

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Sensibilité aux antibiotiques des souches d'*Enterococcus faecalis* responsables de rechutes d'endocardites

P. Danneels, F. Guérin, C. Moaligou, A. G. Leroy, C. Lebrun, M. Kempf, S. Nogue, A. Zouari,
V. Dubée, V. Cattoir





J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des cinq dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers ou intérêts de tout ordre avec une société commerciale ou je reçois une rémunération ou des redevances ou des octrois de recherche d'une société commerciale :

Affiliation/Relation

Société

- | | |
|---|---|
| • Subvention / soutien à la recherche | • - |
| • Frais de consultant / Honoraires | • Accelerate Diagnostics, Astellas, AstraZeneca, Bio-Rad, bioMérieux, Curetis, Cooper, Correvio, Menarini, MSD, Mylan, Pfizer, Sanofi |
| • Actionnaire majeur / Capitaux propres | • - |
| • Revenu de redevances | • - |
| • Propriété / Fondateur | • - |
| • Droits de propriété intellectuelle | • - |
| • Autre avantage financier | • - |

41^e

Introduction

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Endocardite infectieuse à *E. faecalis* (EIEF)

(≈10% des EI)

Comparé aux autres EI :

- Mortalité augmentée (30%) - *Chirouze, 2013*
- **Plus de rechutes (4-8%)** - *Pericas, 2020*

Clinical Infectious Diseases



Enterococcal Endocarditis: The Eternal Return of the Same Bug

Juan M Pericàs, Jaume Llopis, Antonio Ramos-Martínez, Ana Fernández-Cruz, Patricia Muñoz, José M Miró on behalf of the GAMU Investigators

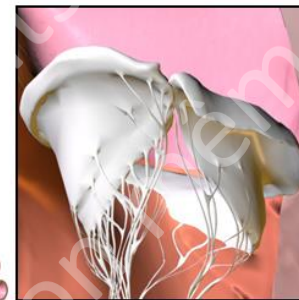
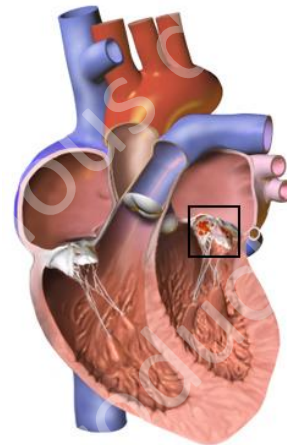
Clinical Infectious Diseases, Volume 71, Issue 11, December 2020, Pages 3010–3011,

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa263>

Published: 14 March 2020 Article history

Volume 71, Issue 11
1 December 2020

Absence de facteurs de risque cliniques identifiés



Introduction

Endocardite infectieuse à *E. faecalis* (EIEF)

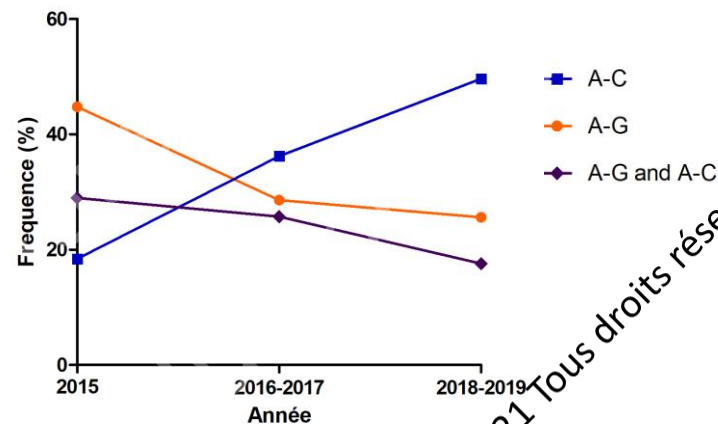
Traitements recommandés :

1) Amoxicilline-Gentamicine (A-G)

- Toxicité rénale
- Emergence souches de Haut Niveau de Résistance aux Aminosides (HLAR)

2) Amoxicillin-Ceftriaxone (A-C)

- Synergie entre les deux antibiotiques - Mainardi, 1995
- Moindre toxicité, efficacité semblable - Fernandes-Hidalgo, 2013
- Remplace progressivement A-G depuis 2015 - Danneels, 2021

Evolution de la prescription des
traitements en fonction du temps

La sensibilité des souches d'*E. faecalis* aux antibiotiques peut-elle avoir un impact sur le risque de rechute ?



