldiney*, Dorian Bonnot, Nelson Anzala, Sandrine Albac, Delphine Labrousse, Catherine Neuwirth, Delphine Croisier, Pascal Chavanet

CONTEXTE DE L'ETUDE

- Large prévalence de *Streptococcus pneumoniae* dans les méningites bactériennes de l'adulte [Clin. Microbiol. Infect. 2016;22 Suppl 3:S37-62]
- Morbi-mortalité la plus élevée du fait de facteurs de virulence intrinsèques [N. Engl. J. Med. 2004;351(18):1826-8]
- Vasculite cérébrale liée à l'effet pro-inflammatoire d'endotoxines libérées lors de la lyse bactérienne [Future Microbiol. 2015;10(7):1195-213]
- Ajout de daptomycine en cours d'évaluation clinique pour réduire la morbi-mortalité des méningites à pneumocoques [ADDAMAP, NCT03480191]
- Aucune donnée concernant l'impact d'une telle adjonction sur l'efficacité du traitement de référence des autres méningites bactériennes de l'adulte

OBJECTIF: évaluer l'activité *in vitro* d'associations incluant la daptomycine sur les principales espèces responsables de méningite bactérienne de l'adulte

MATERIELS ET METHODES

- Sélection de plusieurs souches d'intérêt épidémiologique avec les centres nationaux de référence (CNR) parmi cinq espèces bactériennes : *Streptococcus pneumoniae*¹, *Listeria monocytogenes*², *Streptococcus pyogenes*³, *Haemophilus influenzae*⁴, *Neisseria meningitidis*⁴
- Activité antimicrobienne de l'amoxicilline (AMX), du céfotaxime (CTX) et de la rifampicine (RMP), seules ou en association avec la daptomycine (DPT)
- Méthode par microdilution (norme ISO standard 20776-1, EUCAST 2019) : concentrations minimales inhibitrices (CMI), indices de concentration inhibitrice fractionnaire (FICI), vitesses de bactéricidie

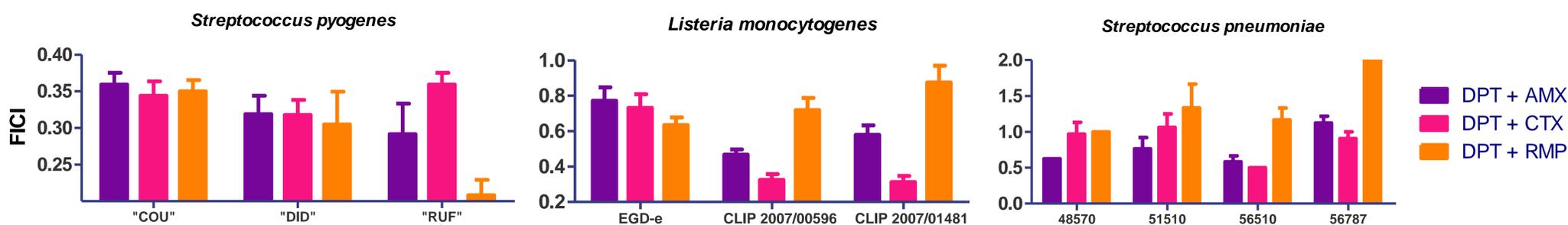
¹E. Varon (CNR pneumocoque) ; ²M. Lecuit (CNR *Listeria*) ; ³C. Neuwirth (Laboratoire de Bactériologie, CHU Dijon Bourgogne) ; ⁴M-K. Taha (CNR Méningocoques et *Haemophilus*)

