



STAPHYLOCOCCUS ET ANTIBIORÉSISTANCE : L'ART D'INTERPRÉTER L'ANTIBIOGRAMME

Pr Ag Nourelhouda Ben Ayed Aloulou
Laboratoire De Microbiologie
CHU Habib Bourguiba De Sfax
22/05/2025

Antibiogramme aide essentielle à:

- ➡ Prise en charge des infections bactériennes
- ➡ Bon usage des antibiotiques

Règles d'interprétation: évolutives selon les recommandations des sociétés savantes

Lecture interprétative



**Données brutes:
Phénotype observé**

**Connaissance des mécanismes
de résistance**

**Biologiste
Système expert**

Cohérence entre:

- espèce bactérienne
- antibiogramme par famille d'antibiotiques
- Détection de phénotypes impossibles
- Recherche de résistances insuffisamment exprimées

Rendu des résultats

Les staphylocoques sont naturellement résistants à:

- 1) Aztréonam
- 2) Ertapénème
- 3) Quinolones 1^{ère} génération
- 4) Colistine
- 5) Amikacine

Les staphylocoques sont naturellement résistants à:

- 1) Aztréonam
- 2) Ertapénème
- 3) Quinolones 1^{ère} génération
- 4) Colistine
- 5) Amikacine

Staphylocoque: Résistance naturelle

2. 3. Cocci à Gram positif

Résistances naturelles communes des cocci à Gram positif :

Mécillinam, aztréonam, céfidérocol, témocilline, acide nalidixique, colisitine.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces	Péfloxacin	Acide fusidique	Oxacilline	Céphalosporines de 1 ^{re} à 4 ^e génération	Ertapénème	Aminosides	Lincosamides	Streptogramines	Vancomycine	Téicoplanine	Fosfomycine	Novobiocine	Sulfamides
<i>Enterococcus</i> spp.	R	R	R	R	R	r ¹							R
<i>Enterococcus faecalis</i> et <i>avium</i>	R	R	R	R ²	R	r ¹	R	R					R
<i>Enterococcus gallinarum</i> et <i>casseliflavus</i>	R	R	R	R	R	r ¹	R	R	R				R
<i>Leuconostoc</i> spp., <i>Pediococcus</i> spp.									R	R			
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		R									R	R	
<i>Staphylococcus cohnii</i> et <i>xylosus</i>							R					R	
<i>Staphylococcus capitis</i>											R		
<i>Streptococcus</i> spp.	R	R				r ¹							

¹ Résistance naturelle de bas niveau aux aminosides : l'association d'un aminoside et d'une molécule active sur la paroi bactérienne (β -lactamine ou glycopeptide) est synergique et bactéricide pour les souches qui ne présentent pas un haut niveau de résistance aux aminosides.

² Sauf ceftobiprole et *E. faecalis*.

Antibiotiques souvent actifs

- β -lactamines : Oxacilline
- Glycopeptides
- Aminosides : Gentamicine
- Fluoroquinolones
- Macrolides, Lincosamides et Streptogramines
- Cotrimoxazole
- Rifampicine
- Acide fusidique
- Fosfomycine

- Linézolide
- Daptomycine (classe lipopeptide)
- Tigécycline

"Nouveaux antibiotiques"

- Ceftaroline, ceftobiprole (C5G)
- Dalbavancine (proche téicoplanine), Oritavancine (classe lipoglycopeptide)
- Tedizolide (classe oxazolidinone)



Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO 20776-1).

Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton **ajusté en cations**.

Inoculum : 5×10^5 UFC/mL.

Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (**24 h pour les glycopeptides**).

Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.

Méthode par diffusion en milieu gélosé.

Milieu : gélose Mueller-Hinton.

Inoculum : 0,5 McFarland.

Incubation : aérobiose, 35 ± 2 °C, 20 ± 4 h (voir note spécifique pour le linézolide).

Contrôle de qualité : *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).

Antibiotiques marqueurs

Pas de diamètres critiques CMI obligatoire

Liste standard		Liste complémentaire	
Acide fusidique	Gentamicine	Ceftaroline	Mupirocine
Ampicilline (dépistage)	Linézolide	Ceftibiprole	Nitrofurantoïne
Céfoxitine (dépistage)	Norfloxacine (dépistage)	Chloramphénicol	Oxacilline
Ciprofloxacine ou lévofloxacine	Quinupristine-dalfopristine ou pristinamycine	Dalbavancine, oritavancine ou dalavancine	Pénicilline G
Clindamycine	Rifampicine	Daptomycine	Tédizolide
Érythromycine	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Délaflaxacine	Téicoplanine
		Éravacycline	Tétracycline (dépistage)
		Fosfomycine	Tigécycline
		Kanamycine	Tobramycine
		Léfamuline	Triméthoprim
		Minocycline	Vancomycine
		Moxifloxacine	

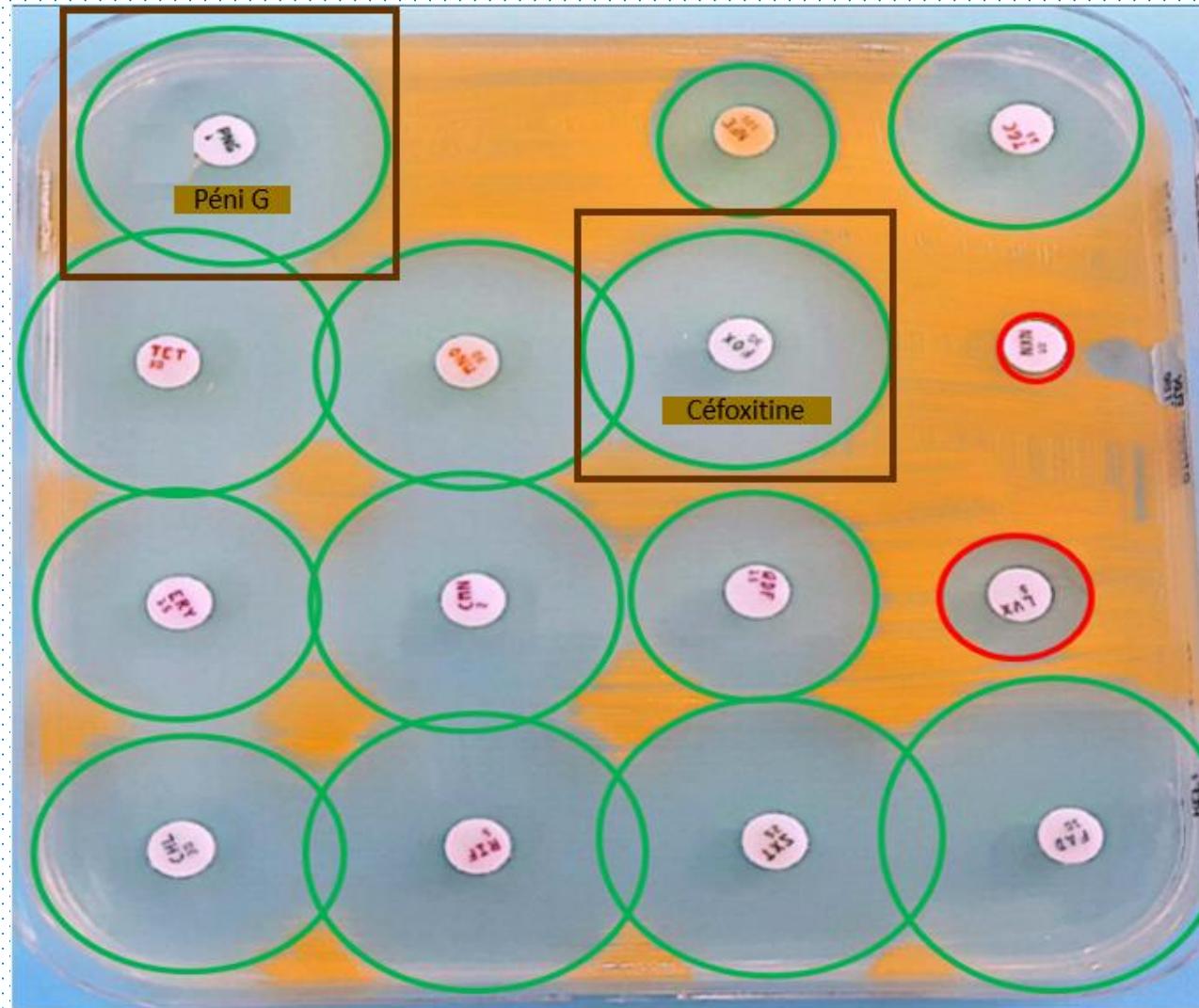
Vignette clinique n°1:

Patiente âgée de 38 ans

- Panaris au niveau du doigt
- Prélèvement bactériologique: culture positive à *S. aureus*

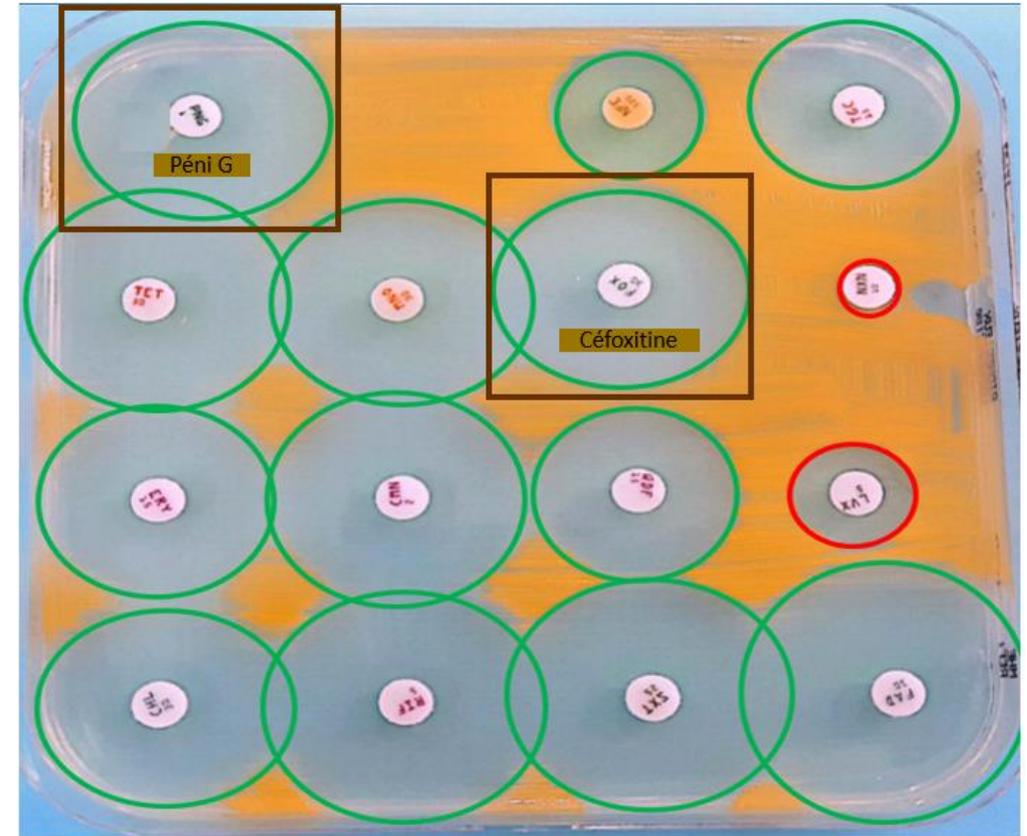


Vignette clinique n°1: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH
selon CA-SFM 2024



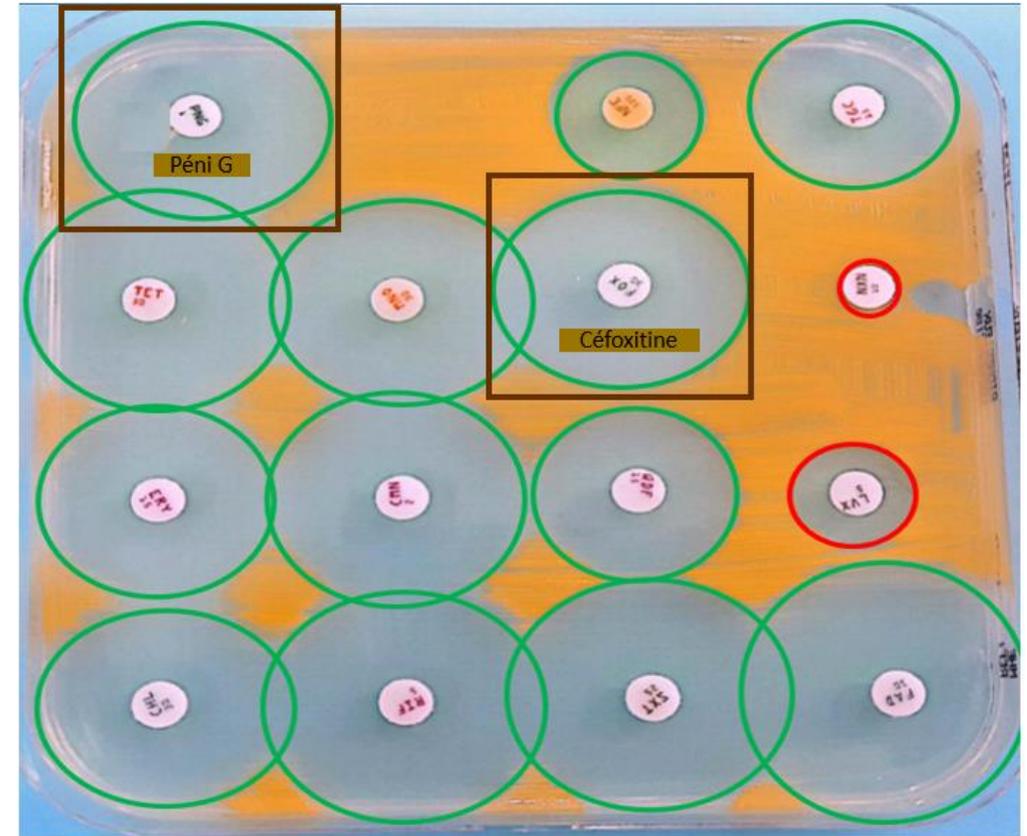
Quelles sont les propositions justes concernant la sensibilité de cette souche à l'amoxicilline?

- 1) Rendre sensible à l'amoxicilline
- 2) Tester ampicilline 2 μ g
- 3) Faire le test de céfinase
- 4) Compléter par CMI Pénicilline G
- 5) Aucune de ces propositions



Quelles sont les propositions justes concernant la sensibilité de cette souche à l'amoxicilline?

- 1) Rendre sensible à l'amoxicilline
- 2) Tester ampicilline 2 μ g
- 3) Faire le test de céfinase
- 4) Compléter par CMI Pénicilline G
- 5) Aucune de ces propositions



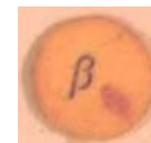
Staphylocoque et β -lactamines

Pas si facile

Détection de la Pénicillinase

Pas de méthode fiable pour la détection de la production de pénicillinase pour toutes les espèces de staphylocoques

~~Tests chromogéniques~~: manquent de sensibilité pour détecter de façon fiable la production de pénicillinase par les staphylocoques



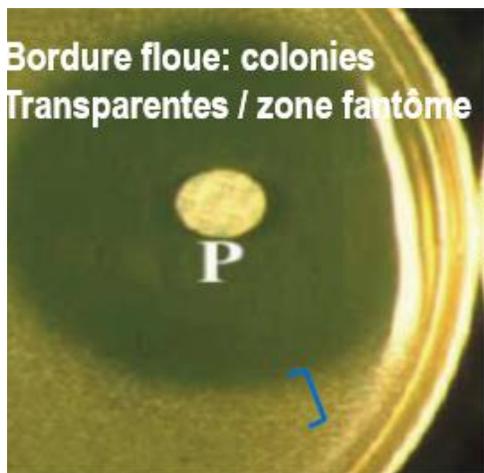
Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S \leq	R $>$	ZIT		S \geq	R $<$	ZIT
Pénicilline G, <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i>	0,125 ¹	0,125 ¹		1 unité	26 ^A	26 ^A	
Pénicilline G, autres espèces	Note ²	Note ²			Note ^B	Note ^B	

2/B. Il n'existe pas de méthode fiable pour la détection de la production de pénicillinase pour les espèces autres que *S. aureus*, *S. lugdunensis* et *S. saprophyticus*.

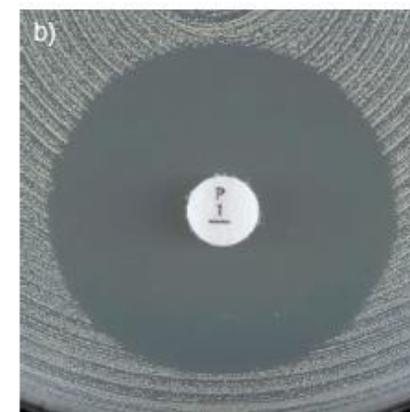
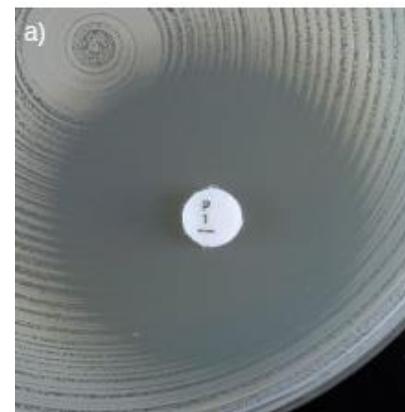
Staphylocoque et β -lactamines

Pas si facile

Détection de la Pénicillinase



$D \geq 26$ mm



Diamètre Pénicilline G + aspect de la bordure:

- Plus fiable que céfinase
- Plus fiable que la CMI pénicilline G

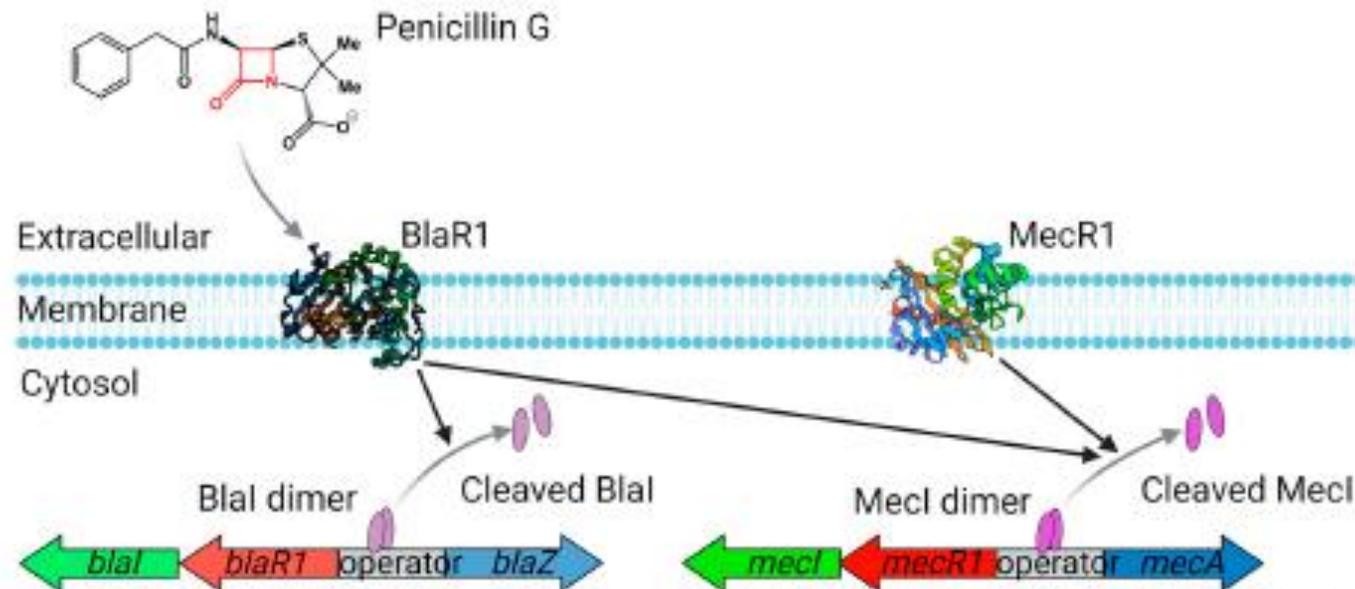
- ✓ Diamètre pénicilline G (1U) < 26 mm: souche résistante
- ✓ Diamètre pénicilline G (1U) ≥ 26 mm ET bordure floue: souche sensible
- ✓ Diamètre pénicilline G (1U) ≥ 26 mm ET bordure nette: souche résistante



