

Ajout de la **d**aptomycine dans le traitement des **m**éningites à **p**neumocoques

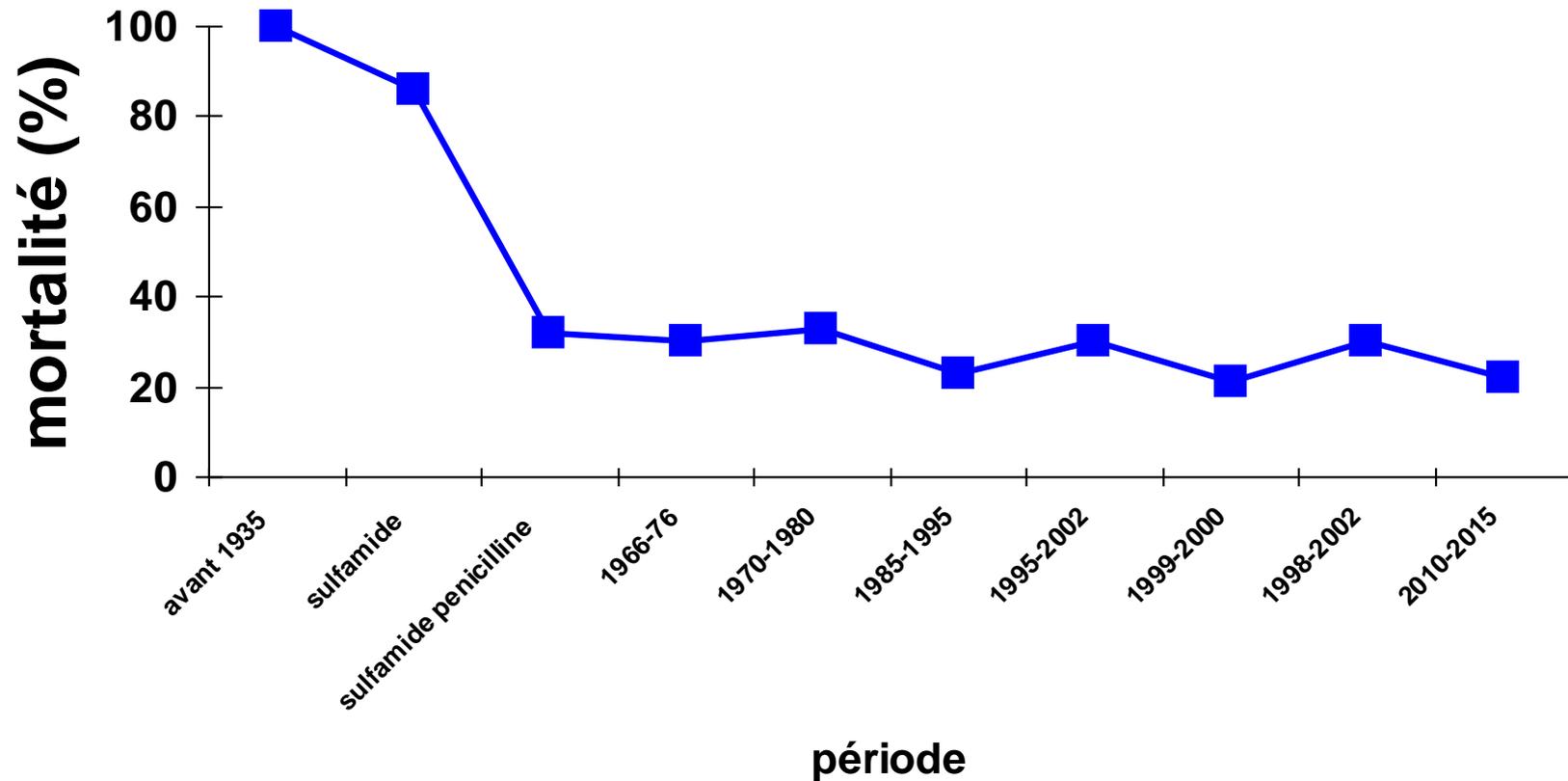
Etude AddaMAP

- P Chavanet
 - Infectiologue – Dijon
- C Binquet
 - méthodologiste - INSERM CIC 1432 – Dijon

méningite à pneumocoque (MAP) de l'adulte

- **La plus fréquente des méningites bactériennes de l'adulte (53%*)**
- **Le pronostic des MAP reste grave**
- **Mortalité hospitalière : 21%*; Handicap sévère : 20%***
- **Pas d'amélioration substantielle depuis 40 ans**
 - **malgré l'usage des C3G et des progrès de la prise en charge globale;**

