



Hôpital européen Georges-Pompidou

Nouvelles associations dans le traitement des infections graves à cocci à Gram positif

Jean-Luc Mainardi

Laboratoire de Recherche Moléculaire sur les Antibiotiques (LRMA),

Equipe 12, CRC, UMR S 872,

Université Paris Descartes; UPMC;

AP-HP, Service de Microbiologie

Hôpital Européen Georges Pompidou



Conflits d'intérêt

- Fonds de recherche expérimentale: Novartis, Aventis, MSD
- Investigateur principal d'études cliniques: MSD
- Honoraires d'orateurs: Pfizer, Novartis, Aventis, AstraZeneca, GSK
- Invitation congrès: Pfizer, Novartis, Janssen, Aventis, Wyeth, Astellas
- Conseil scientifique: Aventis, AstraZeneca

Rationnel pour l'utilisation d'une association

- **Traitement empirique:**
 - Elargissement du spectre
- **Antibiothérapie ciblée:**
 - **Obtenir un effet synergique et/ou bactéricide:** association plus efficace que la monothérapie
 - Être active sur les formes planctoniques et le **biofilm**
 - Inhiber la production de toxines (ex: utilisation de la clindamycine)
 - **Prévenir l'émergence de résistance**

La problématique développée

- ***Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)**
 - Daptomycine
 - Linézolide
 - Tigécycline
- **Entérocoques**
 - *Enterococcus faecalis*
 - Synergie amoxicilline-céfotaxime ou ceftriaxone de l'*in vitro* à l'*in vivo*
 - *Enterococcus faecium* (en particulier résistant à la vancomycine)
 - Daptomycine + rifampicine
 - Daptomycine + bêta-lactamines
 - Oritavancine + gentamicine

Résumé des résultats *in vitro* de l'association de vancomycine et rifampicine

- **Résultat discordants:** (synergie), indifférent, antagonisme
Perlroth J *et al.* Arch Intern Med 2008
- Les méthodes utilisées sont hétérogènes:
 - E-test, courbes de bactéricidie, technique de l'échiquier,
- A l'intérieur de chaque méthode, différences dans :
 - Le milieu utilisé
 - L'inoculum utilisé
 - La phase de croissance
 - Temps final pour la détermination des CFU
 - Concentrations utilisées des antibiotiques (multiples de la CMI vs concentrations obtenus *in vivo*,...)
- Définitions différentes de la synergie....
- Idem dans les modèles expérimentaux

Combinaison de daptomycine sur SARM (1)

Daptomycine plus rifampicine ou gentamicine

1) Endocardite infectieuse

- Pas de synergie voir même antagonisme pour les associations à la fois *in vitro* et dans les modèles expérimentaux animaux

Miro *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 2009; LaPlante *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 2009

- Pas d'évaluation clinique

2) Infection osseuse, biofilm, matériel étranger

- Meilleure efficacité en association avec la rifampicine dans les modèles animaux

Lefebvre *et al.* Int. J. Antimicrob. Agents 2010; John *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 2009; Garrigos *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 2010

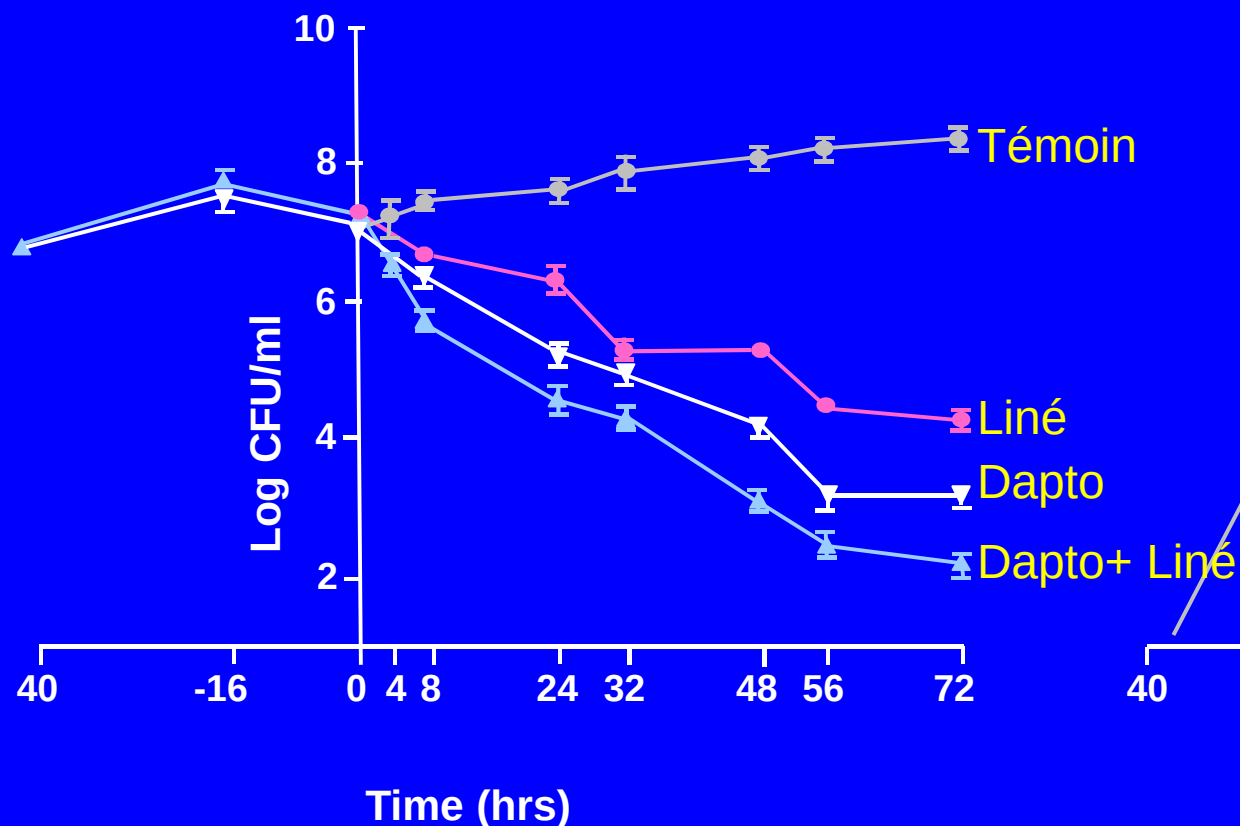
Combinaison avec la daptomycine sur SARM (2)

- **Daptomycine** avec d'autres antibiotiques bactériostatiques:
Linézolide, co-trimoxazole, fosfomycine
- **Daptomycine** avec les β -lactamines
Oxacilline, ceftaroline, ...

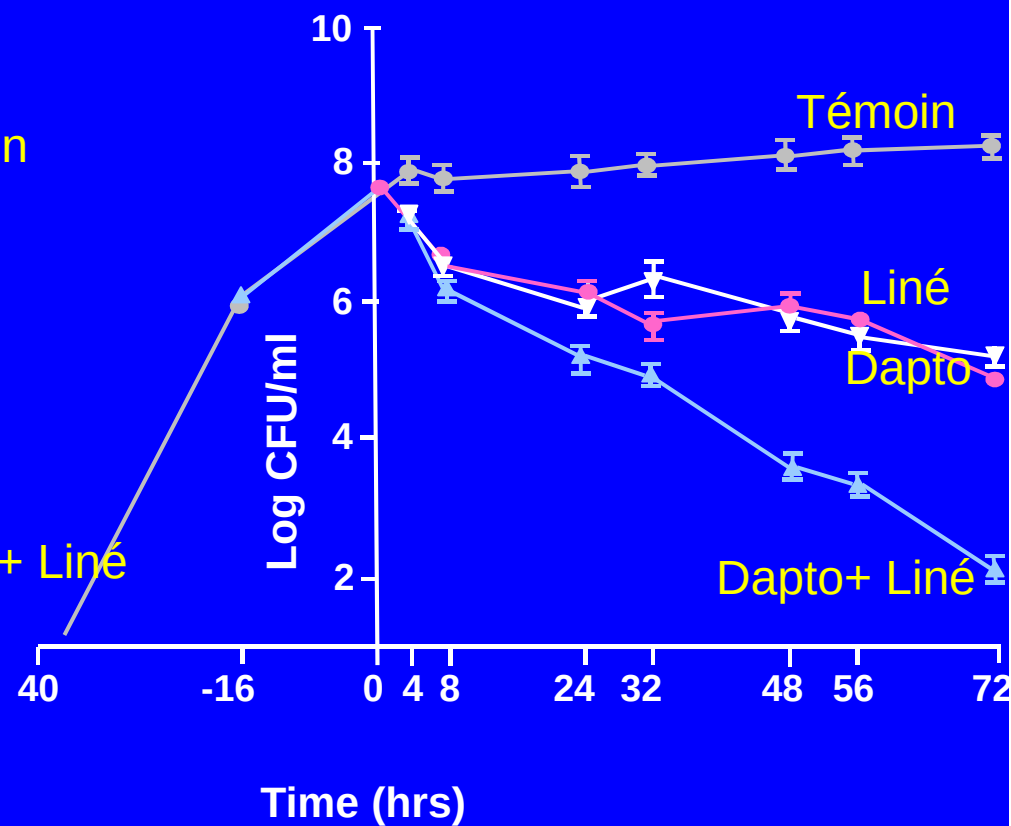
Activité du linézolide et de la daptomycine sur SARM dans un modèle de biofilm

