



Sensibilité d'isolats récents de *S. aureus* résistants à la méthicilline (SARM) vis-à-vis de la vancomycine (VAN), de la quinupristine/dalfopriline (Q-D), et du ceftobiprole (BPR) dans un centre hospital-universitaire belge

327

S. Lemaire,^a F. Van Bambeke,^a P. M. Tulkens^a, et D. Piérard^b

^aUnité de pharmacologie cellulaire et moléculaire & Louvain Drug Research Institute, Bruxelles, Belgique

^bUniversitair Ziekenhuis Brussels, Bruxelles, Belgique



Résumé

Objectifs de l'étude: Plusieurs communications récentes suggèrent une diminution de la sensibilité des SARM vis-à-vis de la VAN (CMI₅₀ ≥ 2 mg/L), justifiant l'usage d'autres molécules comme la Q-D ou de nouveaux antibiotiques comme le BPR. Cependant, peu d'études ont examiné la sensibilité des SARM à ces 3 antibiotiques de façon strictement comparative. Par ailleurs, la valeur des CMI est très dépendante de la méthode utilisée.

Méthodes: 42 isolats uniques de SARM de patients avec infection staphylococcique cliniquement confirmée et obtenus en 2008 dans un CHU urbain. Mesure des CMI suivant la méthode CLSI (microdilution [5 x 10⁵ UFC/mL] en bouillon Müller Hinton] et, pour la vancomycine, également par E-test (AB BIODISK, suivant les recommandations du producteur [suspension 0.5 McFarland soit 1.25 x 10⁸ UFC/mL]).

Résultats: La table montre les CMI observées après stratification des isolats par type d'infection et, pour la vancomycine, suivant les 2 méthodes utilisées. Aucun VRSA ni aucun isolat VISA n'a été détecté.

Type d'infection	CMI, moyenne géométrique (min - max) mg/L			
	Vancomycine		Quinupristine-Dalfopriline	Ceftobiprole
	microdilution	E-test		
Bactériémie (n=8)	0.7 (0.56-1.12)	1.9 (1.5-2.0)	0.4 (0.25-0.5)	0.6 (0.3-1.25)
Respiratoire (n=17)	0.7 (0.56-0.87)	1.7 (1.0-2.0)	0.4 (0.25-1.0)	0.6 (0.3-1.0)
Plaie (n=17)	0.7 (0.56-1.12)	1.9 (1.5-3.0)*	0.4 (0.25-0.5)	0.6 (0.37-1.5)

Analyse statistique (analyse de variance une voie): pas de différence significative entre isolats en fonction de leur origine mais différence significative pour la VAN entre les résultats de microdilution et d'E-test

* 2 isolats avec CMI > 2 mg/L

La microdilution montre que tous les isolats sont sensibles à la vancomycine (CMI < 1.2 mg/L). L'E-test montre des valeurs 2-3 fois supérieures (> 2 mg/L dans 2 cas). Les CMI de la Q-D et du BPR sont basses et très inférieures aux points critiques EUCAST (1 et 4 mg/L).

Conclusions. Nous n'observons pas de diminution de sensibilité des SARM vis-à-vis de la vancomycine dans l'institution étudiée. L'E-test peut générer une fausse alerte concernant la vraie sensibilité des SARM à la vancomycine. La décision de modifier les prescriptions en faveur de la Q-D ou du BPR doit prendre en compte la méthode utilisée pour évaluer la sensibilité des SARM à la vancomycine.

Introduction

Staphylococcus aureus est un germe couramment impliqué dans des pathologies sérieuses, telles que des bactériémies, des pneumonies, des infections compliquées de la peau et des tissus mous, ... Les glycopeptides, et en particulier la vancomycine, sont les antibiotiques de dernier recours dans le traitement d'infections sévères causées par des germes multi-résistant, tels que les isolats de *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM). Cependant, des souches de *S. aureus* présentant une sensibilité intermédiaire à la vancomycine (souches VISA pour Vancomycin Intermediate *S. aureus*, CMI ≥ 2 mg/L) ont progressivement fait leur apparition. Ces infections sont fréquemment associées à des échecs thérapeutiques (Appelbaum PC, *Int J antimicrob Agents*, 2007); et justifient l'usage de nouvelles molécules anti-MRSA, telles que la quinupristine-dalfopriline ou encore le ceftobiprole.

Le but de notre étude est de comparer la sensibilité d'isolats récents de SARM vis-à-vis de la vancomycine, de la quinupristine-dalfopriline ou encore du ceftobiprole.

Méthodes

Souches bactériennes. Les expériences ont été réalisées sur 42 isolats récents de SARM provenant de patients avec infection staphylococcique cliniquement confirmée, et obtenus en 2008 dans un centre hospitalo-universitaire belge.

Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI). Les CMI ont été déterminées par microdilution suivant les recommandations du CLSI (inoculum bactérien, 5x10⁵ UFC/mL) en bouillon Mueller-Hinton.

Pour la vancomycine, les CMI ont également été mesurées au moyen de bandelettes E-tests (AB BIODISK) et de géloses de type Mueller-Hinton suivant les recommandations du fabricant (suspension de 0.5 McFarland, soit approx. 1.25x10⁸ UFC/mL).

