



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé  
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne  
souhaite  
pas répondre

- **Intervenant** : CHAVANET Pascal
- **Titre** : : Ajout de daptomycine dans le traitement de la méningite à pneumocoques (MAP) de l'adulte : 1<sup>er</sup> résultats de l'essai de phase II AddaMap
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique **NON**
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents **NON**
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations **NON**
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique **oui**



# Ajout de daptomycine dans le traitement des méningites à pneumocoque (MAP) de l'adulte : 1<sup>er</sup> résultats de l'essai de phase II AddaMap

P Chavanet<sup>1\*</sup>, I Fournel<sup>2</sup>, A Bourredjem<sup>2</sup>, T Sixt<sup>1</sup>, F Moretto<sup>1</sup>,  
M Blot<sup>1</sup>, L Piroth<sup>1</sup>, C Binquet<sup>2</sup>.

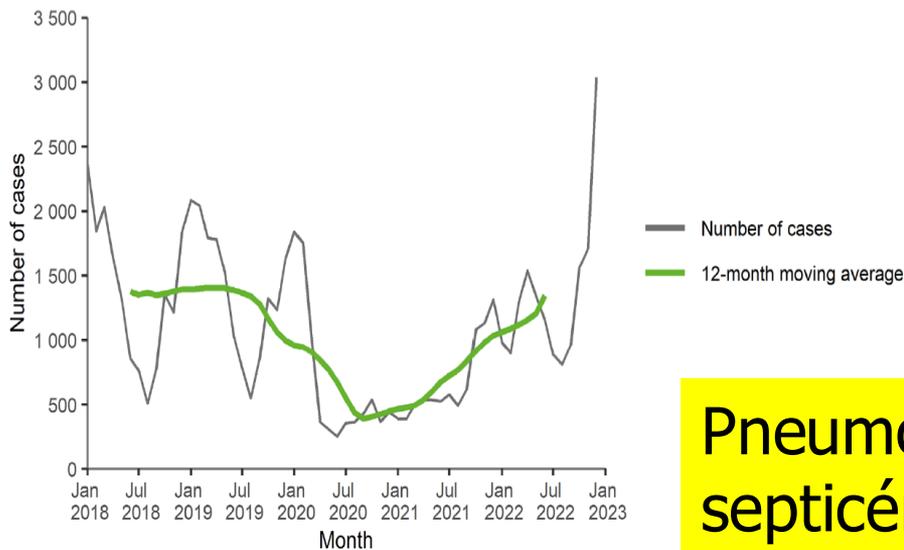
1 CHU Dijon-Bourgogne, Département d'Infectiologie, Dijon, France

2 INSERM, CHU Dijon-Bourgogne, Université Bourgogne-Europe, CIC 1432, Module Epidémiologie Clinique, Dijon,  
France

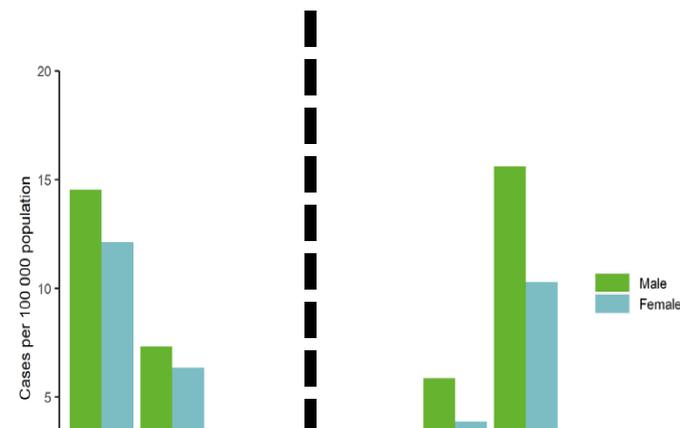
\* ESGIB (ESCMID)

# Infections invasives à pneumocoque « Europe »

Figure 3. Confirmed invasive pneumococcal disease cases by month, EU/EEA, 2018–2022



Source: Country reports from Austria, Cyprus, Czechia, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Latvia, Lithuania, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, and the United Kingdom.



