

Résistance aux antibiotiques des *S. aureus* résistants à la métilcilline et staphylocoques à coagulase négative isolés d'infections ostéo-articulaires: étude prospective multicentrique française

Marine DESROCHES¹, François Jehl³, Gérard Lina⁴, François Vandenesch⁴, Roland Leclerc⁵, Jean-Winoc DECOUSSER¹, Florence DOUCET-POPULAIRE^{1,2}, et le groupe MICROBS.

¹: Service de Bactériologie/Hygiène, CHU Antoine Bécclère, AP-HP ; ²: EA 4043, USC INRA, Université Paris-Sud ; ³: CHRU Strasbourg, ⁴: CNR des staphylocoques Lyon ; ⁵: CHU Caen

Introduction

Les *Staphylococcus aureus* résistants à la métilcilline (SARM) et les staphylocoques à coagulase négative (SCN) sont responsables d'infections profondes, dont les infections ostéo-articulaires (IOA). Ces infections nécessitent un traitement long, souvent administré par voie intra-veineuse, avec une association d'antibiotiques adaptée en terme de diffusion dans l'os et/ou l'articulation. Le spectre de ces derniers doit être restreint et spécifique des germes documentés afin de limiter l'impact sur les microbiotes. L'étude constante de la prévalence des résistances aux antibiotiques des espèces bactériennes impliquées dans les IOA est donc indispensable à l'adaptation de l'antibiothérapie. Quatre molécules sont particulièrement surveillées : la vancomycine et la teicoplanine (famille thérapeutique des glycopeptides) dont la résistance (souches GISA Glycopeptide Intermediary *Staphylococcus aureus* et hétéro-GISA) est connue depuis 1997, le linézolide (famille thérapeutique des oxazolidinones) et la daptomycine (famille thérapeutique des lipopeptides) dont la résistance est encore peu décrite (à l'échelle nationale et mondiale). Le problème de l'émergence des résistances reste un problème majeur de santé publique et continue d'inquiéter les professionnels de santé dont les recours thérapeutiques sont limités.

Matériels et méthodes

L'étude MICROBS (Novartis) est une étude nationale, prospective, multicentrique (37 centres répartis sur toute la France). Cette étude a permis de recueillir 308 souches de staphylocoques isolés d'IOA d'octobre 2011 à février 2012 (136 SARM et 172 SCN) centralisées à l'hôpital Antoine Bécclère (HUPS).

Chaque centre a inclus les 5 premières souches de SARM et les 10 premières de SCN isolées d'IOA cliniquement significatives (≥ 2 prélèvements ou 1 prélèvement et 1 hémoculture positive de même espèce et de même antibiotype pour les SCN). Cette étude exclue les *S. aureus* sensibles à la métilcilline.

Les CMI de chaque souche ont été déterminées par la méthode de microdilution en milieu liquide (Biocentric). Une concentration finale de 50 mg/L de Ca²⁺ a été nécessaire pour tester la daptomycine. La souche de *S. aureus* 29213 a été utilisée comme souche de contrôle. Toutes les espèces de SCN ont été identifiées en spectrométrie de masse (Vitek-MS Biomérieux).

Objectif de l'étude

Décrire l'épidémiologie nationale de la résistance des SARM et des SCN isolés d'IOA hospitalières aux différents antibiotiques, et particulièrement aux glycopeptides, linézolide et daptomycine.

Résultats

SARM : 136 souches ont été incluses, dont 87 (64%) isolées d'IOA primaires et 49 (36%) isolées d'IOA sur matériel. Le caractère nosocomial est retrouvé dans 75% des cas. La sensibilité aux antibiotiques testés ainsi que les CMI de la vancomycine, teicoplanine, linézolide et daptomycine sont détaillées dans les tableaux 1 et 2. Le screening des souches hétéro-GISA a mis en évidence 20 souches de SARM positives pour au moins une des trois méthodes. Seule une souche est détectée positive pour les trois méthodes.

SCN : 172 souches ont été incluses, dont 75 (43,6%) isolées d'IOA primaires et 97 (56,4%) isolées d'IOA sur matériel. Le pourcentage de résistance à la métilcilline (données des centres) est de 54,1% des souches de SCN. La répartition des espèces est la suivante : 107 (62,2%) souches de *S. epidermidis*, 25 (14,5%) de *S. lugdunensis*, 10 (5,8%) de *S. capitis*, 8 (4,7%) de *S. simulans*, 6 (3,5%) de *S. warnerii*, 6 (3,5%) de *S. haemolyticus*, 4 (2,3%) de *S. schleiferi*, 3 (1,7%) de *S. caprae* et 1 (0,6%) souche de chacune des espèces suivantes : *S. pasteurii*, *S. pettenkoferi*, *S. saprophyticus*. La sensibilité aux antibiotiques ainsi que les CMI des 4 anti-Gram positifs intraveineux sont détaillées dans les tableaux 1 et 3.

Tableau 1 : Sensibilité des SARM et SCN aux antibiotiques testés par microdilution en milieu liquide

Antibiotique	vancomycine	teicoplanine	linézolide	daptomycine	acide fusidique	lévofloxacine	gentamicine	tigécycline	rifampicine
SARM	100%	99,3%	100%	100%	86,8%	19,1%	86,8%	100%	91,2%
SCN	100%	84,9%	99,4%	99,4%	54,6%	55,8%	61,2%	100%	82,6%

Tableau 2 : CMI détaillées de 4 principaux anti-Gram positifs pour les SARM

SARM	Valeurs extrêmes (mg/L)	CMI50 (mg/L)	CMI90 (mg/L)
vancomycine	0,5 - 2	1	1
teicoplanine	0,12 - 4	0,5	1
linézolide	0,006 - 4	2	4
daptomycine	0,25 - 1	0,5	0,5

Tableau 3 : CMI détaillées de 4 principaux anti-Gram positifs pour les SCN

SCN	Valeurs extrêmes (mg/L)	CMI50 (mg/L)	CMI90 (mg/L)
vancomycine	0,5 - 4	2	2
teicoplanine	0,12 - 16	2	8
linézolide	0,25 - >32	1	2
daptomycine	0,12 - 2	0,5	1

CONCLUSION

La prévalence des résistances des souches de SARM aux glycopeptides, linézolide et daptomycine reste faible. Notons que la daptomycine conserve la CMI90 la plus basse et reste une option thérapeutique très intéressante dans les IOA à SARM. La résistance au linézolide ne concerne que 0,6% des SCN isolés d'IOA. La daptomycine est également l'antibiotique dont la CMI90 est la plus basse. Ces données nationales doivent être prises en compte lors du choix du traitement empirique des IOA et sont prometteuses pour les patients souffrant d'IOA.