



## JOURNÉE DE FORMATION EN BIOLOGIE CLINIQUE

**Interpréter pour mieux prescrire : l'antibiogramme en 2025**

# **STAPHYLOCOQUES ET STREPTOCOQUES : DÉCODER L'ANTIBIOTIQUE**

**Pr Ag Nourelhouda Ben Ayed Aloulou**

**Laboratoire De Microbiologie**

**CHU Habib Bourguiba De Sfax**

**06/11/2025**

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

Biogiste  
Système expert

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

Rendu des résultats

# Vignette clinique n°1:

Patient âgé de 63 ans, diabétique

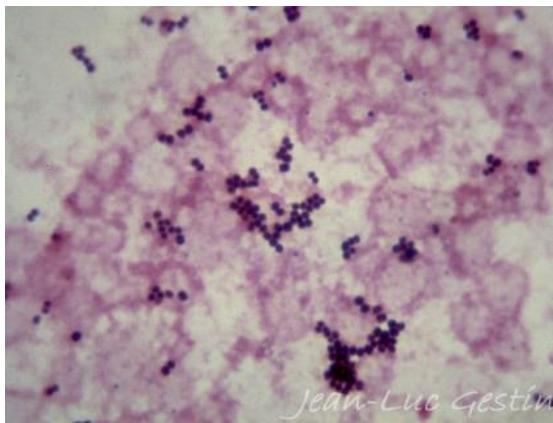
Tableau de spondylodiscite infectieuse sans sepsis ni complication neurologique



**Pas d'antibiothérapie sans documentation microbiologique** en l'absence de sepsis ou de complication neurologique.

2 paires d'hémocultures: positives à *Staphylococcus aureus*

Écho-cœur: sans anomalies



## **Les staphylocoques sont naturellement résistants à:**

- 1) Péfloxacine
- 2) Imipénème
- 3) Acide nalidixique
- 4) Colistine
- 5) Aztréonam

**Les staphylocoques sont naturellement résistants à:**

- 1) Péfloxacine
- 2) Imipénème
- 3) **Acide nalidixique**
- 4) **Colistine**
- 5) **Aztréonam**



Société Française  
de Microbiologie



Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1 Juillet

# Staphylocoque: Résistance naturelle

## 2. 3. C cocci à Gram positif

Résistances naturelles communes des cocci à Gram positif :  
Méillinam, aztréonam, céfiderocol, témocilline, acide nalidixique, colistine.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces	Pénicilline	Acide fusidique	Oxacilline	Céphalosporines de 1 <sup>re</sup> à 4 <sup>e</sup> génération	Ertapénème	Aminosides	Lincosamides	Streptogramines	Vancomycine	Téicoplanine	Fosfomycine	Novobiocine	Sulfamides
<i>Enterococcus</i> spp.	R	R	R	R	R	r <sup>1</sup>							R
<i>Enterococcus faecalis</i> et <i>avium</i>	R	R	R	R <sup>2</sup>	R	r <sup>1</sup>	R	R					R
<i>Enterococcus gallinarum</i> et <i>casseliflavus</i>	R	R	R	R	R	r <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>							

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

<sup>2</sup> Sauf ceftobiprole et *E. faecalis*.

# Staphylocoque: étude de la sensibilité aux antibiotiques

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

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

Inoculum :  $5 \times 10^6$  UFC/mL.

Incubation : aérobiose,  $35 \pm 2$  °C,  $20 \pm 4$  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,  $35 \pm 2$  °C,  $20 \pm 4$  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).

Liste standard	Liste complémentaire		
Acide fusidique Ampicilline (dépistage) Céfoxitine (dépistage) Ciprofloxacine ou levofloxacine Clindamycine Érythromycine	Gentamicine Linézolide Norfloxacine (dépistage) Quinupristine-dalfopristine (dépistage) ou pristinamycine Rifampicine Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Autres macrolides Ceftaroline Ceftobiprole Chloramphénicol (dépistage) Dalbavancine, oritavancine ou télavancine Daptomycine Délafloxacine Doxycycline Éravacycline Fosfomycine Kanamycine (dépistage) Léfamuline	Minocycline Moxifloxacine Mupirocine Nitrofurantoïne Oxacilline Pénicilline G Tédoxypénicilline Téicoplanine Tétracycline (dépistage) Tigécycline Tobramycine Triméthoprime Vancomycine

# Staphylocoque: étude de la sensibilité aux antibiotiques

Valeurs critiques avec la mention « *S. aureus* »

*S. aureus* et *S. argenteus*

Autres espèces du complexe *S. aureus* :

*S. schweitzeri*, *S. roterodami* et *S. singaporensis*

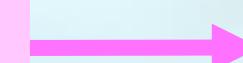
Autres staphylocoques à coagulase positive :

*S. intermedius*, *S. pseudintermedius* et *S. coagulans*

Recommandations pour les bactéries  
anaérobies strictes

Valeurs critiques avec la mention « SCN »

tous les autres staphylocoques à l'exception  
des staphylocoques anaérobies stricts

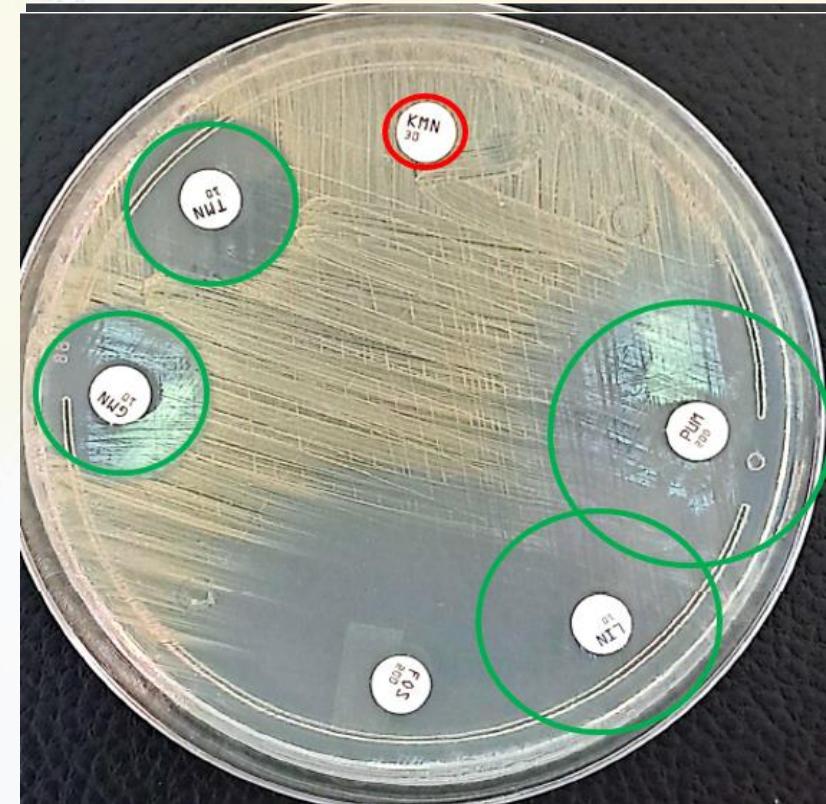
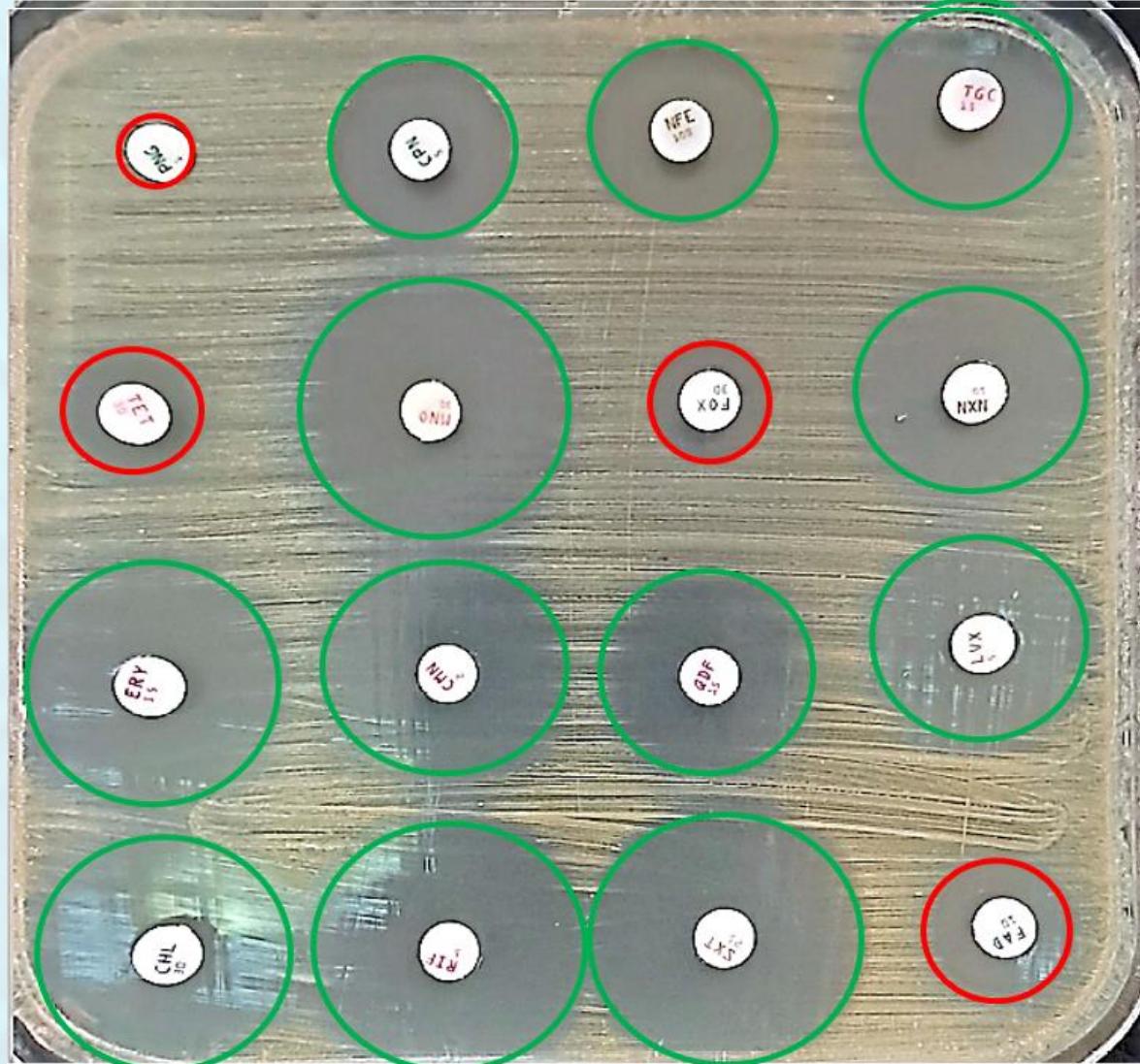


Staphylocoques anaérobies stricts (*S. saccharolyticus*  
et *S. aureus* subsp. *anaerobius*)

## Antibiogramme *S. aureus*

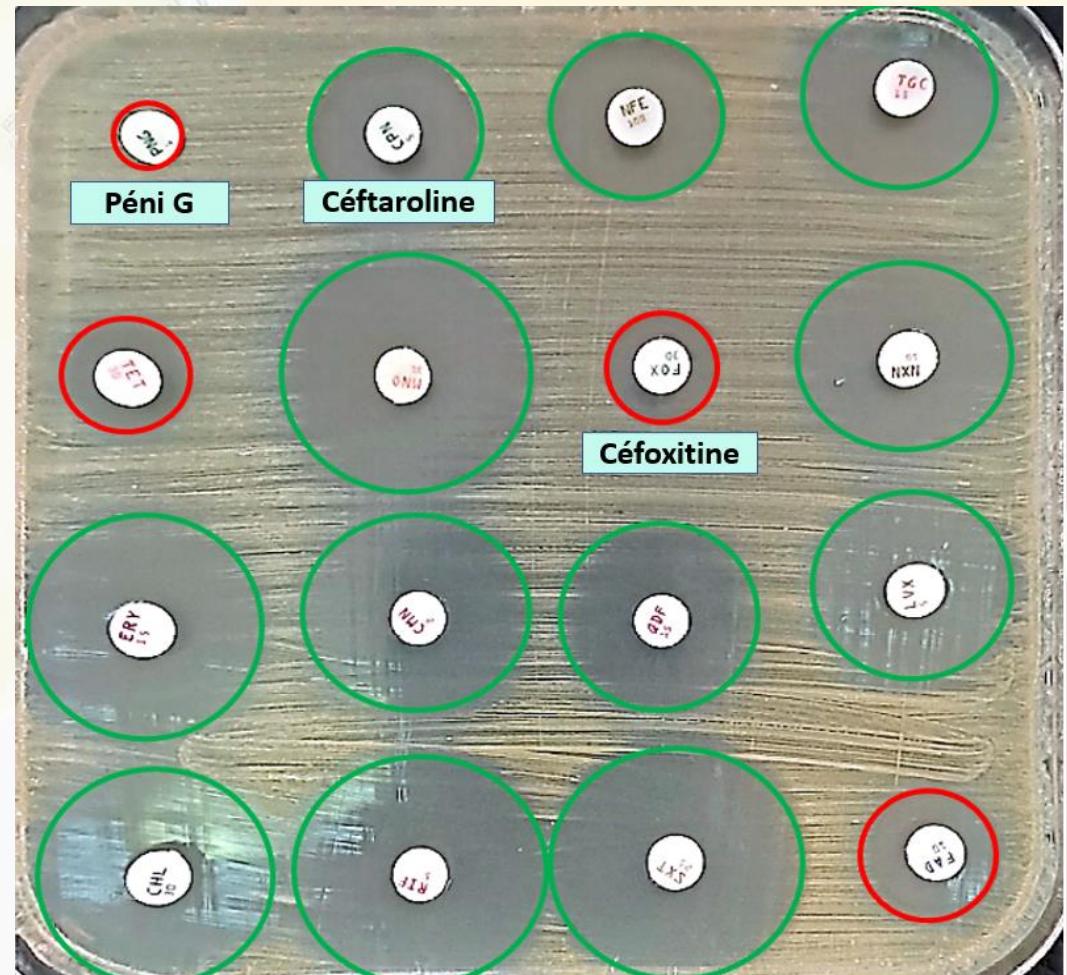
### Vignette clinique n°1:

