




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



# Activité in vitro de la daptomycine vis-à-vis de souches cliniques isolées de plaies du pied chez des diabétiques<sup>☆</sup>

## *In vitro activity of daptomycin against strains isolated from diabetic foot ulcers<sup>☆</sup>*

A. Sotto<sup>a</sup>, D. Laouini<sup>a</sup>, N. Bouziges<sup>a,b</sup>, N. Jourdan<sup>c</sup>, J.-L. Richard<sup>d</sup>, J.-P. Lavigne<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> UFR de médecine, institut national de la santé et de la recherche médicale, ESPRI 26, université Montpellier-1, avenue Kennedy, 30908 Nîmes cedex 02, France

<sup>b</sup> Laboratoire de bactériologie, virologie, parasitologie, groupe hospitalo-universitaire de Carêmeau, place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France

<sup>c</sup> Service des maladies métaboliques et endocriniennes, groupe hospitalo-universitaire Carêmeau, Place du Professeur-Robert-Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France

<sup>d</sup> Service des maladies de la nutrition et de diabétologie, CHU de Nîmes, 30240 Le-Grau-du-Roi, France

### INFO ARTICLE

#### Historique de l'article :

Reçu le 22 juin 2009

Accepté le 21 juillet 2009

Disponible sur Internet le 28 octobre 2009

#### Mots clés :

Activité in vitro

CMI

Infection du pied diabétique

Daptomycine

#### Keywords:

Daptomycin

Diabetic foot ulcer

Infection

In vitro activity

MIC

### RÉSUMÉ

**But de l'étude.** – Cette étude avait pour but d'évaluer l'activité in vitro de la daptomycine et d'autres antibiotiques vis-à-vis de souches cliniques isolées de plaies infectées du pied chez le diabétique.

**Patients et méthodes.** – Tous les patients diabétiques hospitalisés pour un premier épisode d'infections de plaies du pied (grade 2 à 4 définies par la conférence de consensus internationale) ont été inclus consécutivement au CHU de Nîmes entre le 1<sup>er</sup> juin 2006 et le 30 août 2007. Les CMI des différents antibiotiques vis-à-vis des souches isolées des prélèvements de pieds ont été déterminées en utilisant des E-tests (AB Biodisk<sup>®</sup>) et des panels de microdilutions en milieu liquide.

**Résultats.** – Deux cents souches bactériennes ont été étudiées. La daptomycine était active contre 99,5 % des souches, notamment les streptocoques (100 %), les entérocoques (100 %) et les *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline (100 %). Seule une souche de *S. aureus* résistante à la méticilline n'était pas sensible à cet antibiotique.

**Conclusions.** – La daptomycine, nouvel antibiotique à spectre large sur les cocci à Gram positif, constitue une alternative thérapeutique des infections de la peau et des tissus mous compliquées, en particulier au niveau des plaies du pied chez le diabétique.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

**Purpose of the study.** – The aim of this study was to evaluate the in vitro activity of daptomycin and other comparator agents against bacterial strains isolated from diabetic foot infections (DFI).

**Patients and methods.** – All diabetic patients hospitalized for a first episode of DFI (stage 2 to 4, according to the International Working Group of Diabetic Foot classification) were selected in Nîmes University hospital between June 2006 to August 2007. MIC were determined using E-test strip (AB Biodisk<sup>®</sup>) and custom broth microdilution panels against bacterial strains isolated from foot samples.

**Results.** – Two hundred strains were studied. Daptomycin was active against 99.5% of all the strains especially *Streptococcus* sp. (100%), *Enterococcus* sp. (100%), coagulase-negative *Staphylococcus* (100%) and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (100%). Exclusively, one methicillin-resistant *S. aureus* strain was not covered by this antibiotic.

**Conclusions.** – Daptomycin, a new broad spectrum antimicrobial agent against Gram-positive cocci, is qualified to belong to the therapeutic arsenal package of complicated skin and soft tissue infections in diabetic patients after microbial documentation.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

<sup>☆</sup> Ce travail a été présenté lors de la 28<sup>e</sup> réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse, Paris, France, décembre 2008.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jean.philippe.lavigne@chu-nimes.fr (J.-P. Lavigne).