Parra-Ruiz *et al.* Journal Antimicrob. Chemother. 2012

Planctonique



Biofilm



—●— Growth control

—▼— Daptomycin (10 mg/kg once daily)

—●— Linezolid (600 mg twice daily)

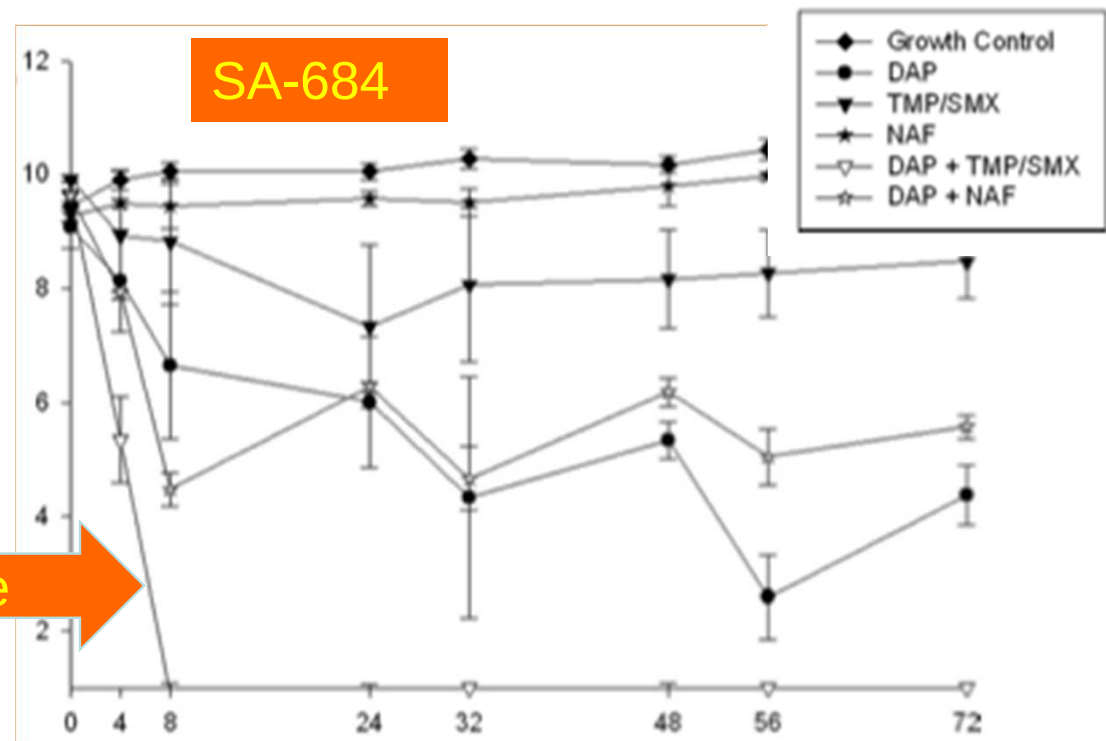
—▲— Combination linezolid + daptomycin (600 mg twice daily)

Synergie et effet bactéricide *in vitro* de l'association daptomycine-cotrimoxazole sur des souches SARM non-sensibles à la daptomycine

Steed *et al* Antimicrob. Agents Chemother. 2010

Modèle *in vitro* de végétation

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	VAN	DAP	LIN	TMP/SMX	CEF	OXA
SA-684	2	4	1	0.0625/1.19	>32	>32
R6003	2	2	1	0.0313/0.59	>32	>32

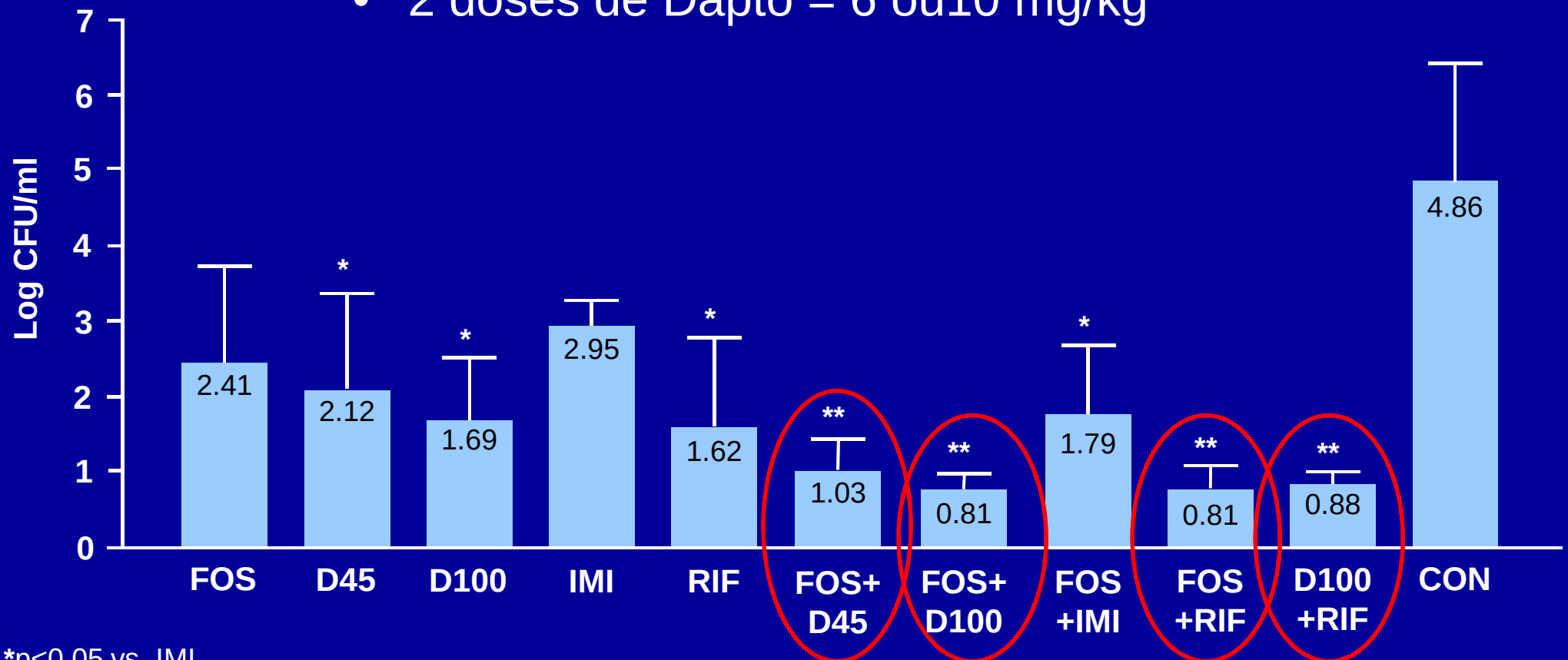


Dapto + cotrimoxazole

Daptomycine-Fosfomycine et autres antibiotiques dans un modèle de cage chez le rat