E. faecalis et antibiothérapie

Enterococcus tolérant aux pénicillines

Rapport CMB/CMI > 32

Effet majoré en biofilm

Absence de synergie A-C chez certaines souches

Taux variable selon les séries :

Mainardi *et al*, AAC, 1995 → 4% (2/50)

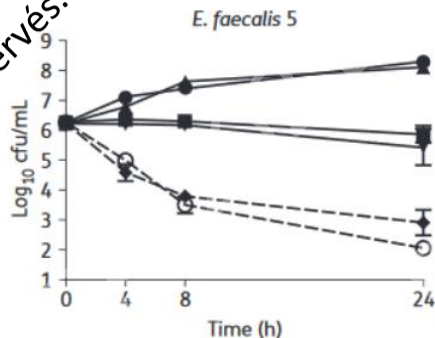
Thieme *et al*, JAC, 2018 → 19% (4/21)

Werth *et al*, JAC, 2015 → 43% (3/7)

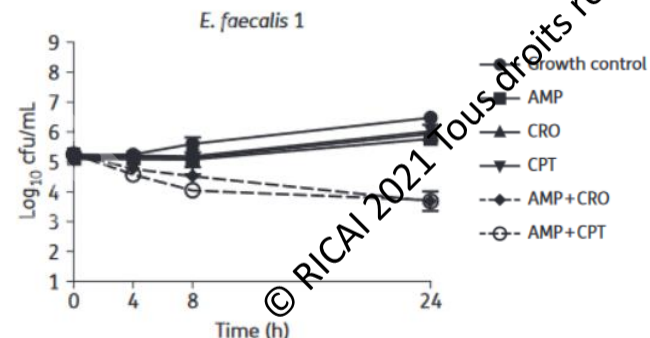
	MIC (mg/L)		MBC (mg/L)		MBIC (mg/L)	
	MIC ₉₀	Range	MBC ₉₀	Range	MBIC ₉₀	Range
<i>E. faecalis</i> (n)						
Ampicillin (49)	4	0,5-8	1024	4-2048	8192	256->8192

MBIC : minimum biofilm inhibitory concentration

D'après Sandoe *et al*, JAC, 2006



Synergie A-C



Pas de synergie A-C

41^e

Objectif

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



**Rechercher si les souches responsables de rechutes
présentent initialement, ou acquièrent, une moindre
sensibilité aux antibiotiques (et leurs associations) par
rapport à des souches n'entraînant pas de rechute**

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



Méthode



GERICCO

Envoi des souches
conservées



Si souches
isogéniques

Souches de patients
n'ayant pas rechuté
appariés sur les couples

Couples de souches
de patients ayant
rechuté

Etude EFEMER
Etude rétrospective multicentrique
des endocardites à *E. faecalis* de 2015
à 2019 dans la région Grand Ouest

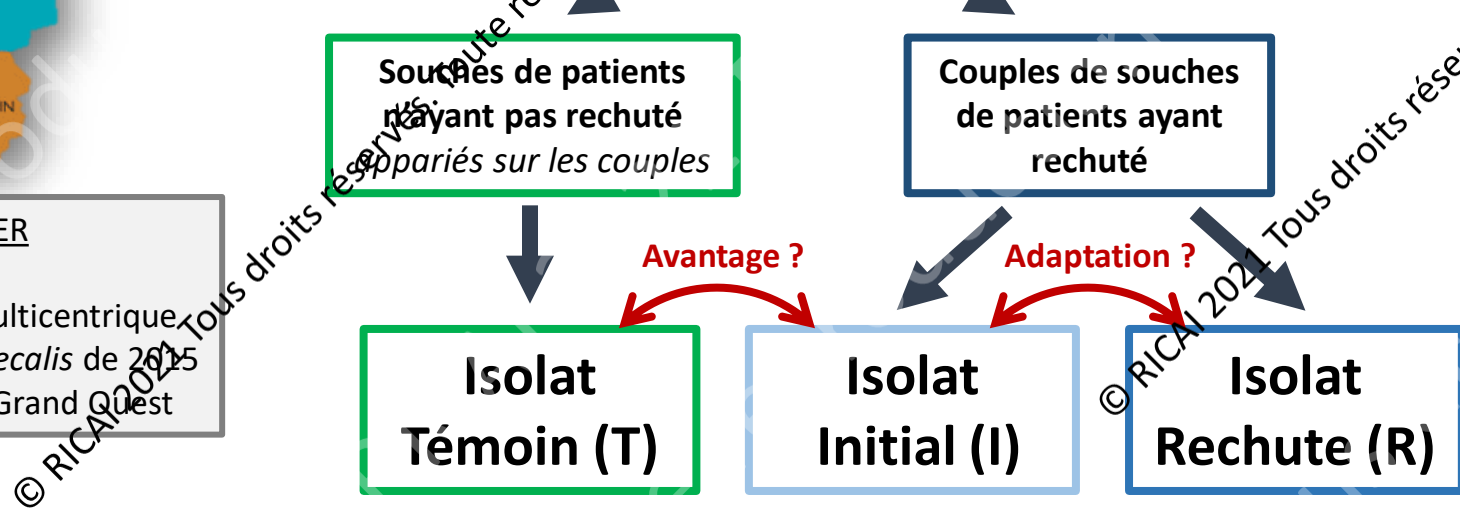
Isolat
Témoin (T)