Staphylocoque et β -lactamines

Pénicillinase

- > 90% des staphylocoques
- Gène *blaZ*, transposon sur un large plasmide (+ autres gènes de résistance)
- Inductible (oxacilline, céfotaxime)



Lade H. and Kim J.-S, Antibiotics (2023)

Staphylocoque et β -lactamines

Pénicillinase

Souches productrices de pénicillinase:

Résistance: pénicilline G, pénicilline V, aminopénicillines, carboxypénicillines et uréidopénicillines

Sensibilité:

- association pénicilline – inhibiteur de β -lactamase
- pénicillines résistantes aux pénicillinases (oxacilline, cloxacilline)
- certaines céphalosporines
- carbapénèmes



Pénicillinase

- Céfixime
 - Ceftazidime
 - Ceftazidime-avibactam
 - Ceftolozane-tazobactam
- ne doivent pas être utilisés pour le traitement des infections staphylococciques

Dans un contexte d'**infection multi-microbienne**:

→ Autres molécules pouvant être rendues:

- Carbapénèmes: rendus « sensibles » en l'absence d'autre alternative thérapeutique
- Céfépime: rendu « sensible à forte posologie »
- Céfotaxime et ceftriaxone: à envisager qu'en dernier recours et en relais d'un traitement d'attaque et rendus « sensibles à forte posologie »

Staphylocoque et β -lactamines

	Sauvage	Pénicillinase
Pénicilline G	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céfoxitine	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Amino, carboxy, uréido pénicillines	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pénicilline M (Oxacilline)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pénicillines + inhibiteurs de pénicillinase	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céphalosporines 1G, 2G	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céphalosporines 3G, 4G	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carbapénèmes	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Vignette clinique n°2:

Femme âgée de 29 ans

Brûlures mictionnelles avec pollakiurie depuis 24h

Examen clinique strictement normal

- Diagnostic clinique: **cystite**
- Bandelette urinaire: nitrites - et leucocytes +++

Prise du Fosfomycine-trométamol mais sans amélioration

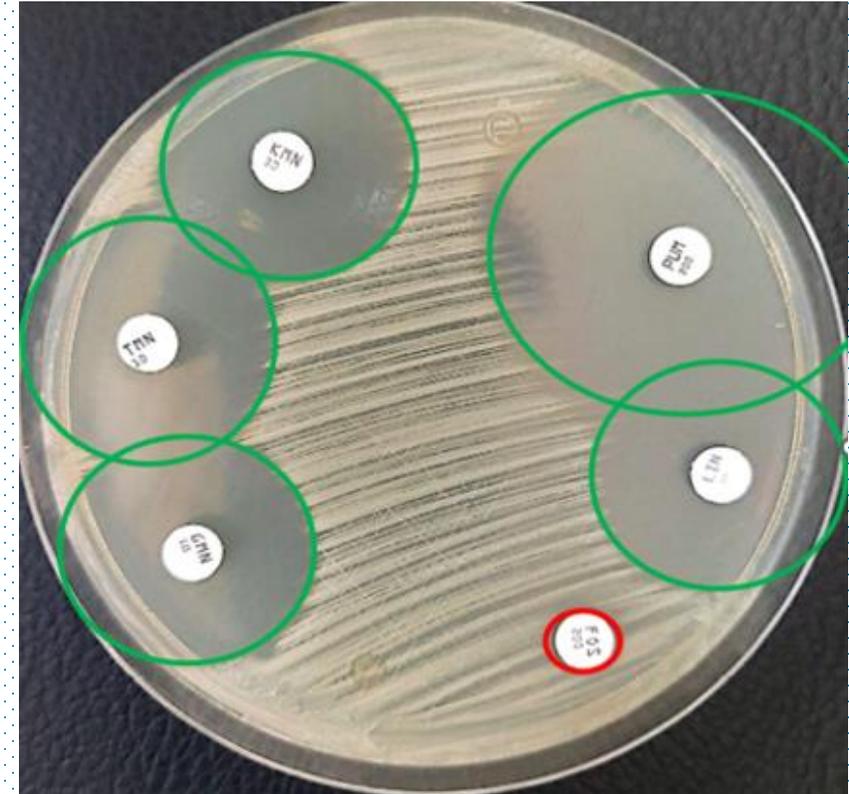
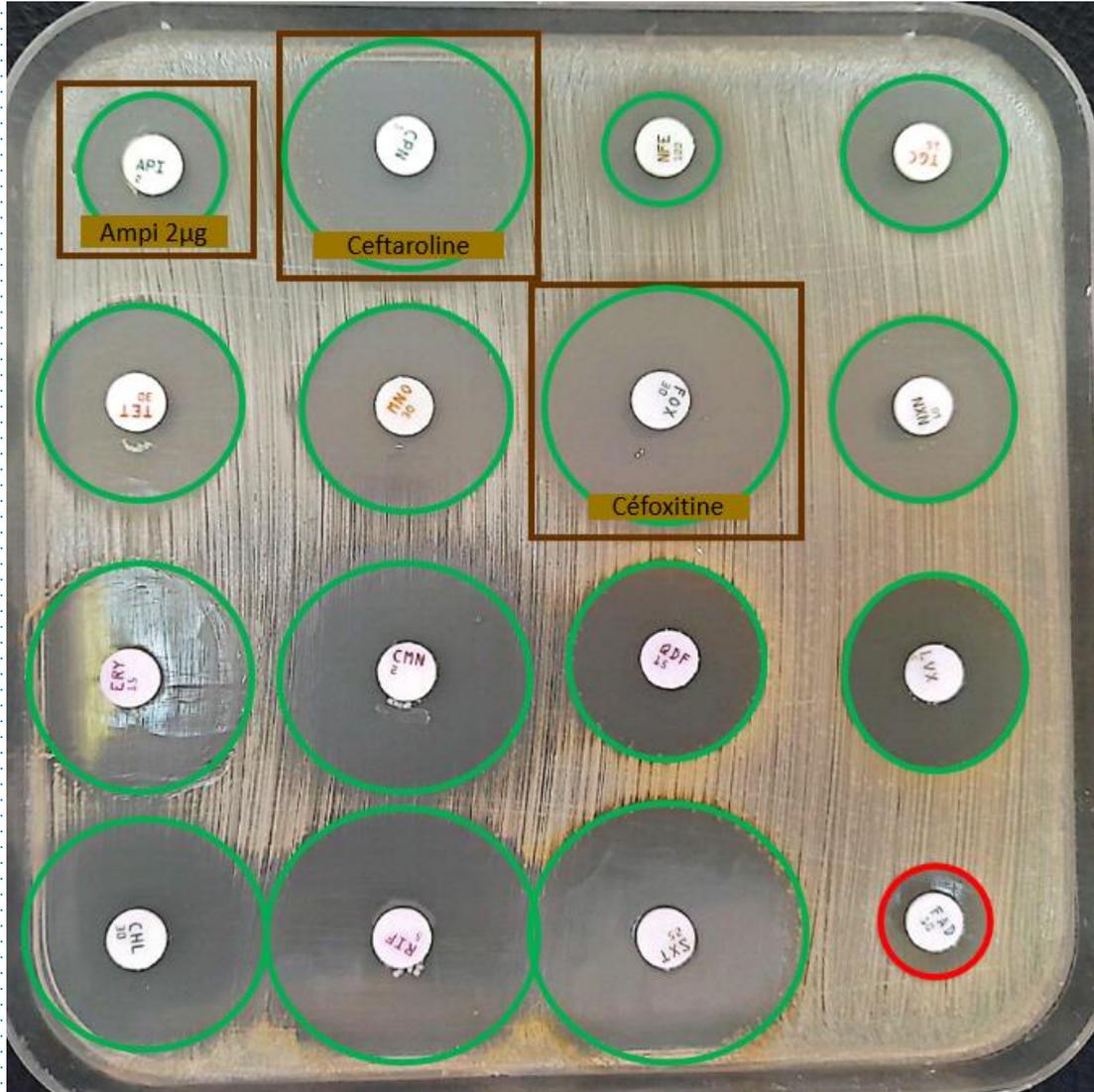
ECBU: leucocyturie: 200 000/ml

culture : *S. saprophyticus*: DGU= 10^5 UFC/ml



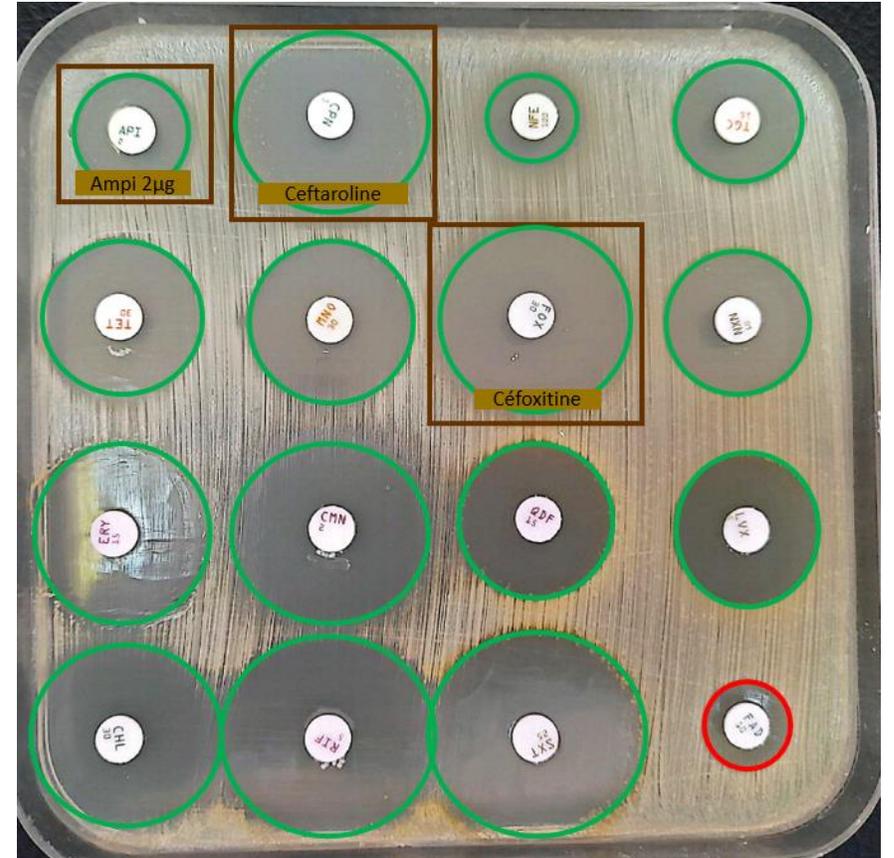
Antibiogramme *S. saprophyticus*

Vignette clinique n°2: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2024



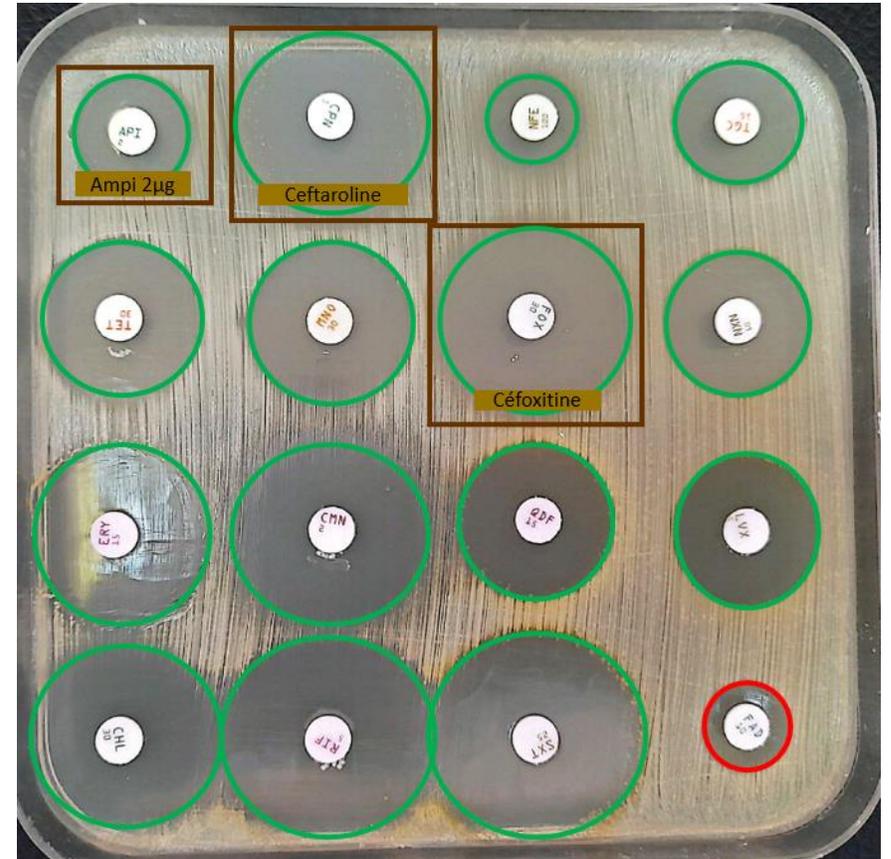
Cette souche de *S. saprophyticus* est:

- 1) sensible à l'amoxicilline
- 2) sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique
- 3) résistante à l'oxacilline
- 4) sensible à forte posologie à l'amoxicilline
- 5) aucune de ces propositions



Cette souche de *S. saprophyticus* est:

- 1) sensible à l'amoxicilline
- 2) sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique
- 3) résistante à l'oxacilline
- 4) sensible à forte posologie à l'amoxicilline
- 5) aucune de ces propositions



Staphylocoque et β -lactamines

Pénicillinase

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S \leq	R >	ZIT		S \geq	R <	ZIT
Ampicilline (dépistage), <i>S. saprophyticus</i>	Note ²	Note ²		2	18 ^c	18 ^c	

S. saprophyticus:

Détection production de pénicillinase: disque d'ampicilline 2 μ g

Une souche sensible à la céfoxitine et à l'ampicilline \rightarrow sensible à l'amoxicilline

Vignette clinique n°3:

Patient âgé de 72 ans, IRC

Hémodialyse via un cathéter fémoral

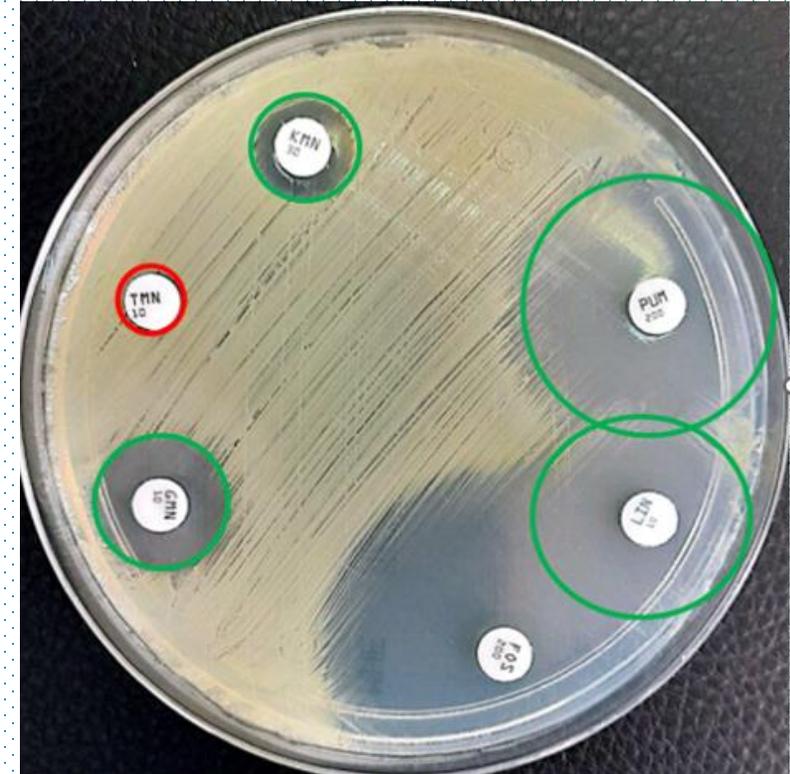
HC appariées positives à *S. aureus*

Différentiel du délai de positivité: HC sur KT s'est positivée 3h avant l'HC périphérique

→ Bactériémie liée au cathéter



Vignette clinique n°3: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2024



Pour les β -lactamines, cette souche est résistante à:

- 1) Amoxicilline-acide clavulanique
- 2) Oxacilline
- 3) Céfotaxime
- 4) Ceftaroline
- 5) Imipénème



Pour les β -lactamines, cette souche est résistante à:

- 1) Amoxicilline-acide clavulanique
- 2) Oxacilline
- 3) Céfotaxime
- 4) Ceftaroline
- 5) Imipénème



Le mécanisme de résistance probable à la méticilline:

- 1) Hyperproduction de pénicillinase (souche 'BORSA')
- 2) Acquisition d'un gène *mecA*
- 3) Acquisition d'un gène *mecC*
- 4) Modification des PLP naturelles (souche 'MODSA')
- 5) Production d'une méticillinase



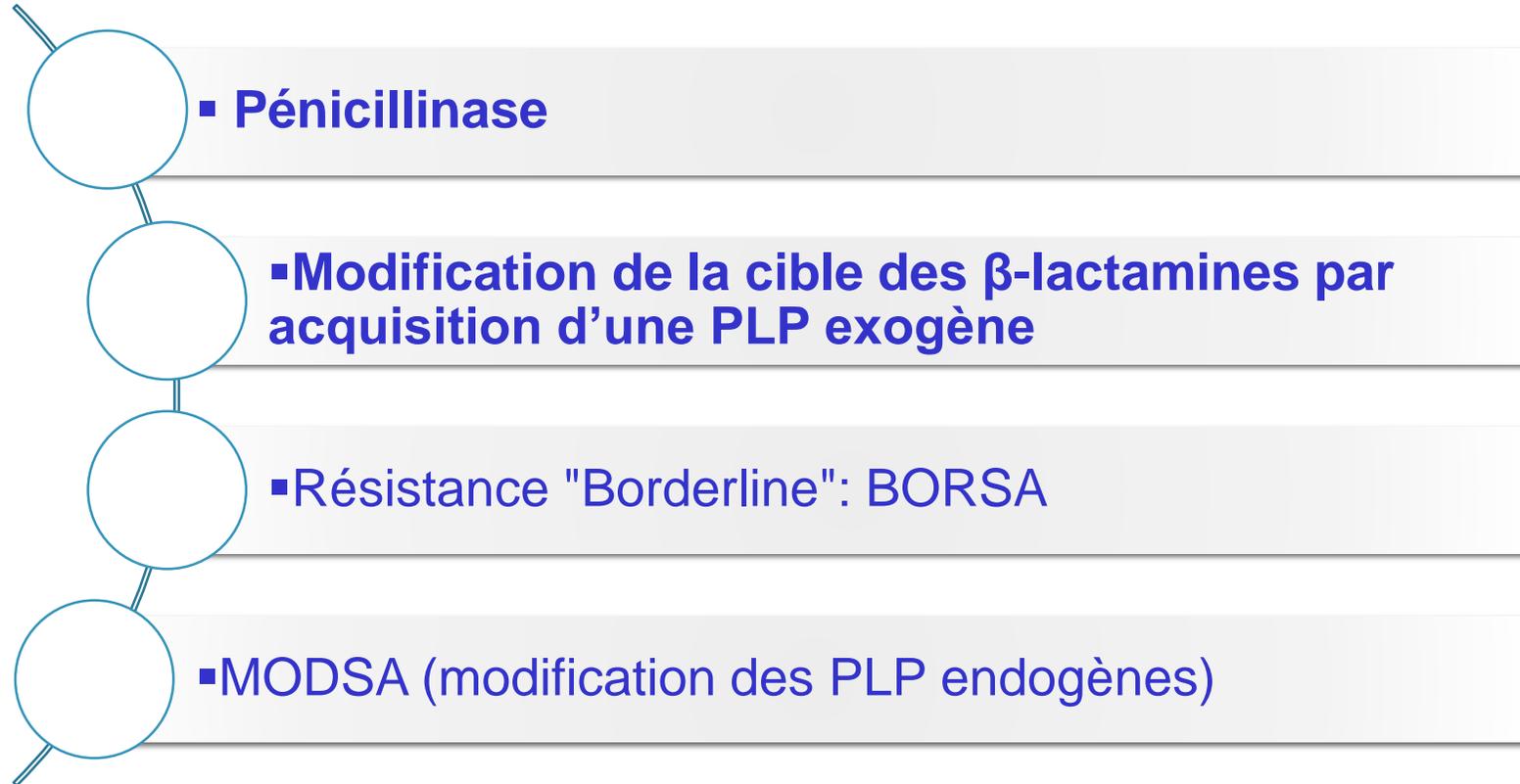
Le mécanisme de résistance probable à la méticilline:

- 1) Hyperproduction de pénicillinase (souche 'BORSA')
- 2) Acquisition d'un gène *mecA*
- 3) Acquisition d'un gène *mecC*
- 4) Modification des PLP naturelles (souche 'MODSA')
- 5) Production d'une méticillinase



Staphylocoque et β -lactamines

Mécanismes de résistance aux β -lactamines:

- 
- Pénicillinase
 - Modification de la cible des β -lactamines par acquisition d'une PLP exogène
 - Résistance "Borderline": BORSA
 - MODSA (modification des PLP endogènes)

Staphylocoque et β -lactamines

S. aureus: 4 PLP naturelles

Staphylocoque à coagulase négative: 2 à 5 PLP selon l'espèce

PLP de *S. aureus*

**PLP de haut poids moléculaire:
PLP1, PLP2 et PLP3**

- Essentielles à la croissance et survie de la bactérie
- B-lactamines se fixent avec une forte affinité

**PLP de bas poids moléculaire:
PLP4**

- Non essentielle à la survie bactérienne
- Ne constitue pas une cible privilégiée pour les B-lactamines

Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline: Modification de la cible des β -lactamines par acquisition d'une PLP exogène

- Résistance extrinsèque
- PLP additionnelle
- Inductible pour les souches productrices de pénicillinase
- Très faible affinité pour les pénicillines M et les autres β -lactamines
- **PLP2a** ou **PLP2c** codées par les gènes ***mecA*** ou ***mecC***
- Élément génétique mobile SCCmec intégré dans le chromosome

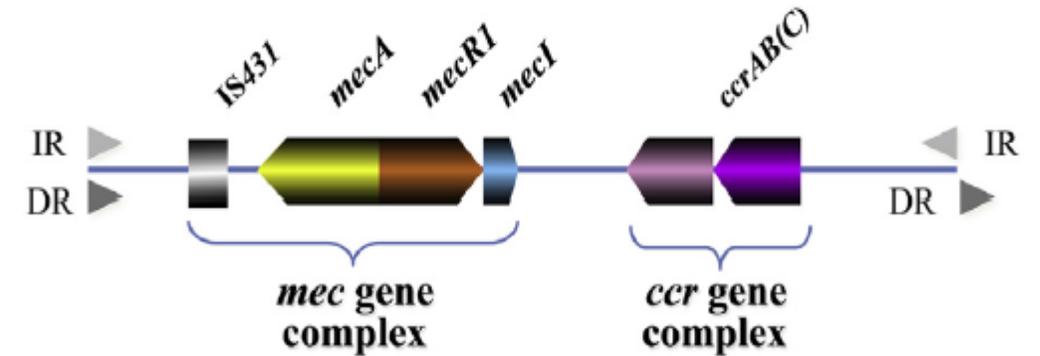


Fig. 1. The structure of SCCmec. SCCmec is composed of two essential gene complexes. One is *mec*-gene complex, encoding methicillin resistance (*mecA* gene) and its regulators (*mecI* and *mecR1*), and the other is *ccr*-gene complex that encodes the movement, (integration to and precise excision from the chromosome), of the entire SCC element. Abbreviations: IR, inverted repeat; DR, direct repeat.

Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

Détection phénotypique par antibiogramme:

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S \leq	R >	ZIT		S \geq	R <	ZIT
Oxacilline (dépistage), <i>S. intermedius</i> , <i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. schleiferi</i> et <i>S. coagulans</i>	NA	NA		1	20 ^D	20 ^D	

Céphalosporines et carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S \leq	R >	ZIT		S \geq	R <	ZIT
Céfoxitine (dépistage), <i>S. aureus</i> , et SCN autres que <i>S. epidermidis</i> ou <i>S. lugdunensis</i> (ou autres exceptions, voir note)	Note ¹	Note ¹		30	22 ^{A,B,C}	22 ^{A,B,C}	
Céfoxitine (dépistage), <i>S. epidermidis</i> et <i>S. lugdunensis</i>	Note ¹	Note ¹		30	27 ^{A,B,C}	27 ^{A,B,C}	27

C. En l'absence d'identification au rang d'espèce, utiliser les diamètres critiques suivants : S \geq 27 mm, R < 22 mm, avec une ZIT à 22-26 mm ; pour les résultats en ZIT, rechercher la présence additionnelle d'un gène *mecA/C* ou d'une *PLP2a/c* après induction par une β -lactamine.

Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

Détection phénotypique par antibiogramme:

Test de dépistage: disque de céfoxitine (30 μ g):

- ✓ conditions standards de l'antibiogramme
- ✓ Si: - bordure de la zone d'inhibition autour du disque de céfoxitine n'est pas parfaitement nette
 - présence de colonies dans la zone en lumière incidente
 - examiner attentivement la zone en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière)
 - présence d'éventuelles colonies dans la zone d'inhibition doit être prise en compte pour la mesure du diamètre
 - en cas de doute: rechercher la présence additionnelle d'un gène *mecA/C* ou d'une PLP2a/c après induction par une β -lactamine



Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

Détection phénotypique par antibiogramme:

CMI de la céfoxitine: intérêt que pour 3 espèces

S. aureus et *S. lugdunensis*: CMI > 4 mg/L → résistance à la méticilline

S. saprophyticus: CMI > 8 mg/L → résistance à la méticilline

Pour autres espèces: résistance à la méticilline ne doit pas être évaluée avec la CMI de la céfoxitine → résistance mieux détectée avec le disque de céfoxitine ou disque d'oxacilline selon l'espèce



Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

Détection phénotypique par antibiogramme:

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S \leq	R >	ZIT		S \geq	R <	ZIT
Oxacilline, <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> et <i>S. saprophyticus</i>	2	2			NA	NA	
Oxacilline, autres espèces	0,25	0,25			NA	NA	

Oxacilline CMI:

- Moins sensible et moins spécifique que la céfoxitine pour détecter la résistance à la méticilline
- Certaines souches SARM (R hétérogène, *mecC*) ne sont pas détectées
- Certaines souches apparaissent résistantes (CMI=4-8 mg/L) à cause d'autre mécanisme de résistance qu'une PLP additionnelle : BORSA

Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

Détection phénotypique par antibiogramme:

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S \leq	R >	ZIT		S \geq	R <	ZIT
Oxacilline, <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> et <i>S. saprophyticus</i>	2	2			NA	NA	
Oxacilline, autres espèces	0,25	0,25			NA	NA	

4. *S. aureus*, *S. lugdunensis* and *S. saprophyticus* with oxacillin MIC values >2 mg/L are mostly methicillin resistant due to the presence of the *mecA* or *mecC* gene. Occasionally oxacillin MIC values are high in *S. aureus* in absence of *mec*-gene mediated resistance. These isolates have been called BORSA (borderline oxacillin resistant *S. aureus*). EUCAST does not recommend systematic screening for BORSA. For coagulase-negative staphylococci other than *S. saprophyticus* and *S. lugdunensis*, the oxacillin MIC in methicillin resistant isolates is >0.25 mg/L.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

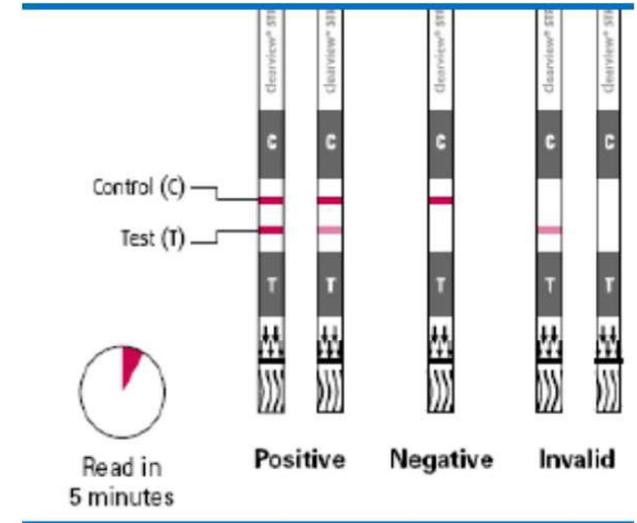
Version 15.0, valid from 2025-01-01



Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

- **Méthode immunologique: Recherche de PLP2a, PLP2c:**
 - Agglutination (particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux anti PLP2a, 2c)
 - Immunochromatographie
- **Méthode moléculaire: Recherche de gène *mec A* ou *mec C* par PCR**



Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

Les souches de staphylocoque:

- résistantes à la céfoxitine ou
- possédant un gène *mec* additionnel (*mecA*, *mecC*) ou
- exprimant une PLP2 additionnelle (PLP2a, PLP2c)



Souches résistantes à **toutes les β -lactamines** sauf:
ceftaroline et **ceftobiprole**: activité sur les SARM
leur activité doit être testée séparément



Staphylocoque et β -lactamines

Résistance à la méticilline

Céphalosporines et carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (μ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S \leq	R >	ZIT		S \geq	R <	ZIT
Ceftaroline, <i>S. aureus</i>	1 ²	2 ²	1	5	20 ^D	17 ^D	19-20
Ceftaroline (pneumonies), <i>S. aureus</i>	1 ²	1 ²	1	5	20 ^D	20 ^D	19-20
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2 ²	2 ²	2	5	17 ^D	17 ^D	16-17

Souches catégorisées sensibles à forte posologie ou résistantes à la ceftaroline ou résistantes au ceftobiprole: rares

→ Vérifier le résultat ainsi que l'identification

→ Envoyer la souche à un laboratoire référent



Staphylocoque et β -lactamines



SARM *mecC*:

- Souches d'origine animale
- Profil: faible niveau de résistance à l'oxacilline
- Souvent oxacilline sensible et céfoxitine résistant
- Pas de résistances associées
- Prévalence faible
- Uniquement *S. aureus*

Staphylocoque et β -lactamines

	Sauvage	Pénicillinase	SARM
Pénicilline G	S	R	<input type="checkbox"/>
Céfoxitine	S	S	<input type="checkbox"/>
Amino, carboxy, uréido pénicillines	S	R	<input type="checkbox"/>
Pénicilline M (Oxacilline)	S	S	<input type="checkbox"/>
Pénicillines + inhibiteurs de pénicillinase	S	S	<input type="checkbox"/>
Céphalosporines 1G, 2G	S	S	<input type="checkbox"/>
Céphalosporines 3G, 4G	?	?	<input type="checkbox"/>
Carbapénèmes	?	?	<input type="checkbox"/>
ceftaroline	S	S	<input type="checkbox"/>

Staphylocoque et β -lactamines

Mécanismes de résistance aux β -lactamines:

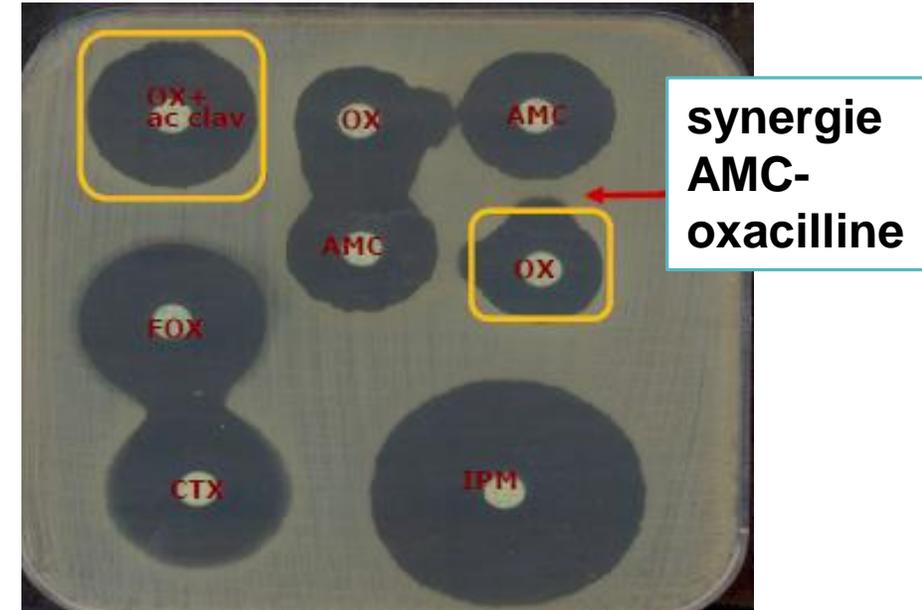
- Pénicillinase
- Modification de la cible des β -lactamines par acquisition d'une PLP exogène
- Résistance "Borderline": BORSA
- MODSA (modification des PLP endogènes)

Staphylocoque et β -lactamines

Résistance "Borderline": BORSA

BORSA: Borderline oxacillin resistant *Staphylococcus aureus*

- Sensibilité diminuée à l'oxacilline:
CMI oxacilline limite $\approx 2\mu\text{g/mL}$
- **Céfoxitine : sensible**
- **Hyperproduction de pénicillinase:** mutations des régions régulatrices (bla I, blaRI) responsables de la production constitutive de grande quantité de pénicillinase
- Les inhibiteurs de pénicillinases restaurent in vitro l'activité de pénicillines



Staphylocoque et β -lactamines

MODSA (modification des PLP endogènes)

MODSA: Modified PLP *Staphylococcus aureus*

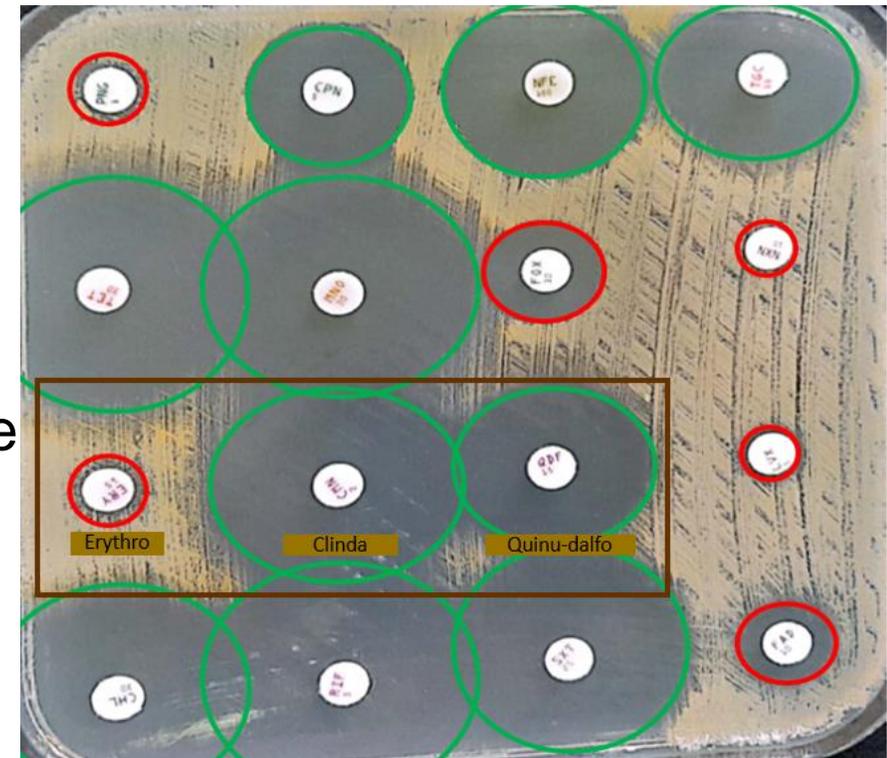
- Diminution de l'affinité concerne le plus souvent PLP1 et PLP2
- CMI oxacilline: légèrement élevées (1- 4 μ g/mL)
- Souches dépourvues du gène mecA
- Confirmation:
 - Antibiogramme avec imipénème (PLP1), céfotaxime (PLP2), oxacilline (PLP3) et céfoxitine (PLP4)
 - Discordance entre les différents disques (selon la PLP modifiée)

Retour au cas:



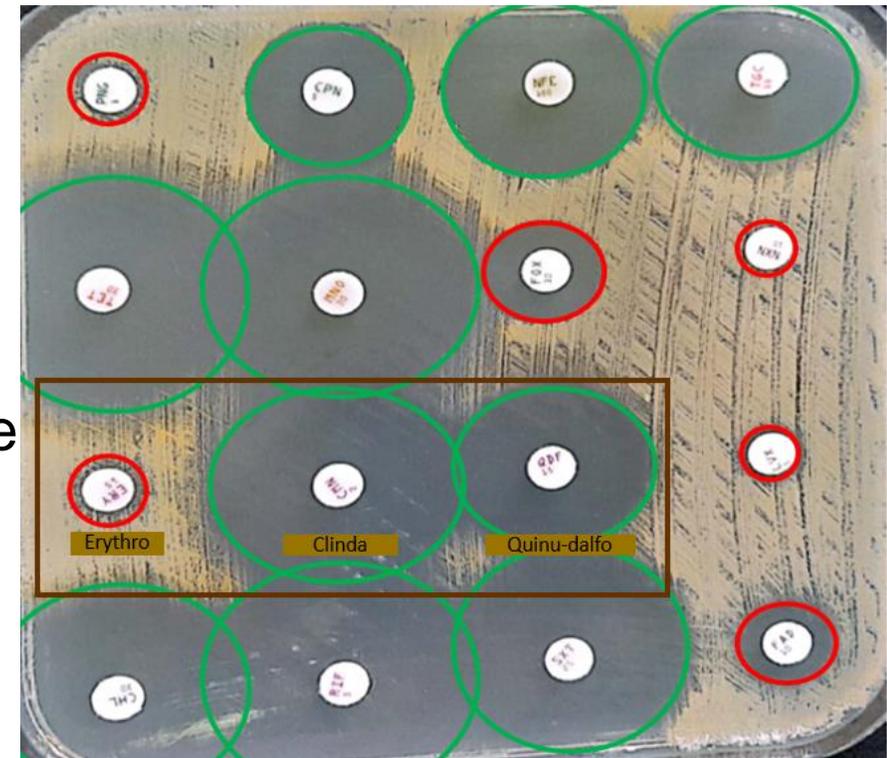
Quelle est votre interprétation concernant les macrolides, lincosamides et streptogramines ?

- 1) Cette souche est sensible à l'azithromycine
- 2) La clindamycine doit être interpréter résistant
- 3) La pristinamycine peut être rendu sensible
- 4) La lincomycine doit être rendu: utilisation déconseillée
- 5) Aucune de ces propositions



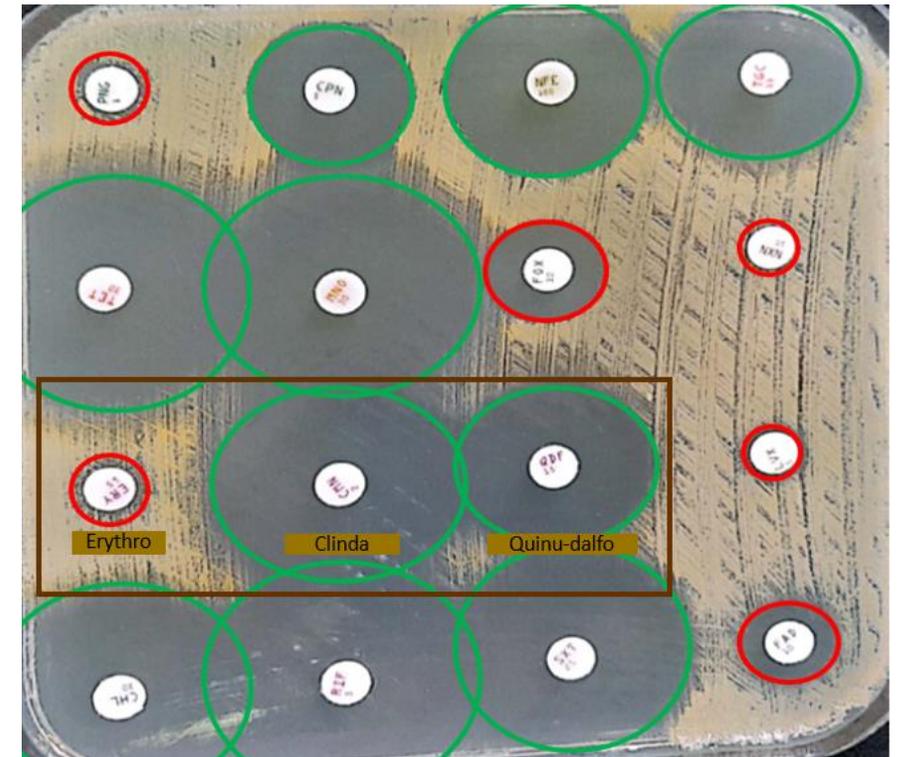
Quelle est votre interprétation concernant les macrolides, lincosamides et streptogramines ?