Pneumonie

41.2%

septicémie

37.7%

**meningite**

**13.8%**

meningite et septicémie

2.7%

# Méningites à pneumocoque (MaP) chez l'adulte

❖ La plus fréquente des méningites bactériennes

❖ mortalité # 13-21%

❖ handicap # 20%

- Surdité > 20%

❖ En dépit de: Dexa + C3G + progrès médicaux

- Nécessité d'amélioration(s)
  - Immunomanipulations: Ac anti C5a, .....
  - ,.....

# Attaquer le pneumocoque - Intérêt pour l'ajout de daptomycine

## ❖ In vitro

- Bactéricidie rapide sans lyse
- Interactions synergiques vs  $\beta$ -lactam
  - Incluant pneumo péni-R - pas de mutant

## ❖ In vivo – modèles animaux de méningite à pneumocoque

- Séquence « DDC »: Dexta – Dapto – Cefotaxime/ceftriaxone
- Diminution de la réponse inflammatoire du SNC
- Réduction de la souffrance neuronale
- Réduction des troubles cognitifs

## ❖ Daptomycine

- Utilisation large et maîtrisée
- Méningites: expérience limitée
  - Staphylocoque, entérocoque

## ❖ Méningites à pneumocoque

- Pas de cas, ni série, ni cohorte

## ❖ => **essai non comparatif Phase 2**

- Preuve de concept

## ❖ Objectif principal

- évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ajout de la daptomycine (10 mg/kg/j, 8 jours) au traitement recommandé (corticostéroïdes + C3G) chez les adultes atteints d'une MaP confirmée