Méthode de diffusion des disques sur milieu MH  
selon CA-SFM 2025



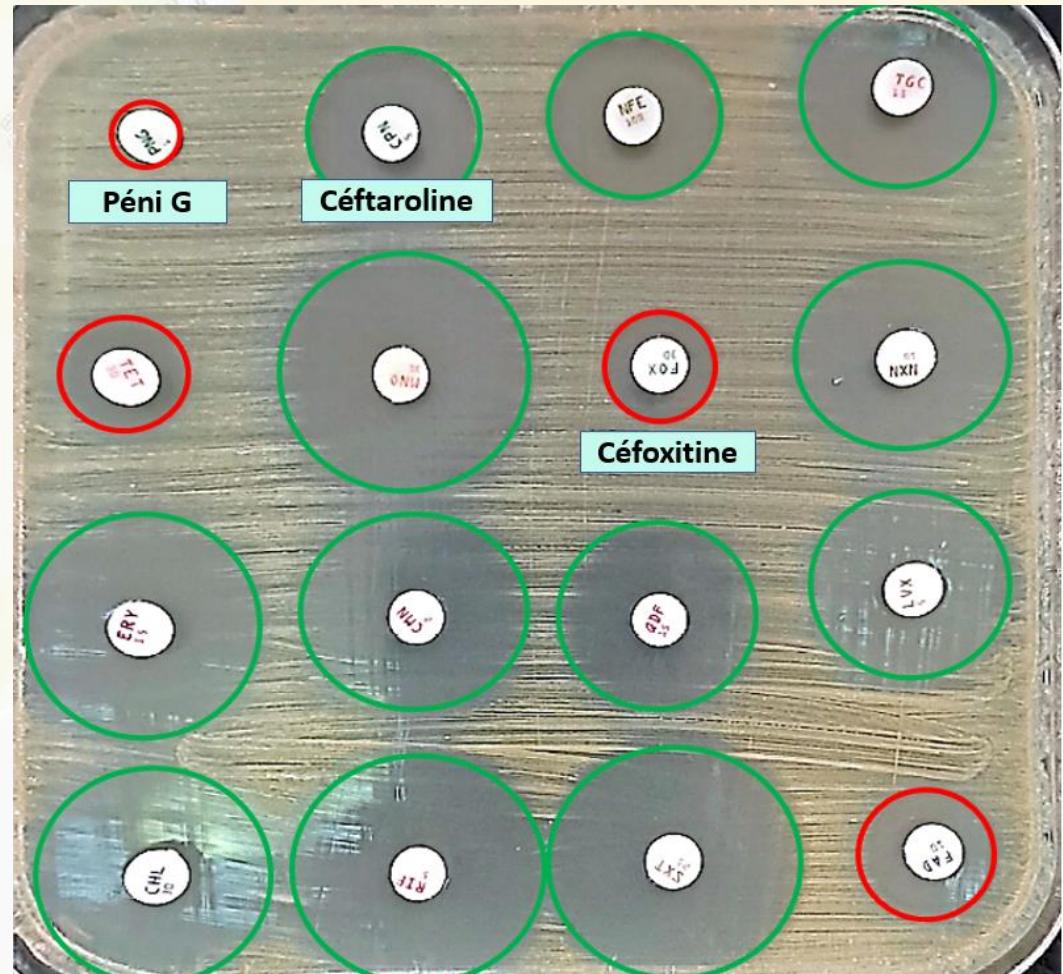
Cette souche est résistante aux  $\beta$ -lactamines suivantes:

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



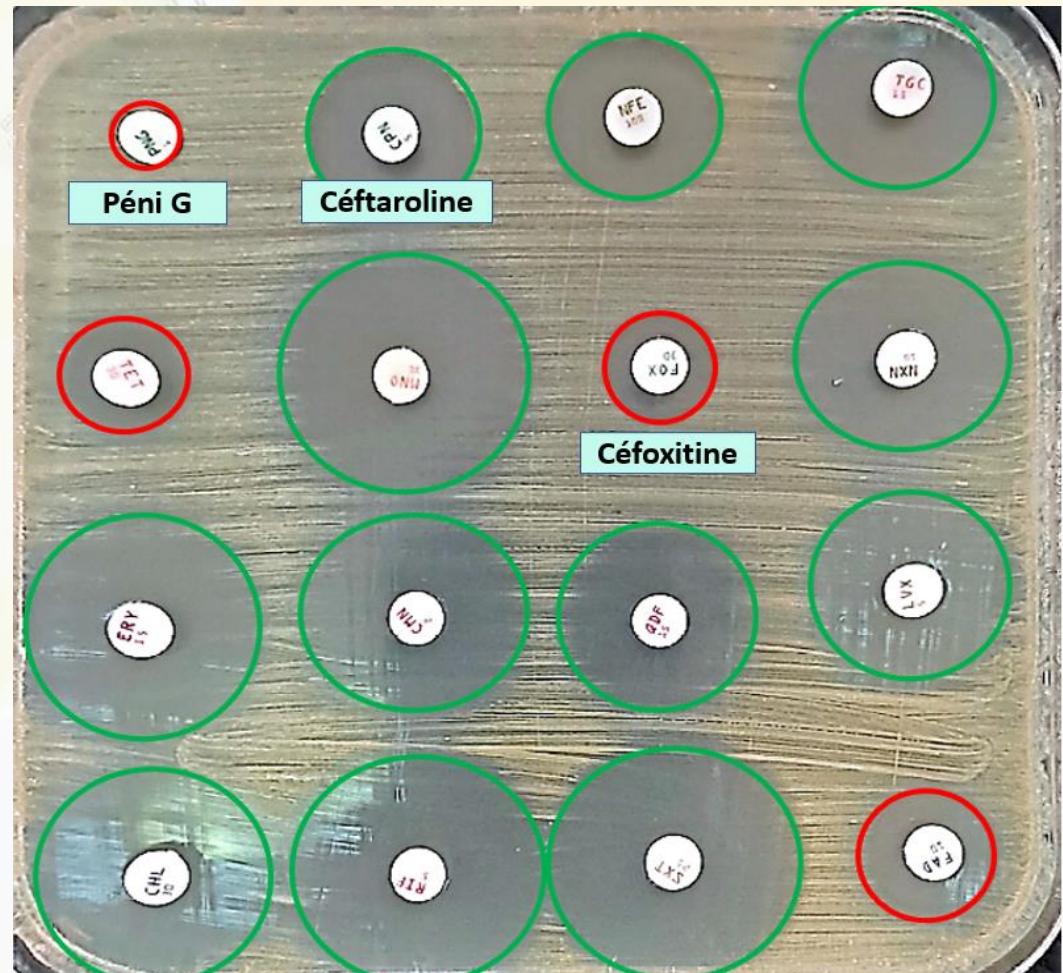
Cette souche est résistante aux  $\beta$ -lactamines suivantes:

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



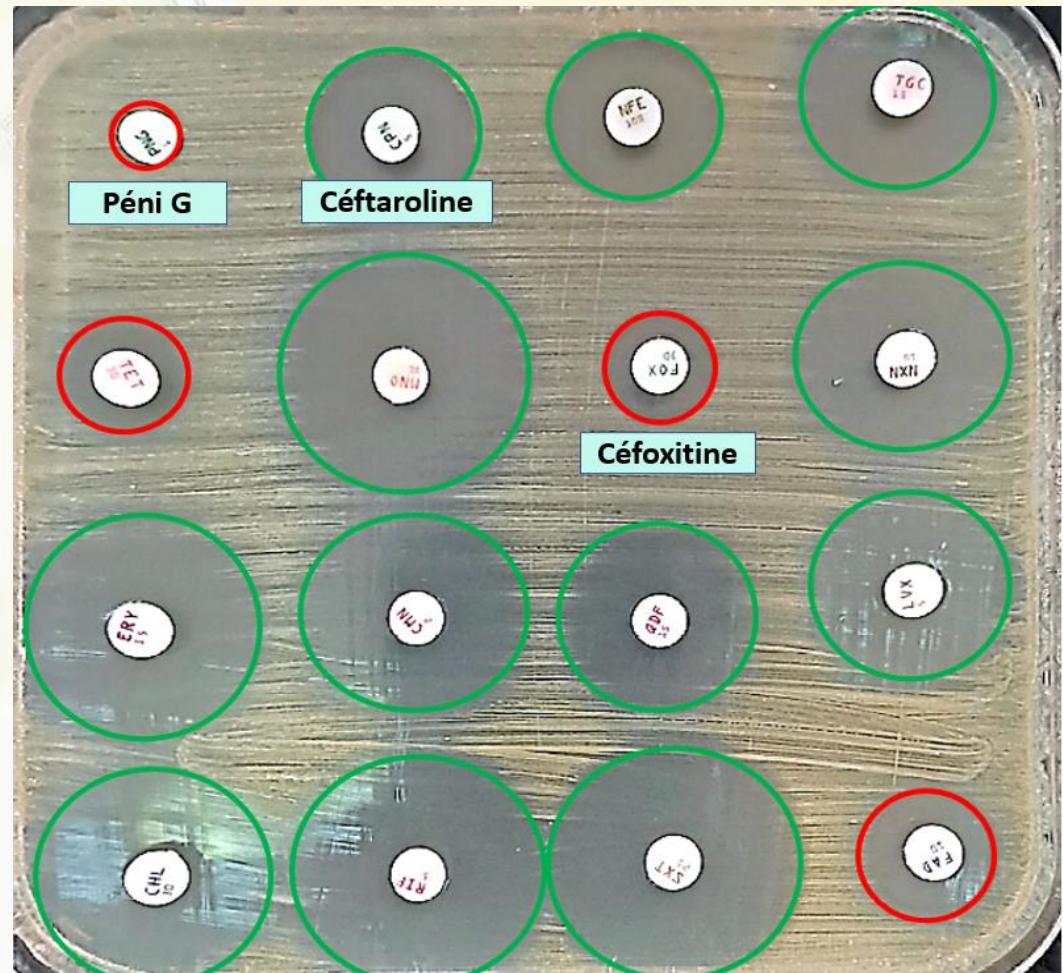
## Le mécanisme le plus probable de la résistance à la méticilline:

- 1) Acquisition d'une PLP2a
- 2) Acquisition d'une PLP2c
- 3) Hyperproduction de pénicillinase
- 4) Modification des PLP endogènes
- 5) Imperméabilité



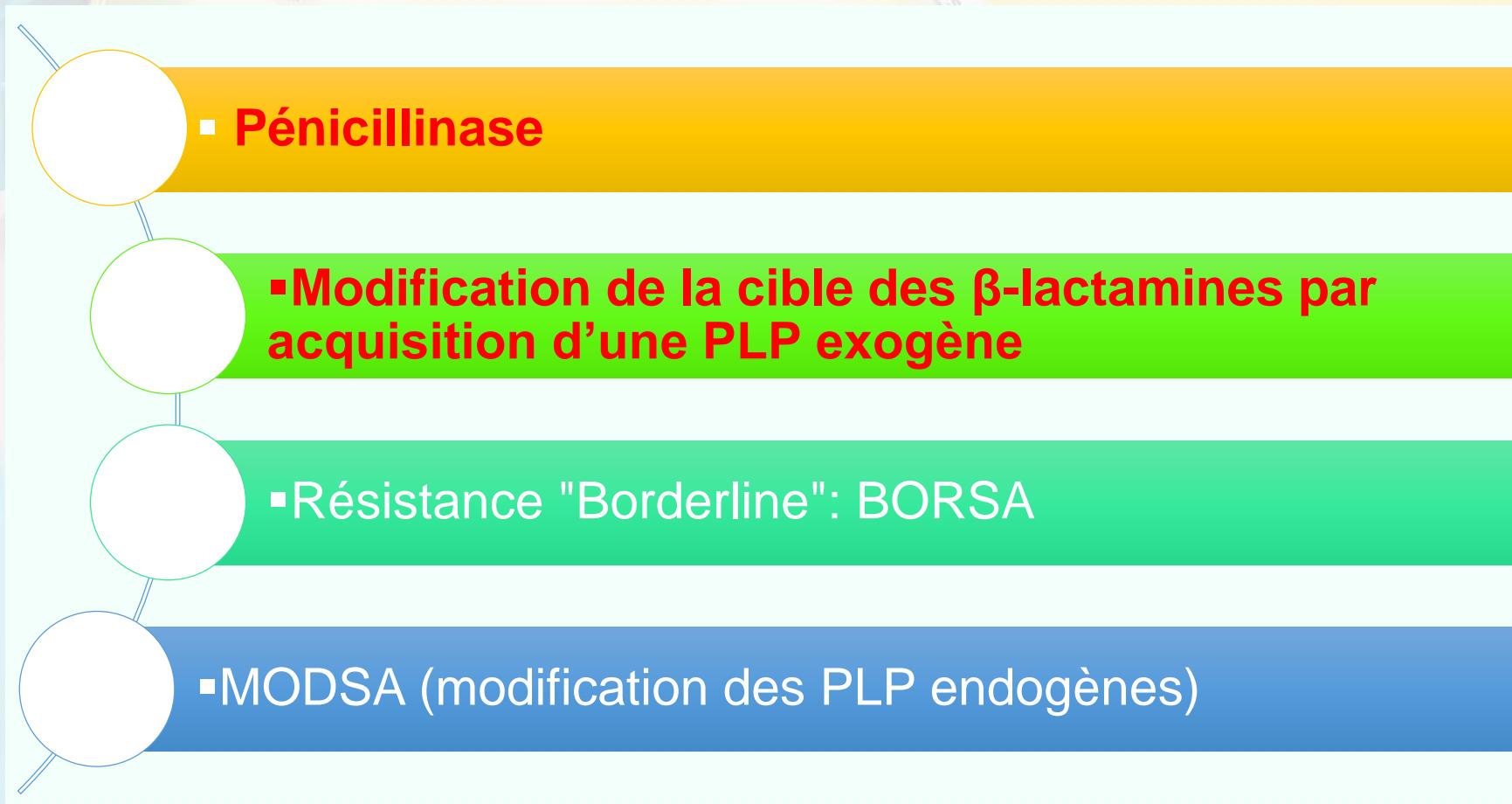
# Le mécanisme le plus probable de la résistance à la méticilline:

- 1) Acquisition d'une PLP2a
- 2) Acquisition d'une PLP2c
- 3) Hyperproduction de pénicillinase
- 4) Modification des PLP endogènes
- 5) Imperméabilité



# Staphylocoque et $\beta$ -lactamines

## Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactamines:



# Staphylocoque et $\beta$ -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

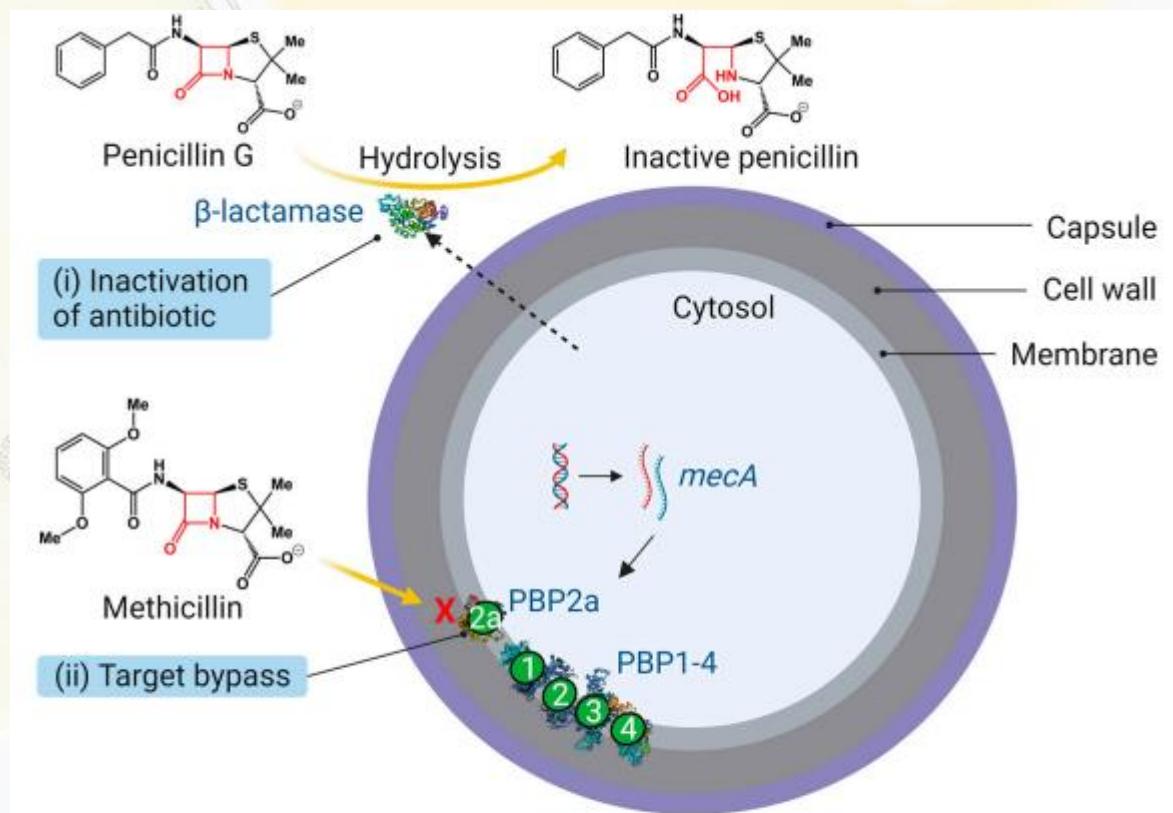
### PLP de bas poids moléculaire: PLP4

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

# Staphylocoque et $\beta$ -lactamines

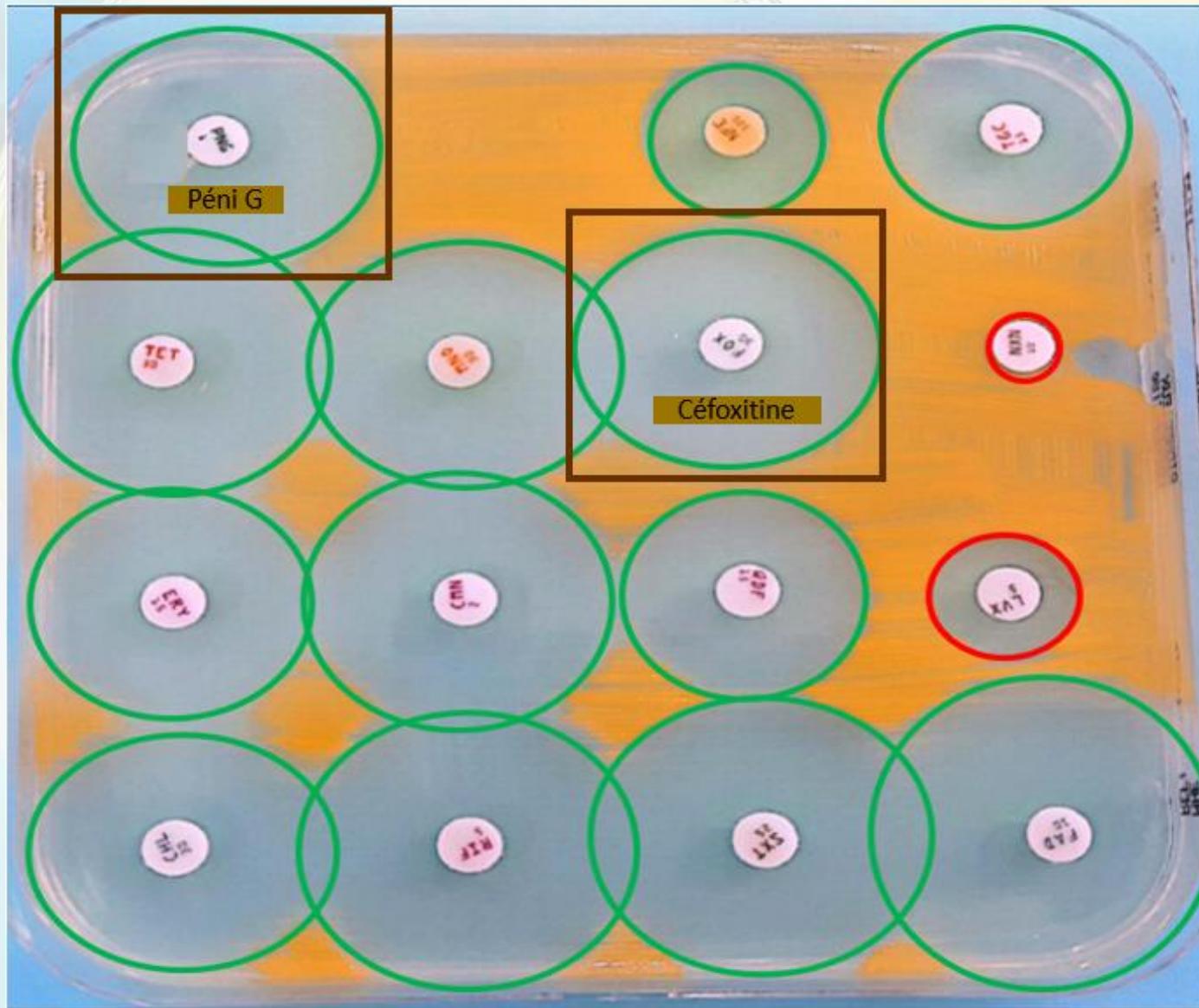
## Pénicillinase

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



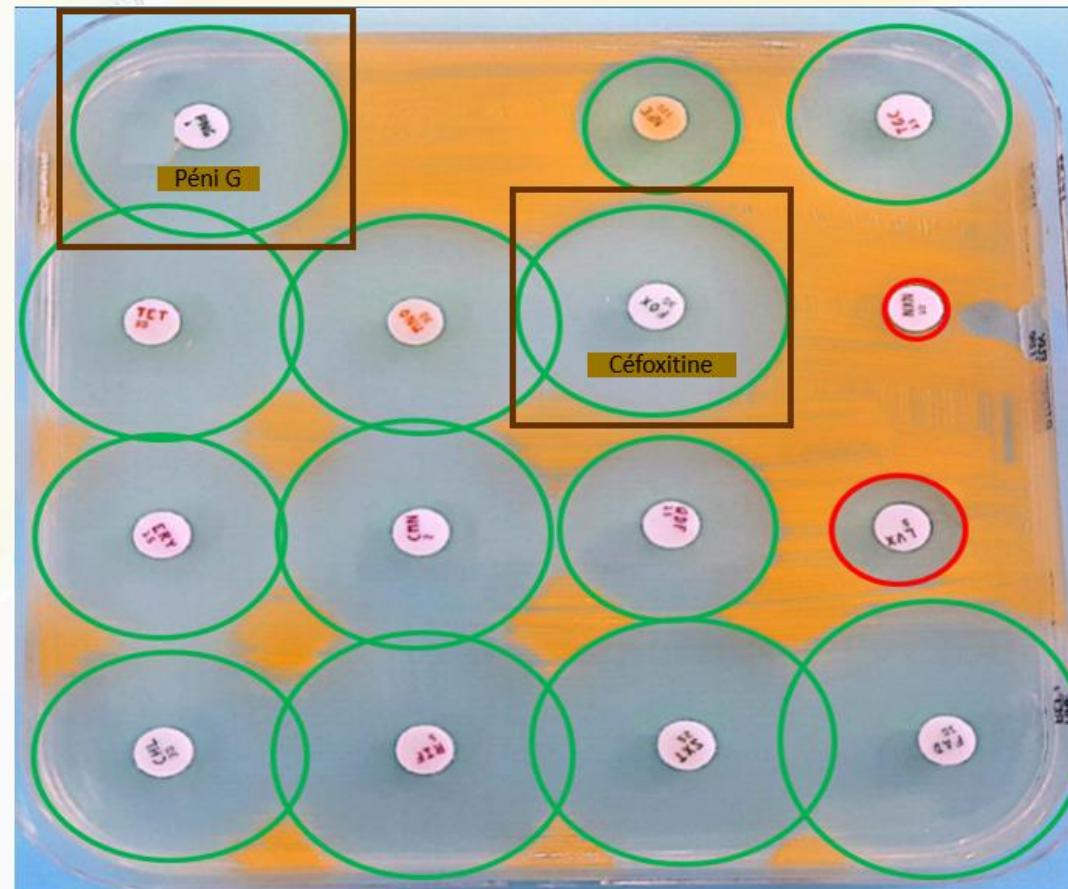
**Figure 3.** Molecular mechanisms of  $\beta$ -lactam resistance in *S. aureus*. (i) Inactivation of antibiotic: hydrolysis of the amide bond of penicillin G by  $\beta$ -lactamase, rendering the antibiotic inactive [7]. (ii) Target bypass: the TPase activity of PBP2 targeted by  $\beta$ -lactams is taken over by acquired PBP2a in MRSA, which is not inhibited by  $\beta$ -lactams [12].

## Antibiogramme *S. aureus*: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



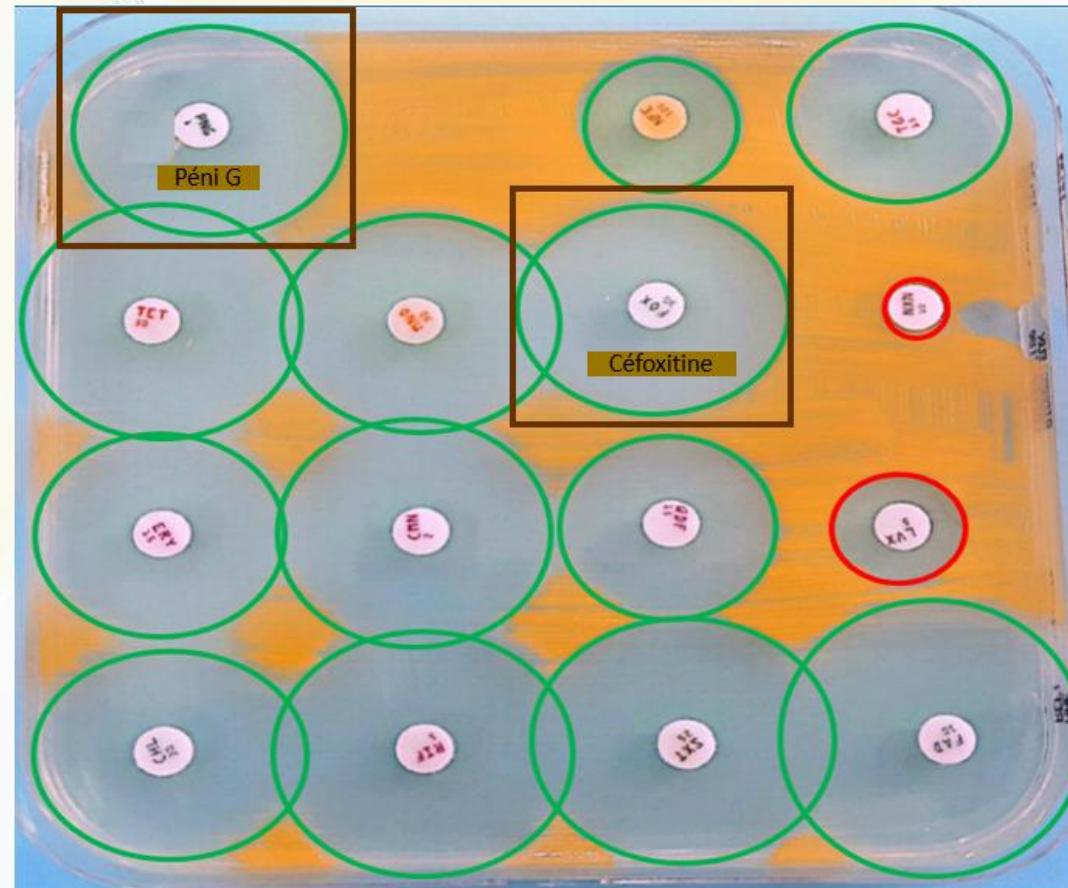
## Concernant la sensibilité de cette souche de *S. aureus* aux pénicillines:

- 1) Faire un test chromogénique (céfinase)
- 2) Tester le disque ampicilline 2 $\mu$ g
- 3) Rendre « sensible » à l'amoxicilline
- 4) Compléter par une CMI pénicilline G
- 5) Rendre « résistant » à la pénicilline G



## Concernant la sensibilité de cette souche de *S. aureus* aux pénicillines:

- 1) Faire un test chromogénique (céfinase)
- 2) Tester le disque ampicilline 2 $\mu$ g
- 3) Rendre « sensible » à l'amoxicilline
- 4) Compléter par une CMI pénicilline G
- 5) **Rendre « résistant » à la pénicilline G**



# Staphylocoque et β-lactamines

## Détection de la Pénicillinase

Pas si facile

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 (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Pénicilline G, <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i>	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>		1 unité	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>	
Pénicilline G, autres espèces	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	

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*.