- 1) Cette souche est sensible à l'azithromycine
- 2) La clindamycine doit être interpréter résistant
- 3) La pristinamycine peut être rendu sensible
- 4) La lincomycine doit être rendu: utilisation déconseillée
- 5) Aucune de ces propositions



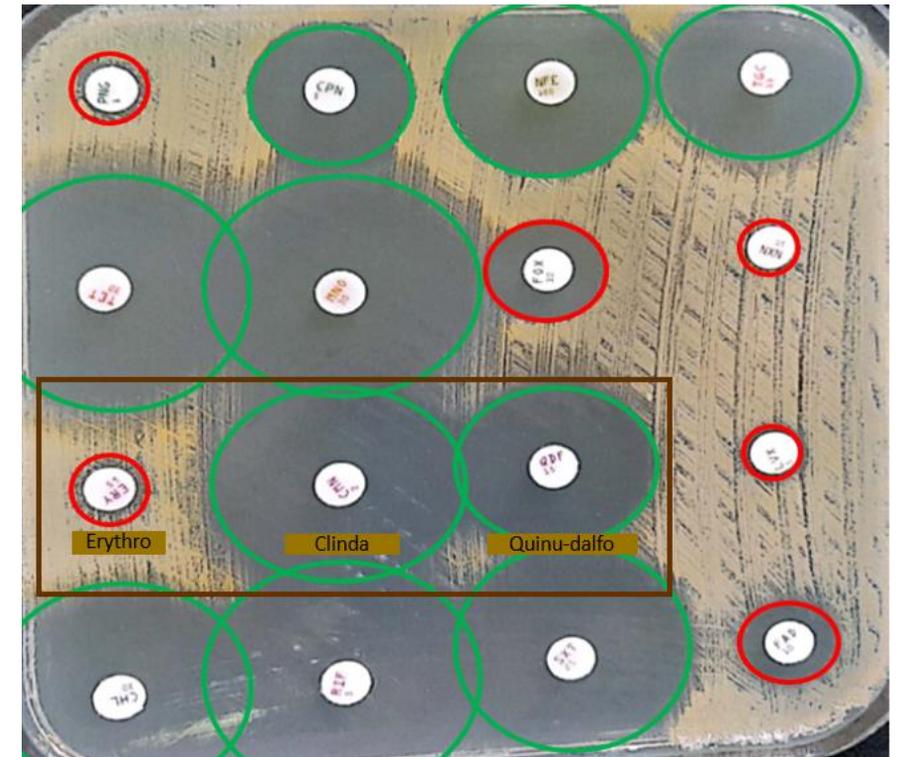
Quel est le mécanisme de résistance aux MLS ?

- 1) Méthylation de la cible ribosomale
- 2) Efflux actif des macrolides
- 3) Mutation des protéines ribosomales (L4/L22)
- 4) Inactivation enzymatique des macrolides
- 5) Imperméabilité aux macrolides



Quel est le mécanisme de résistance aux MLS ?

- 1) Méthylation de la cible ribosomale
- 2) Efflux actif des macrolides
- 3) Mutation des protéines ribosomales (L4/L22)
- 4) Inactivation enzymatique des macrolides
- 5) Imperméabilité aux macrolides



Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Macrolides à noyau à 14-atomes

- érythromycine, roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine
- Sous groupe kétolide (télithromycine)

Macrolides à noyau à 15-atomes

- azithromycine

Macrolides à noyau à 16-atomes

- spiramycine, josamycine, myokamycine, midécamycine

Lincosamides

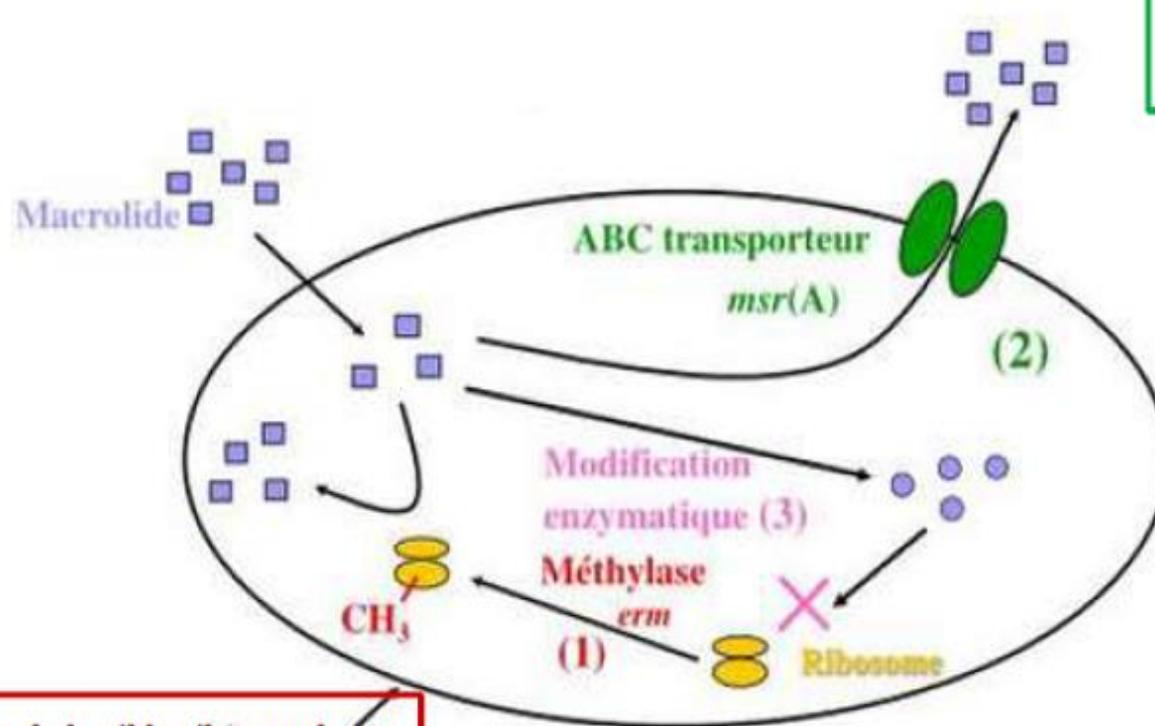
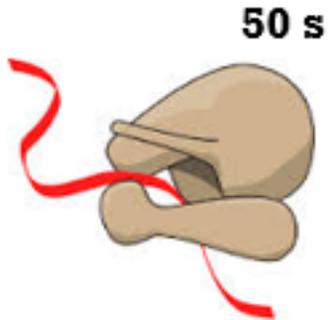
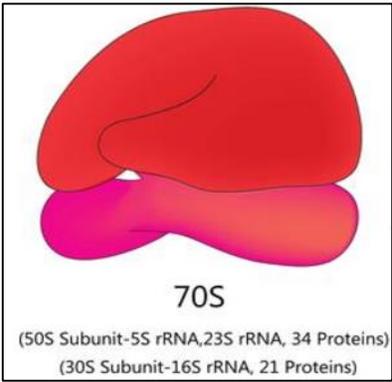
- clindamycine, lincomycine

Streptogramines

- type-A: dalfopristine, pristinamycine IIA, virginiamycine M
- type-B: quinupristine, pristinamycine IA, virginiamycine S

Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Mécanismes de résistance



(2) Efflux:

- macrolides: gène plasmidique *msr A*
- streptogramines A: gène *vga*

(3) Inactivation enzymatique de l'ATB

- lincosamides (gènes *lnu*)
- streptogramines: gènes *vat* et *vgb* pour les acétylases des SA et des lyases des SB

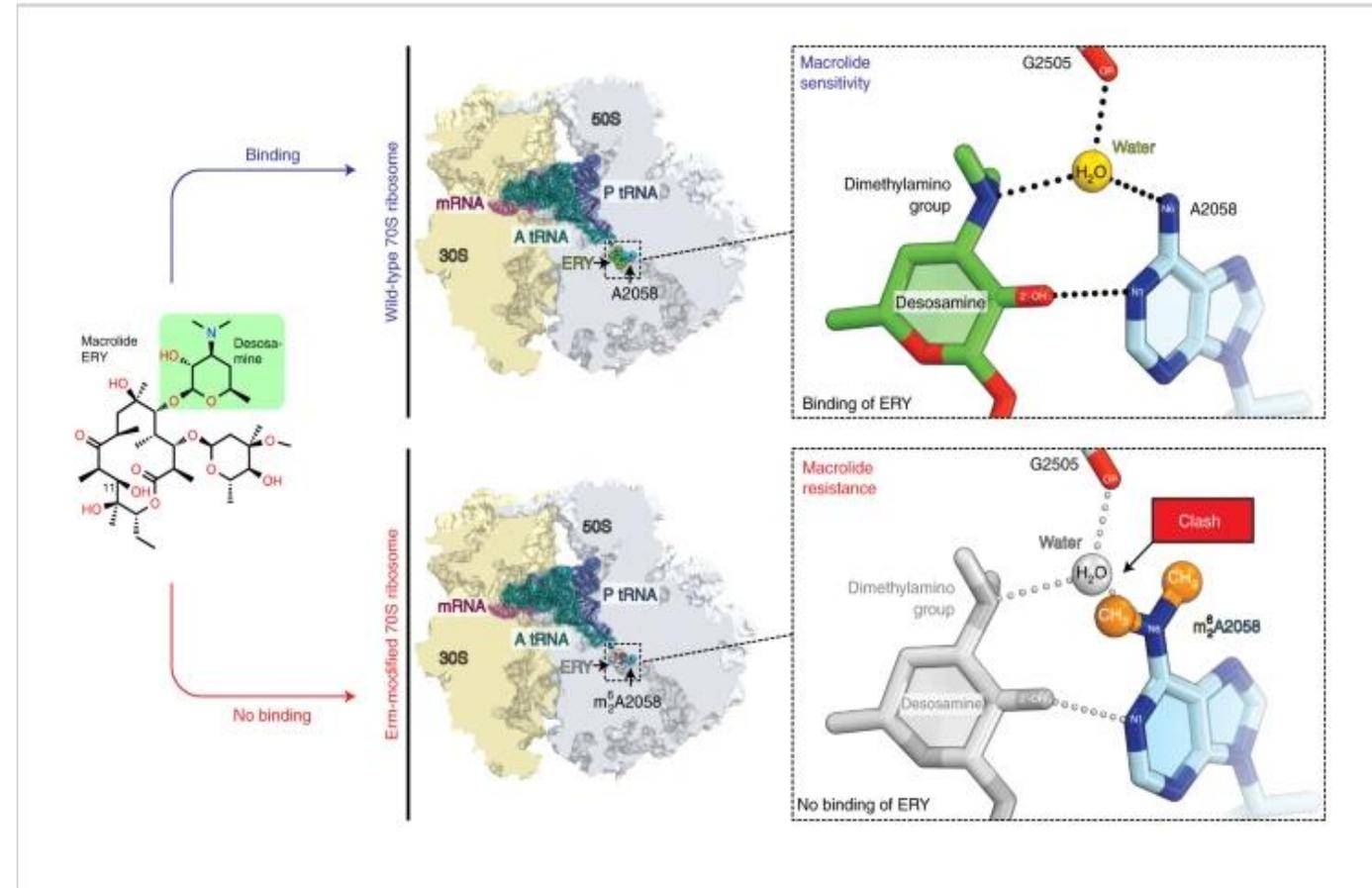
(1) Modification de la cible ribosomale par méthylation (production de méthylases codées par des gènes plasmidiques ou transposables *erm*)

(4) par mutation des protéines ribosomales L4 et L22 qui bordent le tunnel de sortie des polypeptides synthétisés par le ribosome

Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Méthylation ribosomale (phénotype MLSb)

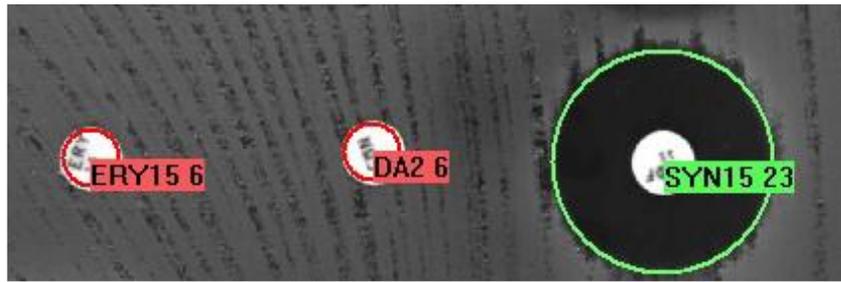
- Production de méthylase
gène *erm* A et C (erythromycin ribosome methylase)
- Diméthylation de l'ARNr 23S sur Adénine 2058 (rôle clé dans la fixation des MLSb)
- Diminution affinité croisée:
macrolides, lincosamides et Streptogramine B
- Expression **inductible** ou **constitutive**



Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

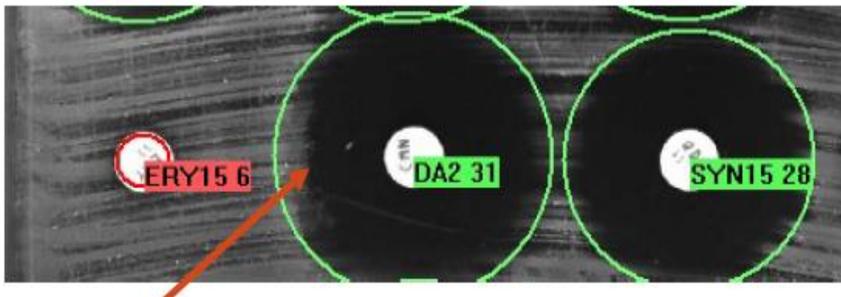
Méthylation ribosomale (phénotype MLSb)

MLSb constitutif (MLSbC)



- ✓ Résistance à l'ensemble des macrolides, les lincosamides et les streptogramines B
- ✓ pristinamycine / quinupristine–dalfopristine: actives mais modification de l'activité bactéricide (perte de l'activité bactéricide précoce)

MLSb inducible (MLSbi)



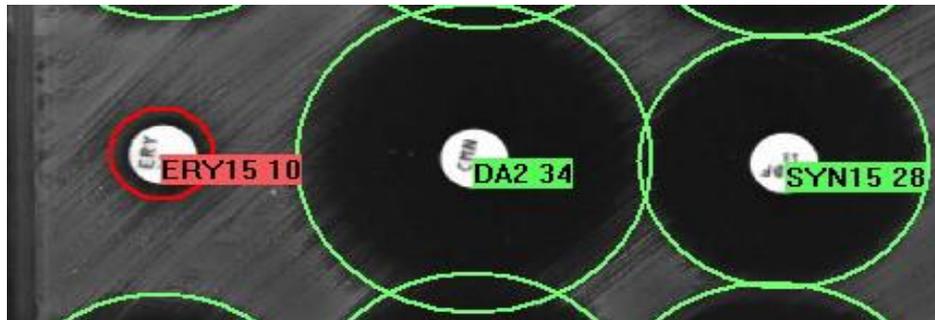
- ✓ Résistance aux macrolides C14 et C15 (inducteurs de production de méthylase)
Exception: kétolides, non inducteurs
- ✓ Sensibilité aux macrolides C16, lincosamides et streptogramines A et B (non inducteurs)

Risque d'échec par sélection de mutants constitutifs résistants lors d'un traitement par lincosamides et macrolides C16

Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Efflux actif (phénotype MSb)

- Gène *msrA* code pour la protéine MsrA
- Efflux des macrolides C14 (sauf kétolides) et C15 et streptogramines B
- Résistance inductible par les macrolides C14 (sauf kétolides) et C15

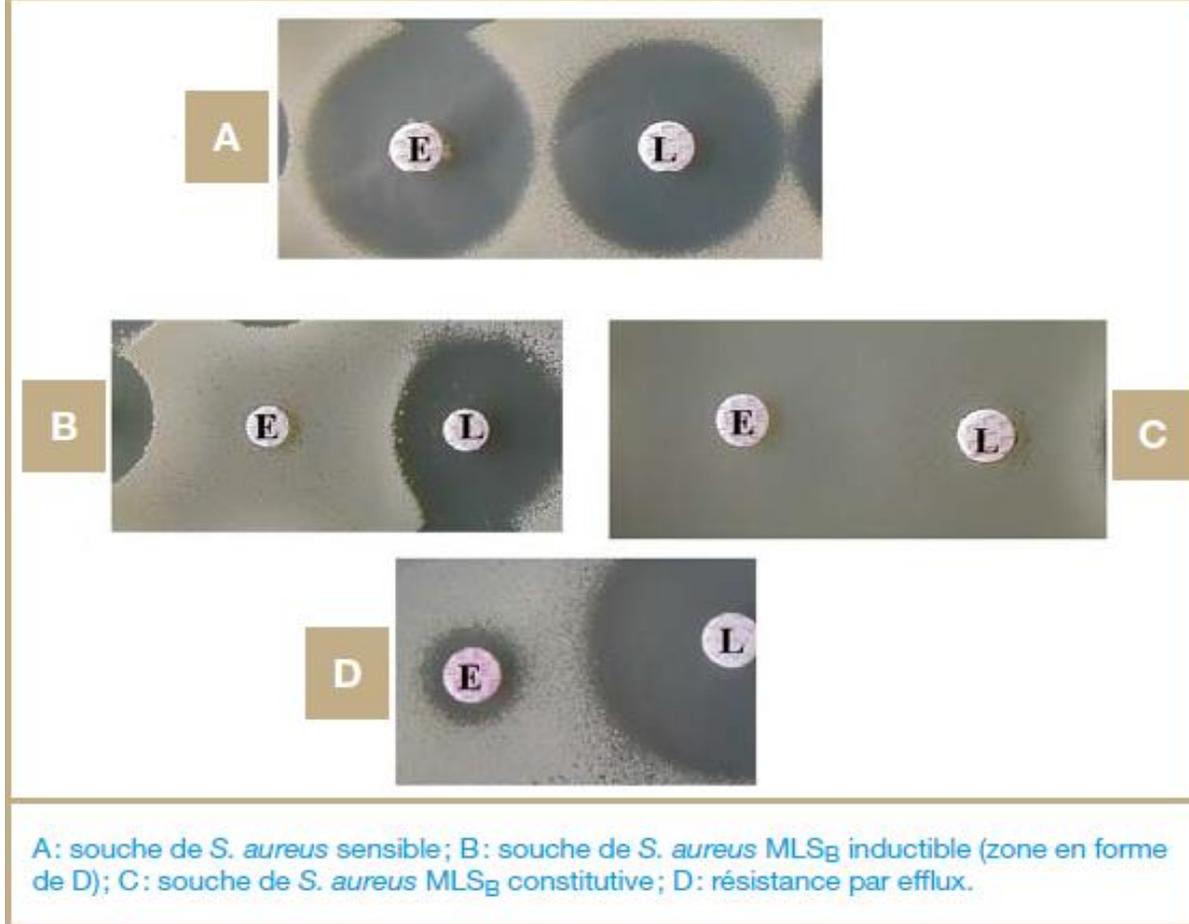


- ✓ Résistance de niveau modéré à l'erythromycine
- ✓ Résistance aux streptogramines B s'exprime après induction par un macrolide inducteur
- ✓ Sensibilité aux macrolides C16 et lincosamides
- ✓ Streptogramines A et B parfaitement actives

**Méthodes automatisée en milieu liquide:
pas de distinction entre MLSbi et MSb**

Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Figure 4 – Phénotype de résistance à l'érythromycine (E), à la lincomycine (L).



Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Érythromycine	1 ¹	1 ¹		15	21 ^A	21 ^A	
Roxithromycine	1 ¹	1 ¹			Note ^A	Note ^A	
Clarithromycine	1 ¹	1 ¹			Note ^A	Note ^A	
Azithromycine	2 ¹	2 ¹			Note ^A	Note ^A	
Clindamycine ²	0,25	0,25		2	22	22	
Pristinamycine	1 ³	1 ³			EP ^B	EP ^B	
Quinupristine-dalfopristine (dépistage)	1 ³	1 ³		15	21 ^B	21 ^B	
Léfamuline, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	23	23	



Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Clindamycine ²	0,25	0,25		2	22	22	

Souches résistantes à l'érythromycine et sensibles à la clindamycine: Résistance inductible ? : mise en évidence par:

- ✓ Image d'antagonisme (D-test) entre la clindamycine et l'érythromycine (antibiogramme par diffusion)
- ✓ Comparaison des CMI de la clindamycine en présence et en l'absence d'érythromycine (microdilution en milieu liquide)

Résistance inductible détectée:

→ souches peuvent être rendues sensibles à la clindamycine (et à la spiramycine)
Mais, compte rendu: **commentaire** indiquant le risque de sélection de mutants résistants et d'échec clinique



Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Phénotype L

Génotype *InuA* (gène *linA*, *linA*)

Inactivation enzymatique des lincosamides

R: lincomycine et S :clindamycine

Macrolides, streptogramines: sensibles

Modifier la catégorisation S de la Clindamycine en I « sensibles à forte posologie »



Phénotype Lsa

Déterminants génétiques ?