## 1. Introduction

Les infections des plaies du pied chez les patients diabétiques sont une complication fréquente et coûteuse constituant un problème mondial de santé publique. Cette complication est

responsable d'une augmentation majeure de la morbidité et de la mortalité. Elle représente également la principale cause d'hospitalisation des diabétiques et demeure l'une des principales étiologies d'amputation des membres inférieurs (plus de 10 000 en 2006 en France) [1–3]. Un récent rapport estime que les risques d'hospitalisation et d'amputation sont approximativement 56 et 155 fois plus élevés pour les diabétiques présentant une plaie infectée du pied par rapport à ceux qui n'en n'ont pas [4]. Par ailleurs, plusieurs études estiment que près d'un quart des diabétiques développeront au cours de leur vie une ulcération du pied et dans plus de la moitié des cas, ces plaies s'infecteront [1,5,6].

Les infections du pied chez le diabétique ont pour origine une plaie cutanée s'étendant rapidement dans les tissus mous (sous les fascias) atteignant ensuite les structures osseuses. Les recommandations proposées par le Consensus international sur le pied diabétique [7] et par la Société de pathologie infectieuse de langue française [8] ont souligné que le succès thérapeutique de la prise en charge de ces plaies dépendait d'un débridement mécanique de la plaie, d'une mise en décharge efficace et d'un traitement antibiotique approprié. Une des problématiques majeures posées par le pied diabétique infecté est de différencier les plaies colonisées des plaies infectées. Parmi les espèces bactériennes présentes sur les plaies du pied, les bactéries aérobies à Gram positif sont les plus fréquentes. Dans ce groupe, *Staphylococcus aureus* est la bactérie la plus communément identifiée, de façon isolée ou au sein d'une population polymicrobienne, lors d'infections superficielles ou profondes [8]. Fréquemment, la prescription antibiotique est inadaptée ou inappropriée, ayant pour corollaire une augmentation de la fréquence des bactéries multirésistantes, notamment des souches de *S. aureus* résistantes à la méticilline (SARM). Cette émergence préoccupante réduit le choix antibiotique du clinicien [9–13].

La daptomycine est un lipopeptide produit par *Streptomyces roseosporus* agissant sur les membranes cytoplasmiques des bactéries à Gram positif, notamment des cocci à Gram positif multirésistants (SARM ou à sensibilité diminuée à la vancomycine [VISA] et les entérocoques résistants à la vancomycine) [14–16]. Son mécanisme d'action est nouveau en comparaison aux autres classes d'antibiotiques couramment utilisées en pratique clinique [17] : la mort bactérienne est induite par une fuite de potassium dépendant du calcium secondaire à l'insertion de la molécule au niveau de la paroi bactérienne [18,19]. Son activité est, de fait, dépendante du niveau physiologique du calcium libre (50 mg/L) [20]. Une étude pharmacologique a démontré une bactéricidie rapide, concentration dépendante et indépendamment de la phase de croissance [21]. La daptomycine a récemment reçu des AMM en France pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous, des bactériémies à SARM et des endocardites du cœur droit. Son administration intraveineuse en une dose unique journalière offre un traitement intéressant, utilisable après la sortie de l'hôpital et avec des effets indésirables relativement faibles [19,20]. Différentes études internationales de phase III ont démontré l'efficacité clinique de la daptomycine dans des évaluations de non infériorité vis-à-vis de différents antibiotiques classiquement utilisés (la vancomycine notamment). Les essais ont concerné des infections cutanées, en particulier des infections de plaies du pied chez le diabétique [22–24]. Le spectre d'activité antibactérienne de la daptomycine et sa pharmacologie font de cet antibiotique une alternative intéressante aux glycopeptides [25].

À notre connaissance, aucune étude française n'a, à ce jour, évalué l'activité in vitro de la daptomycine vis-à-vis des principaux cocci à Gram positif isolés lors d'infections de plaies de pied chez le diabétique.