Garrigos *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 2013

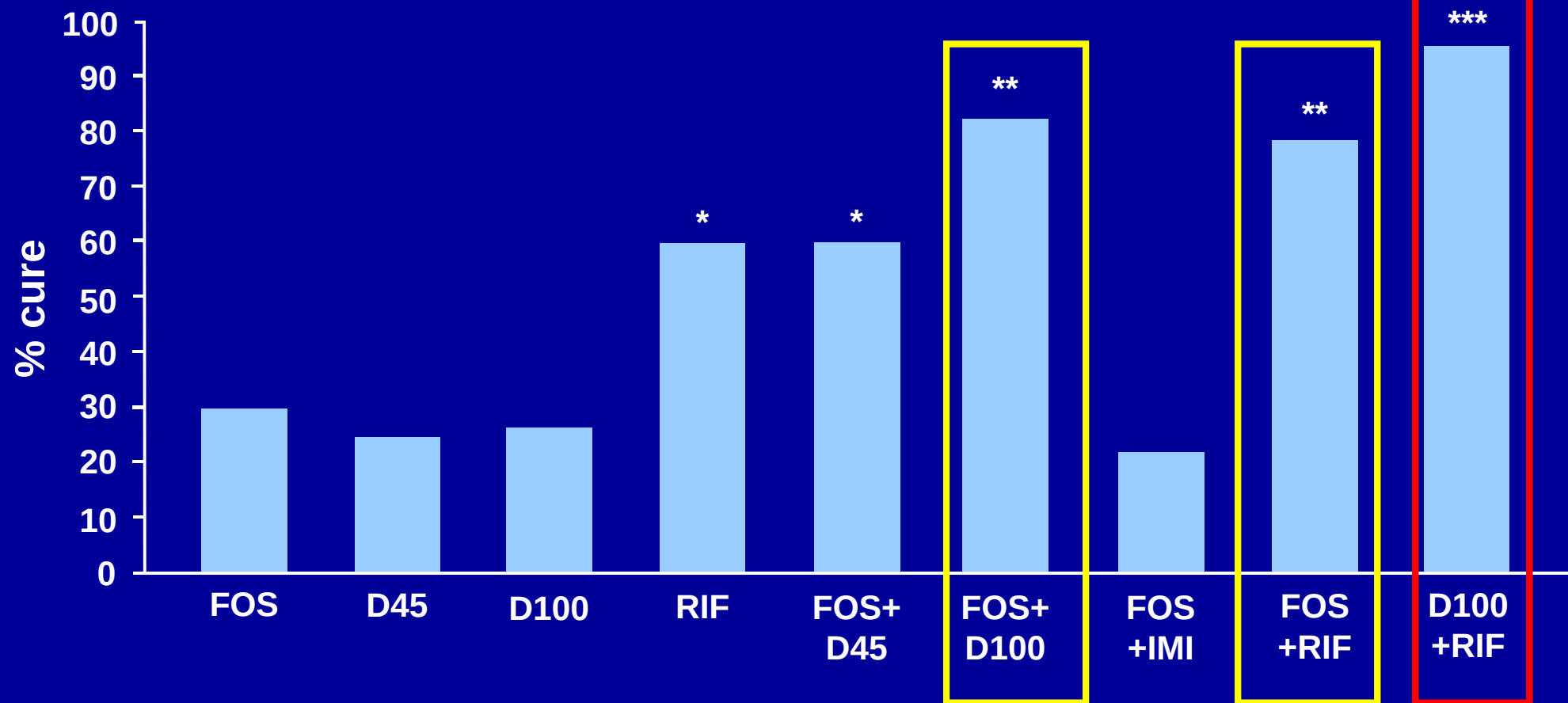
- 2 doses de Dapto = 6 ou 10 mg/kg



* $p < 0.05$ vs. IMI

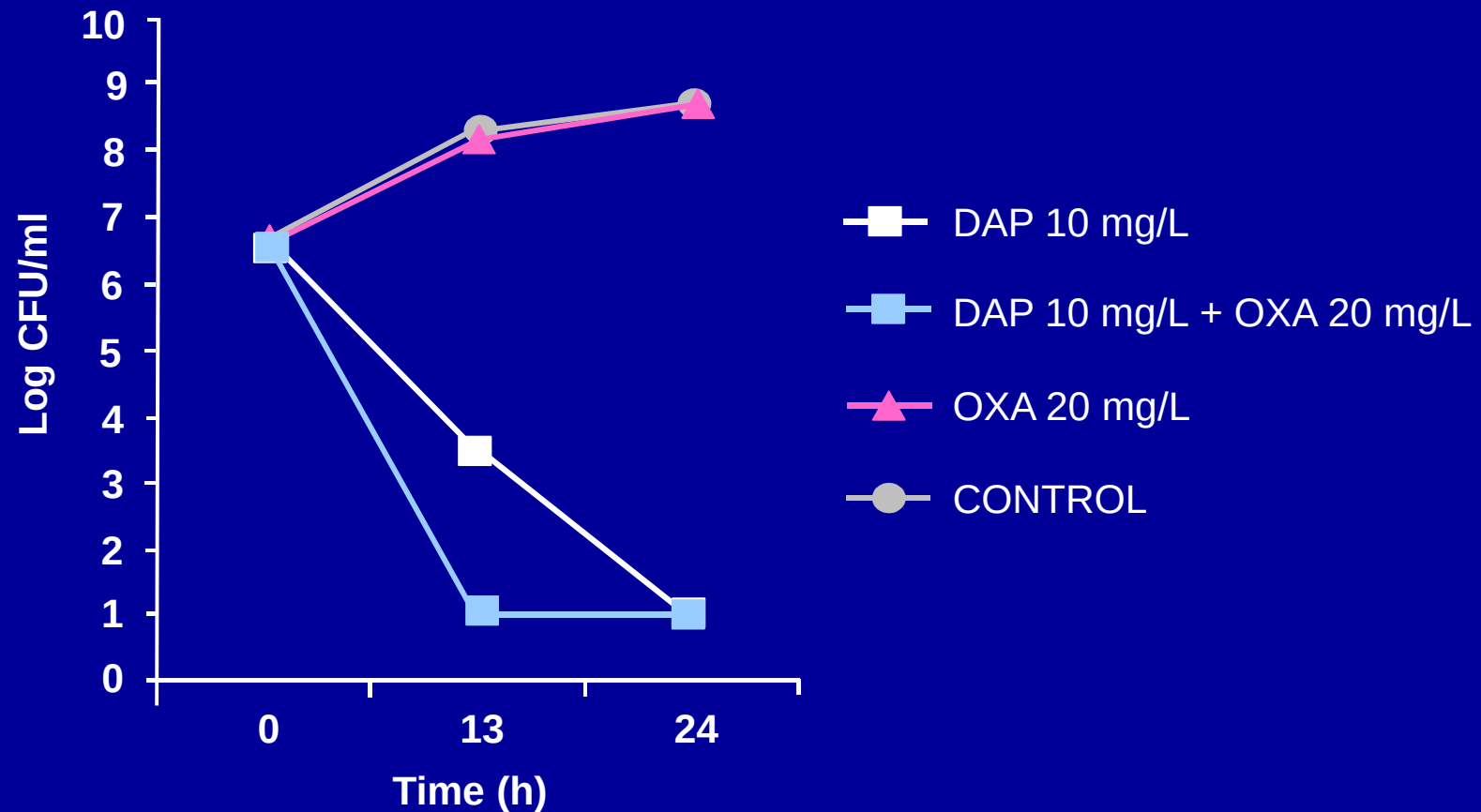
** $p < 0.05$ vs. all therapies

Guérison



Bactéricidie de l'association daptomycine-oxacilline sur les souches SARM-VISA

Dhand *et al* Clin. Infect. Dis. 2011



Daptomycine associée à une β -lactamine pour le traitement de bactériémie persistante à SARM