Efflux: Gènes plasmidiques *vga*

I ou R clindamycine /lincomycine

Modeste diminution de diamètres des streptogramines A/B: I ou S

Ne pas modifier la catégorisation des streptogramines



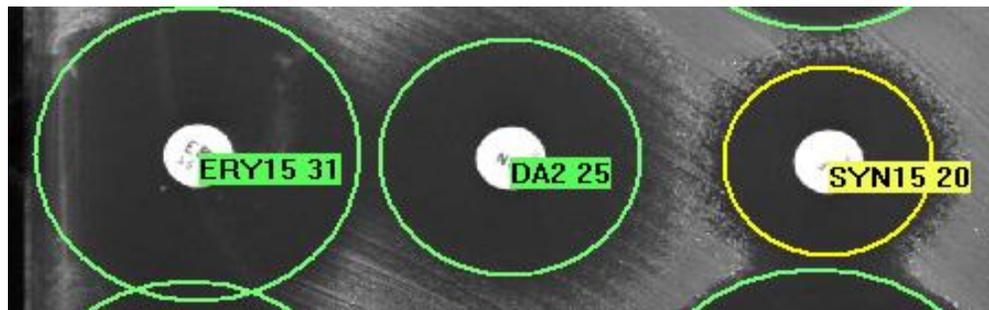
Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Phénotype S

Résistance isolée aux streptogramines

résistance streptogramines B:
inactivation enzymatique (lyases: *vgb*)

résistance streptogramines A:
inactivation enzymatique (acétylases: *vat*)
efflux (*vga*)



Phénotype composite MLS

Phénotype S souvent associée au phénotype MLSb constitutif



Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Tableau III – Principaux phénotypes de résistance aux MLS chez les staphylocoques.

Mécanisme	Classe de gènes	Phénotype	Phénotype de résistance			
			14-, 15-M	16-M	L	S
Méthylation ribosomale	<i>erm(A), erm(C)</i>	MLS _B inductible	R	S ^a	S ^a	S
		MLS _B constitutif	R	R	R	S ^b
Efflux	<i>msr(A)</i>	MS _B	R	S	S	S
Modification enzymatique	<i>lnu(A)</i>	L	S	S	R ^c	S
Efflux ?	<i>vga(A), vga(Av), lsa(B)</i> , déterminants inconnus	LS _A	S	S	I	S/I
Modification enzymatique des facteurs A ou B +/- efflux du facteur A	<i>vat(A), vat(B), vat(C), vga(A), vga(Av), vga(B), vgb(A), vgb(B)</i> en diverses combinaisons	S ou LS ^d	S	S	S ou I ^d	R

^a Risque de sélection de mutant résistant.

^b Activité bactéricide réduite.

^c Résistance à la lincomycine et sensibilité à la clindamycine (interpréter I).

^d Possibilité de résistance à la lincomycine et à la clindamycine en cas de présence des gènes *vga(A)* ou *vga(Av)*.

Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Pristinamycine	1 ³	1 ³			EP ^B	EP ^B	
Quinupristine-dalfopristine (dépistage)	1 ³	1 ³		15	21 ^B	21 ^B	
Léfamuline, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	23	23	



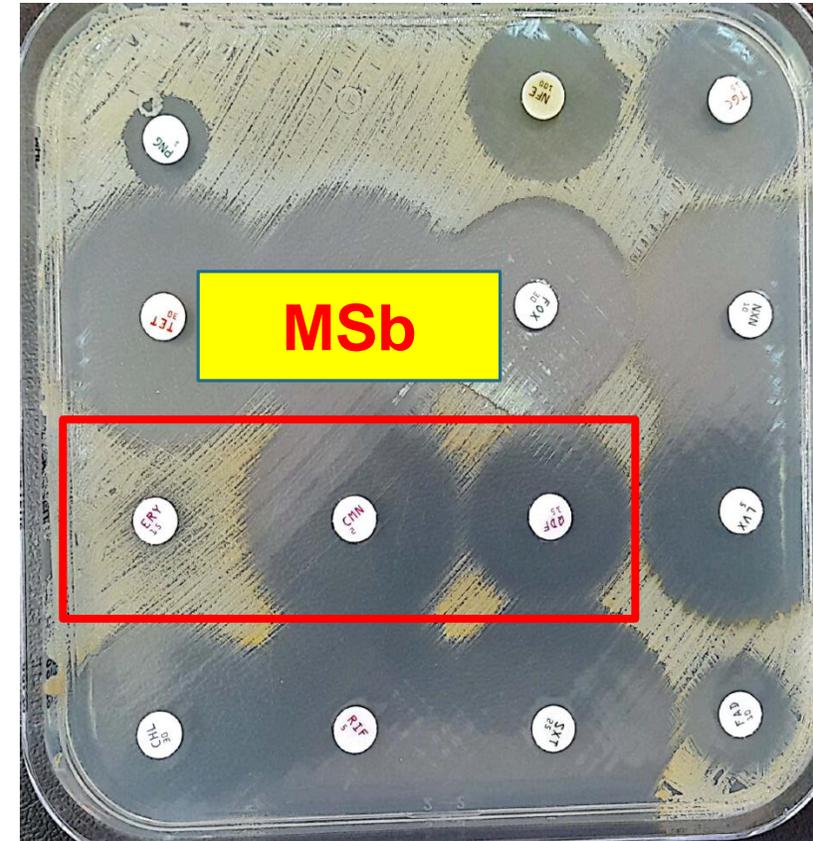
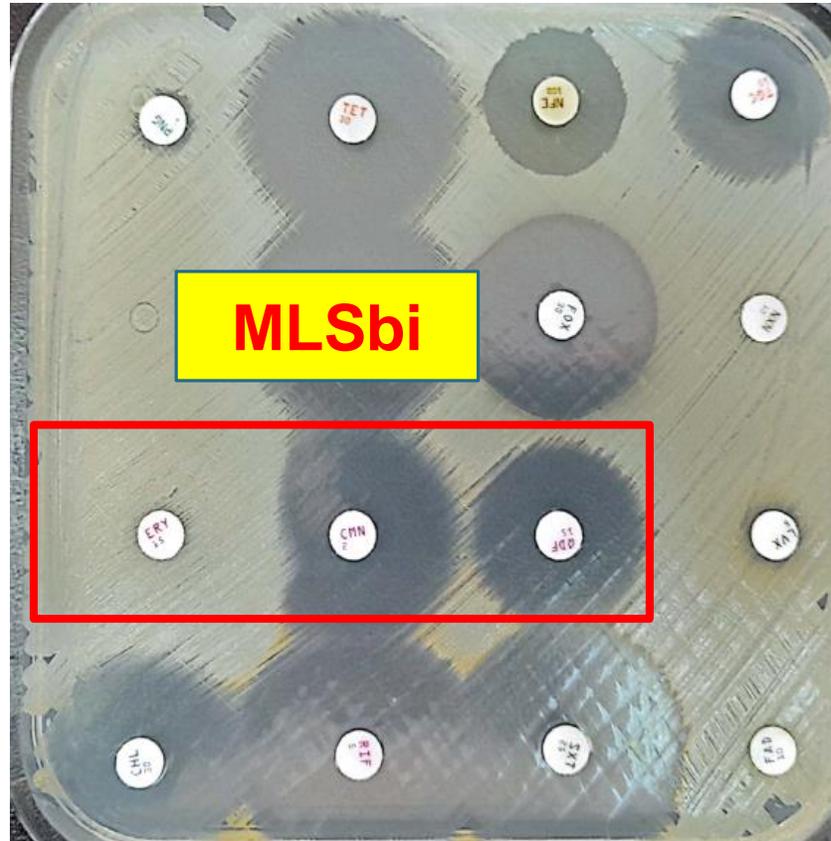
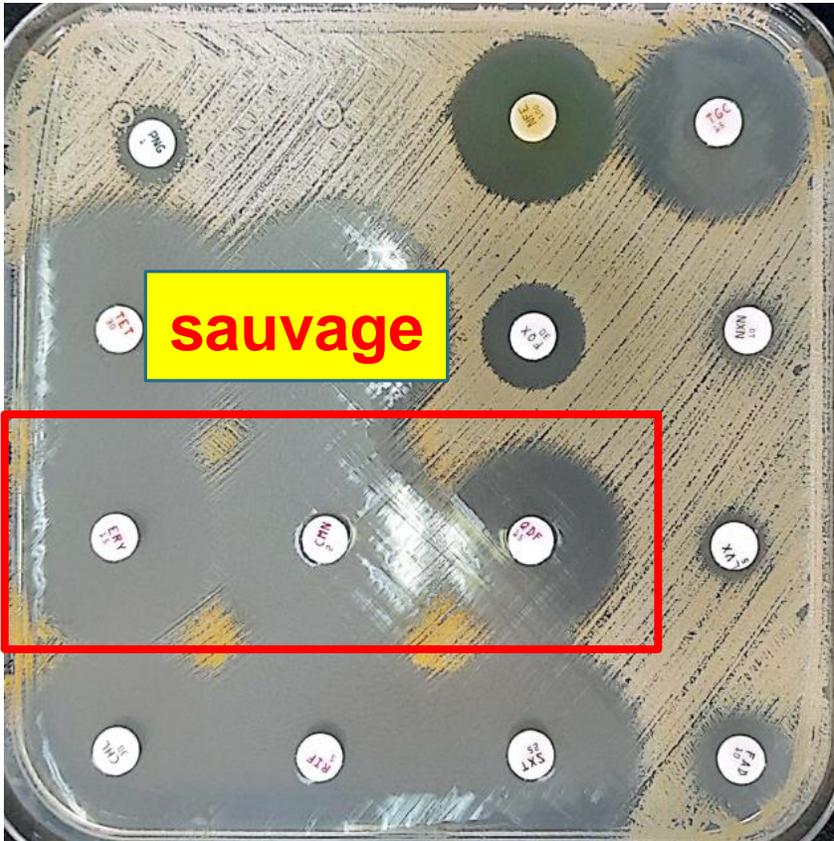
Catégorisation de la pristinamycine peut être déduite de celle de la quinupristine-dalfopristine

→ ne pas rendre la quinupristine-dalfopristine sur le compte rendu

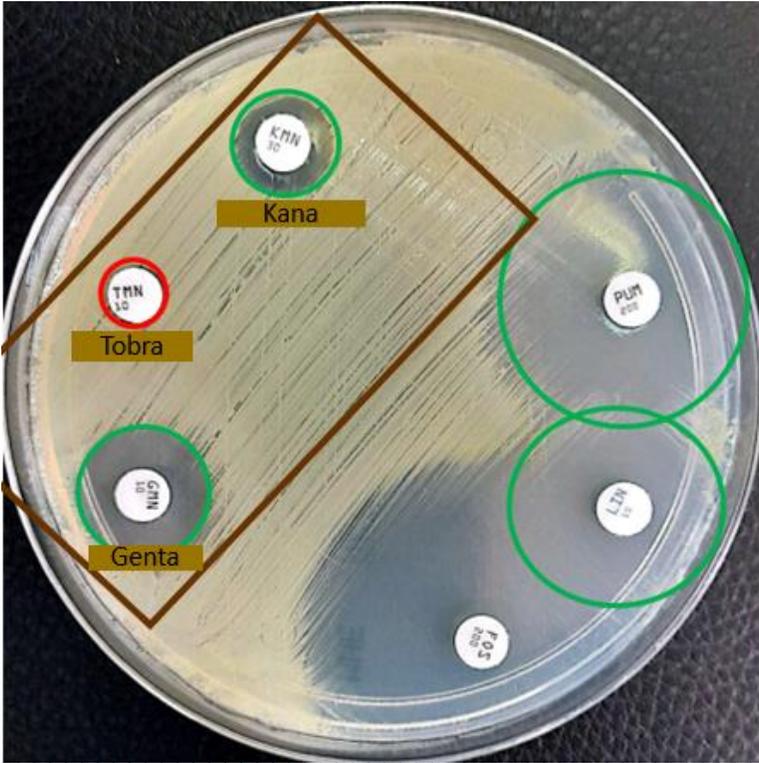
→ **rendre** à la place la **catégorisation de la pristinamycine**

❖ La résistance à la quinupristine-dalfopristine doit être confirmée par la détermination de la CMI

Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

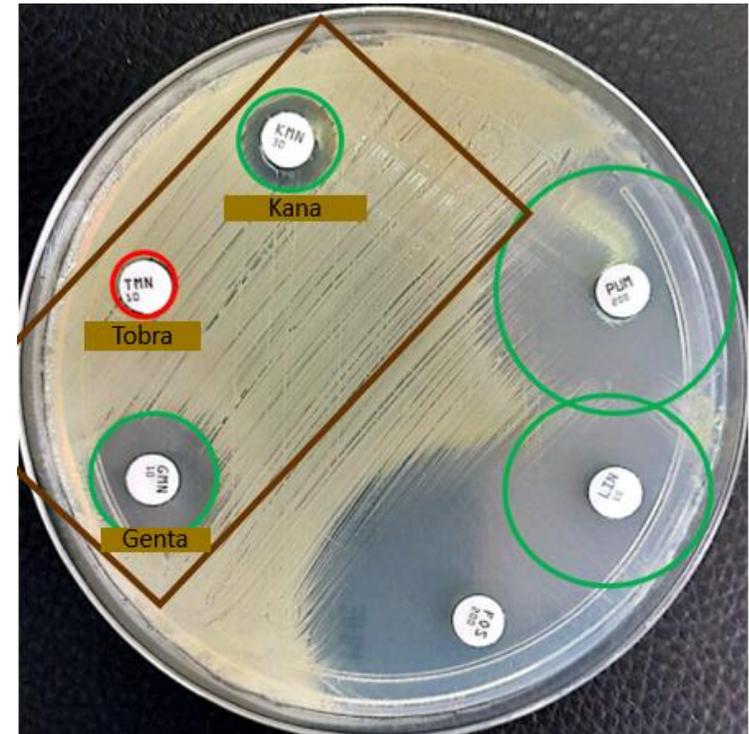


Retour au cas:



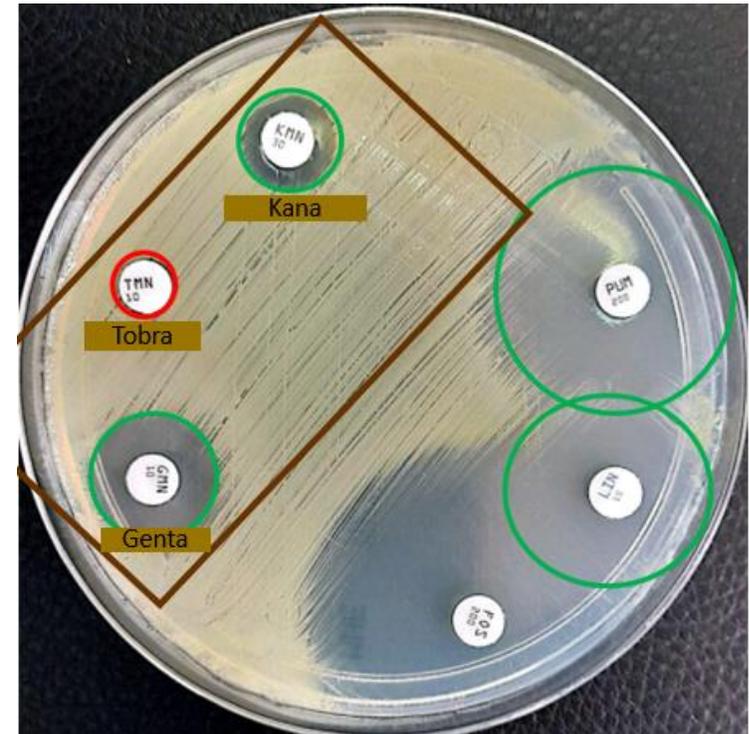
Cette souche est résistante à:

- 1) Kanamycine
- 2) Kanamycine et tobramycine
- 3) Kanamycine et amikacine
- 4) Gentamicine
- 5) Tous les aminosides



Cette souche est résistante à:

- 1) Kanamycine
- 2) Kanamycine et tobramycine
- 3) Kanamycine et amikacine
- 4) Gentamicine
- 5) Tous les aminosides

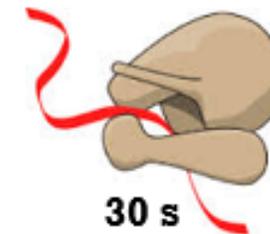


Staphylocoque et aminosides

Aminosides ¹	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
[...]							
Gentamicine ² , <i>S. aureus</i>	2	2		10	18	18	
Gentamicine ² , SCN	2	2		10	22	22	
Kanamycine ³ , <i>S. aureus</i>	8	8		30	18	18	
Kanamycine ³ , SCN	8	8		30	22	22	
Tobramycine ⁴ , <i>S. aureus</i>	2	2		10	18	18	
Tobramycine ⁴ , SCN	2	2		10	20	20	



Staphylocoque et aminosides

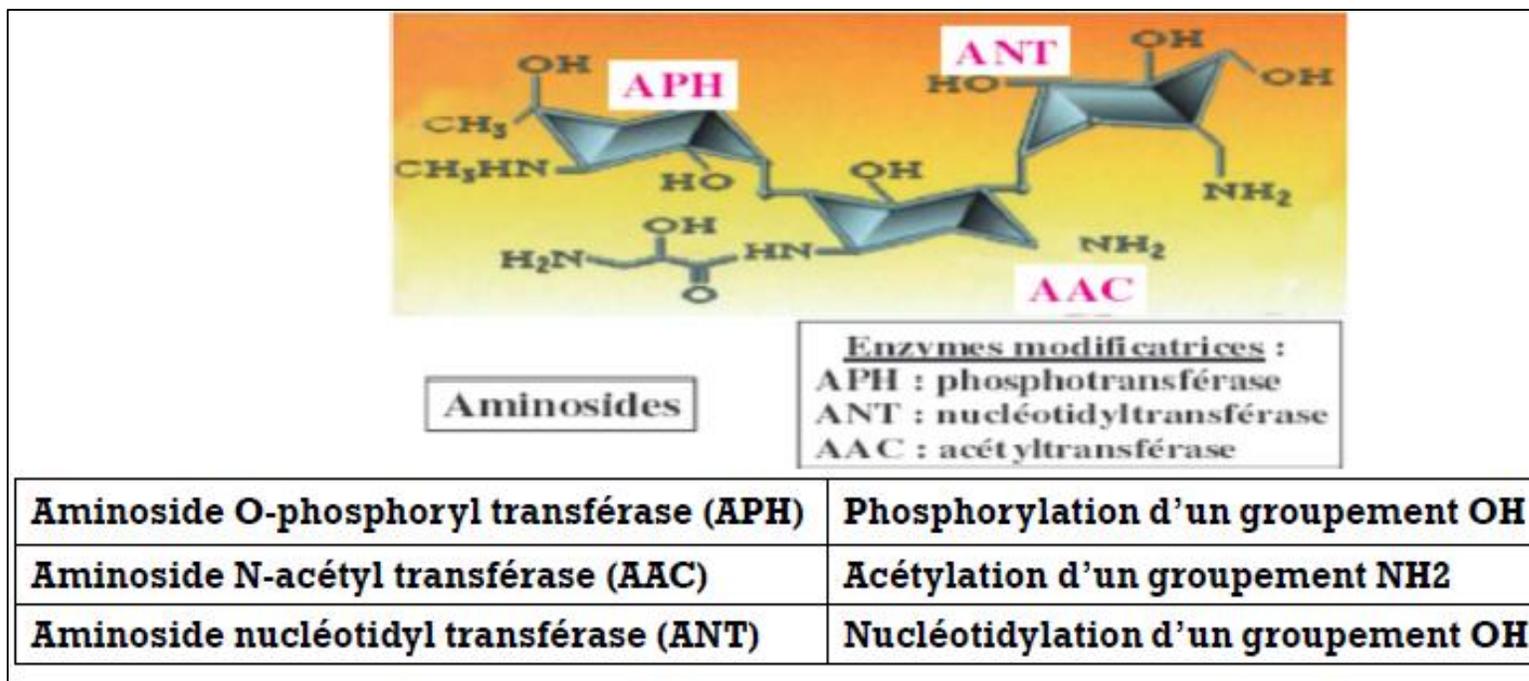


Mécanismes de résistance aux aminosides:

Modification enzymatique++

Synthèse des enzymes codée par des gènes endogènes plasmidiques ou transposables

3 classes d'enzymes constitutives et intracellulaires



Staphylocoque et aminosides

Tableau II – Enzymes inactivatrices des aminosides et phénotypes de résistance.