Isolat
Initial (I)

Isolat
Rechute (R)

Avantage ?

Adaptation ?



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Pour toutes les souches

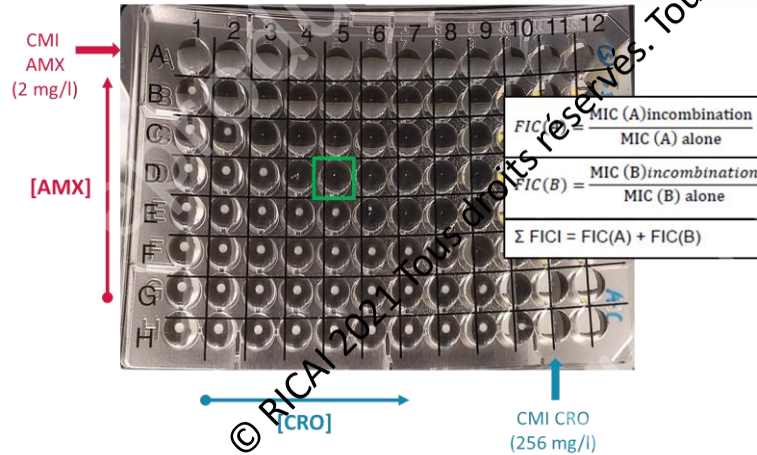
1/ Détermination CMI AMX, GN, CRO (microdilution) et CMB AMX

2/ Calcul du FIC Index par technique de l'échiquier pour A et A-G

FIC (CRO) = 0,015 => Σ FIC = 0,14

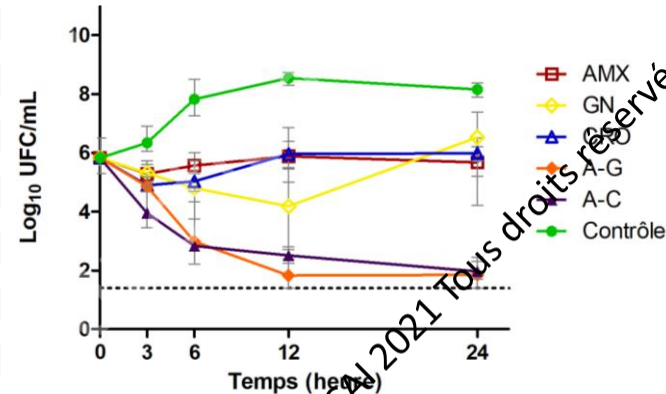
FIC (AMX) = 0,125

Index	Synergy	Additive	Indifference	Antagonism
FIC or FBC	≤ 0.5	$> 0.5-1$	> 1 to < 2	≥ 2



Si Σ FIC A-C $\geq 0,5$ (absence synergie)