Détection des souches de *S. aureus* productrices de pénicillinase: plus fiable avec la méthode des disques qu'avec la détermination des CMI



Société Française  
de Microbiologie



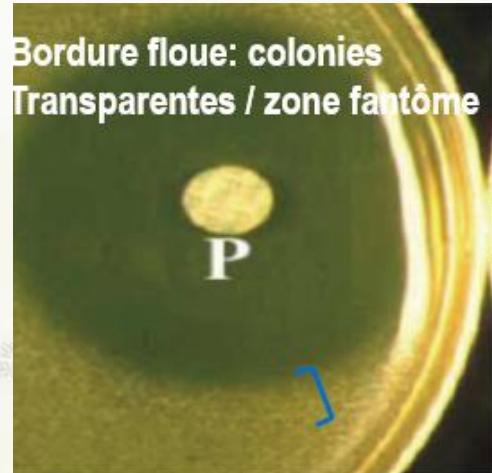
Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1.1 Juillet

# Staphylocoque et $\beta$ -lactamines

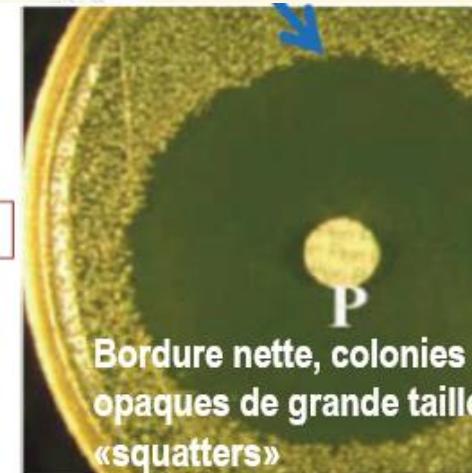
## Détection de la Pénicillinase

Pas si facile



Bordure floue: colonies  
Transparentes / zone fantôme

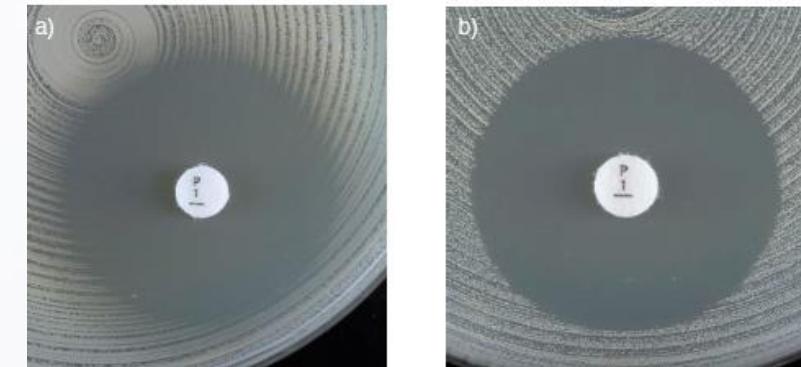
$D \geq 26 \text{ mm}$



Bordure nette, colonies  
opaques de grande taille  
«squatters»

Diamètre Pénicilline G + aspect de la bordure: plus fiable que la CMI pénicilline G

- ✓ Diamètre pénicilline G (1U)  $< 26 \text{ mm}$ : souche résistante
- ✓ Diamètre pénicilline G (1U)  $\geq 26 \text{ mm}$  ET bordure floue: souche sensible
- ✓ Diamètre pénicilline G (1U)  $\geq 26 \text{ mm}$  ET bordure nette: souche résistante





Société Française  
de Microbiologie



Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1.1 Juillet

# Staphylocoque et β-lactamines

## Souches de *S. aureus* méticillino-sensibles productrices de pénicillinase:

### Résistance:

- pénicilline G / pénicilline V
- aminopénicillines
- carboxypénicilines
- uréidopénicillines

### Sensibilité:

- association pénicilline – inhibiteur de β-lactamase
- oxacilline, cloxacilline
- certaines céphalosporines
- carbapénèmes

# Staphylocoque et β-lactamines

## Souches de *S. aureus* méticillino-sensibles productrices ou non de pénicillinase:

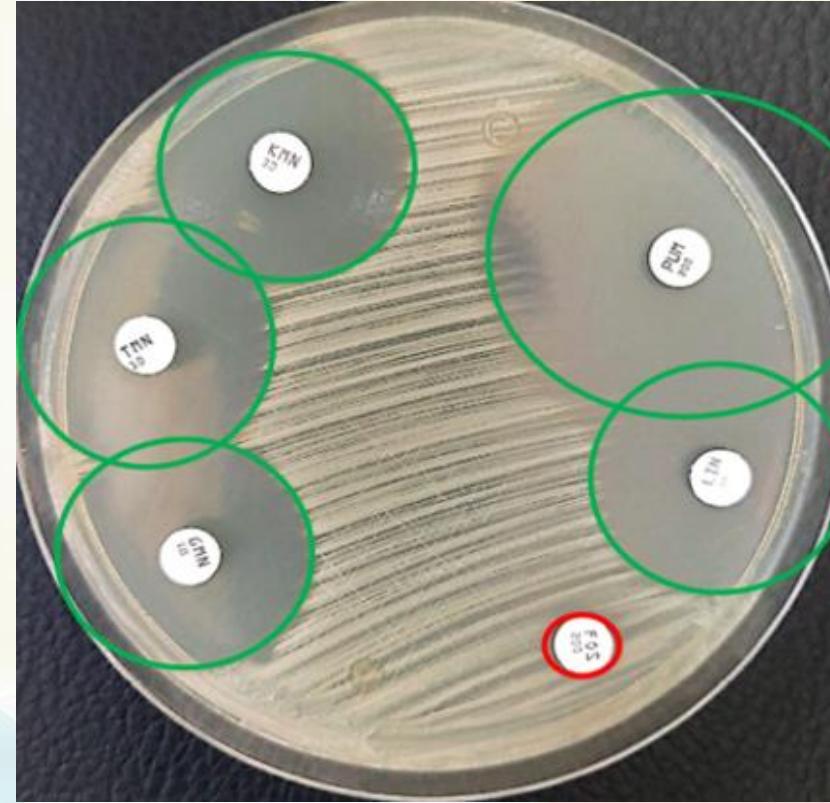
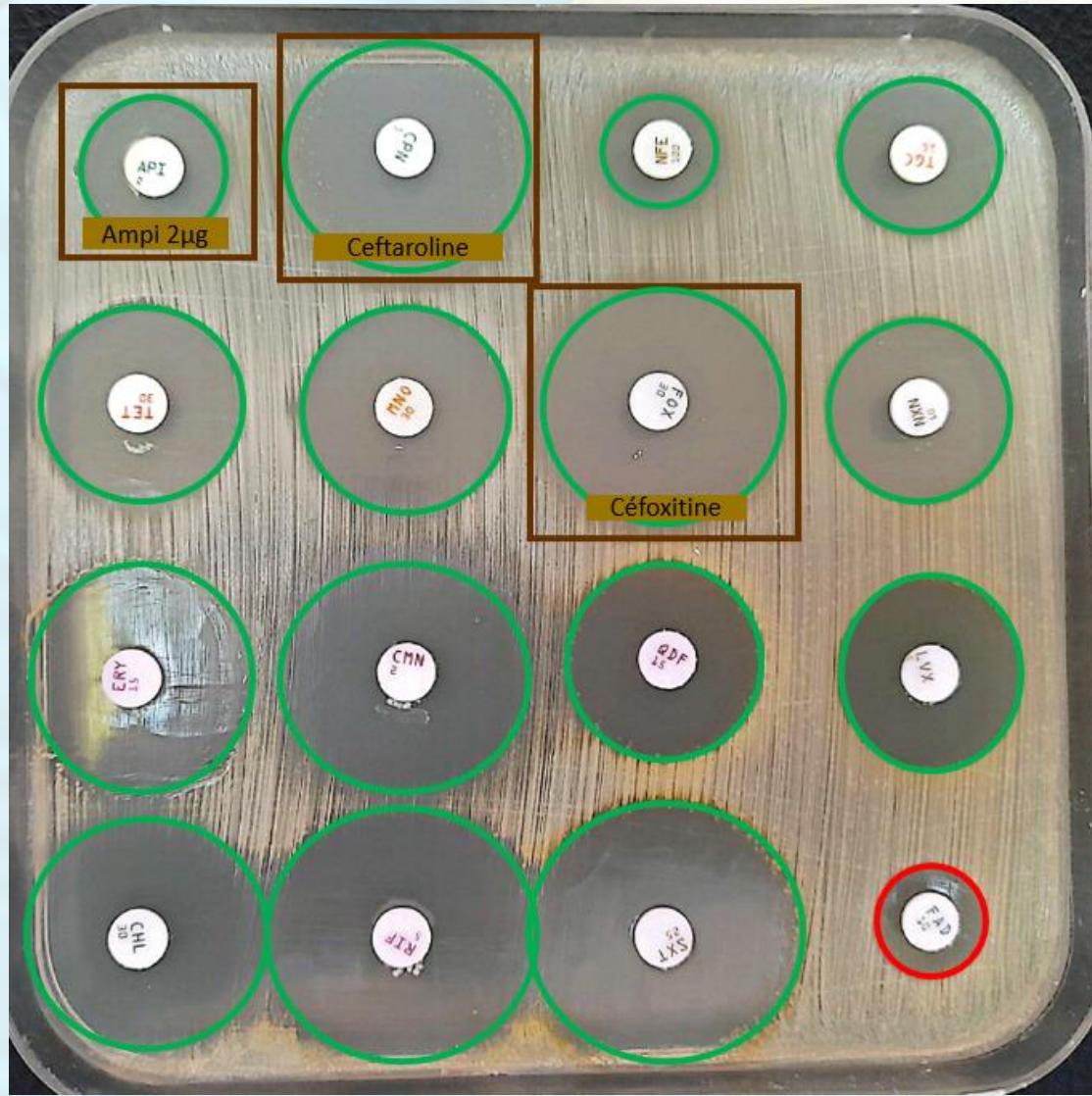
- Céfixime
- Ceftazidime
- Ceftazidime-avibactam
- Ceftolozane-tazobactam



ne doivent pas être utilisés pour le traitement des infections staphylococciques

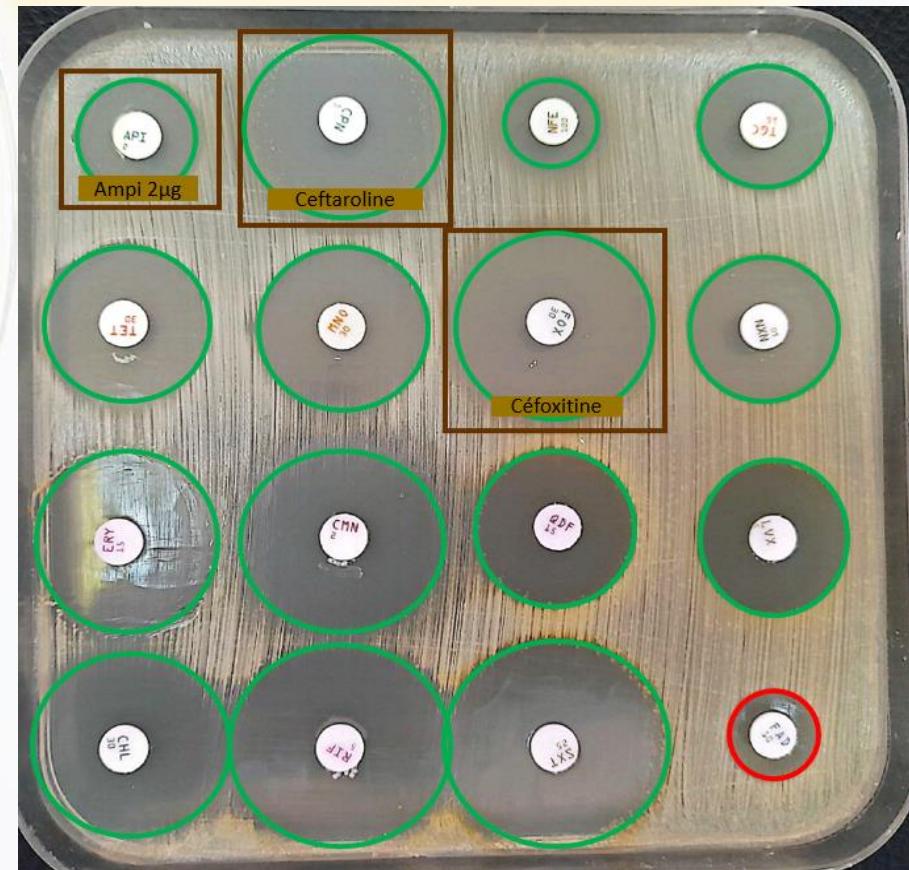
- Céfazoline: rendre « sensible » sans test complémentaire
- Dans un contexte d'**infection multi-microbienne**:
  - Autres molécules pouvant être rendues sans test complémentaire :
    - Carbapénèmes: rendre « sensibles » en l'absence d'autre alternative thérapeutique
    - Céf épime: rendre « sensible à forte posologie »
    - Céfotaxime et ceftriaxone: à envisager qu'en dernier recours et en relais d'un traitement d'attaque et rendre « sensibles à forte posologie »