Phénotype ¹	Acronyme du phénotype	Enzyme	Conséquences sur la synergie avec les bêta-lactamines ou les glycopeptides
Kanamycine	K	Aminoside phosphotransférase 3' type III [APH(3')-III]	Pas de synergie avec kanamycine et amikacine
Kanamycine-tobramycine	KT	Aminoside nucléotidyltransférase 4' -4'' type I [ANT(4')-(4'')-I]	Pas de synergie avec kanamycine, tobramycine et amikacine
Kanamycine-tobramycine-gentamicine	KTG	Aminoside acétyltransférase 6'-phosphotransférase 2'' [AAC(6')-APH(2'')]	Pas de synergie avec kanamycine, gentamicine, nétilmicine, tobramycine, amikacine

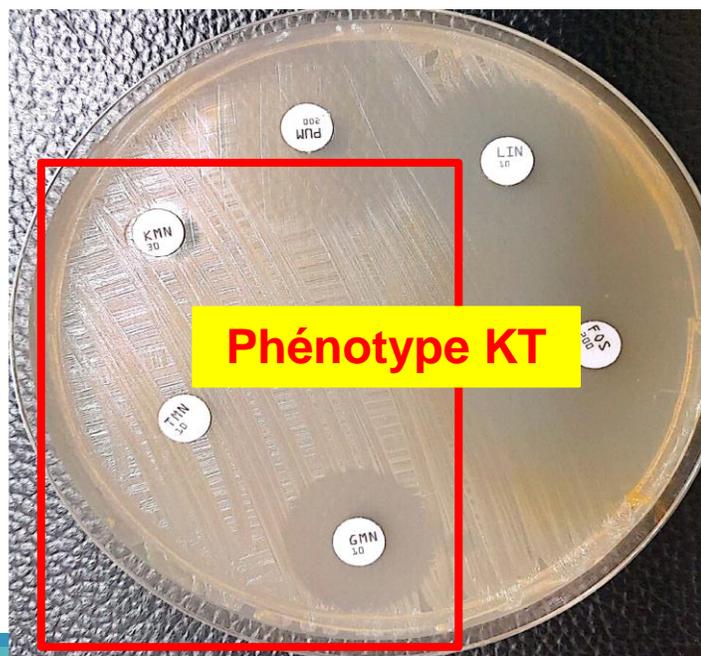
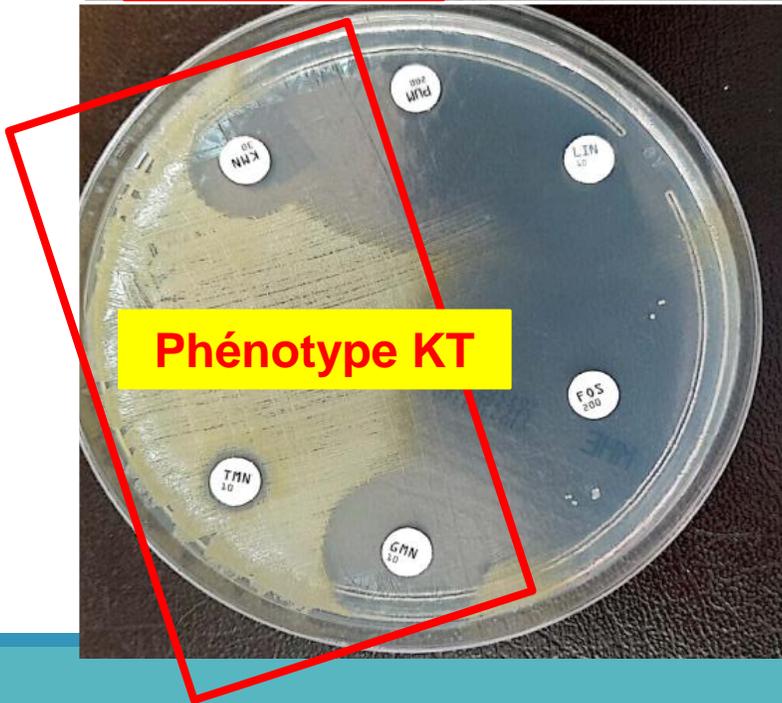
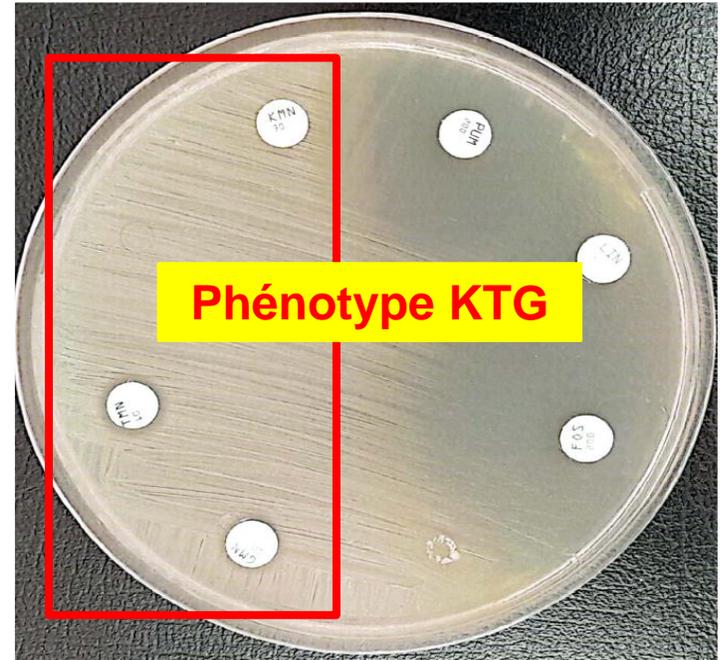
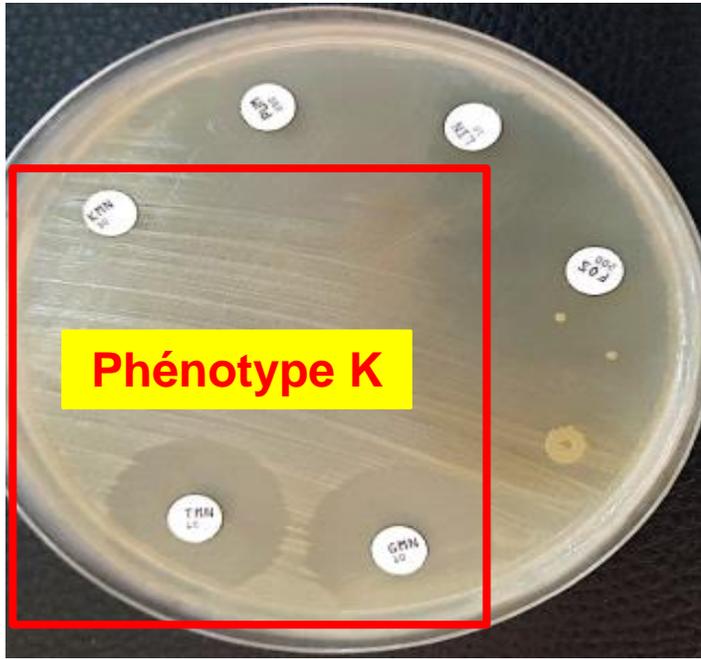
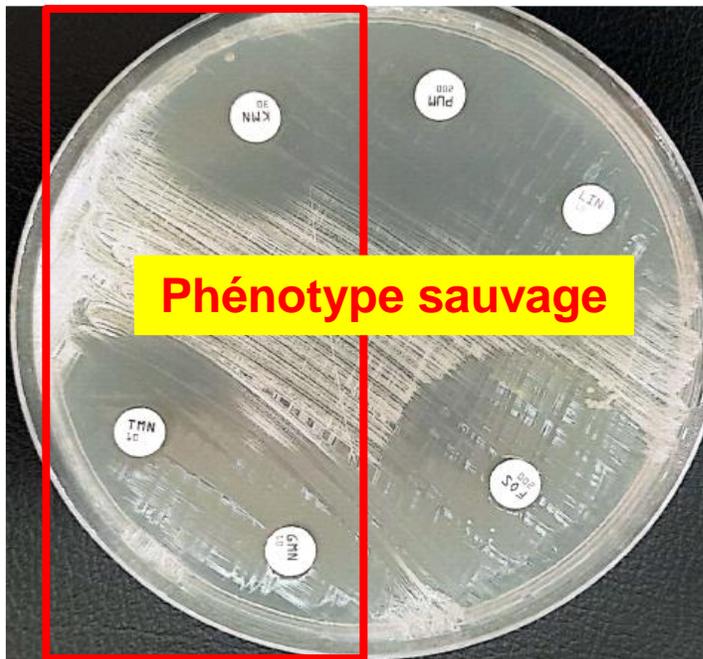
¹ Seuls les antibiotiques fortement inactivés sont indiqués.

Staphylocoque et aminosides

Aminosides ¹	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
[...]							
Gentamicine ² , <i>S. aureus</i>	2	2		10	18	18	
Gentamicine ² , SCN	2	2		10	22	22	
Kanamycine ³ , <i>S. aureus</i>	8	8		30	18	18	
Kanamycine ³ , SCN	8	8		30	22	22	
Tobramycine ⁴ , <i>S. aureus</i>	2	2		10	18	18	
Tobramycine ⁴ , SCN	2	2		10	20	20	

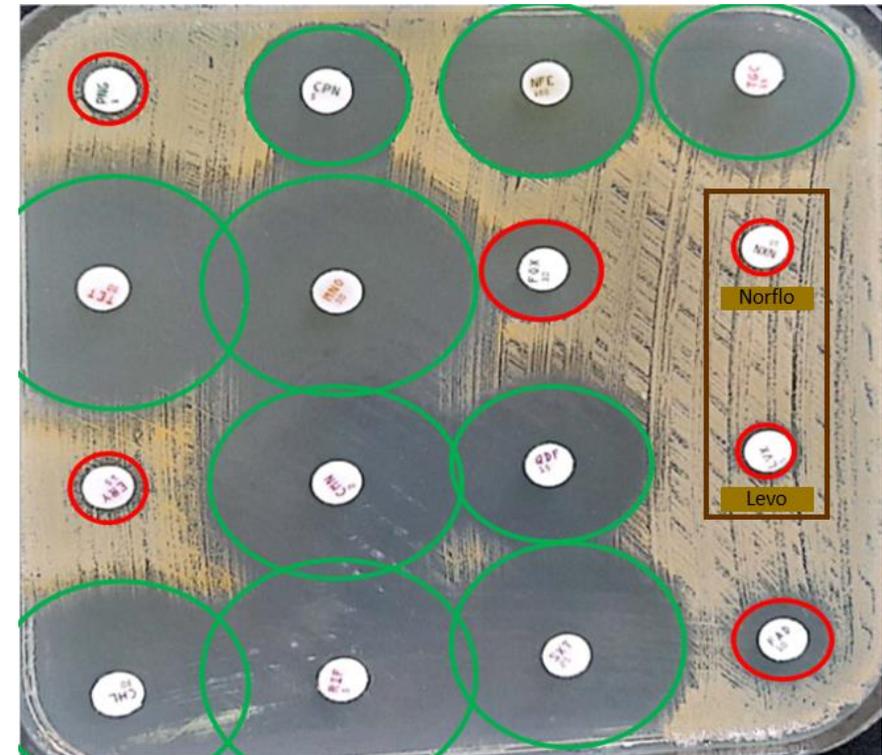


- Amikacine: même interprétation que kanamycine
- Souches résistantes à la gentamicine → résistantes à tous les aminosides
- Souches résistantes à la tobramycine → résistantes à la kanamycine et à l'amikacine
- **Pour les souches sensibles: utilisation de l'antibiotique en association avec d'autres molécules actives**



Quelle est votre interprétation pour les fluoroquinolones ?

- 1) La résistance à la lévofloxacine doit être confirmée par CMI
- 2) La ciprofloxacine peut être rendue résistant
- 3) La moxifloxacine peut être rendue sensible
- 4) Cette souche est résistante à toutes les fluoroquinolones à l'exception de la délafloxacine
- 5) Aucune de ces propositions



Staphylocoque et fluoroquinolones

1^{ère} génération

- Acide nalidixique
- Acide pipémique

2^{ème} génération

- FQ urinaire: Norfloxacin
- FQ systémique : Ciprofloxacine, Ofloxacine, Pefloxacine

3^{ème} génération

- Lévofloxacine
- Sparfloxacine

4^{ème} génération

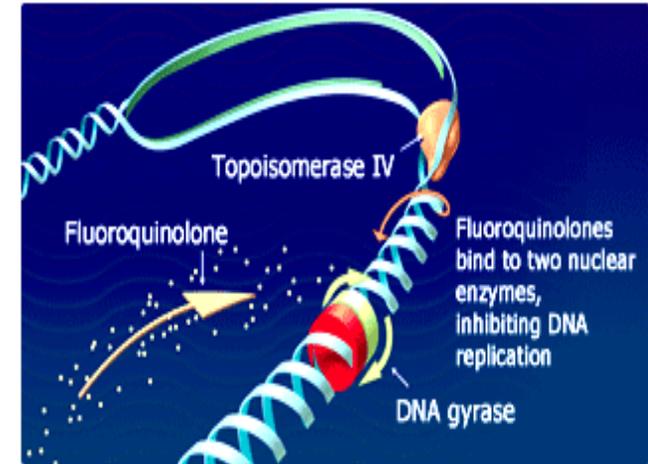
- Trovafloxacine
- Moxifloxacine
- Gémifloxacine
- Délafloxacine

Staphylocoque et fluoroquinolones

Mécanismes de résistance

Deux principaux mécanismes de résistance chromosomique aux fluoro-quinolones:

- Des **mutations** dans les gènes de structure des topoisomérases: topoisomérase IV **ParC ++** (ou ParE) et gyrase **GyrA**
- **Efflux**: diminution de l'accumulation intra-cytoplasmique



Une ou plusieurs mutations **dans 2 cibles** ParC (ou ParE) et GyrA

→ **Résistance de haut niveau et croisée** à plusieurs fluoroquinolones
mais à des niveaux variables

Staphylocoque et fluoroquinolones

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	17 ^A	17 ^A	
Ciprofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001 ¹	1 ¹		5	50 ^{A,B}	21 ^{A,B}	
Ciprofloxacine, SCN	0,001 ¹	1 ¹		5	50 ^{A,B}	24 ^{A,B}	
Délafloxacine, <i>S. aureus</i>	0,016	0,016			Note ^C	Note ^C	
Délafloxacine (infections de la peau et des tissus mous), <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note ^C	Note ^C	
Lévofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 ^A	21 ^A	
Lévofloxacine, SCN	0,001	1		5	50 ^A	24 ^A	
Moxifloxacine, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 ^A	25 ^A	
Moxifloxacine, SCN	0,25	0,25		5	28 ^A	28 ^A	
Ofloxacine	Note ²	Note ²			Note ^D	Note ^D	



Dépistage des résistances aux fluoroquinolones: disque de norfloxacine (10µg)

Diamètre ≥ 17 mm:

→ sensible à la moxifloxacine et à la délafloxacine

→ sensible à forte posologie à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine

Pour les souches sensibles: utilisation de la ciprofloxacine en association avec d'autres molécules actives

Staphylocoque et fluoroquinolones

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	17 ^A	17 ^A	
Ciprofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001 ¹	1 ¹		5	50 ^{A,B}	21 ^{A,B}	
Ciprofloxacine, SCN	0,001 ¹	1 ¹		5	50 ^{A,B}	24 ^{A,B}	
Délaflaxacine, <i>S. aureus</i>	0,016	0,016			Note ^C	Note ^C	
Délaflaxacine (infections de la peau et des tissus mous), <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note ^C	Note ^C	
Lévofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 ^A	21 ^A	
Lévofloxacine, SCN	0,001	1		5	50 ^A	24 ^A	
Moxifloxacine, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 ^A	25 ^A	
Moxifloxacine, SCN	0,25	0,25		5	28 ^A	28 ^A	
Ofloxacine	Note ²	Note ²			Note ^D	Note ^D	



Dépistage des résistances aux fluoroquinolones: disque de norfloxacine (10µg)

Diamètre < 17 mm:

→ tester individuellement les autres fluoroquinolones

→ si une ou plusieurs fluoroquinolones sensibles ou sensibles à forte posologie

préciser: risque élevé de sélection *in vivo* de mutants résistants et d'échec clinique

Staphylocoque et fluoroquinolones

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	17 ^A	17 ^A	
Ciprofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001 ^f	1 ^f		5	50 ^{A,B}	21 ^{A,B}	
Ciprofloxacine, SCN	0,001 ^f	1 ^f		5	50 ^{A,B}	24 ^{A,B}	
Délafloracine, <i>S. aureus</i>	0,016	0,016			Note ^C	Note ^C	
Délafloracine (infections de la peau et des tissus mous), <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note ^C	Note ^C	
Lévofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 ^A	21 ^A	
Lévofloxacine, SCN	0,001	1		5	50 ^A	24 ^A	
Moxifloxacine, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 ^A	25 ^A	
Moxifloxacine, SCN	0,25	0,25		5	28 ^A	28 ^A	
Ofloxacine	Note ²	Note ²			Note ^D	Note ^D	

Souche **résistante** à la **lévofloxacine** ou à la **moxifloxacine**
 → doit être réponde **résistante** à **toutes les fluoroquinolones**
 (exception: délafloracine: tester la sensibilité si nécessaire: CMI)



Staphylocoque et fluoroquinolones

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	17 ^A	17 ^A	
Ciprofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001 ^f	1 ^f		5	50 ^{A,B}	21 ^{A,B}	
Ciprofloxacine, SCN	0,001 ^f	1 ^f		5	50 ^{A,B}	24 ^{A,B}	
Délafloxacine, <i>S. aureus</i>	0,016	0,016			Note ^C	Note ^C	
Délafloxacine (infections de la peau et des tissus mous), <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note ^C	Note ^C	
Lévofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 ^A	21 ^A	
Lévofloxacine, SCN	0,001	1		5	50 ^A	24 ^A	
Moxifloxacine, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 ^A	25 ^A	
Moxifloxacine, SCN	0,25	0,25		5	28 ^A	28 ^A	
Ofloxacine	Note ²	Note ²			Note ^D	Note ^D	

2/D. L'absence de valeurs critiques pour l'ofloxacine est liée à l'efficacité inférieure de l'ofloxacine pour le traitement des infections systémiques, comparativement à celle des autres fluoroquinolones.