3/ Recherche synergie par courbe de bactéricidie



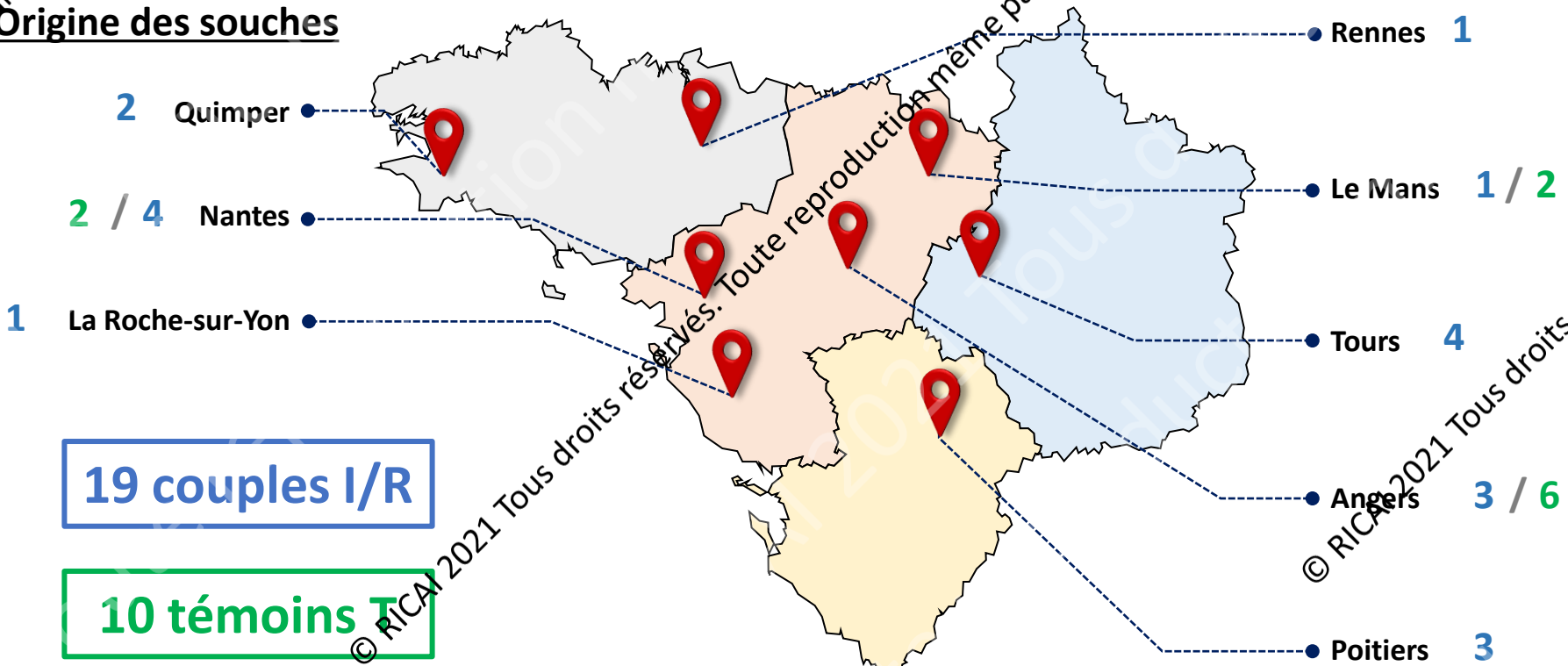
- Concentration : $\frac{1}{4}$ de la CMI
- Synergie si Δ CFU > 2 log à 24h