Méningite à pneumocoque adulte « pays riches » : mortalité



méningite à pneumocoque (MAP) de l'adulte

- La plus fréquente des méningites bactériennes de l'adulte (53%*)
- Le pronostic des MAP reste grave
- Mortalité hospitalière : 21%*; Handicap sévère : 20%*
- Pas d'amélioration substantielle depuis 40 ans
 - malgré l'usage des C3G et des progrès de la prise en charge globale;
 - **cependant la corticothérapie permet, dans les pays riches, de diminuer les séquelles neurologiques notamment auditives et, la mortalité de façon marginale.**

méningite à pneumocoque (MAP) de l'adulte

- Nécessité de chercher des niches d'améliorations
- **1-Prévention** : vaccination des populations à risque et prise en charge des facteurs de risque :
 - $\frac{3}{4}$ des patients ont au moins un facteurs de risque pneumococcique *
 - Plus d'un quart des sérotypes pneumococciques ne sont pas inclus dans les vaccins disponibles**

méningite à pneumocoque (MAP) de l'adulte

2-Traitements curatifs

- Les traitements immunomodulateurs non corticoïdes ne sont pas encore disponibles
- Alternative : traitements additionnels inhibant l'éclatement bactérien
bacterio-modulation → limitation des lésions inflammatoires cérébrales
 - Clindamycine, rifampicine < dapto
 - La daptomycine
 - possède ces qualités dans la méningite pneumococcique expérimentale

En outre la daptomycine est :

- Immédiatement disponible et peu toxique
- Capable de guérir des méningites à germes plus difficiles (staphylocoque, entérocoque)
- Le plus souvent synergique avec les betalactamines sur ces germes

- **Objectif principal:**

Evaluer l'impact de l'ajout de daptomycine

(10 mg/kg/jour pendant 8 jours)

au traitement recommandé

(corticoïdes + céphalosporines de 3^{ème} génération)

sur la survie sans handicap à 30 jours

des patients adultes ayant une méningite à pneumocoque

- **Schéma d'étude** : essai de phase II

- *2 études ancillaires:*

- 1-PK_{ICR} dapto (F Mentré, Paris);
- 2-physiopathologie (S Leib, Bern)

- **Inclusion**

- Patient majeur (+ consentement)
- Méningite à pneumocoque suspectée ou prouvée

- **Déroulement:**

- Suspicion de MAP -> PL -> « DDC »:
 - **Dexa*** puis **Dapto*** puis **Cefotaxime***
- PL à J2/3 et J8/10
- Évaluation fonctionnelle neurologique (score Rankin) à M1

AddaMAP

- **Nombre de sujets nécessaires**

- L'ajout de daptomycine sera considéré

- inefficace si la survie sans handicap à J30 est $< 50\%^{**}$
et
- efficace si $> 65\%$.

- Phase II en 2 étapes

- (α 10%, puissance 90%),

- 71 patients analysables sont nécessaires,
- dont 46 inclus à la première étape permettant un arrêt éventuel pour futilité

* Dexa et C3G selon recommandation; dapto 10 mg/kg/j 8 jours 9

** : cohorte française des méningites bactériennes COMBAT, données 2015

AddaMAP

- Nécessite :
 - une bonne collaboration
 - Urgence – réa – infectio – bactério
 - Un bon support « TEC »

AddaMAP

- Co-investigateur

- Xavier Duval,
 - » CIC, Paris Bichat
- Bruno MOURVILLIER,
 - » Réanimation, Paris Bichat
- Emmanuelle Varon,
 - » CNR Pneumocoque, Paris HEGP
- France Mentré ,
 - » Infection . Antimicrobials . Modelling . Evolution (IAME), Paris Bichat
- Stephen Leib and Denis Grandgirard,
 - » University of Bern, Institute for Infectious Diseases

- Soutien

- RENARCI