



Activité de la daptomycine et émergence de résistance dans un modèle expérimental d'endocardite à *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine

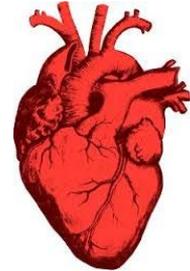
S.Reissier, A. Saleh-Mghir, F. Guérin, L. Massias, C. Sinel, M. Auzou, V. Cattoir, AC.
Crémieux



Introduction

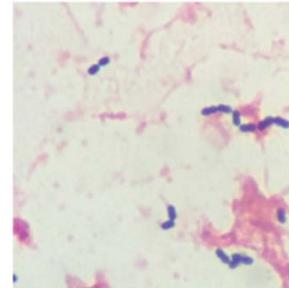
Endocardite infectieuse (EI) et *Enterococcus faecium*

- Patients âgés – comorbidités (diabète, hémodialyse)
- Valve native
- 1/3 associées aux soins
- Tableau clinique non spécifique et subaigu
- Mortalité à 1 an = 30%
- Traitement = glycopeptides



Enterococcus faecium résistant à la vancomycine (ERV)

- 80% *E. faecium* (USA)
- → daptomycine



Introduction

- Concentration critique de sensibilité à la daptomycine = 4 mg/L
- Echecs thérapeutiques – émergence de mutants résistants sous traitement
- Posologie optimale en fonction de la CMI dans les endocardites à ERV = absence de données *in vivo*

Objectifs de l'étude

- ➔ Déterminer *in vivo* la posologie optimale en fonction de la CMI
- ➔ Evaluer l'émergence de résistance

Matériels & Méthodes



J0

- Cathérisation



J1

- Inoculation
- 10^8 UFC/mL



J3

- Hémocultures
- Antibiothérapie (5 jours)



J9

- Hémocultures
- Sacrifice/dissection
- Cultures quantitative (végétations /rates)



Matériels & Méthodes

Souches

- Aus0004 (CMI = 2 mg/L)
- Mut4 (CMI = 4 mg/L)

Daptomycine

- Contrôles ($n=12$)
- 8 mg/kg (DAP8) ($n=12$)
- 12 mg/kg (DAP12) ($n=12$)

Concentrations plasmatiques de daptomycine : équivalence Homme/lapin

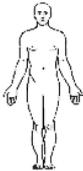
Courbes de survie : activité bactéricide de la daptomycine

Analyse des mutants résistants

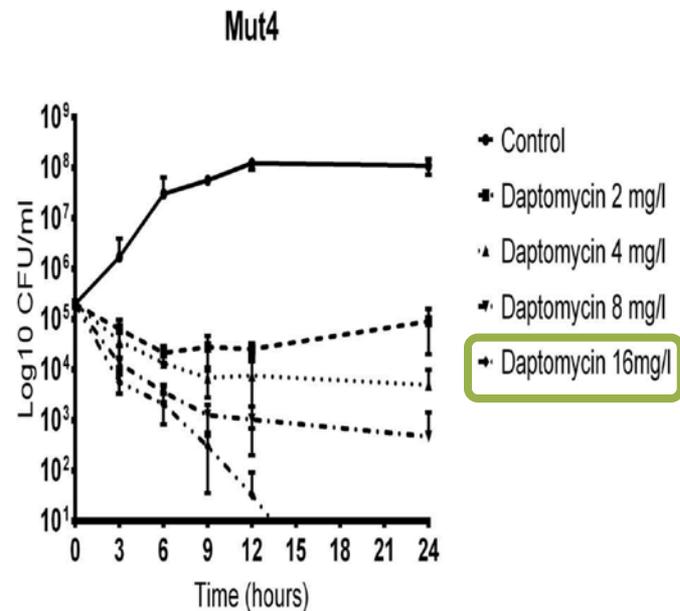
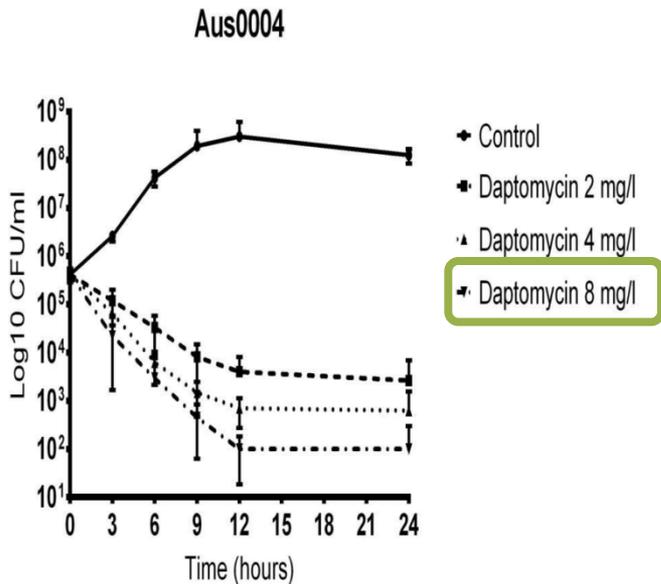
- Géloses supplémentées en daptomycine (concentrations = 2-4 x CMI)
- CMI (micro dilution)