Dhand et al/ Clin. Infect. Dis. 2011

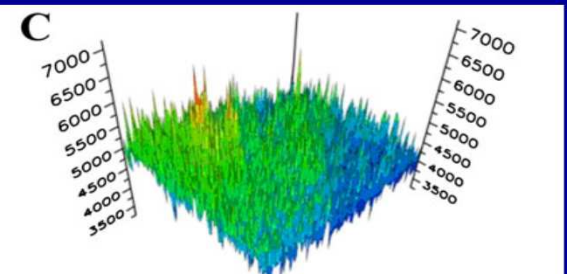
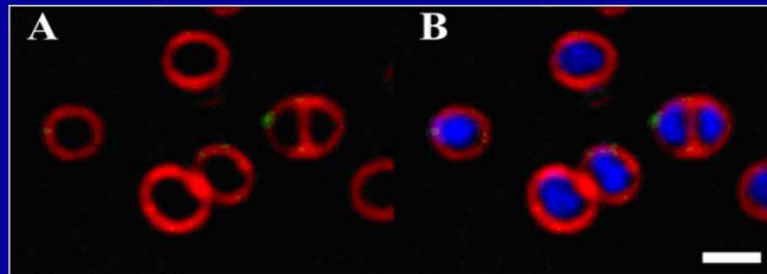
Age/sex	Underlying conditions	Diagnostic findings	Primary source	1st-line therapy	2nd-line therapy	3rd-line therapy	4th-line therapy	Comments/ outcome
1. 33/F	IVDA	Pulmonary Nodules; TV 2x3 mm Vegetation	TV IE	VAN d 1-21 relapse d 17	DAP 10 d 22-50 relapse d 42	DAP 10 + OXA clear 24 h d 51-123	N/A	TEE d 53, 2.1 cm TV veg TV repair on d 81 cure
2. 47/M	DM	Chest wall phlegmon; empyema; pulmonary nodules TEE neg	Abscess cSSSI	VAN d 1-2	DAP 10 + GEN d 3-5	DAP 10 + NAF clear 24 h days 6-20	Linezolid d 21-42	Abscess I&D d 11 absolute Eos = 3100/mm ³ change to linezolid d 20 cure
3. 55/M	DM, HTN, COPD, ITP steroid	TEE neg CT neg MRI spine neg	Unknown	VAN d 1-11 VAN MIC 1 DAP MIC 0.5	DAP 6 d 12-16	DAP 8 + GEN d 17-20 VAN MIC 4 DAP MIC 2-4 ^a	DAP 10 + NAF* clear 24 h d 21-76	Sacral OM d 28 cure
4. 53/M	DM, HTN, COPD, pancreatitis	TEE neg CT neg MRI spine neg	Unknown	VAN d 1-7 VAN MIC 1.5 DAP MIC 0.5	DAP 6 d 8-13	DAP 8 + GEN d 14-19 VAN MIC 2 DAP MIC 1	DAP 10 + NAF* clear 48 h d 20-61	Lumbar OM d28 ^a Relapse 12 wk post-therapy treated 4 wk DAP+NAF cure relapse isolate: VAN MIC 2, DAP MIC 1
5. 87/M	DM, HTN ESRD on HD AVG AICD aortic stenosis	TEE neg CT neg NM neg	Unknown	VAN d 1-4 VAN MIC 2 DAP MIC 0.75	DAP 6 d 5-11	DAP 8 + GEN d 12-15 VAN MIC 2 DAP MIC 0.75	DAP 10 + NAF ^a clear 24 h d 16-25	DAP+ Cefazolin after HD days 26-67 to complete lumbar OM d 21 ^a relapse 8 wk post-therapy with PV IE, died Relapse isolate: VAN MIC 3, DAP MIC 1.5
6. 48/F	DM renal failure	TEE Neg CT neg MRI spine neg	Unknown	VAN d 1-2	DAP 8-10 + GEN d 3-6	DAP 10 + NAF clear 24 h d 7-21	N/A	DAP 10 d 22-42 cure
7. 60/M	DM renal failure	TEE neg CT neg MRI spine neg	Unknown	VAN d 1-10	DAP 8 d 11-14	DAP 8 + NAF clear 24 h d 15-28	N/A	MRI-Lumbar epidural phlegmon d12 DAP 8 d 29-56 to complete cure

Fixation de la daptomycine à la paroi

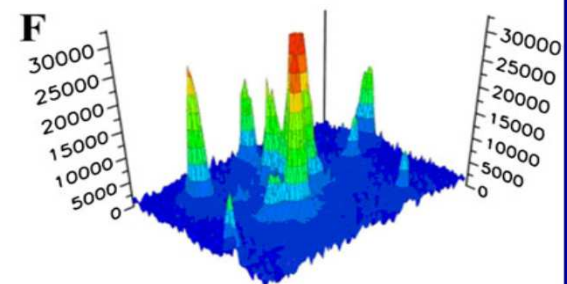
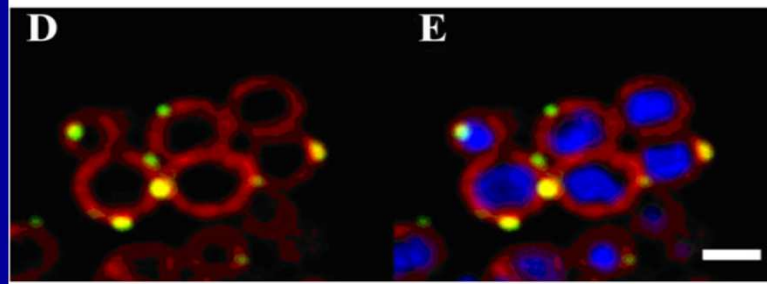
Dhand *et al.* Clin Infect Dis 2011

DAP* 16 mg/L

SARM (dapto^R VISA)
Dapto



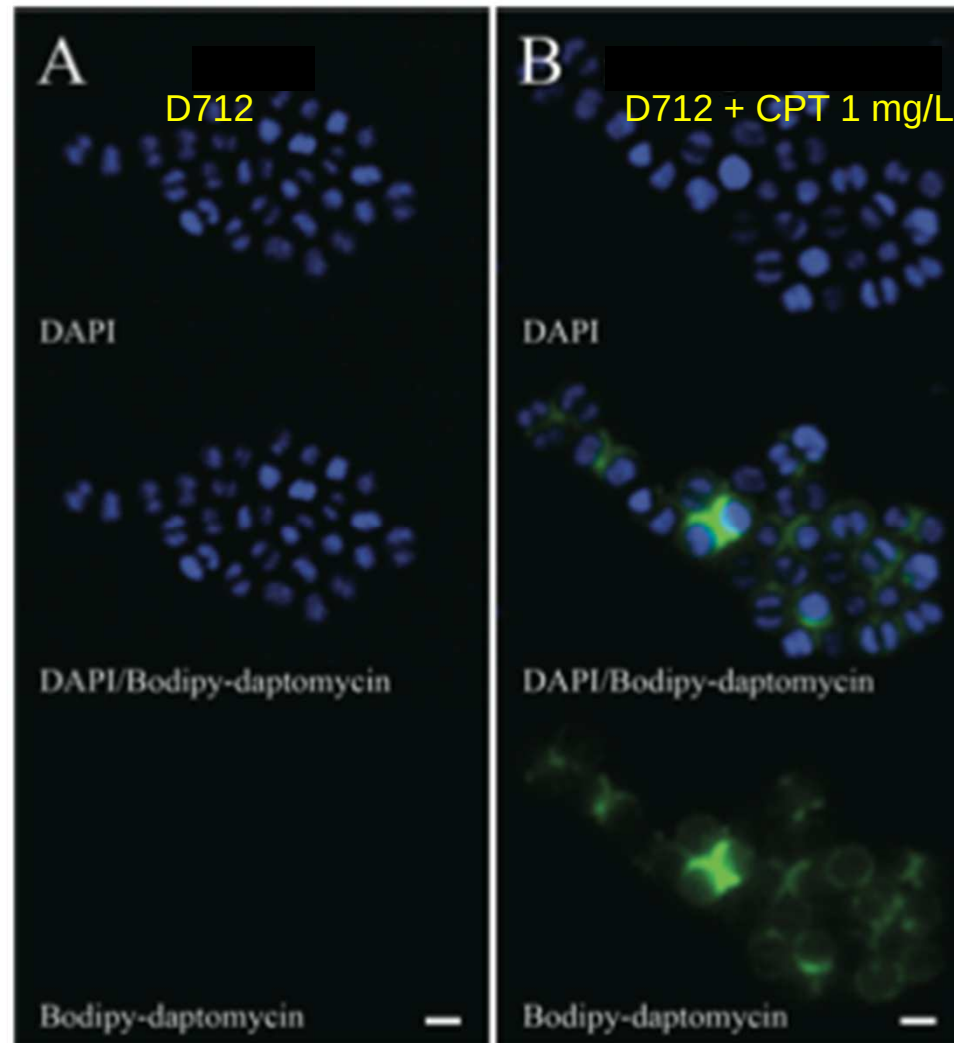
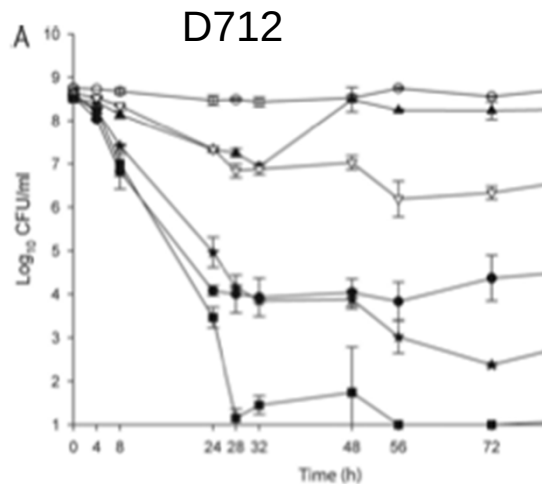
Dapto + Nafcillin 40 mg/l