## Antibiogramme *S. saprophyticus*: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



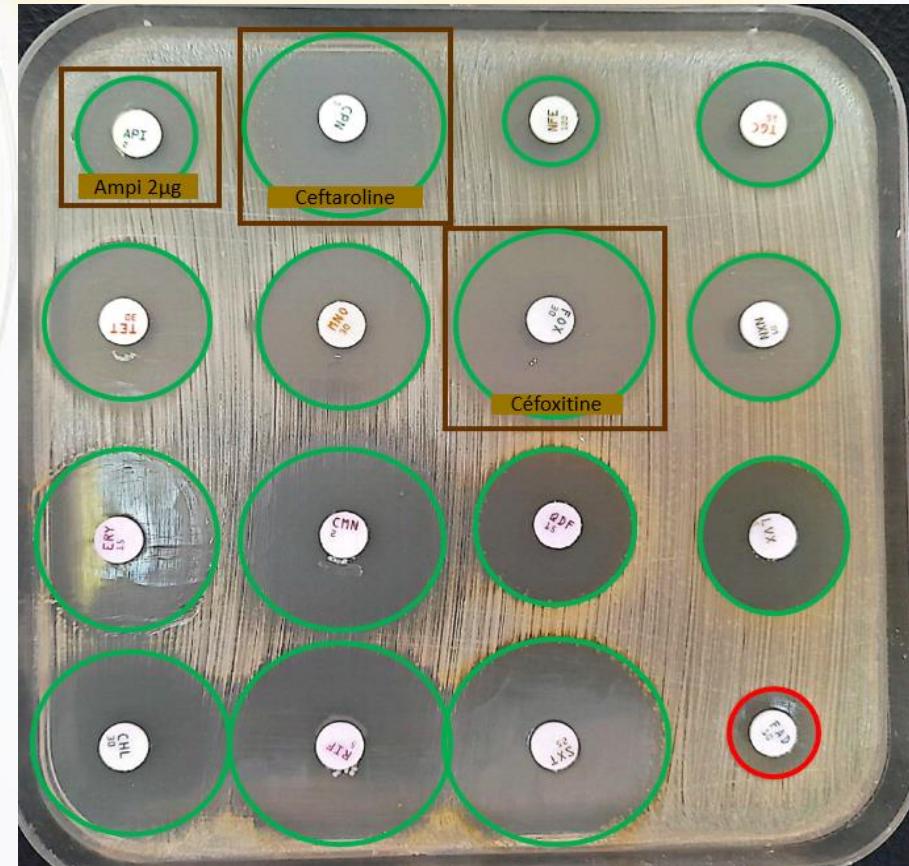
Cette souche de *S. saprophyticus* est:

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



# Staphylocoque et $\beta$ -lactamines

## *S. saprophyticus*

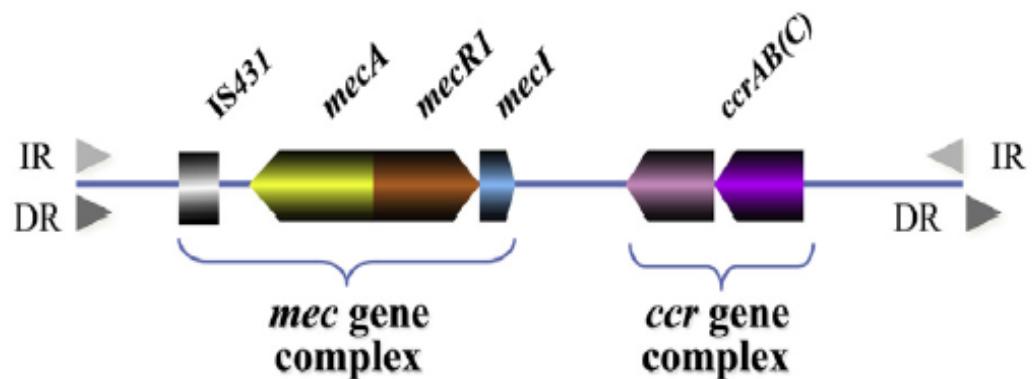
Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu$ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT
Ampicilline (dépistage), <i>S. saprophyticus</i>	Note <sup>2,3</sup>	Note <sup>2,3</sup>		2	18 <sup>c</sup>	18 <sup>c</sup>	

Une souche sensible à la céfoxitine et à l'ampicilline → sensible à l'amoxicilline

# 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
- 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



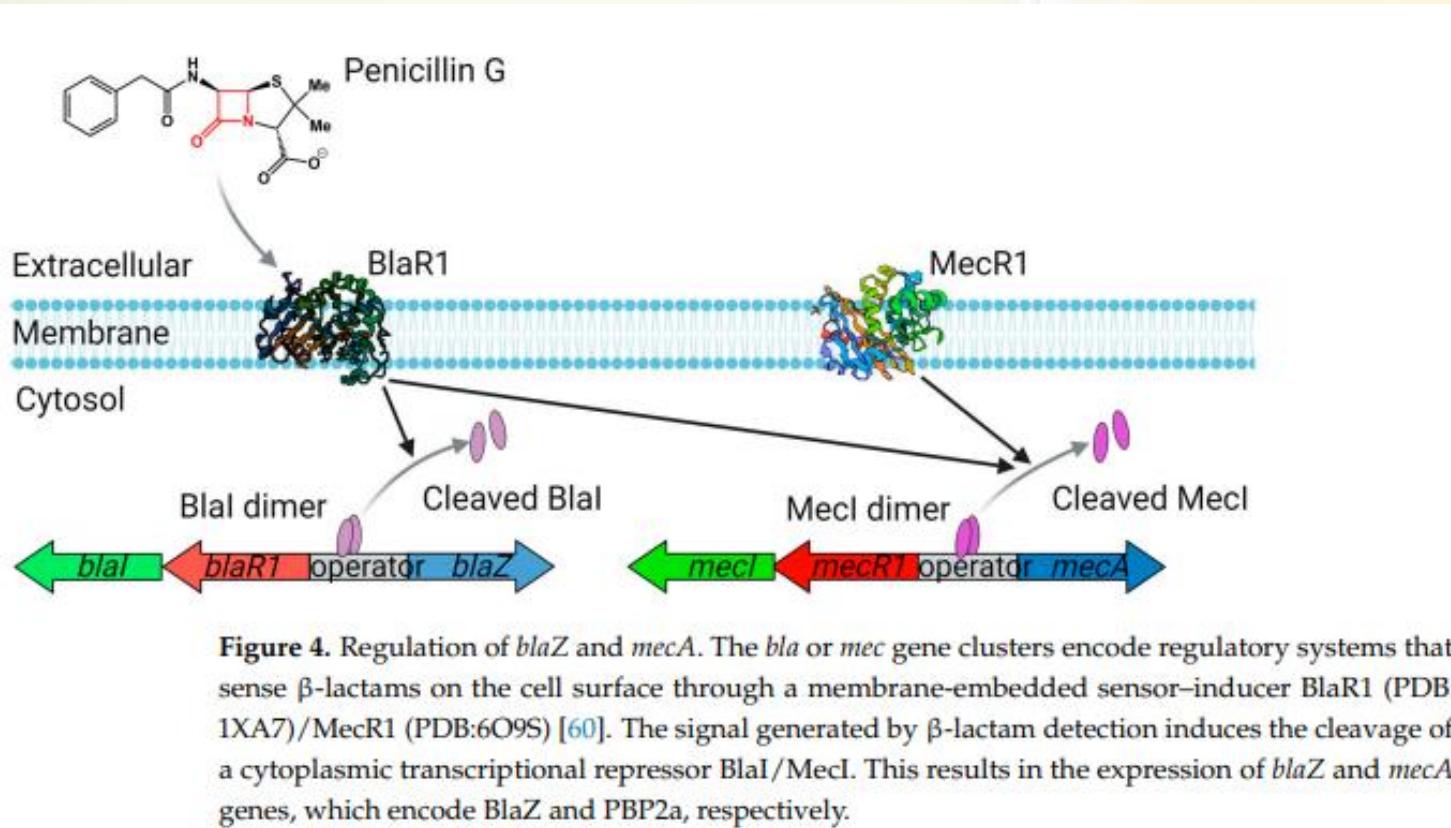
**Fig. 1.** The structure of SCCmec. SCCmec is composed of two essential gene complexes. One is *mec*-gene complex, encoding methicillin resistance (*mecA* gene) and its regulators (*mecR1* and *mecI*), and the other is *ccr*-gene complex that encodes the movement, (integration to and precise excision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

Hiramatsu K et al, J Infect Chemother (2014)

# Staphylocoque et $\beta$ -lactamines

## Résistance à la méticilline: Modification de la cible des $\beta$ -lactamines par acquisition d'une PLP exogène

- Résistance à la méticilline: inducible pour les souches productrices de pénicillinase





Société Française  
de Microbiologie



Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1.1 Juillet

# Staphylocoque et $\beta$ -lactamines

## Résistance à la méticilline

### Détection phénotypique

Céphalosporines et carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu$ 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 <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		30	22 <sup>A,B,C</sup>	22 <sup>A,B,C</sup>	
Céfoxitine (dépistage), <i>S. epidermidis</i> et <i>S. lugdunensis</i>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		30	27 <sup>A,B,C</sup>	27 <sup>A,B,C</sup>	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  $\beta$ -lactamine.

### CMI de la céfoxitine: intérêt que pour 3 espèces

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

*S. saprophyticus*: CMI > 8 mg/L  $\rightarrow$  résistance à la méticilline

**Pour autres espèces:** résistance à la méticilline ne doit pas être évaluée avec la CMI de la céfoxitine

$\rightarrow$  résistance mieux détectée avec le disque de céfoxitine ou disque d'oxacilline selon l'espèce

# Staphylocoque et $\beta$ -lactamines

## Résistance à la méticilline

### Détection phénotypique

#### Test de dépistage: disque de céfoxitine (30 µg):

- ✓ 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  $\beta$ -lactamine



Société Française  
de Microbiologie



Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1.1 Juillet

# Staphylocoque et β-lactamines

## Résistance à la méthicilline

### Détection phénotypique

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Oxacilline (dépistage), <i>S. intermedius</i> , <i>S. pseudointermedius</i> , <i>S. schleiferi</i> et <i>S. coagulans</i>	NA	NA		1	20°	20°	
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

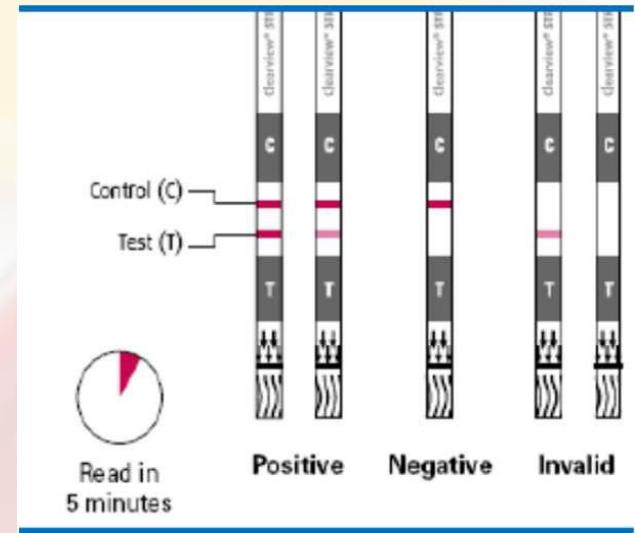
# Staphylocoque et β-lactamines

## 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



Société Française  
de Microbiologie



Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1.1 Juillet

# 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

Céphalosporines et carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Ceftaroline, <i>S. aureus</i>	1 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>	1	5	20 <sup>D</sup>	17 <sup>D</sup>	19-20
Ceftaroline (pneumonies), <i>S. aureus</i>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>	1	5	20 <sup>D</sup>	20 <sup>D</sup>	19-20
Ceftobiprole, <i>S. aureus</i>	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>	2	5	17 <sup>D</sup>	17 <sup>D</sup>	16-17

2/D. Les souches catégorisées « sensibles à forte posologie » ou « résistantes » à la ceftaroline ou résistantes au ceftobiprole sont rares. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.