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1. Patients inclus

Entre le 1<sup>er</sup> juin 2006 et le 31 août 2007, tous les patients diabétiques, hospitalisés ou vus en consultation consécutivement, ont été inclus dans le service des maladies métaboliques et endocriniennes de notre établissement (centre hospitalier universitaire [CHU]) pour la prise en charge d'une ulcération du pied infectée (grade 2 à 4, selon les critères cliniques proposés par l'IDSA–IWGDF et la SPILF [7,8,26]). Les patients ont été inclus s'ils n'avaient jamais reçu de traitement antibiotique pour une plaie (premier épisode) ou si un traitement par voie systémique avait été arrêté depuis au moins six mois avant l'épisode récent (plaie récurrente).

### 2.2. Analyse microbiologique

Tous les prélèvements bactériologiques ont été analysés consécutivement. Ils ont été réalisés selon les bonnes pratiques définies par le consensus national de la Société de pathologie infectieuse de langue française [8]. Pour les plaies superficielles, les prélèvements ont été réalisés par curetage–écouvillonnage après débridement mécanique. Pour les plaies profondes, des aspirations à l'aiguille fine, des biopsies tissulaires ou osseuses ont été effectuées. Seul un isolat bactérien par type de prélèvement et par patient a été analysé lors de cette étude. Le genre et l'espèce des isolats ont été déterminés biochimiquement en utilisant les cartes d'identification Vitek 2 (BioMérieux, Marcy-l'Étoile, France).

### 2.3. Activité in vitro

La sensibilité de la daptomycine a été évaluée par des bandelettes E-test<sup>®</sup> (AB Biodisk<sup>®</sup>, Solna, Suède) selon les recommandations du CA-SFM et du CLSI [27,28]. Les CMI des autres antibiotiques ont été déterminées en utilisant la technique de dilution en milieu liquide (Mueller Hinton), en suivant les recommandations du CA-SFM [27]. Des souches de contrôle, *S. aureus* ATCC 29213 et *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ont été incluses dans chaque expérience pour valider nos résultats et notre reproductibilité. L'inoculum final était de  $5 \times 10^5$  et  $10^9$  CFU/ml dans chaque expérience, respectivement. La CMI était définie comme la plus faible concentration de chaque antibiotique qui inhibait toute croissance visible après 16–20 heures d'incubation à 37 °C. La CMI50 (CMI pour laquelle 50 % des souches sont inhibées) a été évaluée. Les souches bactériennes ont été classées comme sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R), en fonction des critères d'interprétation du CA-SFM [27].

Les souches de SARM ont été déterminées en utilisant des disques de céfoxitine (30 µg ; BioRad, Marnes la Coquette, France) [27].

## 3. Résultats

### 3.1. Souches bactériennes étudiées

Un panel représentatif de 200 souches de cocci à Gram positif isolées de plaies infectées du pied diabétique a été étudié. Ces 200 souches sont issues de 200 plaies, dont 150 issues d'un premier épisode infectieux et 50 d'une récurrence. Cent trente-cinq souches provenaient de prélèvements plurimicrobiens (dont 122 avec deux bactéries) et 65 de prélèvements monomicrobiens.

Parmi les 130 souches de *S. aureus* étudiées, 50 étaient résistantes à la méticilline. Vingt souches de staphylocoques à coagulase négative ont été incluses isolées de plaies profondes ( $n = 10$ ) et d'ostéites ( $n = 10$ ). Enfin, 25 souches de streptocoques β-hémolytiques et 25 souches d'*Enterococcus* sp. ont été étudiées.

### 3.2. Activité in vitro des antibiotiques

L'activité antibactérienne in vitro de la daptomycine est présentée dans le Tableau 1. Comparée aux autres antibiotiques testés, la daptomycine est un des agents les plus actifs contre une majorité de pathogènes isolés : 99,5 % d'activité sur l'ensemble des souches.

La daptomycine a démontré une efficacité in vitro contre 98 % des SARM. Seule une souche étant résistante.

Concernant les autres antibiotiques, toutes les souches étaient également sensibles à la vancomycine. De même, les souches étaient sensibles au linézolide (96,9 %), à la gentamicine (96,2 %),

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136604>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136604>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)