Résultats – Concentrations plasmatiques

Concentrations plasmatiques

				
Dose (mg/kg)	8	12	22	30
ASC (mg.h/L)	858,2 ± 213	1277 ± 253	987,8	1459

Résultats – Courbes de survie



Résultats – Mortalité

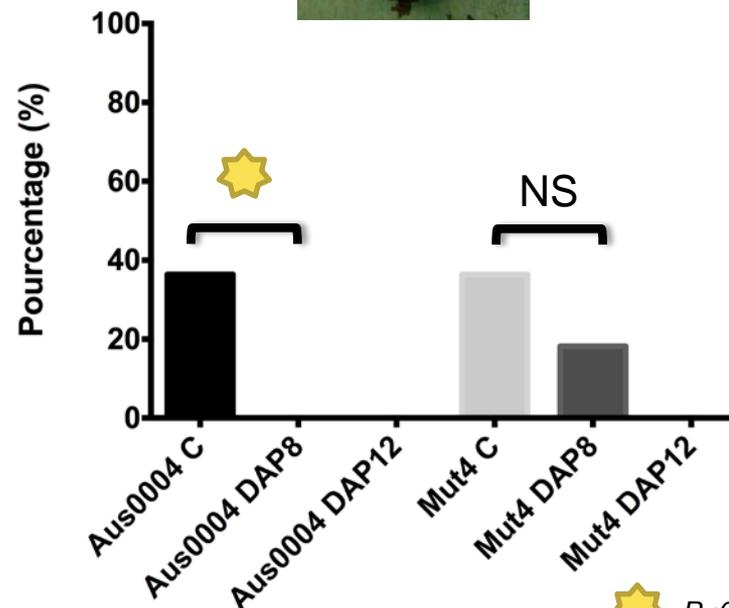
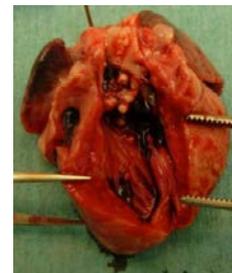
Modèle expérimental : 65 lapins

Aus0004 (CMI = 2 mg/L)

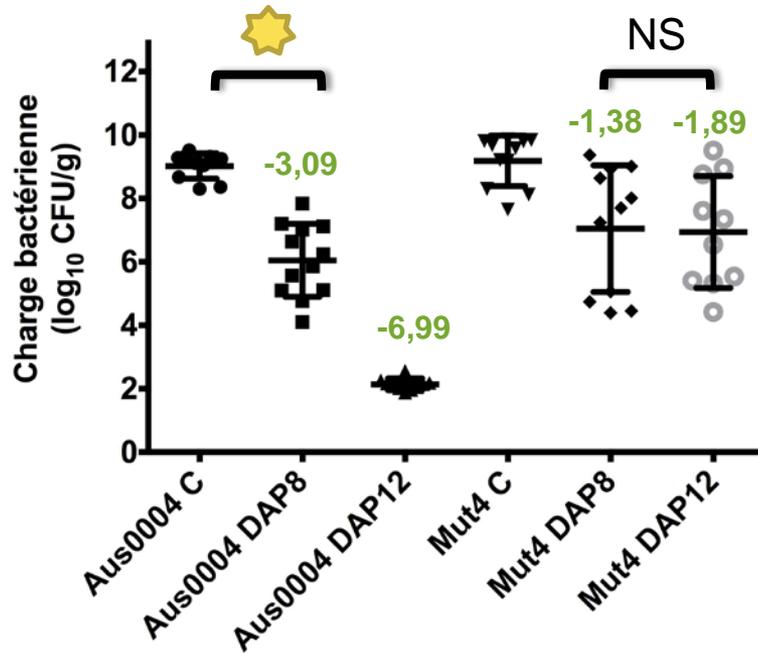
- Contrôles : 4 ($n=11$)
- Diminution significative sous traitement (DAP8)