# Staphylocoque et β-lactamines

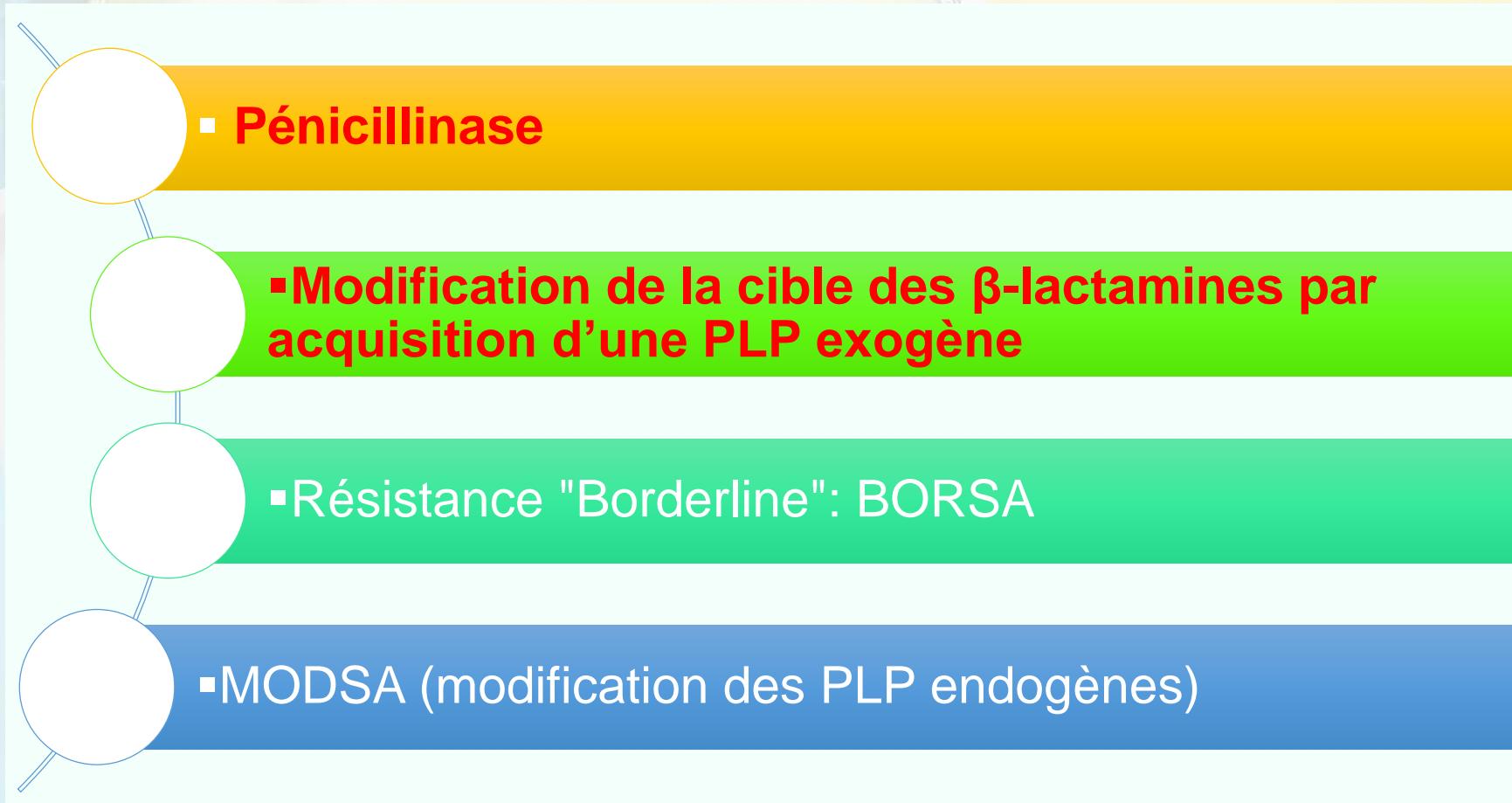


## SARM *mecC*:

- 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 $\beta$ -lactamines

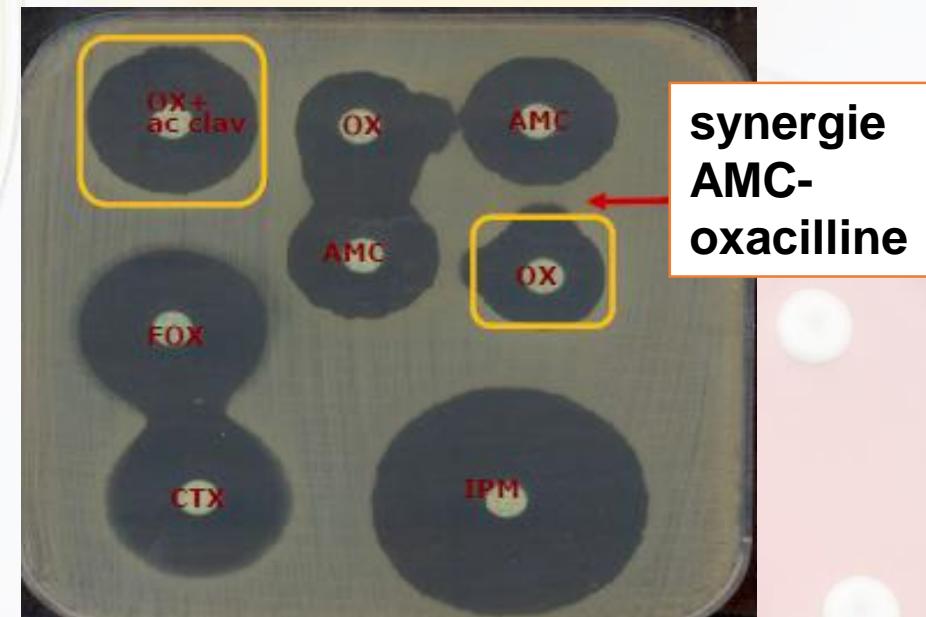
## Mécanismes de résistance aux $\beta$ -lactamines:



## 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



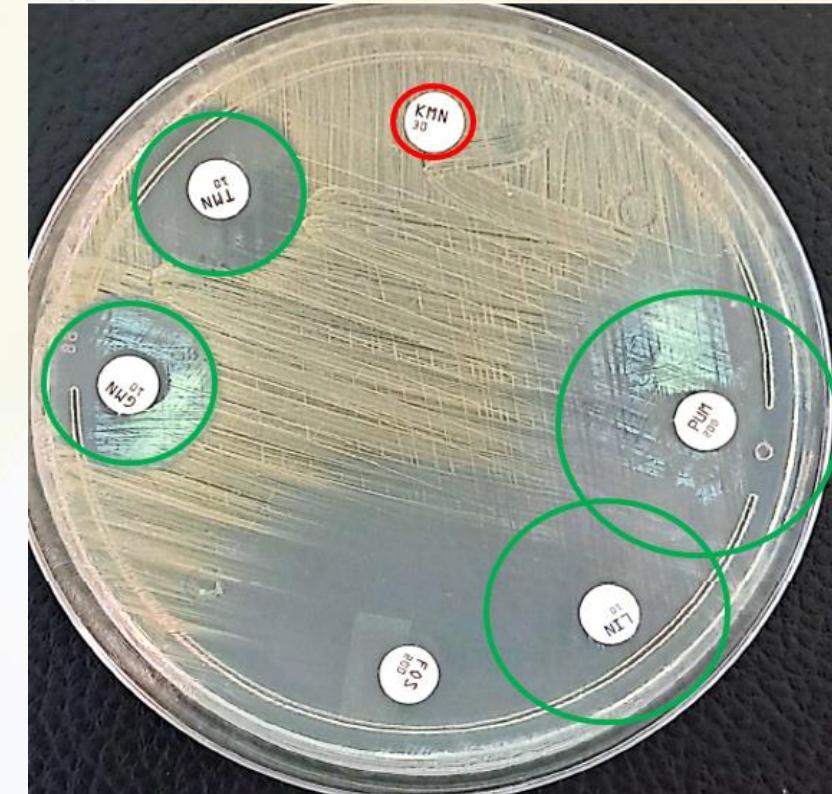
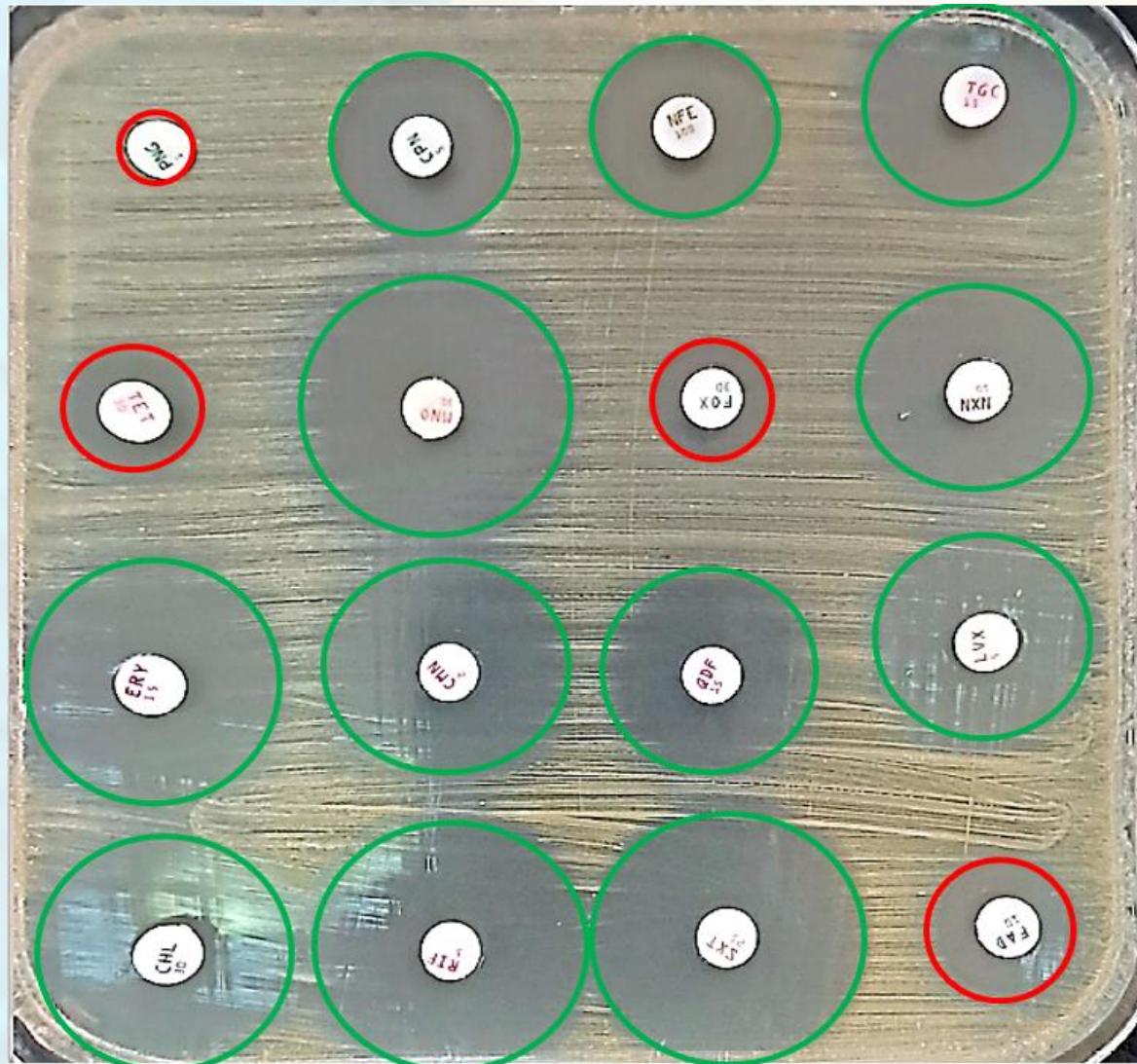
## MODSA (modification des PLP endogènes)

### MODSA: Modified PLP *Staphylococcus aureus*

- Diminution de l'affinité concerne le plus souvent PLP1 et PLP2
- CMI oxacilline: légèrement élevées (1- 4µg/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)

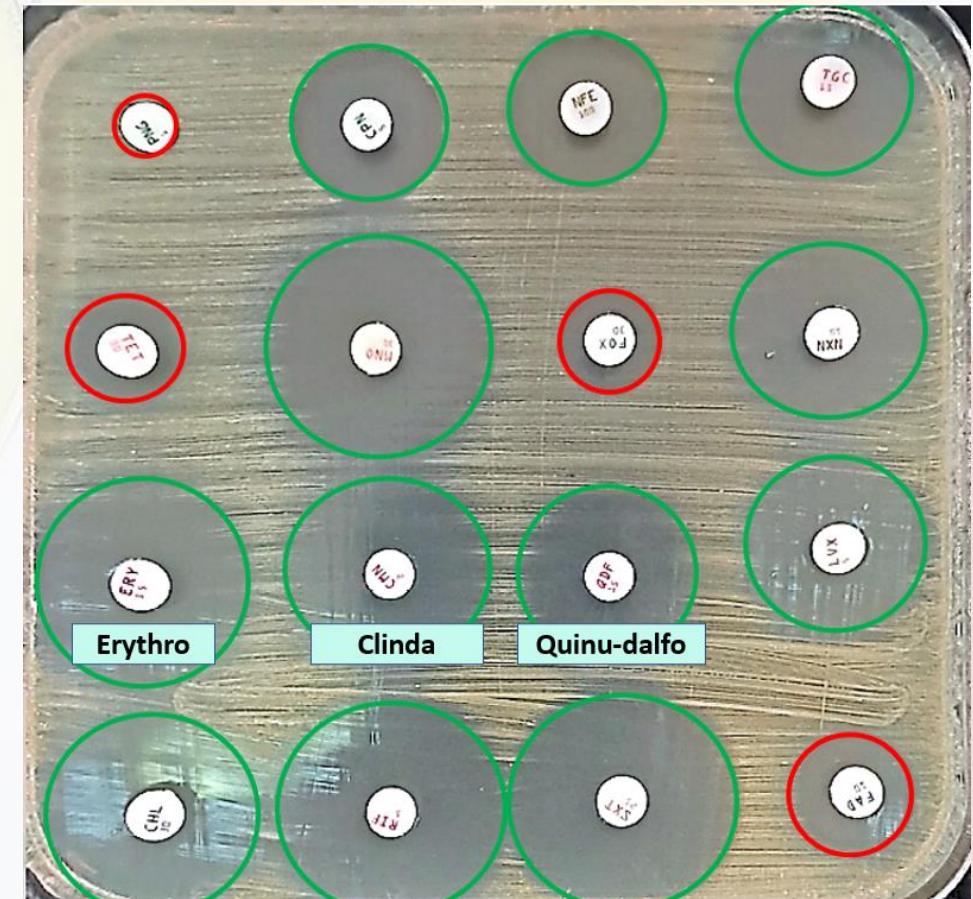
## Retour au cas:

### Antibiogramme *S. aureus* Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



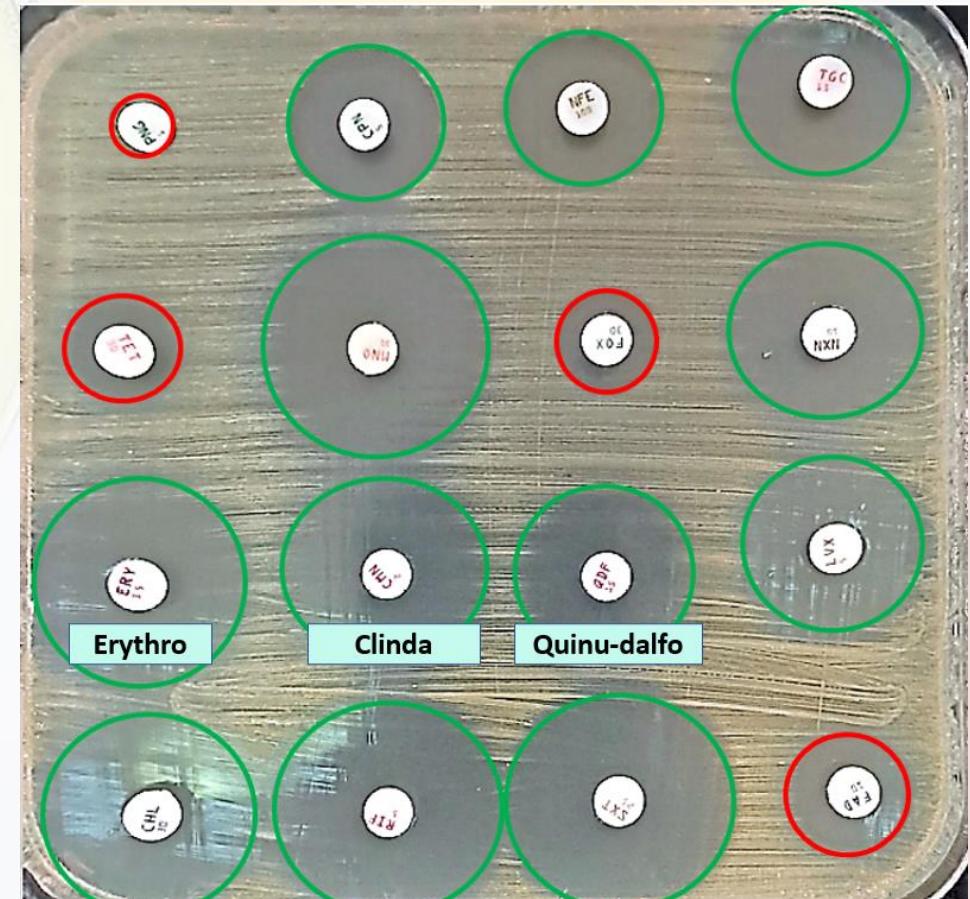
## Concernant la sensibilité de cette souche aux macrolides, lincosamides et streptogramines:

- 1) Il faut tester la pristinamycine
- 2) L'azithromycine peut être rendue « sensible »
- 3) Il faut tester la lincomycine
- 4) La quinupristine-dalfopristine doit être rendue « sensible »
- 5) Il faut rechercher un antagonisme entre l'érythromycine et la clindamycine



## Concernant la sensibilité de cette souche aux macrolides, lincosamides et streptogramines:

- 1) Il faut tester la pristinamycine
- 2) L'azithromycine peut être rendue « sensible »
- 3) Il faut tester la lincomycine
- 4) La quinupristine-dalfopristine doit être rendue « sensible »
- 5) Il faut rechercher un antagonisme entre l'érythromycine et la clindamycine



# 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

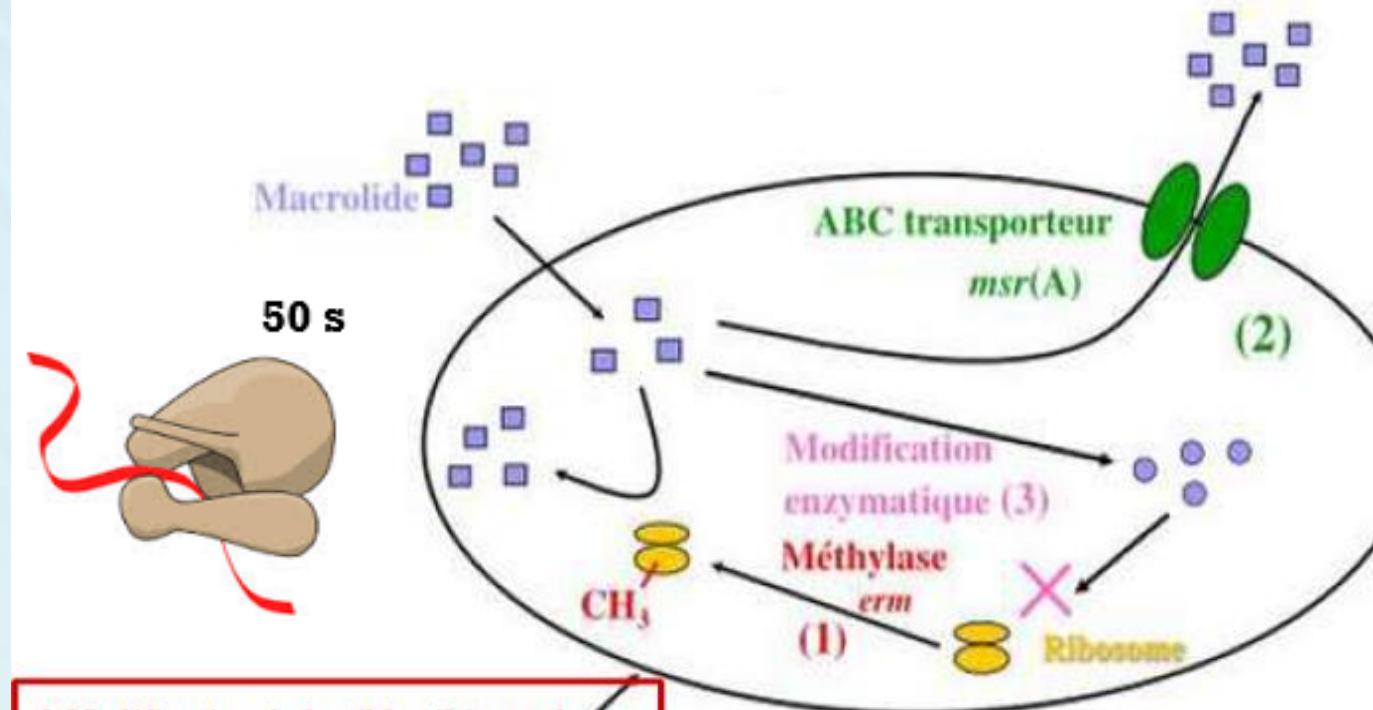
- clindamycine, lincomycine

## Streptogramines

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

# Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

## Mécanismes de résistance



(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

(2) Efflux:

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

(3) Inactivation enzymatique de l'ATB

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

# 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
Erythromycine	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>		15	21 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>	
Roxithromycine							
Clarithromycine							
Azithromycine							
Clindamycine <sup>b</sup>	0,25	0,25		2	22	22	
Pristinamycine	1 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>			EP <sup>b</sup>	EP <sup>b</sup>	
Quinupristine-dalfopristine (dépistage)	1 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>		15	21 <sup>b</sup>	21 <sup>b</sup>	
Léfamuline, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	23	23	

1/A. Erythromycin can be used to screen for macrolide resistance in staphylococci. Isolates categorised as susceptible can be reported susceptible to azithromycin, clarithromycin and roxithromycin. Isolates categorised as resistant should be tested for susceptibility to individual agents or reported resistant.

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 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
Erythromycine	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>		15	21 <sup>a</sup>	21 <sup>a</sup>	
Roxithromycine							
Clarithromycine							
Azithromycine							
Clindamycine <sup>b</sup>	0,25	0,25		2	22	22	
Pristinamycine	1 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>			EP <sup>b</sup>	EP <sup>b</sup>	
Quinupristine-dalfopristine (dépistage)	1 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>		15	21 <sup>b</sup>	21 <sup>b</sup>	
Léfamuline, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	23	23	

Souches résistantes à l'érythromycine et sensibles à la clindamycine:  
→ Résistance inductible ?

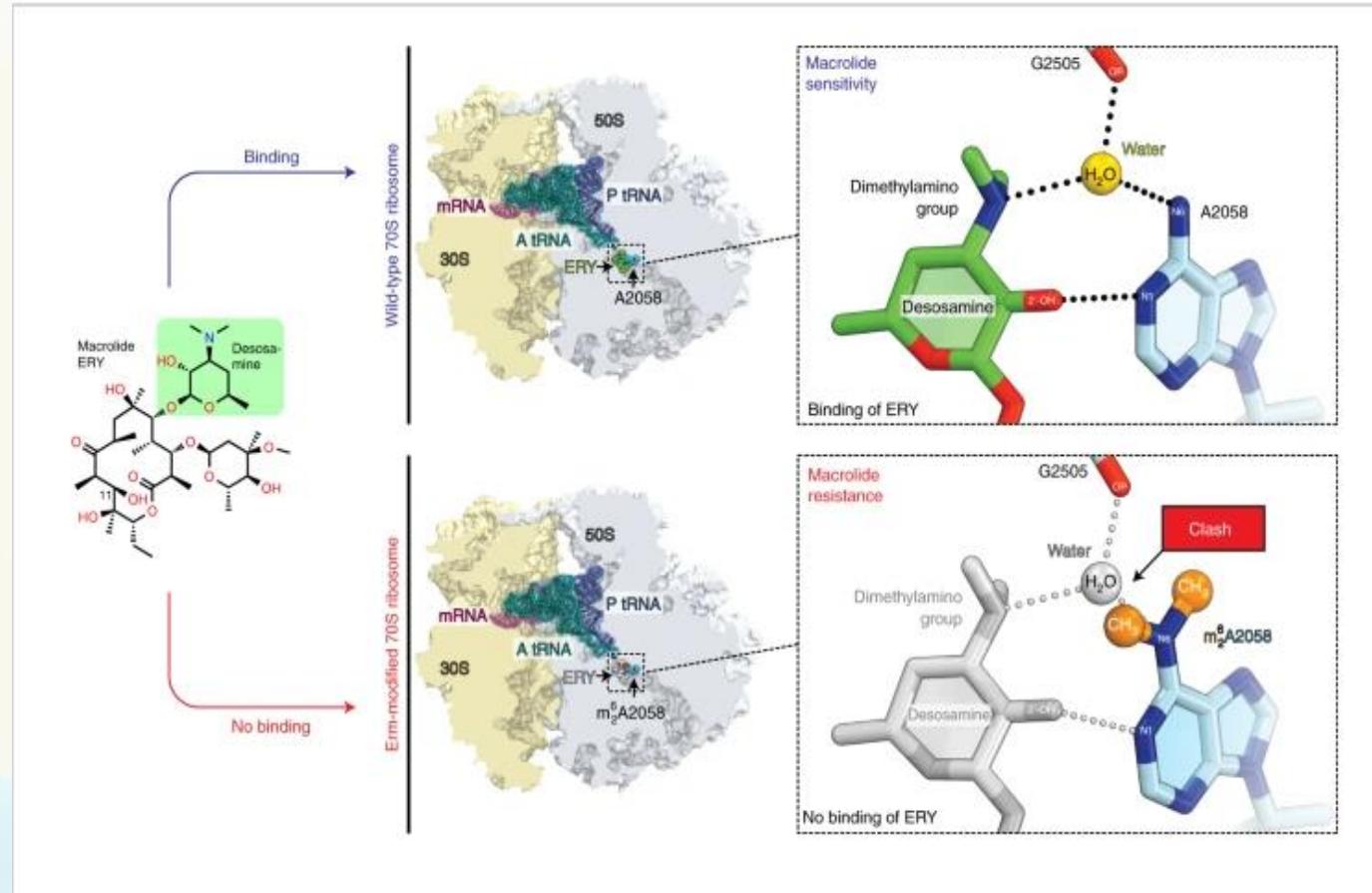
- ✓ Image d'antagonisme (D-test) entre la clindamycine et l'érythromycine
- ✓ Comparaison des CMI de la clindamycine en présence et en l'absence d'érythromycine (microdilution en milieu liquide)

- Catégorisation de la pristinamycine peut être déduite de celle de la quinupristine-dalfopristine
- Ne pas rendre la quinupristine-dalfopristine sur le compte rendu, **rendre 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

## 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**

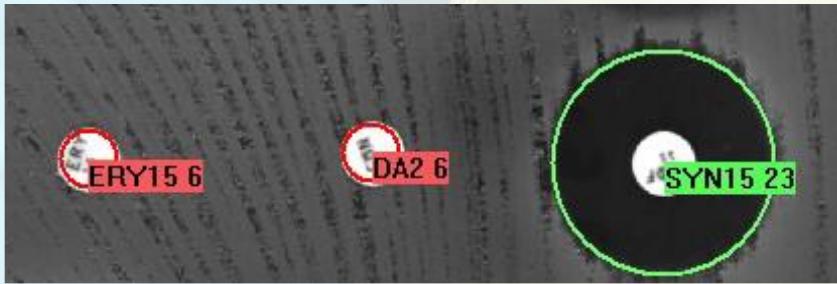


Svetlov MS et al, Nat Chem Biol (2021) (preview)

# Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

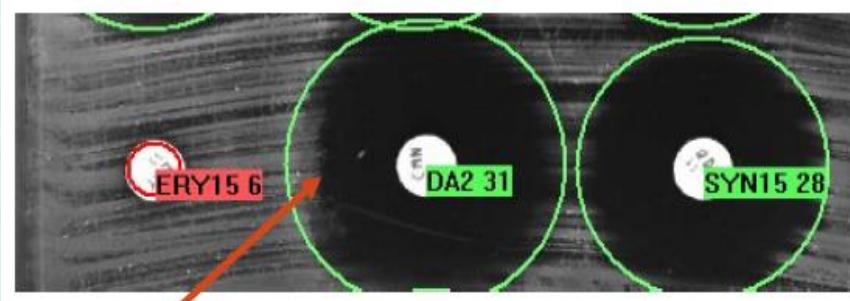
## Méthylation ribosomale (phénotype MLSb)

### 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)

### Résistance inducible détectée:

→ souches peuvent être rendues « sensibles » à la clindamycine (et à la spiramycine)

**Mais, commentaire:** risque de sélection de mutants résistants et d'échec clinique

# 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
- Resistance 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

## 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



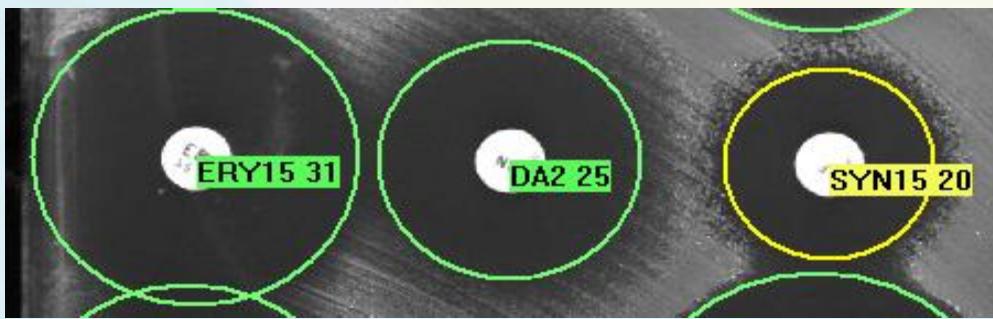
# Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