Daptomycine-Ceftaroline sur des souches h-VISA non sensible à la daptomycine dans un modèle *in vitro* PK/PD

Werth *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 2013

D712:hVISA non sensible



et VAN: CMI 0,5 et 2

Test D712 and D592

5 h

D592

5.92 ± 0.18^a

6.08 ± 0.33^a

6.87 ± 1.15^a

1.00 ± 0.00^b

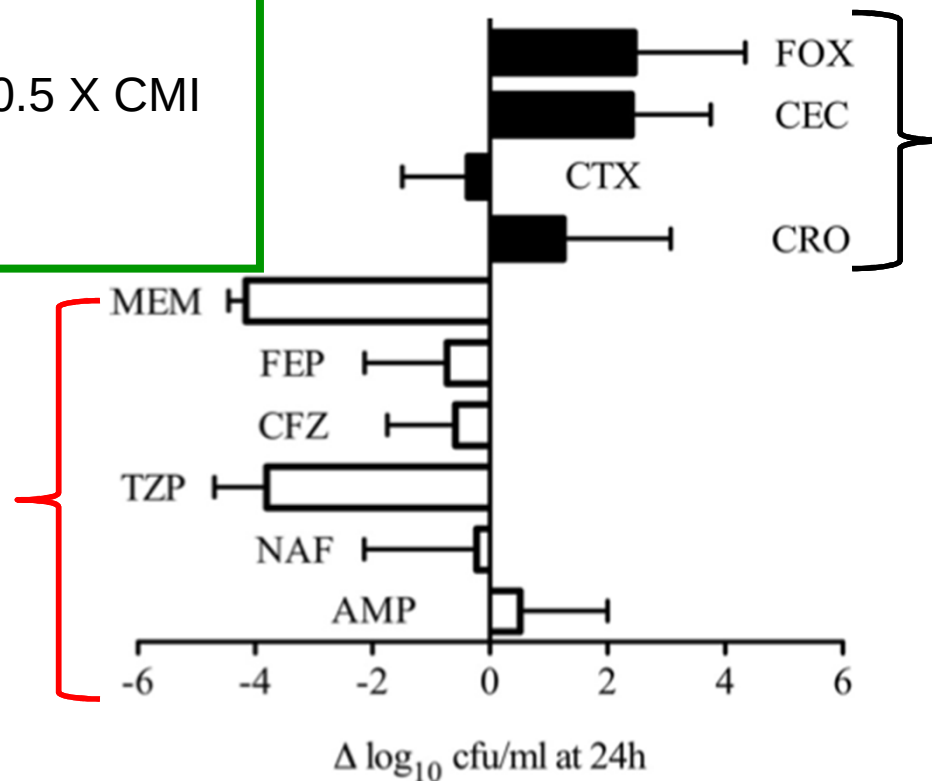
1.75 ± 0.21^b

β -Lactam Antibiotics Targeting PBP1 Selectively Enhance Daptomycin Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Berti *et al* Antimicrob Agents Chemoter 2013

5 souches de SARM non sensibles à la dapto (1-2 mg/l)
Courbes de bactéricidie 0.5 X CMI Dapto

β -lactamines se fixant préférentiellement à la PLP1



β -lactamines ne se fixant pas préférentiellement à la PLP1

- 1.5 log vs 1.73, $p < 0.001$

Linézolide en association pour les infections invasives à SARM

Association	<i>In vitro</i> ¹⁻⁴	Modèle animal ⁵⁻⁸	Etudes cliniques ⁹
Linézolide + rifampicine	Effet additif ou indifférent	Effet additif modéré ou indifférent dans EI	Pas évalué
Linézolide + gentamicine	indifférence ou antagonisme	Effet bactéricide dans EI	Pas évalué
Linézolide + carbapénème	Synergie et bactéricide	Effet bactéricide dans EI	Pas de "synergie" <i>in vivo</i> vs monothérapie dans les bactériémies persistantes

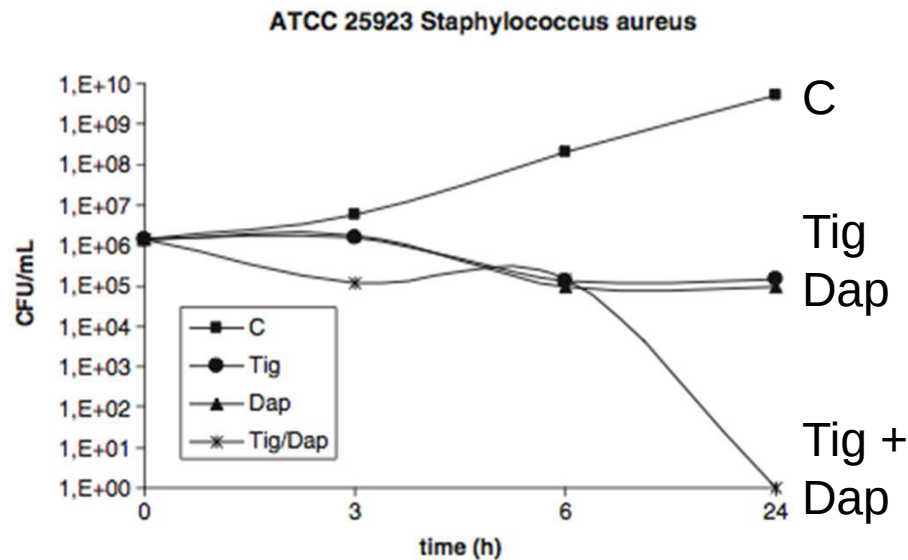
1. Grohs P *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2003
2. Jacqueline C *et al.* J Antimicrob Chemother 2003
3. LaPlante KL *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2004
4. Jacqueline C *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2005
5. Dailey CF *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2003

6. Tsaganos T *et al.* J Antimicrob Chemother 2008
7. Jacqueline C *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2006
8. Jacqueline C *et al.* Int J Antimicrob Agents 2004
9. Jang HC *et al.* Clin Infect Dis 2009