RESULTATS

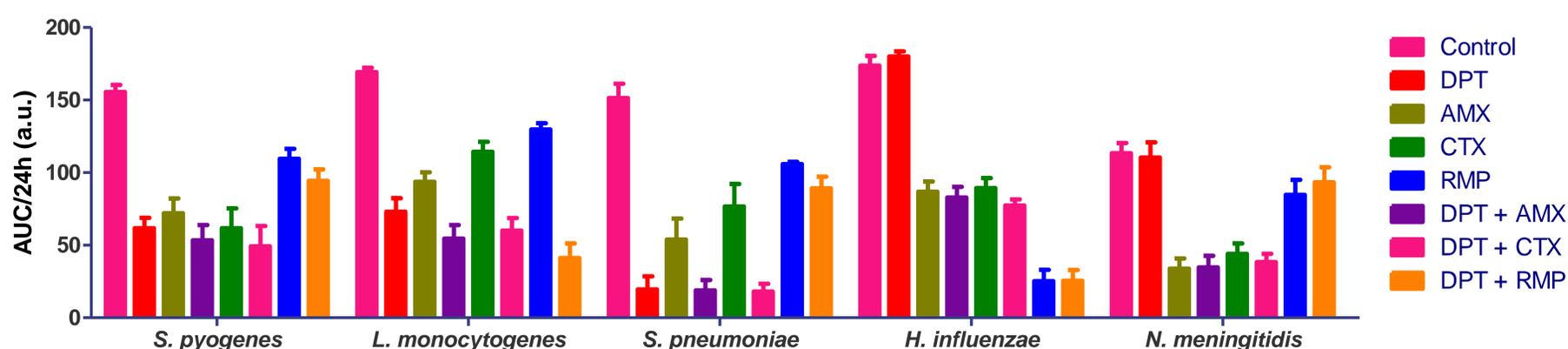
• CMI (mg/L)

	<i>Streptococcus pyogenes</i>			<i>Listeria monocytogenes</i>			<i>Streptococcus pneumoniae</i>				<i>Haemophilus influenzae</i>			<i>Neisseria meningitidis</i>					
	"COU"	"DID"	"RUF"	EGD-e	CLIP 2007/01481	CLIP 2007/00596	48570	51510	56510	56787	ATCC 49766	"DUM"	"ROU"	29859	30496	30430	22330	27361	30095
Daptomycine	0,25	0,125	0,125	2	4	8	0,25	0,125	0,25	0,125	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512	> 512
Amoxicilline	0,0156	0,0156	0,0156	0,25	0,25	0,25	1	0,0156	16	0,25	0,25	2	0,25	0,0312	0,0312	0,0312	0,0312	0,5	0,5
Céfotaxime	0,0156	0,0156	0,0156	8	32	8	2	0,00781	8	2	0,00781	0,0312	0,00781	0,000976	0,000976	0,00195	0,000976	0,00390	0,0625
Rifampicine	0,125	0,125	0,0312	0,00781	0,0156	0,0312	0,0312	0,00781	0,0156	0,0156	0,25	0,25	0,25	0,0312	0,0312	0,125	> 512	0,0625	0,25

• FICI (synergie si FICI \leq 0,5 ; additivité si 0,5 < FICI \leq 1 ; indifférence si 1 < FICI \leq 4 ; antagonisme si FICI > 4)



• Vitesses de bactéricidie (aires sous la courbe – AUC/24h)



CONCLUSION

- Additivité ou synergie des associations comprenant la daptomycine sur l'inhibition de croissance des bactéries à Gram positif
- L'ajout de daptomycine permet une augmentation du potentiel bactéricide des β -lactamines et de la rifampicine sur les bactéries à Gram positif
- Neutralité des associations avec daptomycine sur l'inhibition de croissance des bactéries à Gram négatif
- Aucune diminution de l'activité bactéricide liée à l'adjonction de daptomycine sur les bactéries à Gram négatif

PERSPECTIVES

- Identification du mécanisme d'action de la synergie observée avec la daptomycine sur les bactéries à Gram positif
- Quel effet de l'adjonction de daptomycine sur l'intégrité et la perméabilité de la membrane bactérienne ?



* Adresses professionnelles : • Département d'infectiologie, CHU Dijon Bourgogne, 14 Rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon (Mél : thomas.maldiney@chu-dijon.fr)

• Vivexia, 10 A Boulevard Carnot, 21000 Dijon