## ❖ Critère de jugement principal

- **Score Rankin  $\leq 2$  à J30**

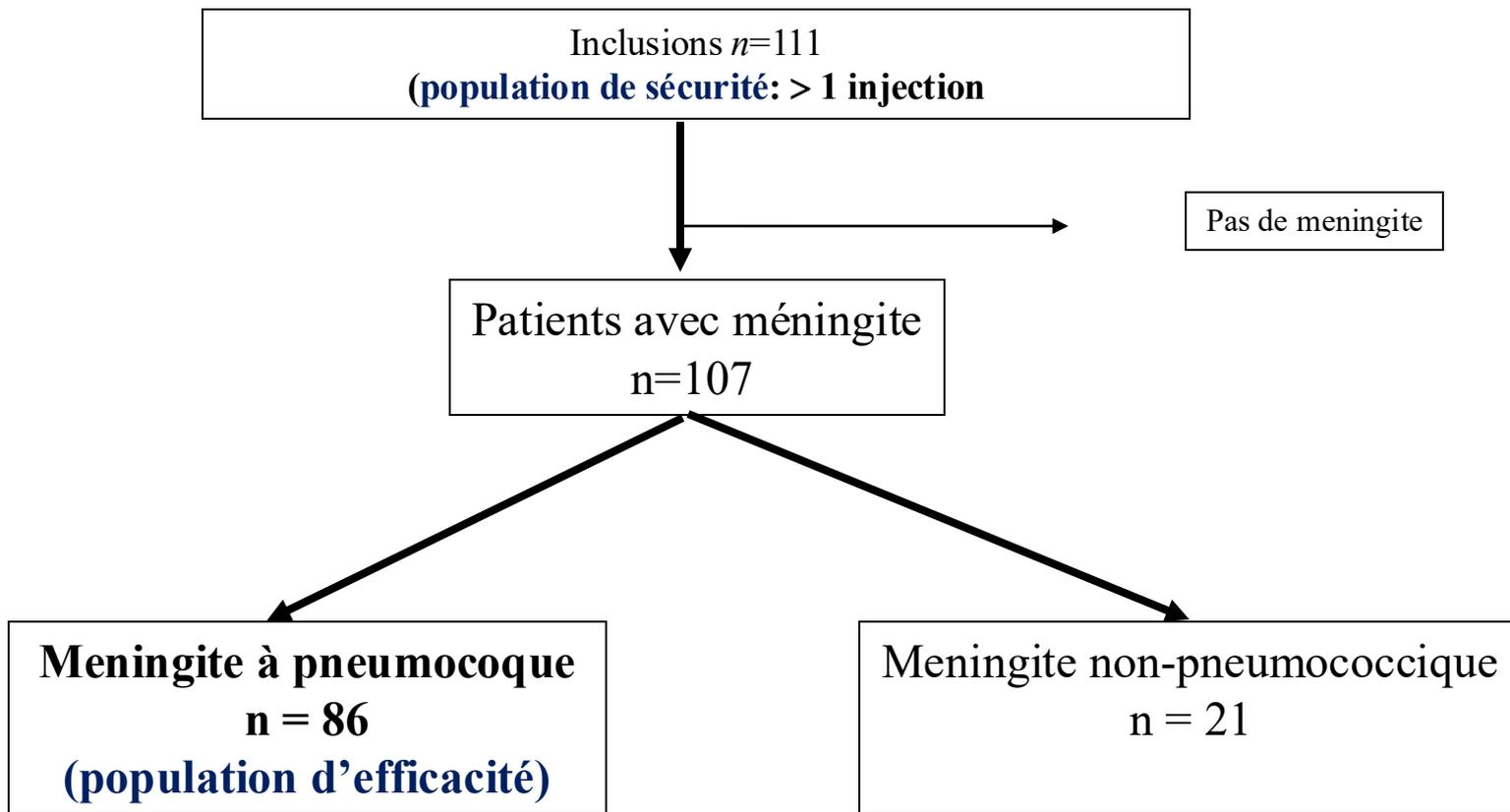
# AddaMap



# AddaMap – le déroulé

2018

2024



# AddaMap : les patients

n = 86

## ❖ Caractéristiques

<b>Age</b>	<b>60 [21 – 90]</b>
<b>H/F</b>	<b>70%/30%</b>
<b>Alcool</b>	<b>17%</b>
<b>Immunodep</b>	<b>19%</b>
<b>Vaccination</b>	<b>6%</b>
<b>Septicémie</b>	<b>20%</b>
<b>Pneumonie</b>	<b>15%</b>
<b>GCS</b>	<b>10 [3-15]</b>

## ❖ Imagerie cérébrale

<b>AVC</b>	<b>3%</b>
<b>Ventriculite</b>	<b>19%</b>
<b>Vascularite</b>	<b>10%</b>
<b>Hydrocéphalie</b>	<b>6%</b>
<b>Abcès</b>	<b>3%</b>
<b>Otite/sinusite</b>	<b>22%</b>