Acknowledgements

SL est « chargée de recherche » et FVB « Maître de Recherches » du Fonds de la Recherche Scientifique belge (FRS-FNRS).

Résultats

A) Sensibilités des souches SARM vis-à-vis de la vancomycine, de la quinupristine-dalfopriline et du ceftobiprole

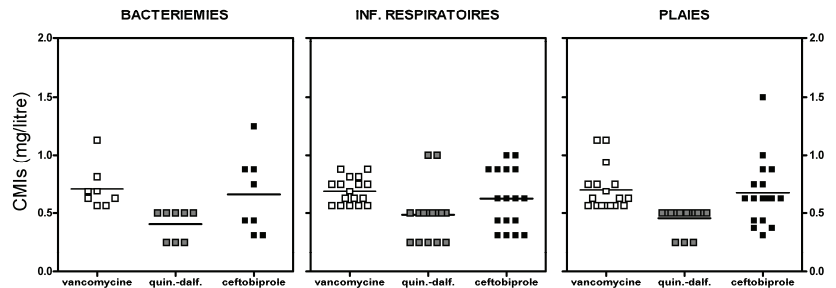


Figure 1. Activités intrinsèques (CMI) de la vancomycine, de la quinupristine-dalfopriline et du ceftobiprole vis-à-vis de souches SARM isolées lors de bactériémies, d'infections respiratoires ou de plaies. Les CMI ont été déterminées dans un bouillon Mueller-Hinton par la technique de microdilution.

Type d'infections	Nombre d'isolats	paramètres	CMI ₅₀ (mg/litre)		
			Vancomycine	Quinupristine-dalfopriline	Ceftobiprole
Bactériémie	N = 8	Min.	0.56	0.25	0.31
		Mode	0.56	0.50	0.87
		Moy ± SD	0.71 ± 0.19	0.41 ± 0.13	0.66 ± 0.33
		Max.	1.12	0.50	1.25
Respiratoire	N = 17	Min.	0.56	0.25	0.31
		Mode	0.56	0.50	0.87
		Moy ± SD	0.69 ± 0.11	0.48 ± 0.22	0.62 ± 0.25
		Max.	0.87	1	1
Plaie	N = 17	Min.	0.56	0.25	0.31
		Mode	0.56	0.50	0.62
		Moy ± SD	0.70 ± 0.19	0.45 ± 0.09	0.67 ± 0.28
		Max.	1.12	0.50	1.5

B) Activités intrinsèques de la vancomycine : microdilution vs. E-test

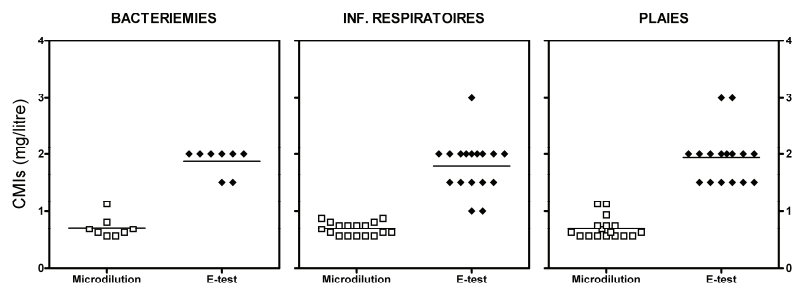


Figure 2. Activités intrinsèques (CMI) de la vancomycine vis-à-vis de souches MRSA isolées lors de bactériémies, d'infections respiratoires ou de plaies. Les CMI ont été déterminées dans un bouillon Mueller-Hinton (par la technique de microdilution) ou au moyen de bandelettes E-tests.

Type d'infections	Paramètres	CMI ₅₀ (mg/L)	
		Microdilution	E-tests
Bactériémie (N = 8)	Min.	0.56	1.50
	Mode	0.56	2.00
	Moy ± SD	0.71 ± 0.19	1.87 ± 0.23
	Max.	1.12	2.00
Respiratoire (N = 17)	Min.	0.56	2.00
	Mode	0.56	2.00
	Moy ± SD	0.69 ± 0.11	1.79 ± 0.47
	Max.	0.87	3.00
Plaie (N = 17)	Min.	0.56	1.50
	Mode	0.56	2.00
	Moy ± SD	0.70 ± 0.19	1.94 ± 0.46
	Max.	1.12	3.00

Conclusions

- Nous n'observons pas de diminution de la sensibilité des souches SARM vis-à-vis de la vancomycine.
- La technique de microdilution en bouillon donnent systématiquement des valeurs de CMI inférieures pour la vancomycine (< 1.2 mg/L) par comparaison aux bandelettes E-tests. Par conséquent, l'E-test peut générer de fausses alertes concernant la sensibilité réelle des souches SARM vis-à-vis de la vancomycine.
- Les CMI de la quinupristine-dalfopriline et du ceftobiprole sont remarquablement faibles et inférieures aux concentrations critiques déterminées par l'EUCAST (1 et 4 mg/L, respectivement)