Mut4 (MIC= 4 mg/L)

- Contrôles : 4 ($n=11$)
- DAP8 : 2 ($n=11$)
- Diminution non significative



Résultats – Charge bactérienne des végétations



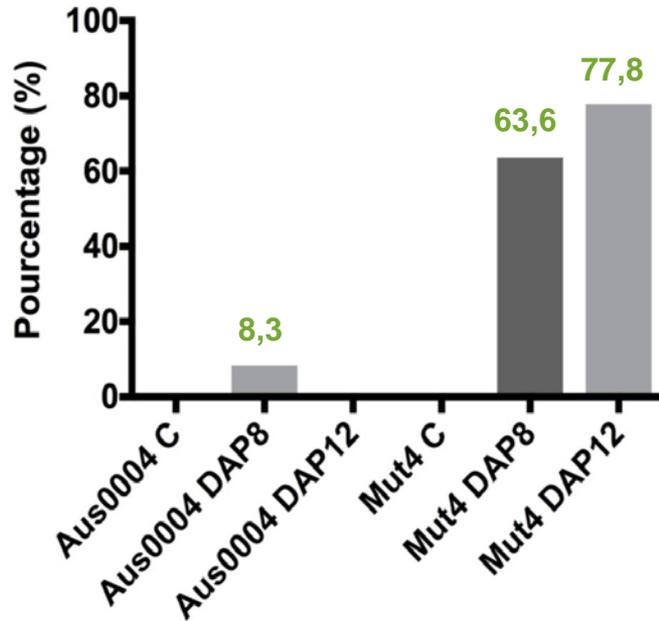
Aus0004 (CMI = 2 mg/L)

- Diminution significatives avec les 2 doses
➔ DAP12 > DAP 8

Mut 4 (CMI = 4 mg/L)

- Diminution significatives avec les 2 doses
➔ DAP8 = DAP12

Résultats – Résistance



Aus0004 (CMI = 2 mg/L)

- DAP8 : 8,3%
- ➔ CMI = 4 mg/L

Mut4 (CMI= 4 mg/L)

- DAP8 : 63,6%
- ➔ MIC= 8 – 32mg/L

- DAP12 : 77,8%
- ➔ MIC= 8 – 16mg/L

Discussion

ERV – CMI = 2 mg/L

2 posologies efficaces, mais 12 mg/kg semble plus efficace dans le modèle

- % végétations stériles
- Absence de résistance

Hall *et al.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2012

Evaluation of standard and high dose daptomycin versus linezolid against vancomycin-resistant Enterococcus isolates in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model with stimulated endocardial vegetations.

Werth *et al.* Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014

Defining daptomycin resistance prevention exposures in vancomycin-resistant Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis

Senneville *et al.* International Journal of Antimicrobial Agents, 2016

Toward a definition of daptomycin optimal dose : lessons from experimental and clinical data.

Discussion

ERV – CMI = 4 mg/L

2 posologies modérément efficaces

- Diminution de la charge bactérienne
- Absence de stérilisation des végétations
- Taux de mortalité similaires au groupe contrôle
- Résistances importantes sous traitement

Shukla *et al.*, Clinical Infectious Disease, 2016

Influence of minimal inhibitory concentration in clinical outcomes of Enterococcus faecium bacteremia treated with daptomycin: is it time to change the breakpoint?

Réévaluation du seuil de sensibilité des entérocoques à la daptomycine (≤ 2 mg/L?)

Merci de votre attention