Retour au cas:

Patient âgé de 72 ans, IRC

Hémodialyse via un cathéter fémoral

Bactériémie à *S. aureus* liée au cathéter

Antibiogramme: SARM

Patient sous vancomycine

CMI glycopeptides déterminées par E-test:

CMI vancomycine = 1 μ g/ml et CMI teicoplanine = 4 μ g/ml

CMI critiques: CMI vancomycine: 2-2 μ g/ml

CMI teicoplanine: 2-2 μ g/ml

Concernant la sensibilité aux glycopeptides:

- 1) Rendre vancomycine sensible à forte posologie et teicoplanine résistant
- 2) Cette souche peut être rendue sensible à la vancomycine
- 3) Refaire CMI vancomycine et teicoplanine par microdilution
- 4) Il s'agit d'un phénotype impossible
- 5) Aucune de ces propositions

Concernant la sensibilité aux glycopeptides:

- 1) Rendre vancomycine sensible à forte posologie et teicoplanine résistant
- 2) Cette souche peut être rendue sensible à la vancomycine
- 3) Refaire CMI vancomycine et teicoplanine par microdilution
- 4) Il s'agit d'un phénotype impossible
- 5) Aucune de ces propositions

Staphylocoque et glycopeptides

Mécanismes de résistance

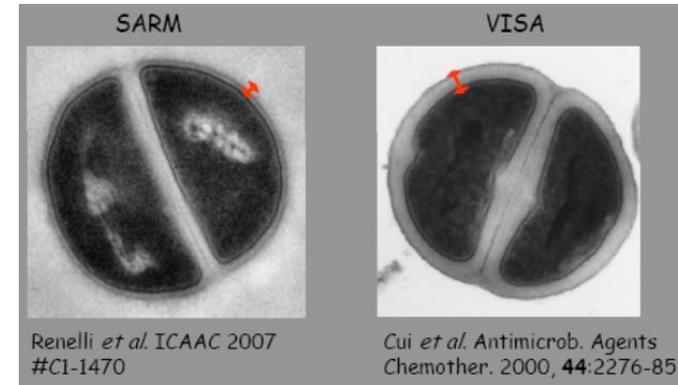
Epaississement de la paroi

- Biosynthèse du peptidoglycane accrue
 - Augmentation des couches polysaccharidiques
- augmentation du nombre de cibles des glycopeptides

Inductible par les glycopeptides

Pas de support génétique connu

Résistance non transférable



Staphylocoque et glycopeptides

Résistance rare et difficile à détecter

Méthode de diffusion: ❌

- grosses molécules, diffusent mal dans la gélose
- ne permet pas la différenciation entre les souches sensibles de celles de sensibilité diminuée aux glycopeptides
- ne permet la détection que des souches de *S. aureus* ayant acquis le gène vanA (VRSA)
- effet inoculum pour la teicoplanine → fausses résistances

Méthodes rapides automatisées:

ne conviennent pas car l'expression de la résistance nécessite un temps prolongé d'incubation → précautions

Méthode de référence : ✅

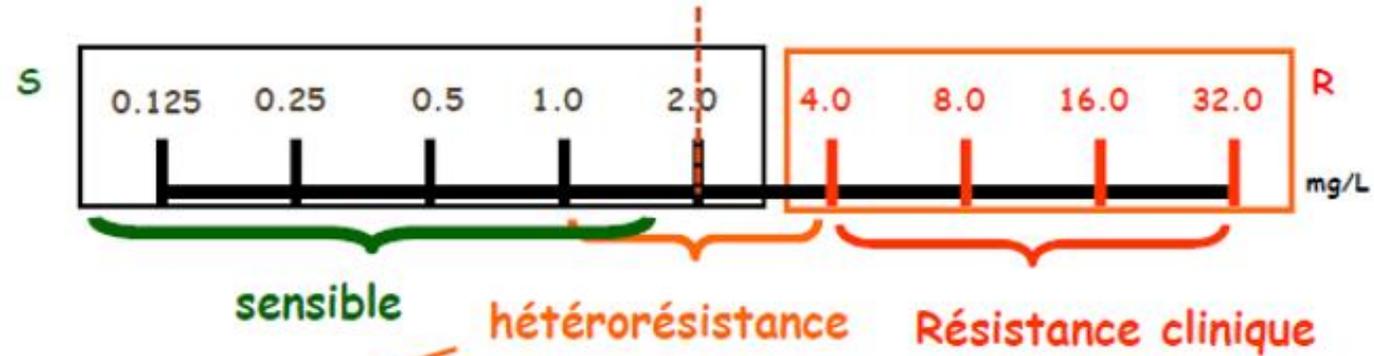
détermination des CMI par microdilution



UMIC (Biocentric)

Staphylocoque et glycopeptides

RÉSISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES



hétéroVISA
Sensible vancomycine (CMI=2mg/L)
Sous populations (10^{-4} à 10^{-6}) résistantes
à la vancomycine (CMI= 6-8mg/L)
parfois R teicoplanine

GISA :
Sensibilité diminuée
R Teicoplanine
S/R vancomycine
Rare

VRSA: Résistance vraie
Haut niveau de résistance
vanco et teico
Acquisition de l'opéron *vanA*
Exceptionnelle

Problème de détection

Pas de Problème de détection

Staphylocoque et glycopeptides

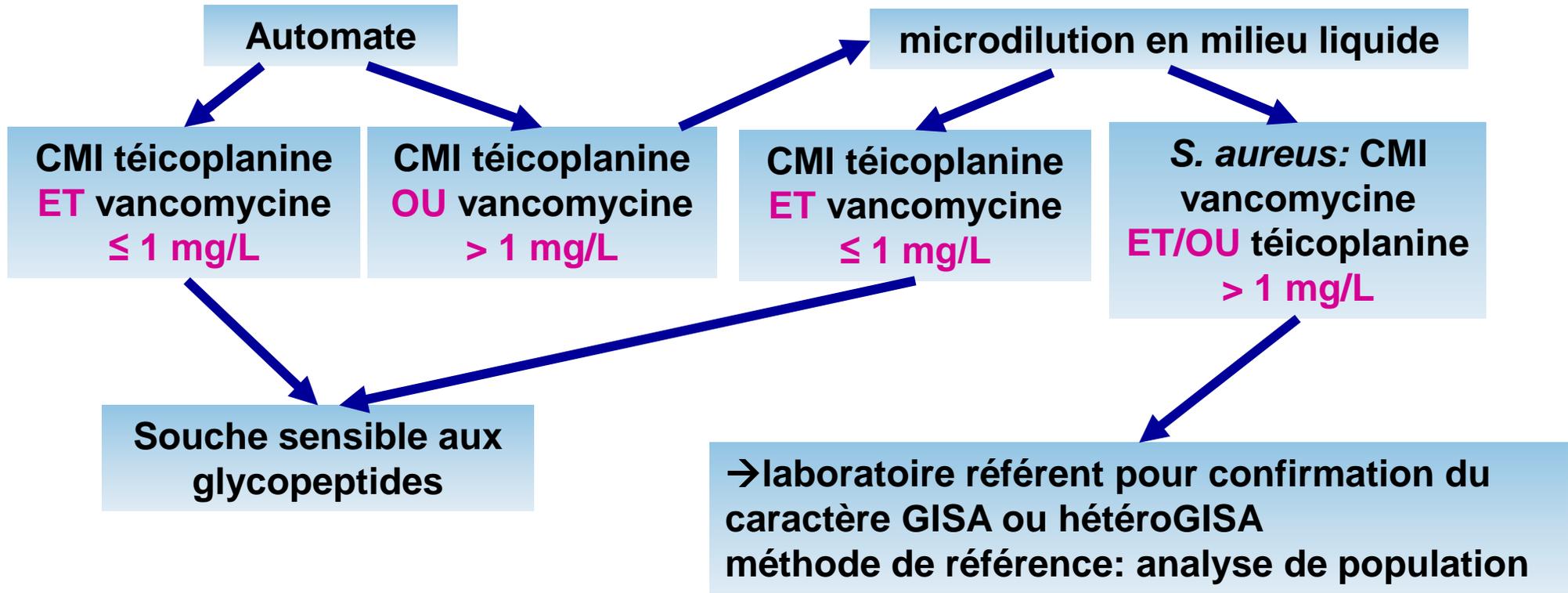
Glycopeptides et lipoglycopeptides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Dalbavancine ¹	0,25 ²	0,25 ²			Note ^A	Note ^A	
Oritavancine ¹ , <i>S. aureus</i>	0,125 ²	0,125 ²			Note ^A	Note ^A	
Téicoplanine, <i>S. aureus</i>	2	2			Note ^A	Note ^A	
Téicoplanine, SCN	4	4			Note ^A	Note ^A	
Télavancine ¹ , SARM	0,125 ²	0,125 ²			Note ^A	Note ^A	
Vancomycine ³ , <i>S. aureus</i>	2	2			Note ^A	Note ^A	
Vancomycine, SCN	2	2			Note ^A	Note ^A	



S. aureus: des échecs thérapeutiques ont été rapportés avec des souches de CMI vancomycine > 1mg/L
 → Le compte rendu peut faire l'objet d'un commentaire précisant ce risque

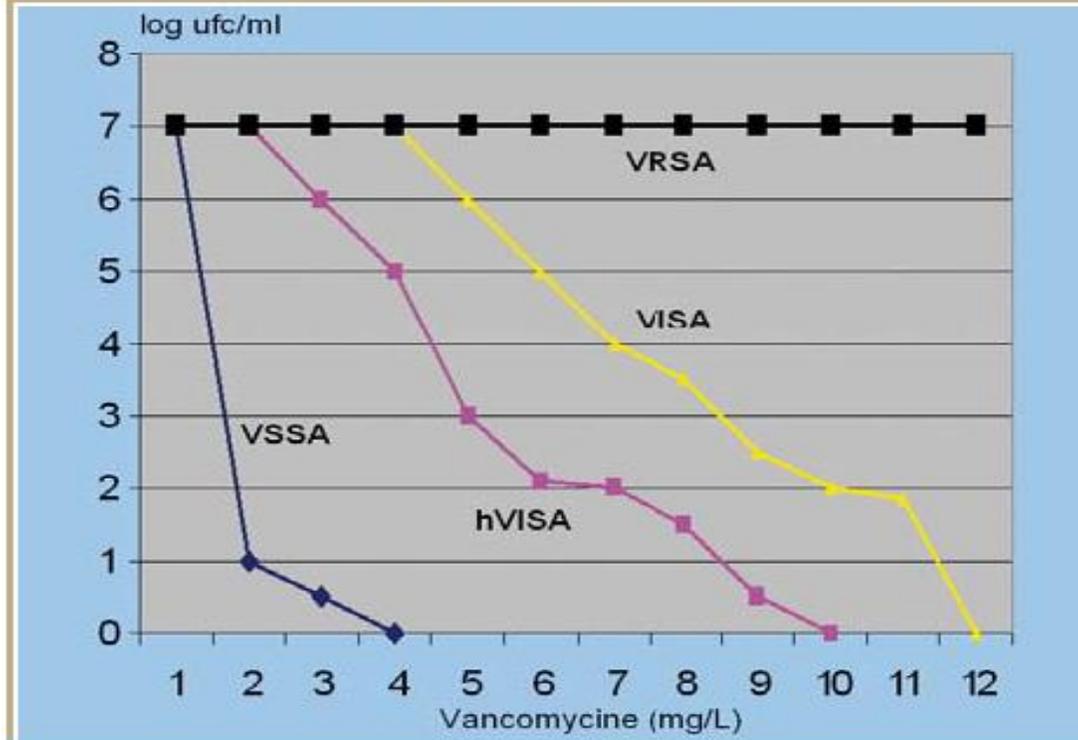
Staphylocoque et glycopeptides

CMI des glycopeptides:
méthode de référence: **microdilution en milieu liquide**



Staphylocoque et glycopeptides

Figure 3 – Analyse de population. Un inoculum lourd est étalé sur des géloses nutritives (milieu cœur-cervelle) contenant des concentrations croissantes de vancomycine (1 à 12 mg/L).



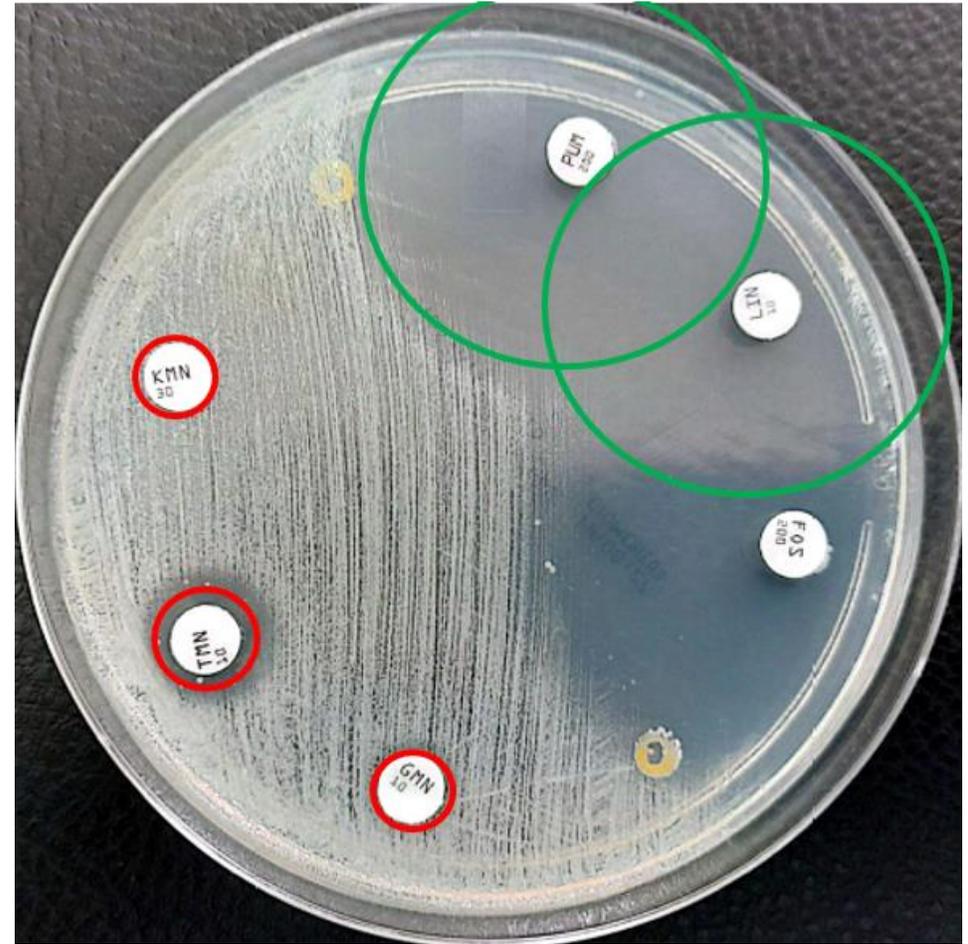
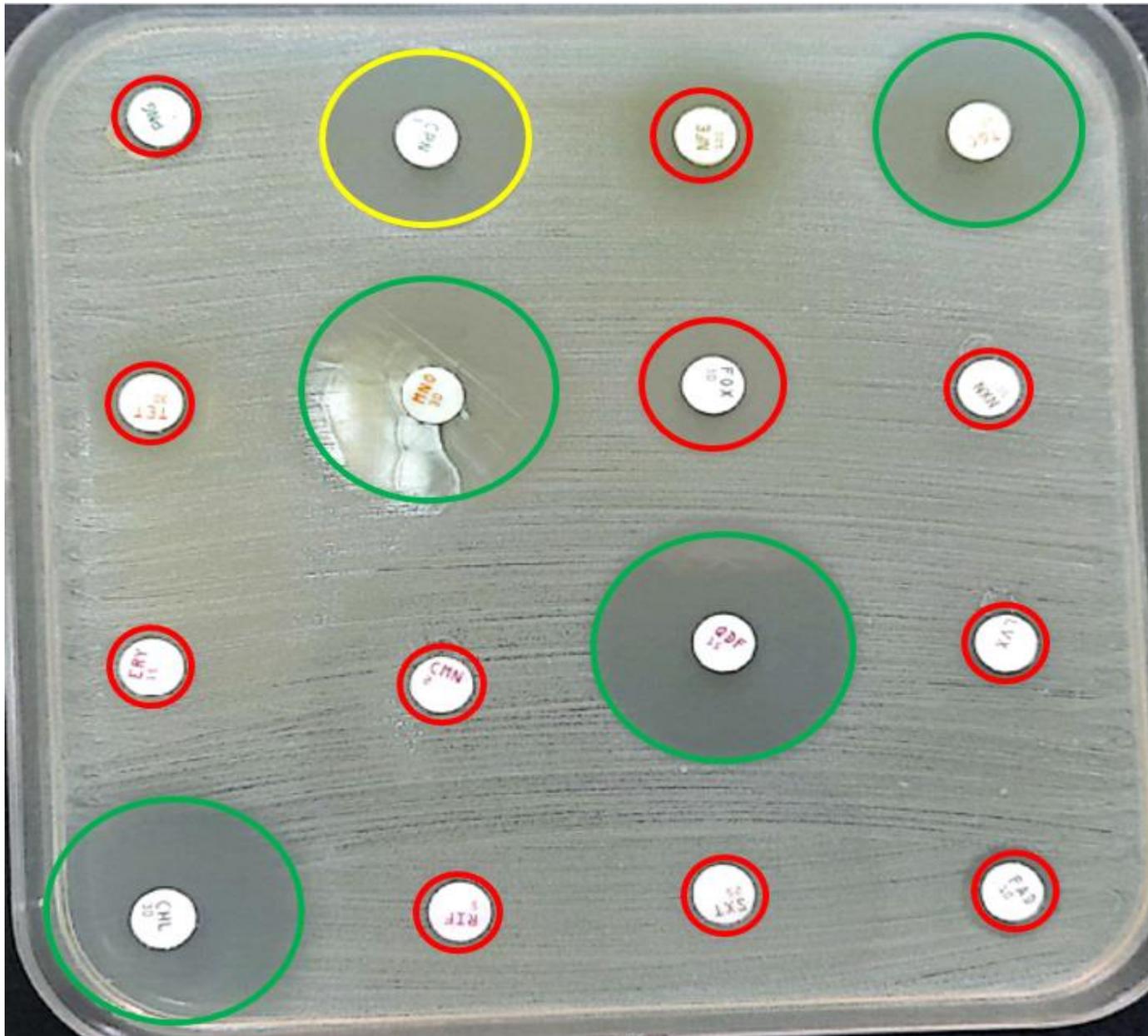
Les survivants poussent après 24-48 h d'incubation et sont numérés et rapportés à l'inoculum. VSSA: *S. aureus* sensible à la vancomycine; hVISA: *S. aureus* hétéro-résistant à la vancomycine; VISA: *S. aureus* intermédiaire à la vancomycine; VRSA: *S. aureus* résistant à la vancomycine.

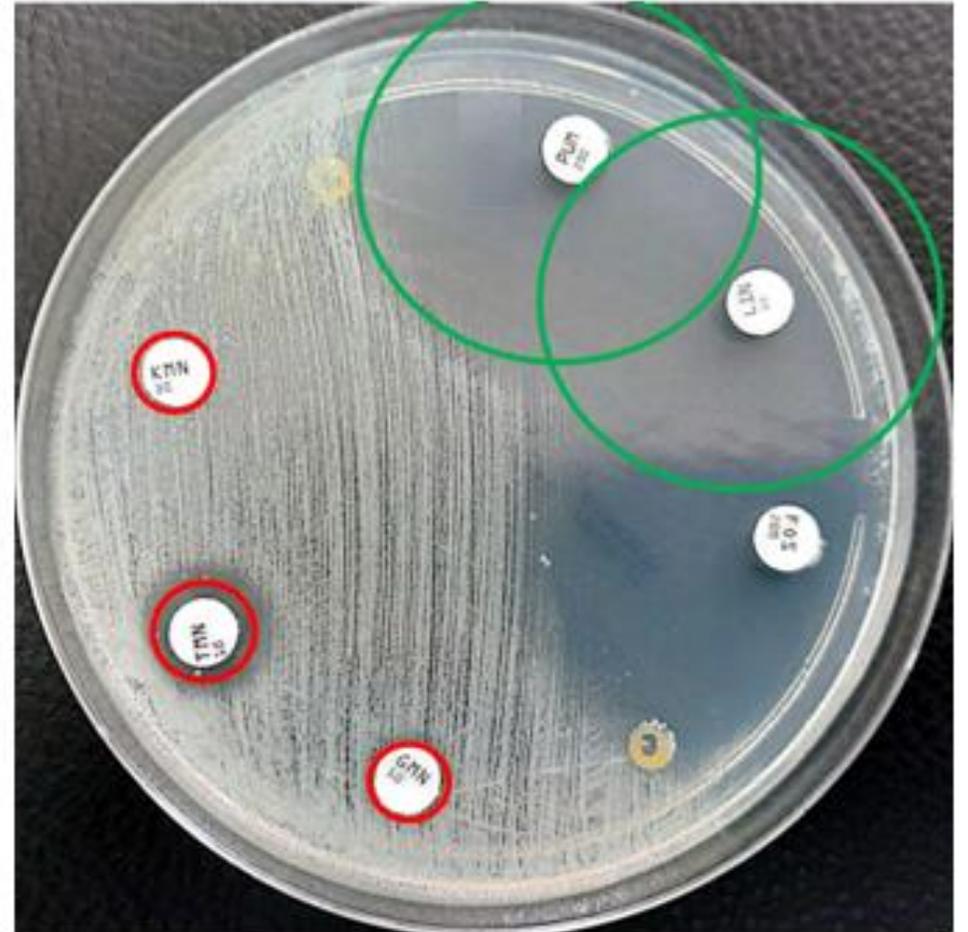
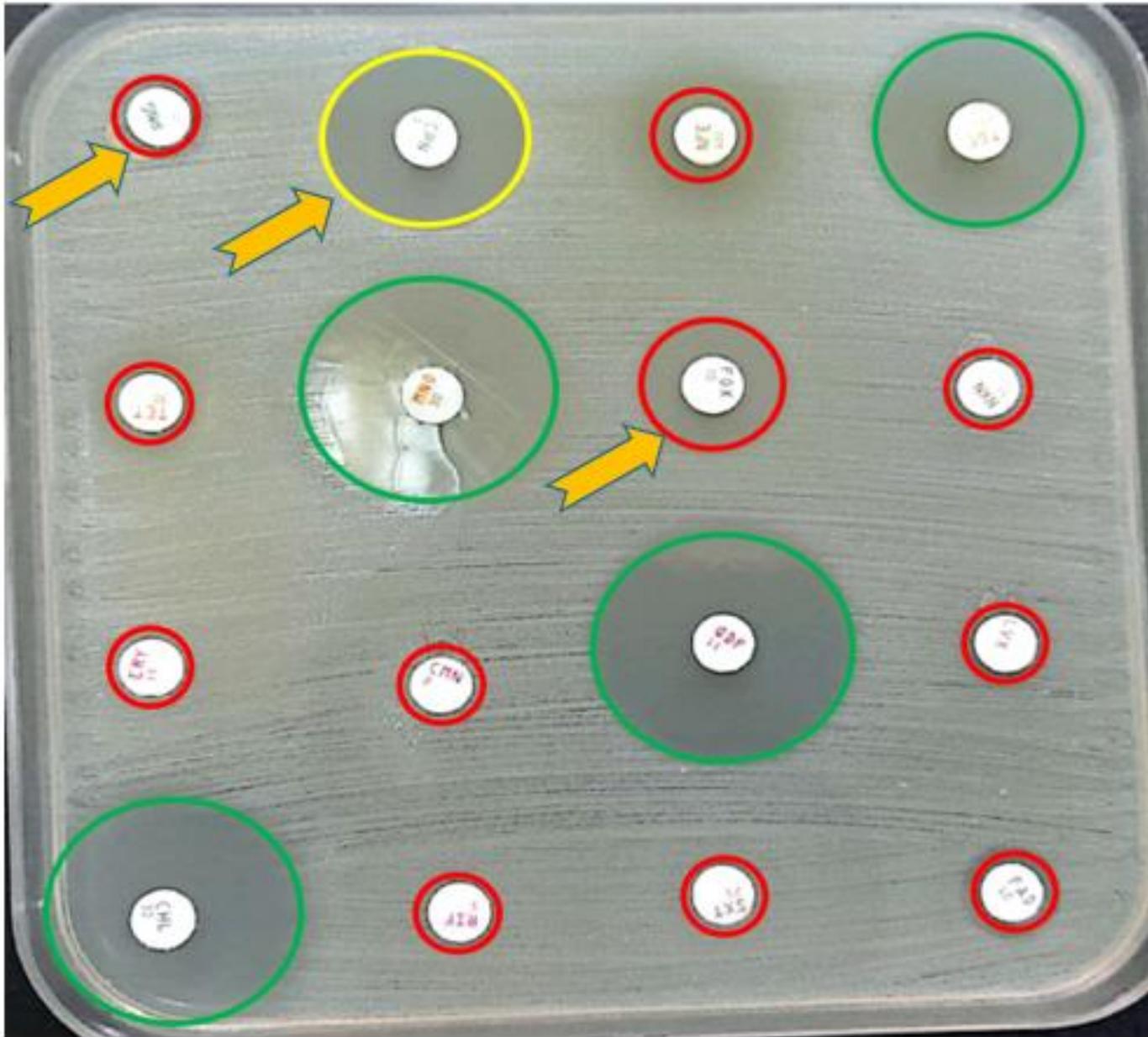
Staphylocoque et autres antibiotiques