GERICCO

Groupe d'Epidémiologie et
 Recherche en Infectiologie
 Clinique Centre Ouest



Origine des souches



19 couples I/R

10 témoins T

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



Caractéristiques cliniques

Patients ayant rechuté

N°	Age	Sexe	Charlson	Valve prothétique	Traitement	Détail traitement	Chirurgie pendant ttt	Prélèvement rechute	Délai rechute (mois)
02	73	F	5	-	AC et AG	AG 7 jours puis AC 35j	-	H	4
03	74	M	6	-	AC	complet par AC	-	H	3
04	28	M	0	-	AG	AG 24 j puis A 26 j	-	Valve	4
05	87	M	7	oui	AC	complet par AC	-	H	4
06	86	M	-	-	AC	complet par AC	-	H	3
07	78	M	5	-	AC	complet par AC	-	H	2
08	54	M	1	-	AC et AG	AC 7 j puis AC 36 j	-	Valve	4
09	74	F	3	oui	AC et AG	AG 33 j puis AC 29 j	oui	H	3
10	74	F	4	oui	AC	complet par AC	-	H	3
11	73	M	5	oui	AG et Glyco	AG 19 j puis Teico 24 j	-	H	4
12	82	M	4	-	AG et Glyco	AC 14 j puis Levo+Dapto 26	-	Valve	7
13	81	M	6	oui	AG et Glyco	AC 7 j puis Teico+Levo 35 j	-	H	6
14	72	F	3	-	AG	AG 14 j puis A 28 j	-	H Valve	3
15	82	M	4	oui	AC	complet par AC	-	H	11
16	77	M	5	oui	AC	complet par AC	-	H	7
17	86	F	6	-	A	Amox seul 43 j	-	H	2
18	83	M	4	-	AG	AG 14 j puis A 14 j	-	H	2
19	80	M	10	-	V	Vanco seul pendant 46 jours	-	H	26
20	67	F	6	-	AG et Glyco	AC 32 j puis A+Dapto 14 j	oui	H	33

**17 (89%) traités par
l'association A-C et/ou A-G**

41^e

Résultats

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Caractéristiques cliniques

Patients ayant rechuté

VS

Patients n'ayant pas rechuté

	I/R (n=19)	T (n=10)	p
Age	78 [73-82]	77,5 [69-81]	ns
Sexe (M)	13 (68%)	8 (80%)	ns
Charlson	5 [3-6]	5 [4-7]	ns
Valve prothétique	8 (42%)	6 (60%)	ns
Traitement A	1 (5%)	1 (10%)	ns
Traitement AC	7 (36%)	4 (40%)	ns
Traitement AG	3 (15%)	3 (30%)	ns
Traitement AC et AG	3 (15%)	1 (10%)	ns
Traitement V	1 (5%)	1 (10%)	ns
Chirurgie pendant ttt	2 (10%)	0 (0%)	ns

Pas de différence entre les patients ayant rechuté (I/R) et ceux n'ayant pas rechuté (T) sur les facteurs de confusion

© RICAI 2021. Tous droits réservés.

© RICAI 2021. Tous droits réservés.

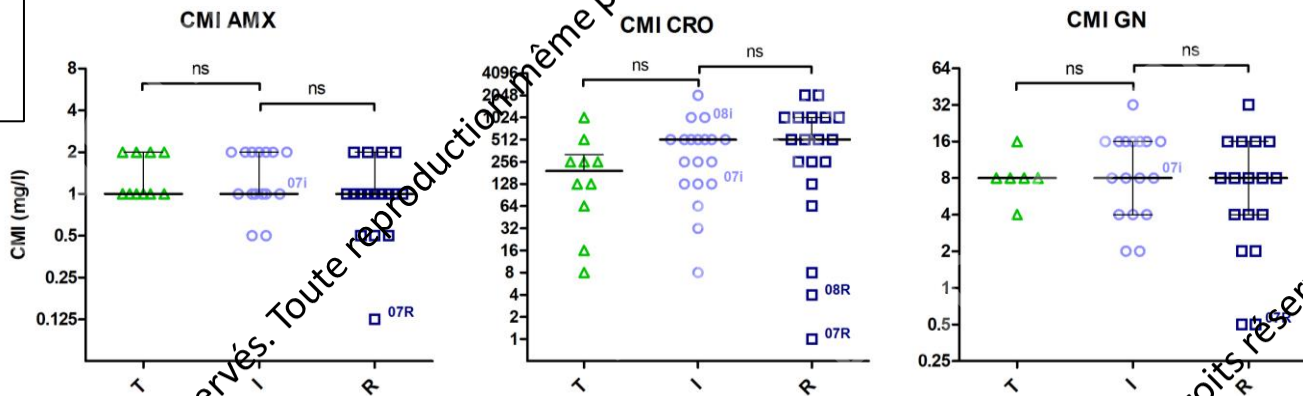


Résultats

CMI

T : Témoin
I : Initial
R : Rechute

- Pas de différence de sensibilité
- Aucune souche HLAR
- Variations entre souches I et R chez certains couples (07 et 08)