# AddaMap : traitement

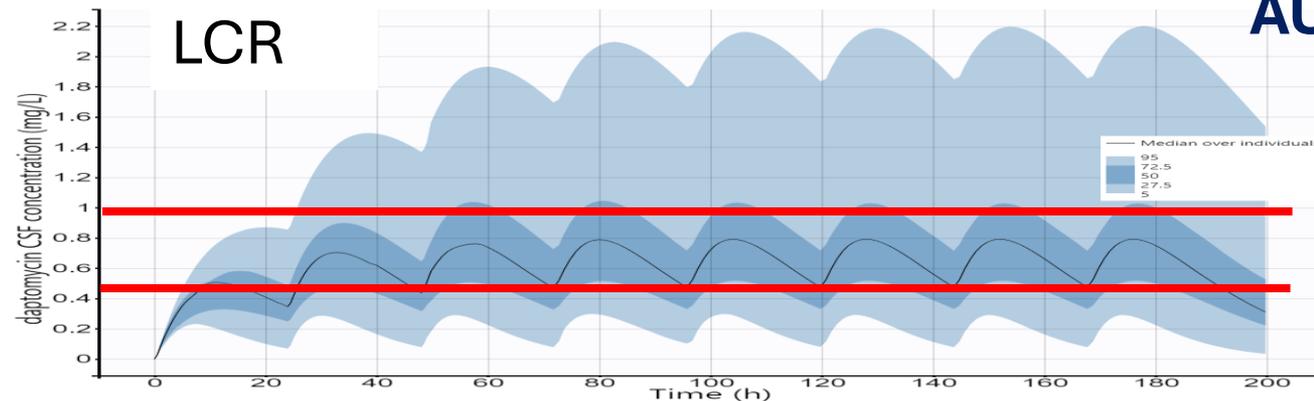
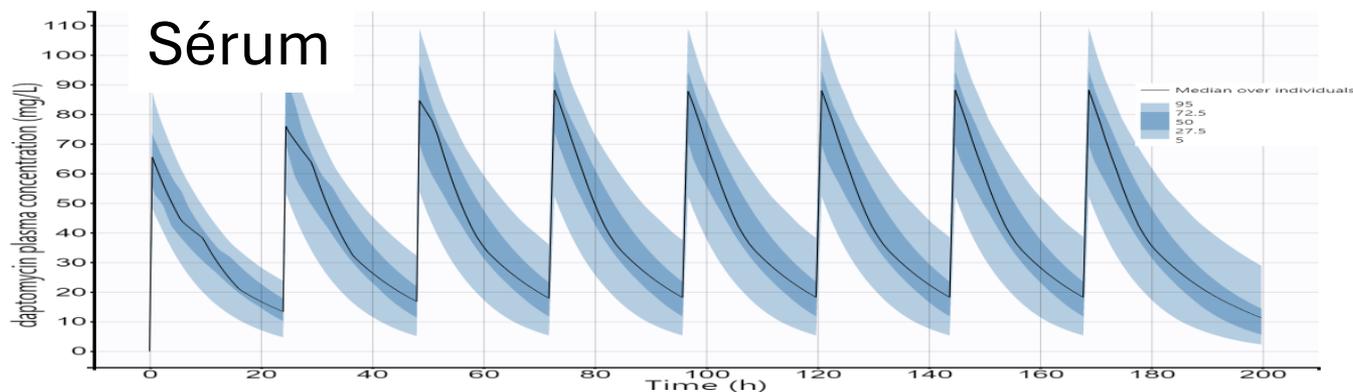
## ❖ Adhérence aux recommandations « SPILF »

<b>%</b>	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 2</b>
❖ <b>Dexa</b>	<b>88%</b>	<b>97%</b>
❖ <b>C3G</b>	<b>69%</b>	<b>86%</b>
❖ <b>Amox</b>	<b>21%</b>	<b>11%</b>