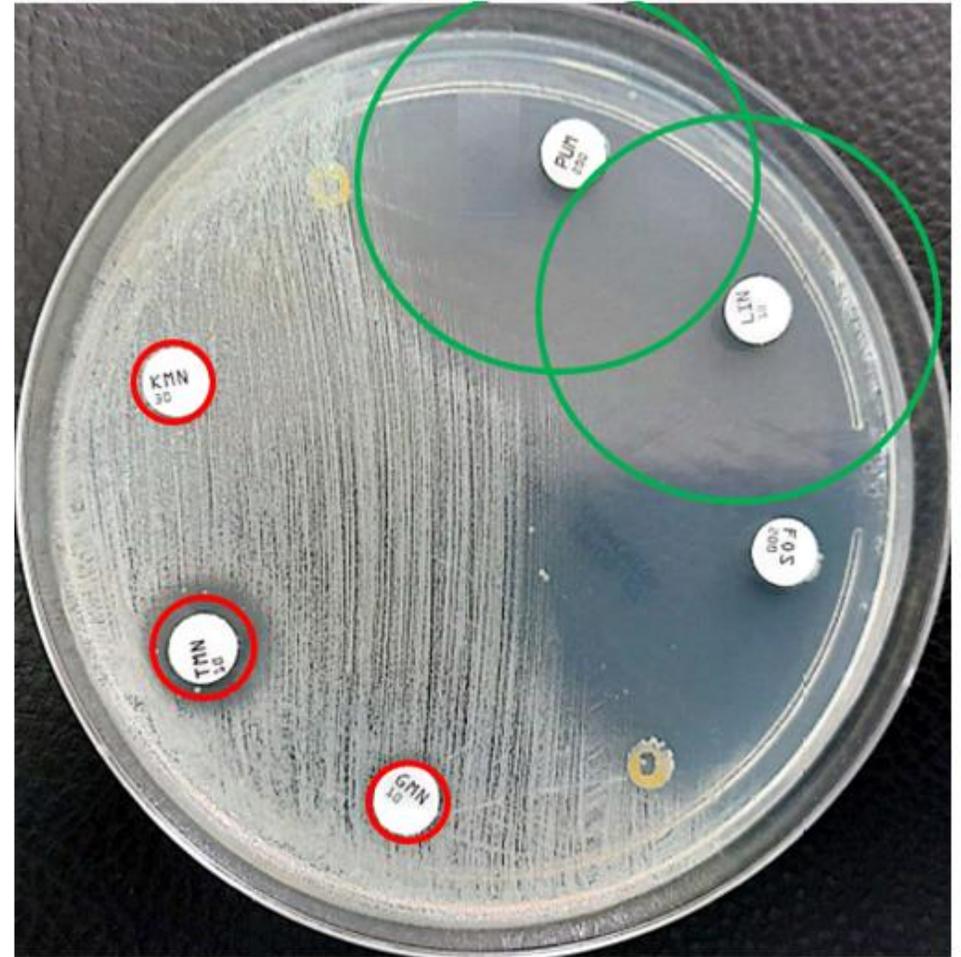
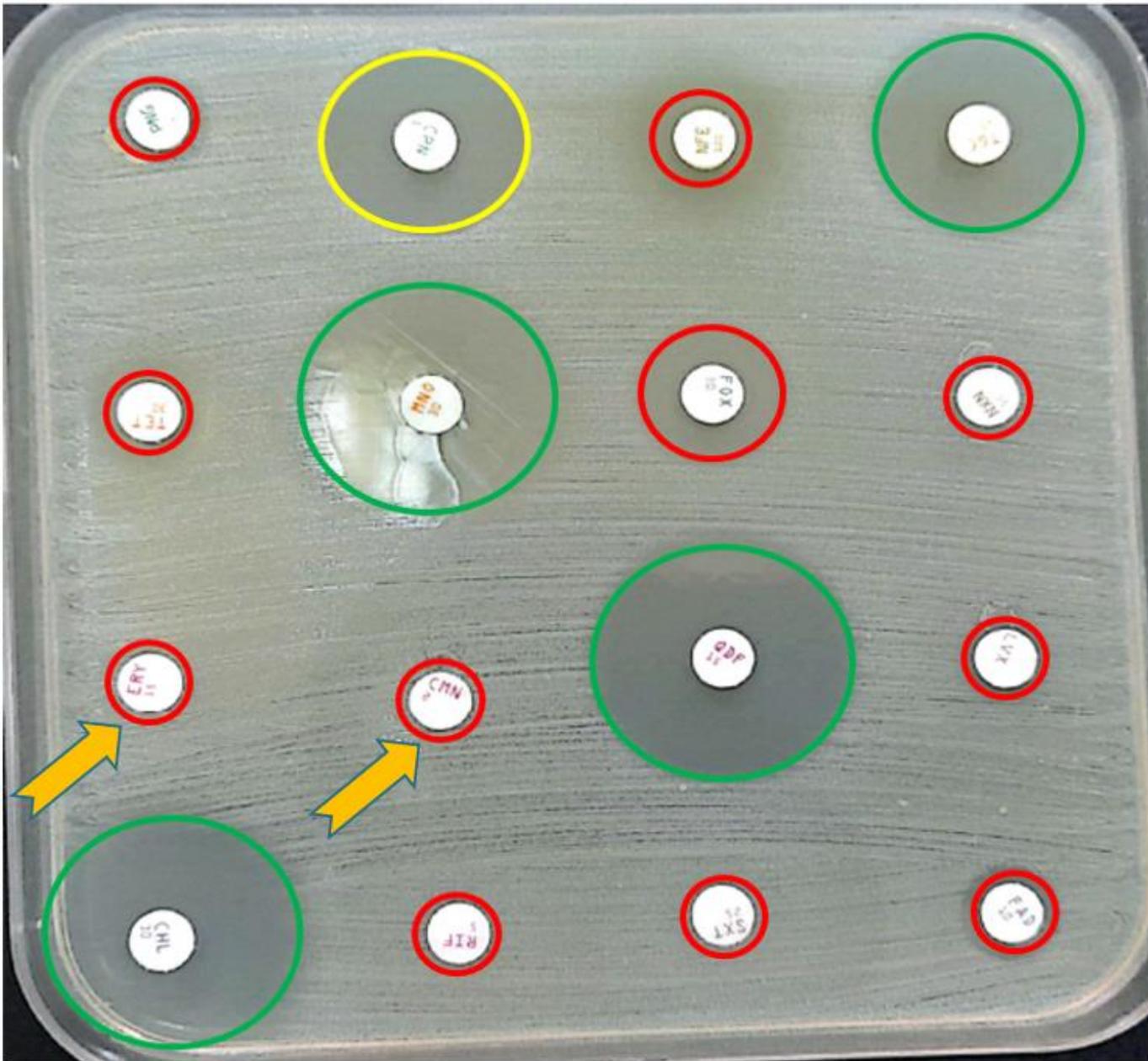
Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Doxycycline	1 ¹	1 ¹			Note ^A	Note ^A		<p>1/A. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 22 mm ou CMI ≤ 1 mg/L), les souches peuvent être catégorisées « sensibles » à la doxycycline et à la minocycline. Si le test de dépistage est positif (diamètre < 22 mm ou CMI > 1 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement.</p> <p>2. Les souches résistantes à la tigécycline sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.</p> <p>3. Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.</p> <p>B. Pour les SARM, si la souche est sensible à l'éravacycline avec la méthode par diffusion, confirmer le résultat en déterminant la CMI.</p>
Éravacycline, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		20	20 ^B	20 ^B		
Minocycline	0,5 ¹	0,5 ¹		30	23 ^A	23 ^A		
Tétracycline (dépistage)	1 ¹	1 ¹		30	22 ^A	22 ^A		
Tigécycline²	0,5 ³	0,5 ³		15	19	19		

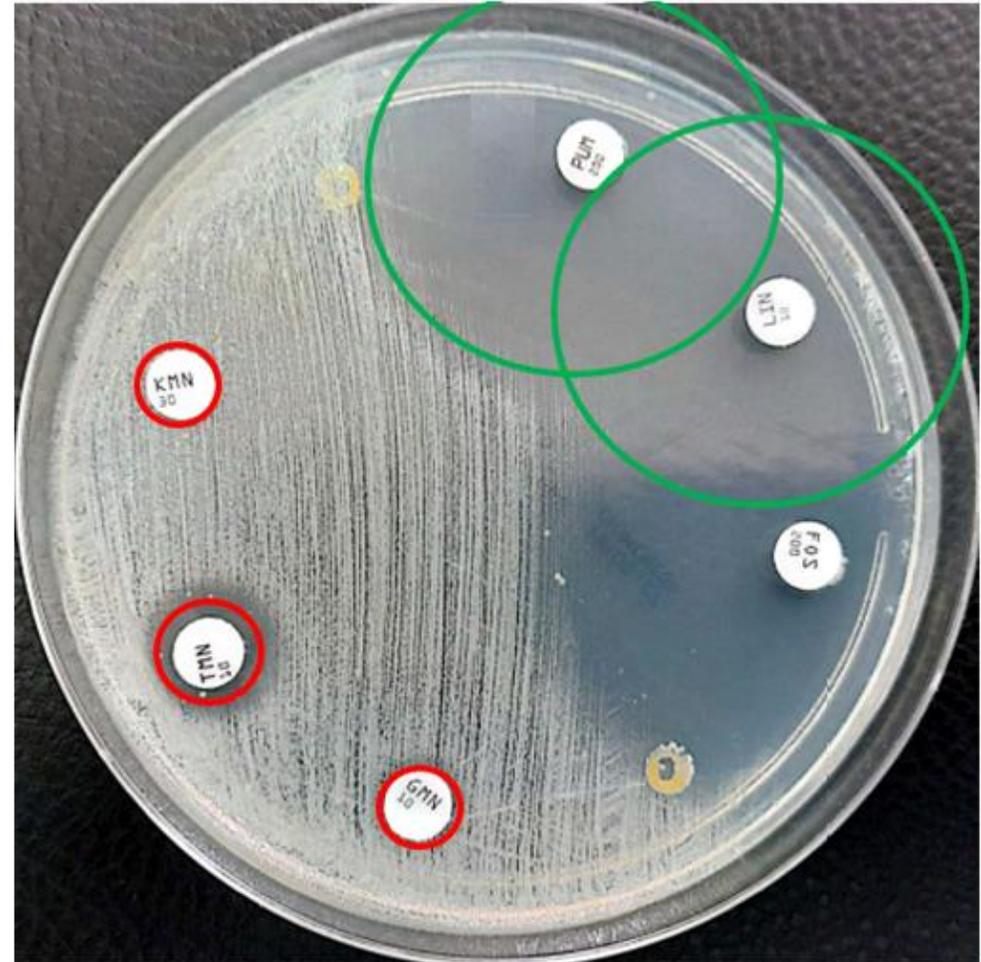
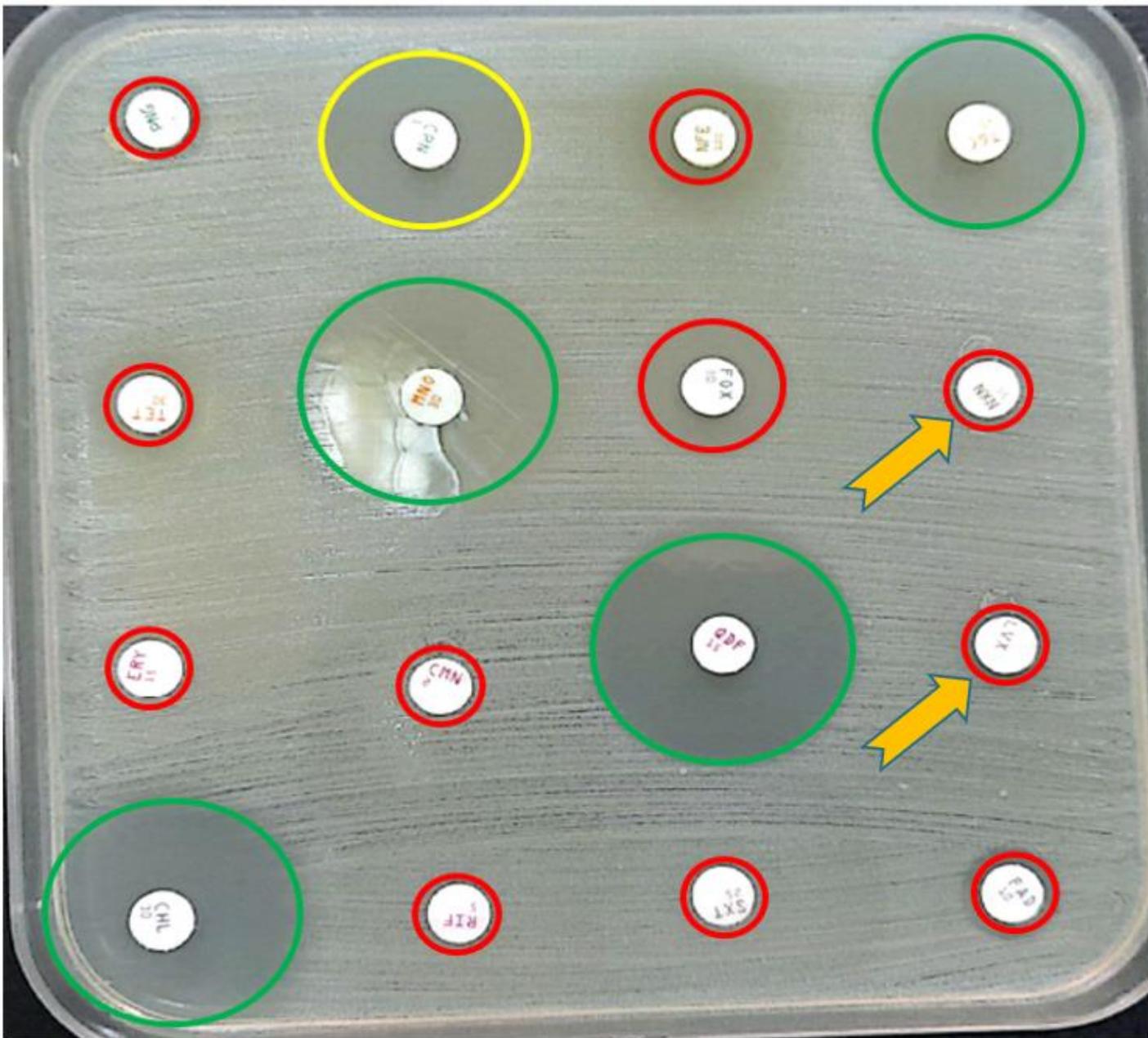
Staphylocoque et autres antibiotiques

Autres	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Acide fusidique	1	1		10	24	24		<p>1/A. Le chloramphénicol peut être utilisé comme marqueur pour le dépistage des résistances plasmidiques aux oxazolidinones (résistances de bas niveau). Si le test de dépistage est négatif (chloramphénicol : diamètre ≥ 18 mm ou CMI ≤ 8 mg/L), le résultat du linézolide peut être rendu après une incubation standard de 20 ± 4 h. Si le test de dépistage est positif (chloramphénicol : diamètre < 18 mm ou CMI > 8 mg/L) et que la souche apparaît sensible au linézolide après 20 ± 4 h d'incubation, prolonger l'incubation du linézolide à 44 ± 4 h peut permettre de détecter des résistances de bas niveau.</p> <p>2. Les souches résistantes à la daptomycine sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés. Ne pas rendre la daptomycine pour les souches d'infections respiratoires.</p> <p>3. Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca²⁺ (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca²⁺).</p> <p>4. La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la méthode de dilution en milieu gélosé, qui nécessite la présence de glucose-6-phosphate, à raison de 25 mg/L dans le milieu. Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de glucose-6-phosphate).</p> <p>5/D. Concentrations critiques et diamètres correspondant à la décolonisation nasale de <i>S. aureus</i>. Avec les souches résistantes à la mupirocine, la décolonisation à long terme est peu probable.</p> <p>6/E. Les souches sensibles au linézolide sont aussi sensibles au tédizolide. Pour les souches résistantes au linézolide, la sensibilité au tédizolide doit être déterminée.</p> <p>7. Le ratio triméthoprim-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim.</p> <p>B. Pour la daptomycine et la fosfomycine, déterminer la CMI.</p> <p>C. Pour le linézolide, examiner la bordure de la zone d'inhibition en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). La plupart des résistances chromosomiques (résistances de haut niveau généralement) sont aisément détectées après une incubation standard de 20 ± 4 h, mais la détection des résistances plasmidiques (résistances de bas niveau, principalement due aux gènes transférables <i>cfi</i>-like, <i>optrA</i> et <i>poxA</i>) peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 h, notamment en cas de résistance au chloramphénicol (voir note 1/A).</p>
Chloramphénicol (dépistage)	Note ¹	Note ¹		30	Note ^A	Note ^A		
Daptomycine ²	1 ³	1 ³			Note ^B	Note ^B		
Fosfomycine iv ⁴	32	32			Note ^B	Note ^B		
Linézolide	4	4		10	21 ^C	21 ^C		
Mupirocine	1 ⁵	1 ⁵		200	30 ^D	30 ^D		
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		100	13	13		
Rifampicine, <i>S. aureus</i>	0,06	0,06		5	26	26		
Rifampicine, <i>S. non-aureus</i>	0,06	0,06		5	30	30		
Tédizolide	0,5 ⁵	0,5 ⁵		2	20 ^E	20 ^E	19	
Triméthoprim (cystites)	4	4		5	14	14		
Triméthoprim-sulfaméthoxazole ⁷	2	4		1,25-23,75	17	14		











Phénotypes impossibles

- Cefoxitine R, pénicilline G S
- Gentamicine R, kanamycine S
- Kanamycine S, tobramycine R
- Norfloxacin S, autres fluoroquinolones R
- Vancomycine R, teicoplanine S

Phénotypes rares

- SARM *mec C*
- Ceftaroline R
- Pristinamycine R
- Linézolide R
- Tigécycline R
- Vancomycine, teicoplanine R
- Mupirocine R