	Total (n=49)			I (n=19)			R (n=19)			T (n=19)			p (I vs R)	p (I vs T)
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Intervalle	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Intervalle	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Intervalle	CMI ₅₀	CMI ₉₀	Intervalle		
Amoxicilline	1	2	0,25-4	1	2	0,5-2	1	2	0,25-2	2	4	1-4	0,57	0,04
Ceftriaxone	256	1024	1-2048	512	1024	8-2048	512	1229	1-2048	192	563	8-1024	0,19	0,17
Gentamicine	8	16	0,5-32	8	16	2-32	8	16	0,5-32	8	8,8	4-16	0,37	0,54



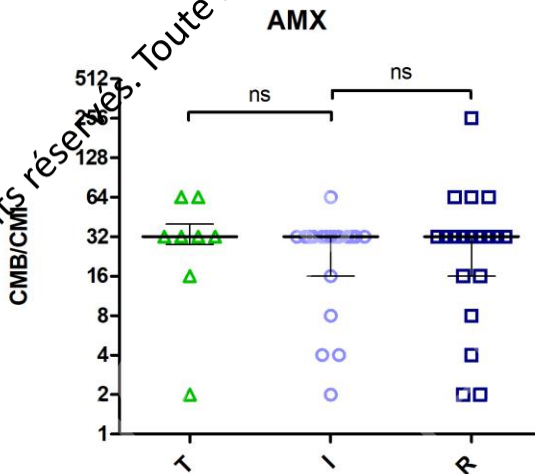
Résultats

CMB

	Total (n=48)			I (n=19)			R (n=19)			T (n=19)			p (I vs R)	p (I vs T)
	CMB ₅₀	CMB ₉₀	Intervalle	CMB ₅₀	CMB ₉₀	Intervalle	CMB ₅₀	CMB ₉₀	Intervalle	CMB ₅₀	CMB ₉₀	Intervalle		
Amoxicilline	32	64	0,5-128	32	38,4	1-64	32	38,4	0,5-64	64	128	4-128	0,63	0,02

rapport CMB/CMI

Souches tolérantes sans
différence entre les groupes



CMI et CMB à l'AMX plus
élevée chez les souches T

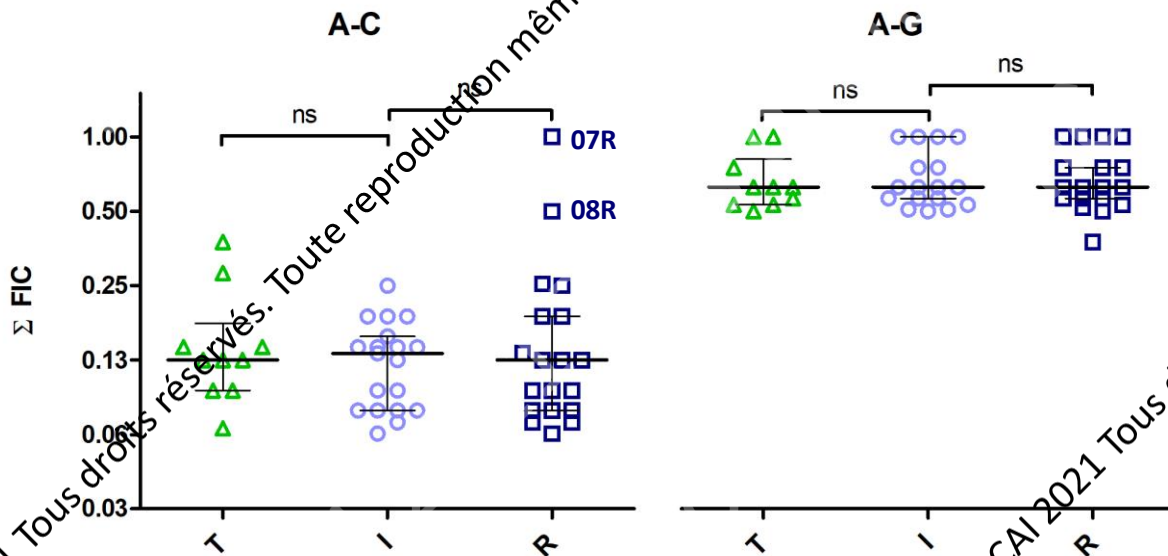


Résultats

FIC Index (Σ FIC)