Tigécycline en association

Sylvestri *et al* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013

In vitro: ATB: ½ CMI

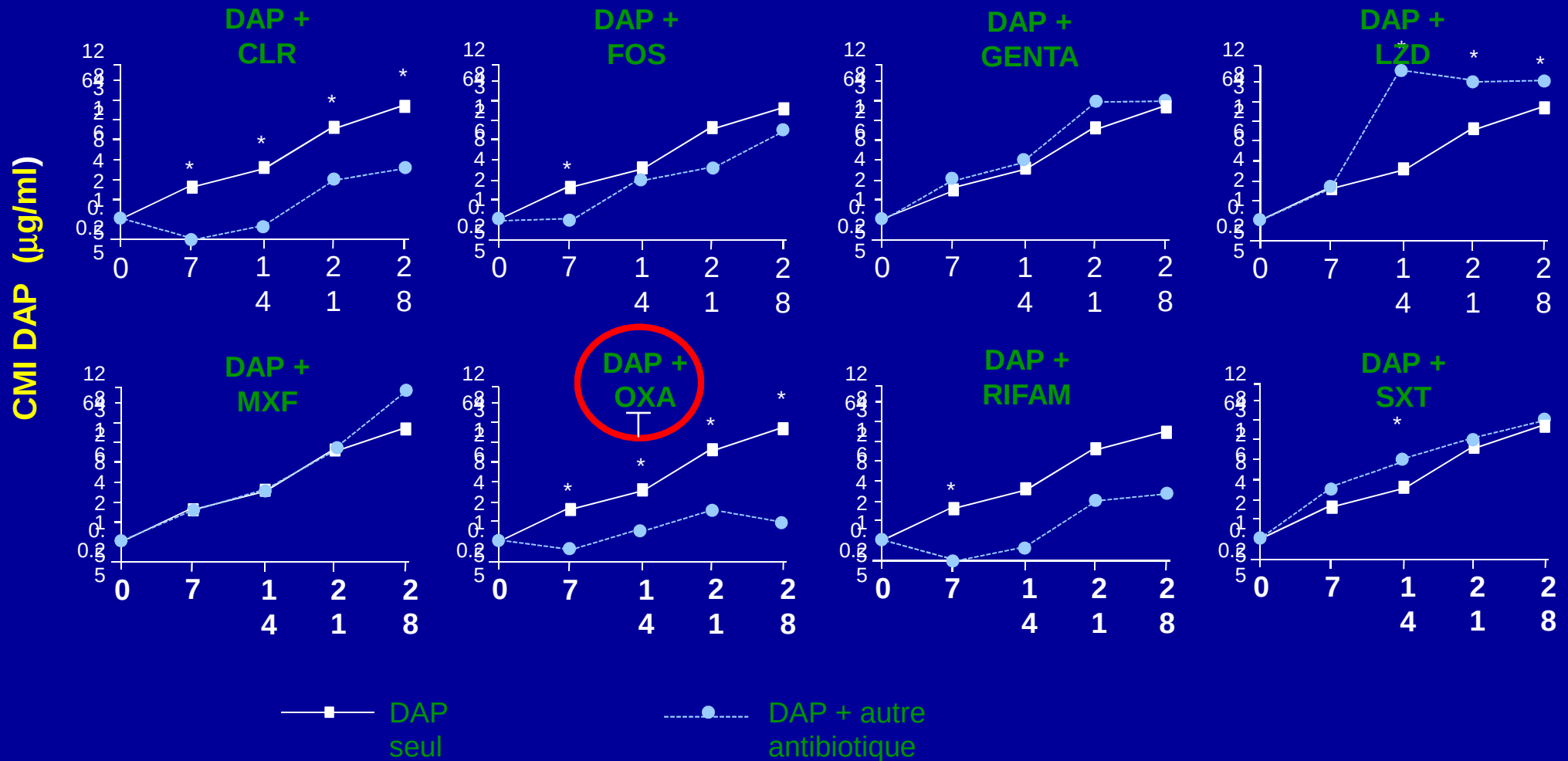


In vivo: infection cutanée chez la souris

Treatment	CFU/ml
Uninfected	<10
Infected untreated	$5.8 \times 10^7 \pm 0.7 \times 10^7$
Tig (1.5 mg/kg) ^a	$4.6 \times 10^3 \pm 0.4 \times 10^{3b}$
Ra (10 mg/kg) ^a	$7.0 \times 10^3 \pm 1.3 \times 10^{3b}$
Dap (7 mg/kg) ^a	$3.6 \times 10^3 \pm 0.3 \times 10^{3b}$
Tig (1.5 mg/kg) plus Ra (10 mg/kg)	$2.8 \times 10^1 \pm 0.4 \times 10^{b,c}$
Tig (1.5 mg/kg) plus Dap (7 mg/kg)	$1.2 \times 10^1 \pm 0.1 \times 10^{1b,c}$

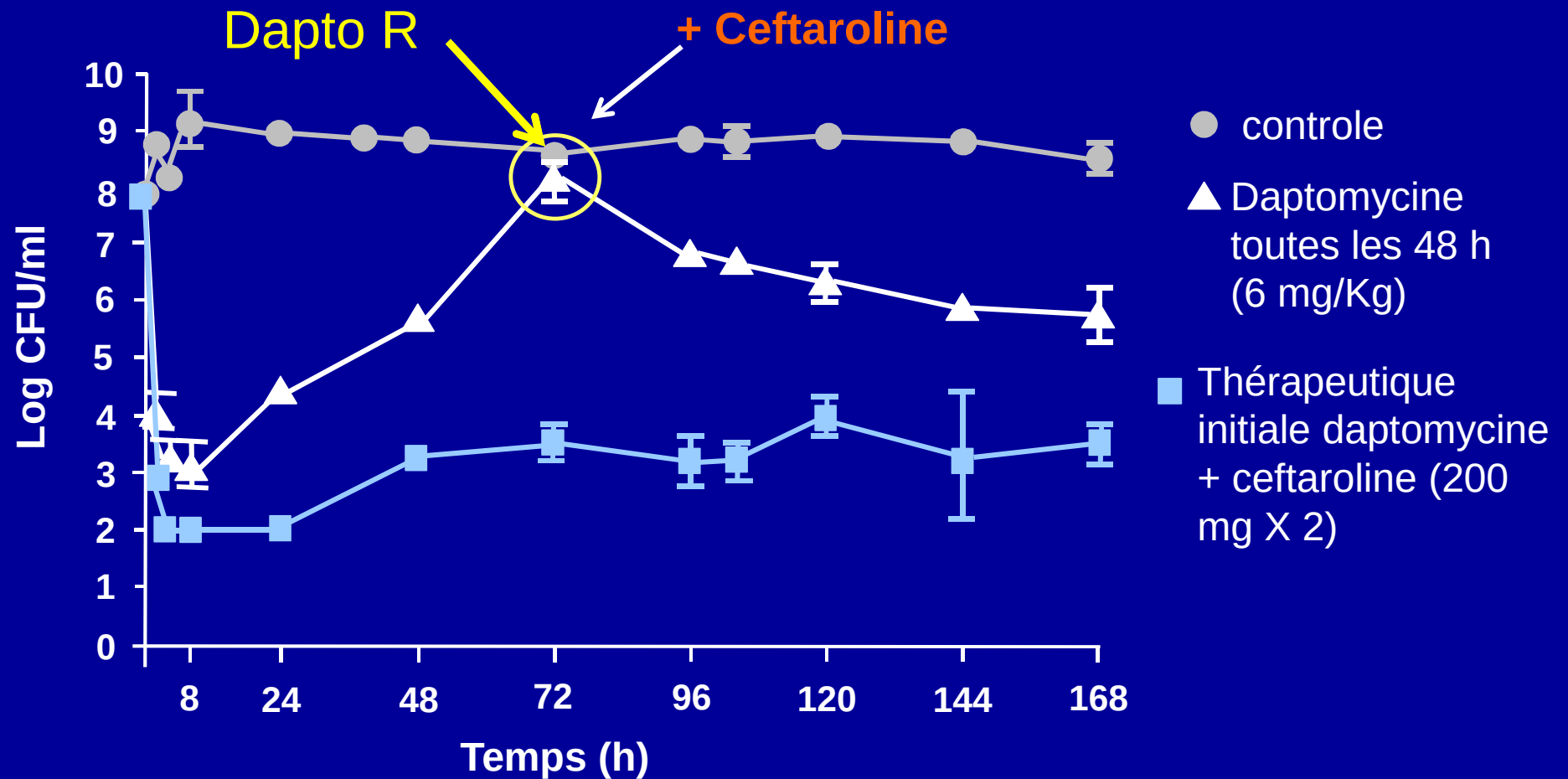
Prévention de la résistance à la daptomycine par des associations ?