## ❖ Daptomycine 10 mg/kg/j – 8 jours

# AddaMap – daptomycine dans le LCR

Poster NEURO 02  
13 patients Dijon  
Prelvt sang et PL J3 et J8



$$AUC_{lcr}/AUC_{ser} \approx 2\%$$

**CMI 100%**

**CMI 95%**

# AddaMap : les pneumocoques

## ❖ Origine des antibiogrammes (n=68) :

- Hémocultures 22%
- LCS 78%

## ❖ Profil de sensibilité

- Péni – R
- Amox – R
- Cefotax-R

## AddaMap

- 26%
- 8%
- 2%

## CNR

- 38%
- 12%
- 8%

# AddaMap : sécurité – n = 111 patients

❖ **Grade 4** n = 0

❖ **Grade 3** n = 4

- Anaphylaxie 1

- Hépatite 2

- Agitation 1

❖ **CPK (J1 à J8)**

- > 2000 7%

- 1000 – 2000 12%

- 500 – 1000 20%

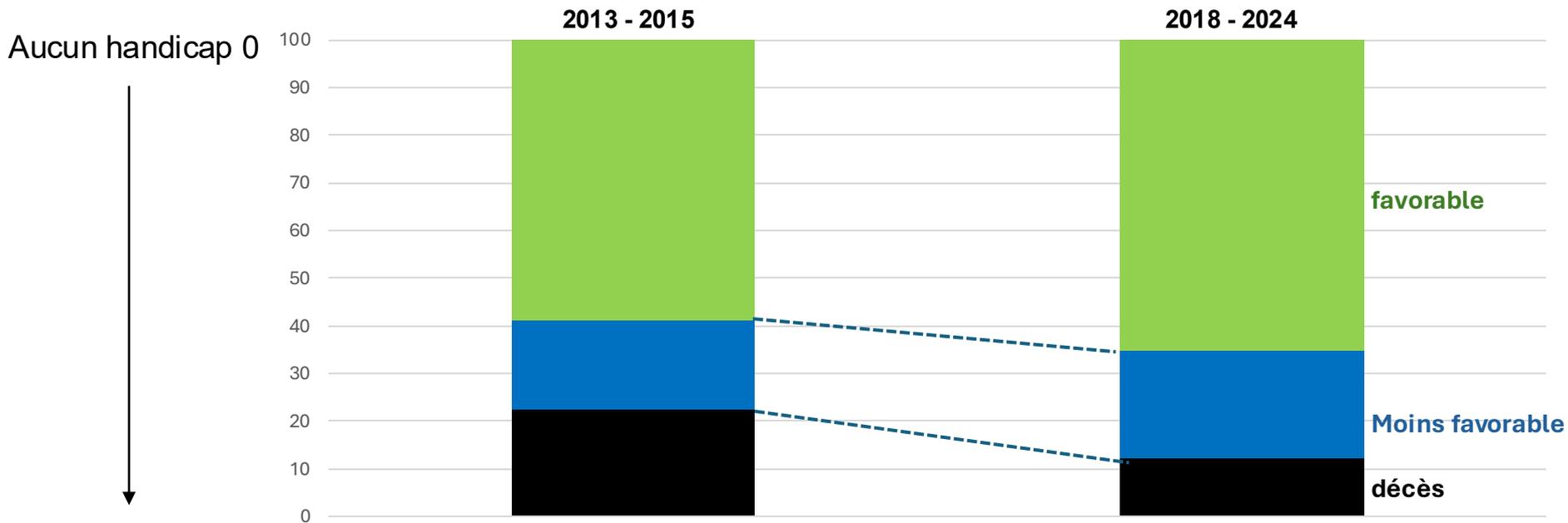
# AddaMap : efficacité – échelle de Rankin



**mRS  $\leq 2$**  (%) **65 [60-70]**

**Décès** (%) **12 [9-16]**

# AddaMap : efficacité – échelle de Rankin



Décès 6

**mRS  $\leq 2$**  (%)

**Décès** (%)

Combat

**58 [56-62]\***

**22.5 [20-25]**

AddaMap

**65 [60-70]**

**12 [9-16]**

# AddaMap : Conclusion

- ❖ **Daptomycine IV 10 mg/kg/j**
  - **Présence dans le LCS ( $C_{LCS} > CMI_{95\%}$ )**
  - Effet biologique sur le pneumocoque (pas de lyse)
- ❖ **Effet bénéfique de la séquence « DDC »**
  - **Mortalité**
  - **Handicap**
- ❖ **Conjecture**
  - **Comparaison avec d'autres cohortes**
  - **Considération pour le traitement des MAP adulte et enfant**

# AddaMap - Remerciements

- ❖ **L'équipe « Dijon »**
  - **Infectiologie**
  - **INSERM**
  - **DRCI**
  - **CRB**
- ❖ **RENARCI**
- ❖ **Les centres**
  - **Investigateurs**
  - **TEC**
- ❖ **ESGIB (ESCMID)**
- ❖ **CNR pneumocoque (E Varon)**