**Perte de la
synergie pour
07R et 08R ?**



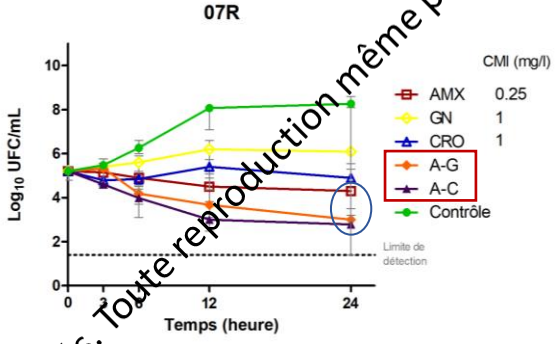
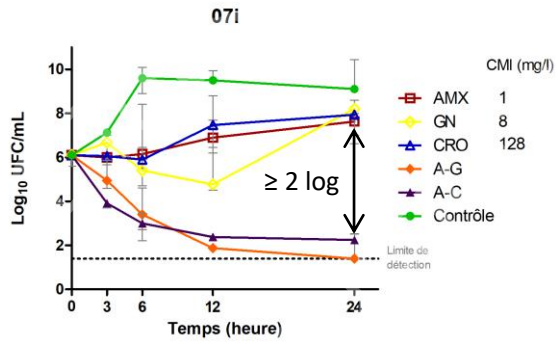
Synergie

Addition

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

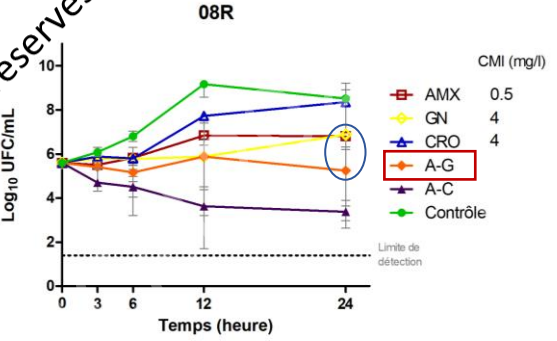
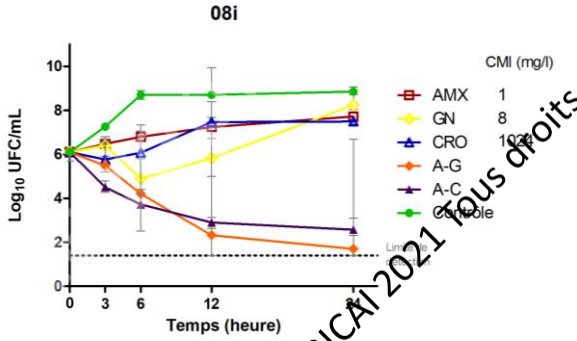


07



Perte de la synergie
A-C et A-G

08



Perte de la synergie
A-G

Initial

Rechute

Mais sensibilité accrue des souches
07R et 08R aux antibiotiques ...
➔ Mécanisme de rechute autre ?



- **Les rechutes** d'EIEF ne semblent **pas en lien** avec :
 - Une **moindre sensibilité** des souches aux antibiotiques
 - Une **absence** initiale de **synergie A-C**
 - La **perte de l'action synergique** des associations **A-C et A-G**
- D'importantes modifications phénotypiques observées chez certains couples suggèrent une **adaptabilité importante des souches**
- Nécessité **d'études complémentaires** pour comprendre les **mécanismes d'adaptation** sur le plan **phénotypique et génétique**

Merci !

Quimper :

- Jean-Philippe Talarmin
- Marie-Sarah Fangous

Le Mans :

- Aurélie Baudron
- Pascale Penn

Rennes :

- Léa Picard
- Léa Poussier
- Asma Zouari-Sassi
- Sophie Nogues
- Matthieu Revest

Angers :

- Vincent Dubée
- Marie Kempf
- Rachel Chenouard

Nantes :

- David Boutoille
- Jérémie Orain
- Morgane Le Bras
- Anne-Gaëlle Leroy

La Roche sur Yon :

- Thomas Guimard
- Hélène Pèlerin
- Hélène Berthomé

Poitiers :

- Gwenaël Le Moal
- Chloé Plouzeau-Jayle

Tours :

- Louis Bernard
- Chloé Porche
- Adrien Lemaigen
- Marie-Frédérique Lartigues
- Cécile Lebrun
- Marion Lacasse