Berti *et al* Antimicrob. Agents Chemother 2012



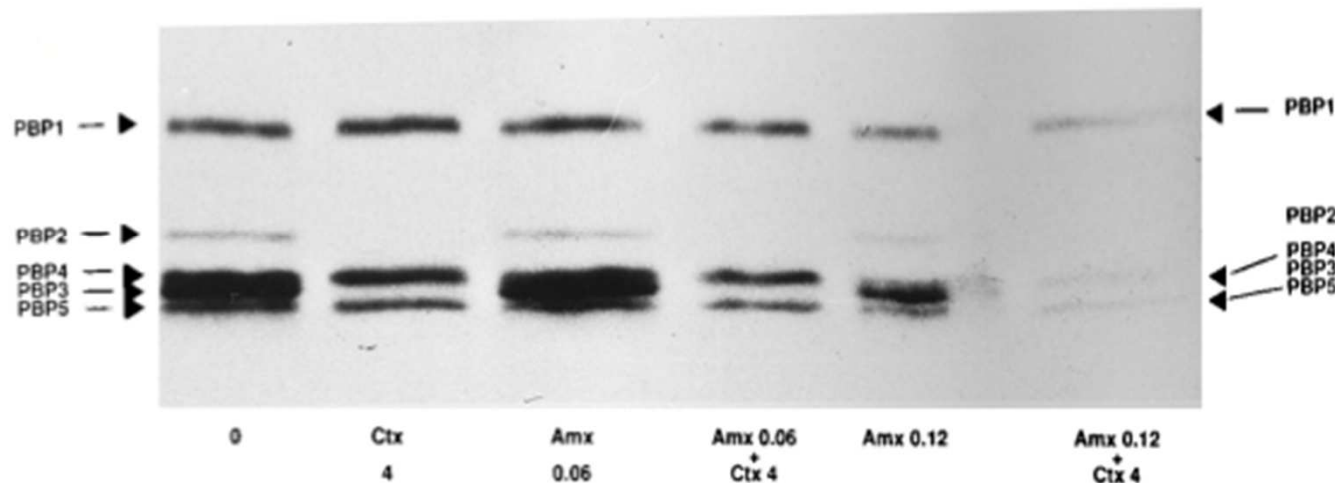
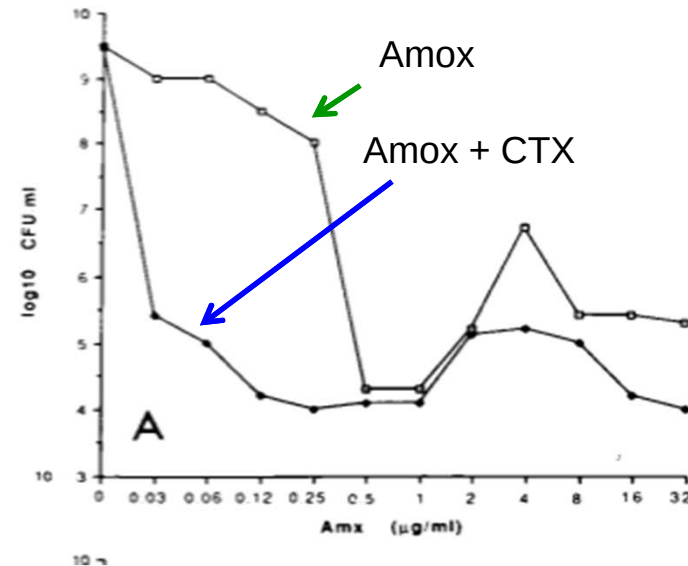
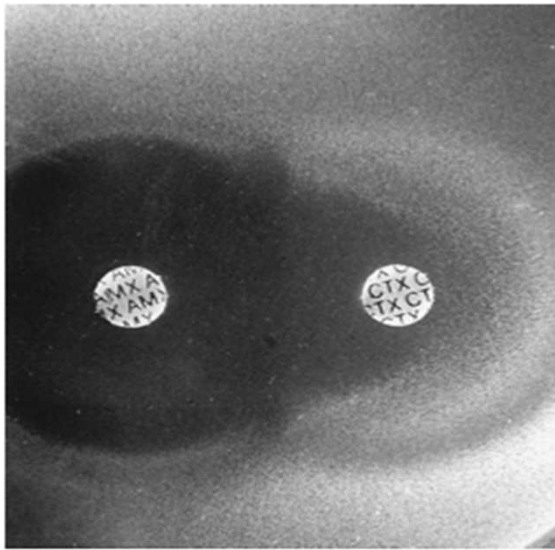
Activité *in vitro* de l'association dapto-ceftaroline dans un modèle PK/PD d'insuffisance rénale

Rose *et al* Antimicrob. Agents Chemother. 2012



Synergistic effect of Amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*

Mainardi *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 1995



Saturation de PLP différentes par l'amoxicilline et le céfotaxime

Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone

Gavalda *et al.* Annals Intern. Med. 2007

- Etude multicentrique ouverte
- 43 patients :
 - 21 HNR à la gentamicine, 22 BNR
 - Traitement: ampicilline 2 g x 6/j + ceftriaxone 2 g x 2/j; 6 semaines
 - Guérison: pas de différence entre les deux groupes (71% vs 73%). 5% de rechute
 - Un seul échec microbiologique (EI sur prothèse valve aortique)

Ampicillin-ceftriaxone vs. ampicillin-gentamicin for the treatment of *E. faecalis* infective endocarditis

Fernandez-Hidalgo *et al.* Clin. Infect. Dis. 2013

- Etude observationnelle, multicentrique, non randomisée, comparative
- 246 patients
- Ampi + ceftriaxone: 159 pts (32% de souches de HNR) vs Ampi + Genta (87 pts)
- Pas de différence dans les 2 groupes en terme d'échec, de mortalité, et de rechute
- Arrêt de la genta chez 23% des patients
- Différence significative sur la survenue d'une insuffisance rénale (0 vs 23%, $p < 0.001$)
- Possibilité de l'association Ampi+ ceftriaxone pour les EI à *E. faecalis* HNR aux aminosides pendant 8 semaines (AHA et ESC)

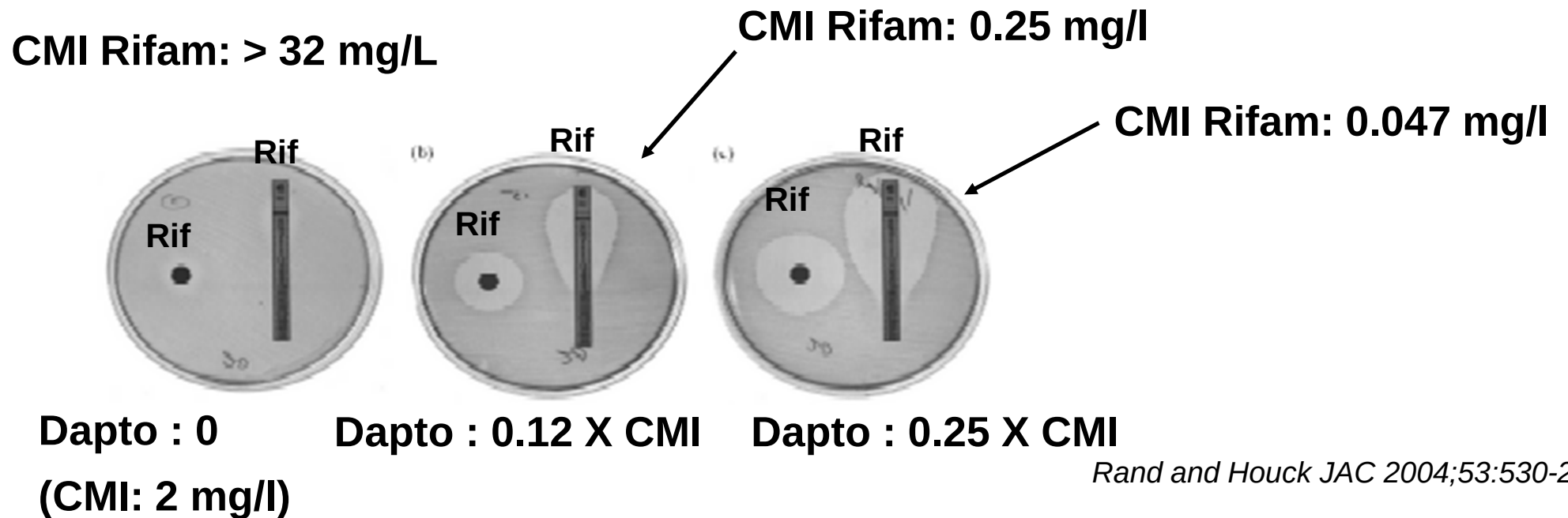
Ampicillin plus short vs standard gentamicin course for the treatment of *E. faecalis* infective endocarditis

Dahl et al. Circulation 2013

- Etude pilote prospective (2007-2011), comparative à un groupe historique (2002-2006)
- 84 patients:
 - 43 pts: ampi + genta « court » (14 j)
 - 41 pts: groupe « contrôle » (genta: 28 j): 3 mg/kg/J.
 - Pas de différence clinique de la population dans les 2 groupes
 - Pas de différence sur la survie à 1 an: 66% vs 69%
 - Pas de différence sur les complications, la chirurgie, mortalité, rechute
 - Différence significative sur la survenue d'une diminution du débit de filtration glomérulaire à la fin du traitement (11 vs 1 mL/min; $p=0.008$)

***Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine**

- Effet synergique entre daptomycine et rifampicine sur VRE (bactérostase et bactéricidie)



- Effet synergique (- 2 Log) entre daptomycine et gentamicine sur entérocoque
- Synergie avec ampicilline (mais modeste): 68%

Leclercq et al JAC 2004;53:530-2

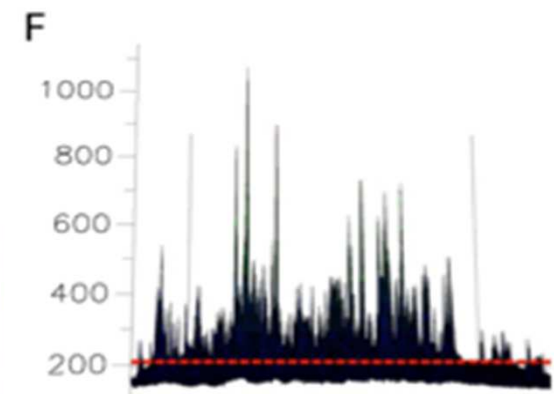
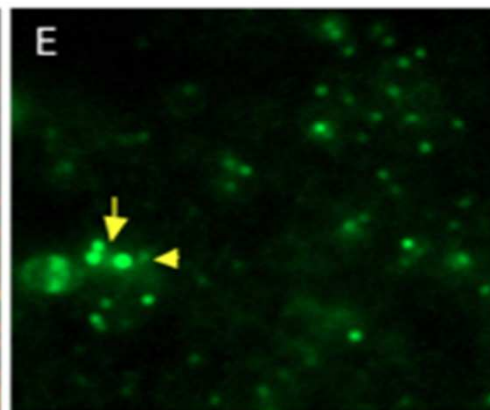
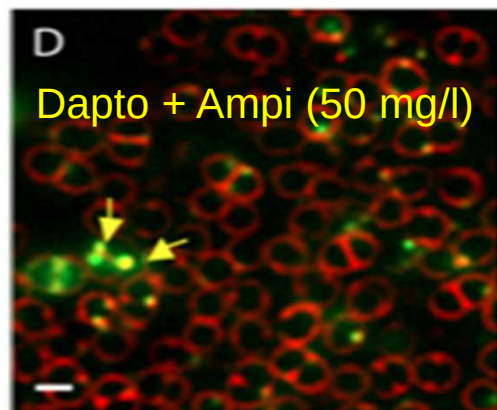
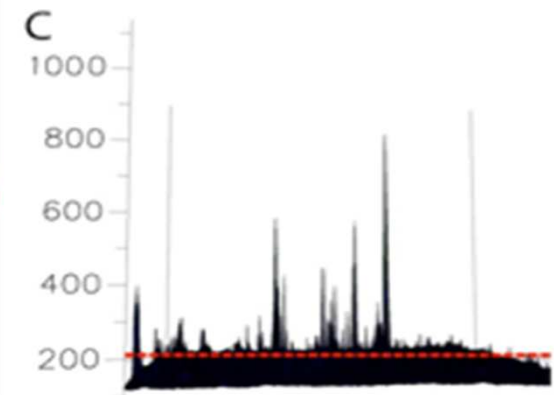
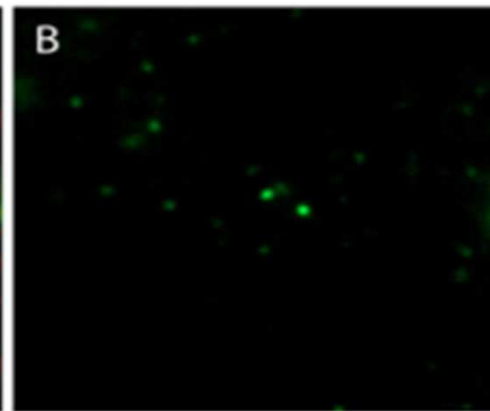
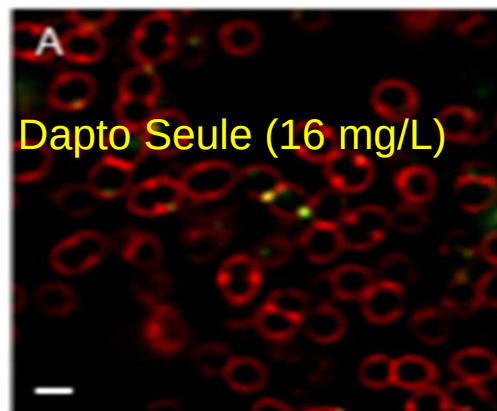
Rand and Houck JAC 2004;53:530-2

Ampicillin enhances daptomycin-and cationic host defense peptide mediated killing of ampicillin-and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

Sakoulas *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2012

CMI (

Log10 (



Oritavancine et entérocoques vancoR

- Oritavancine seule:
 - Effet bactéricide *in vitro* et active *in vivo* (endocardite expérimentale) sur les souches de *E. faecalis* Vanco R (VanA et Van B)
 - Saleh-Mghir *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. 1999
- Oritavancine + gentamicine:
 - Pas d'activité *in vivo* de la monothérapie (endocardite expérimentale)
 - Association: effet synergique et bactéricide *in vitro* et *in vivo* sur les souches de *E. faecalis* Vanco R (VanA et Van B)
 - Prévention de la sélection de mutants résistants
 - Lefort *et al.* Antimicrob. Agents Chemother 2000

Conclusions (1)

- Monothérapie souvent suffisante
- Place des nouvelles associations: manque de data clinique
 - SARM: surtout avec la daptomycine
 - Biofim, matériel étranger et infection ostéo-articulaire: rifampicine; fosfomycine ?
 - Association: échec d'un traitement par glycopeptides
 - Traitement d'une infection avec une souche non sensible à la dapto: β -lactamines ? Cotrimoxazole ?
 - Prévention de l'émergence de la résistance: β -lactamines ?
 - Staphylocoques à coagulase négative résistant à la méticilline ?
Meilleure efficacité de Dapto + rifampicine dans un modèle de biofilm

Conclusions (2)

- Endocardite à *E. faecalis*: Amox + céphalosporines de 3ème génération sur les souches HNR à la gentamicine
 - Questions à résoudre:
 - Pas d'étude randomisée
 - Amox + ceftriaxone 6 semaines vs Amox + genta (15 jours) ?
 - Amox + ceftriaxone : 4 semaines pour les EI non compliquée ?
- *E. faecium* Vanco R:
 - CMI Dapto + élevée, émergence de mutants résistants
 - Place des associations ?