## Phénotype S

Résistance isolée aux streptogramines

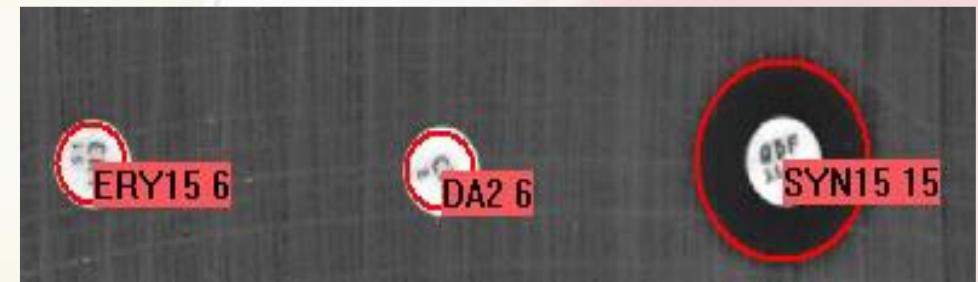
résistance streptogramines B:  
inactivation enzymatique (lyases: *vgb*)

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

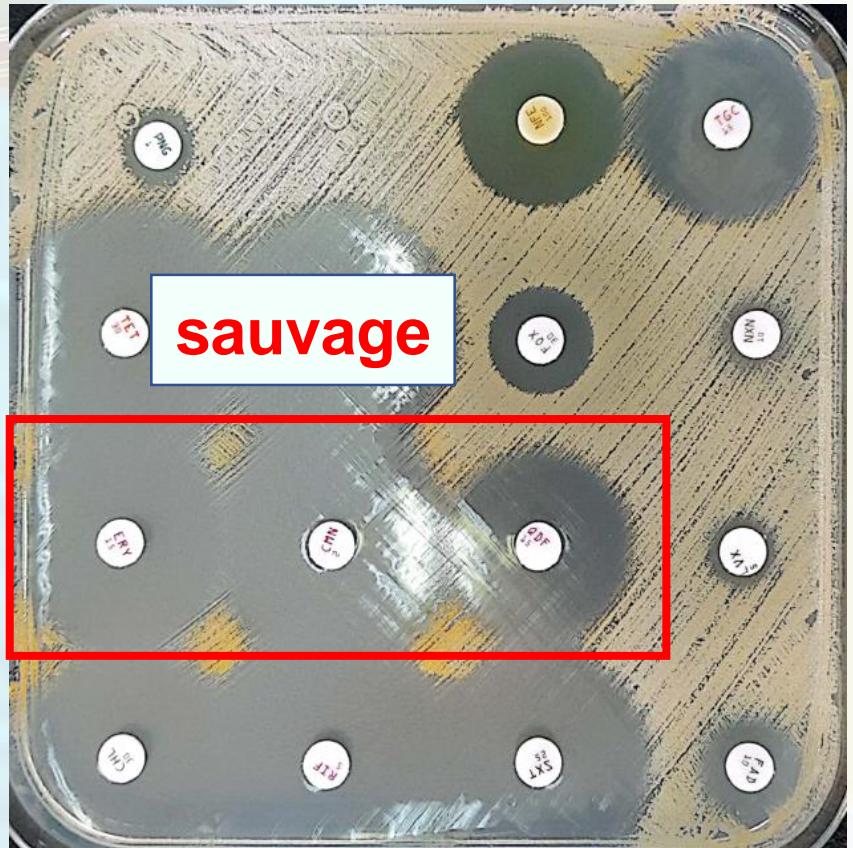


## Phénotype composite MLS

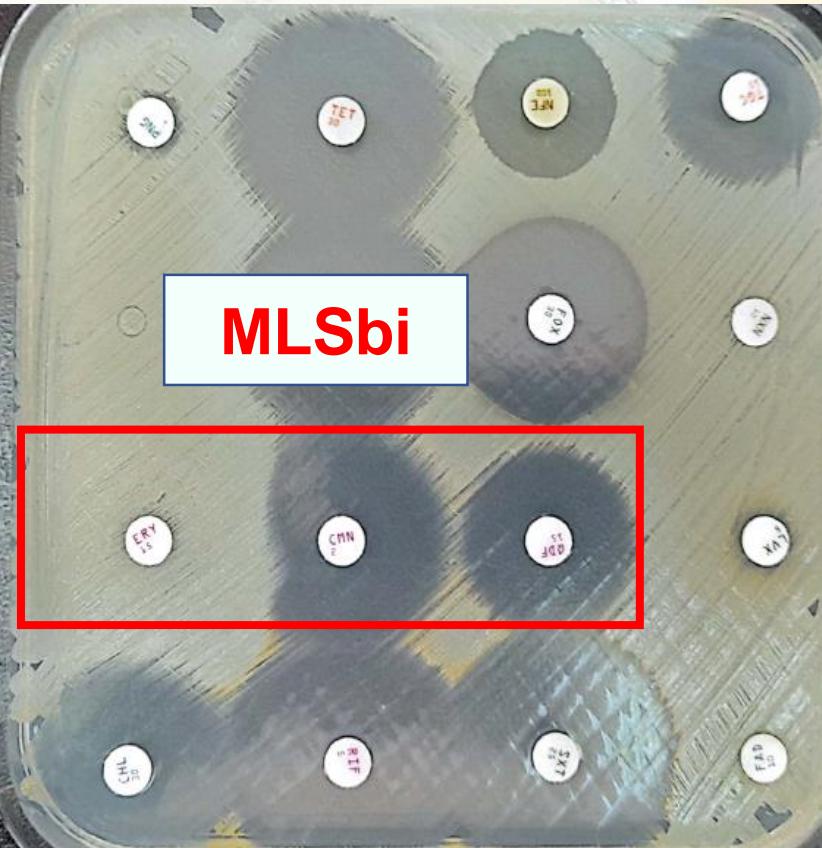
Phénotype S souvent associée au phénotype MLSb constitutif



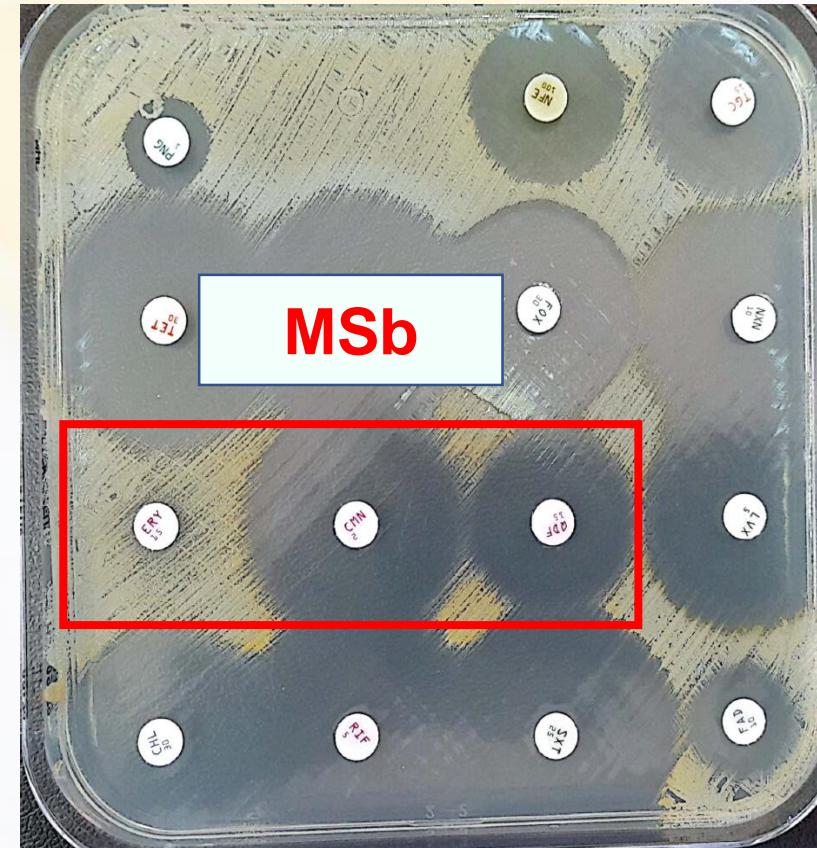
# Staphylocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines



sauvage



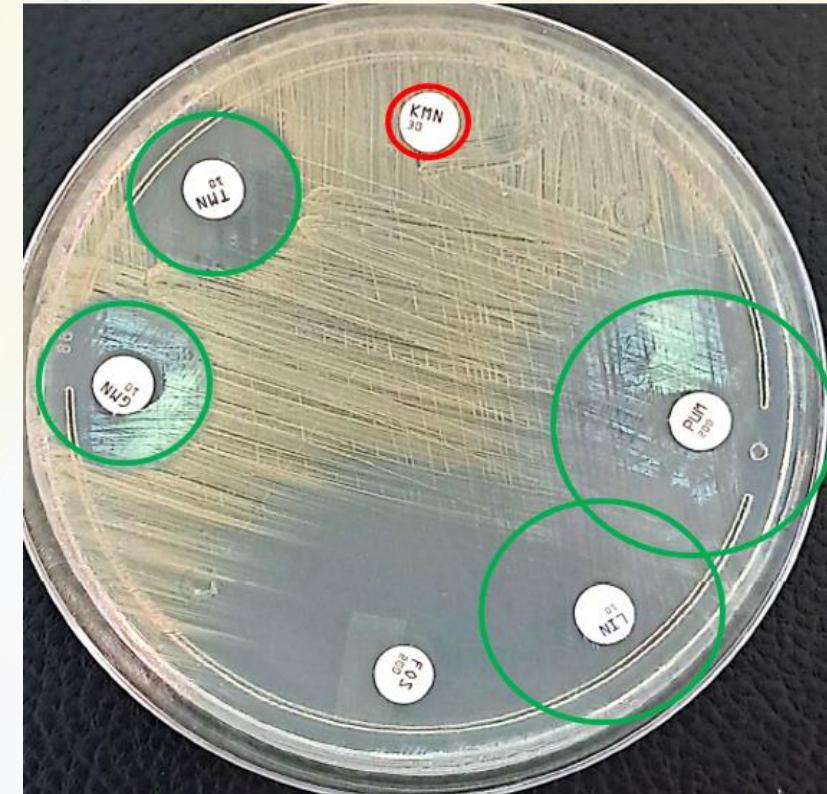
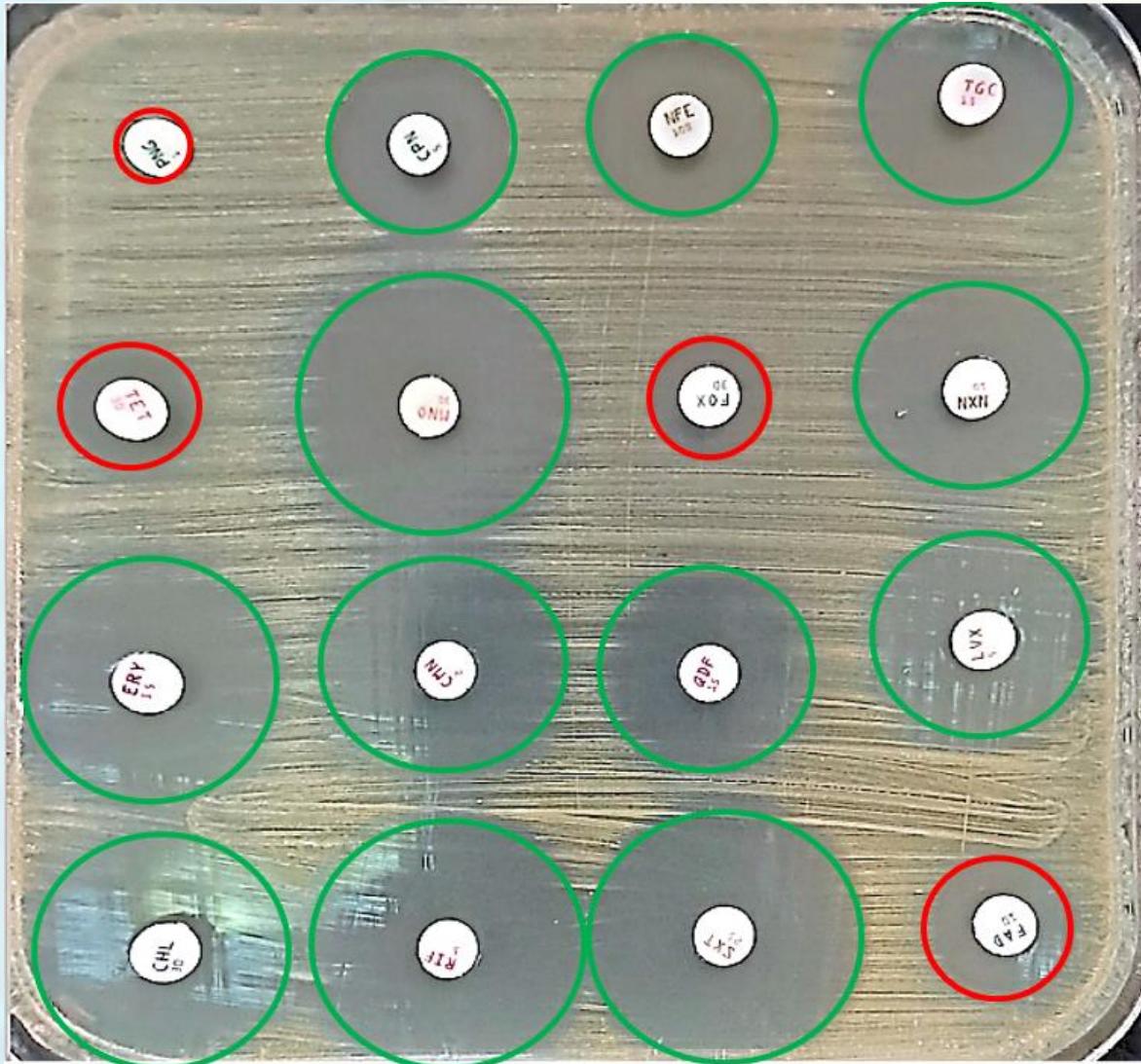
MLS<sub>B</sub>



MS<sub>B</sub>

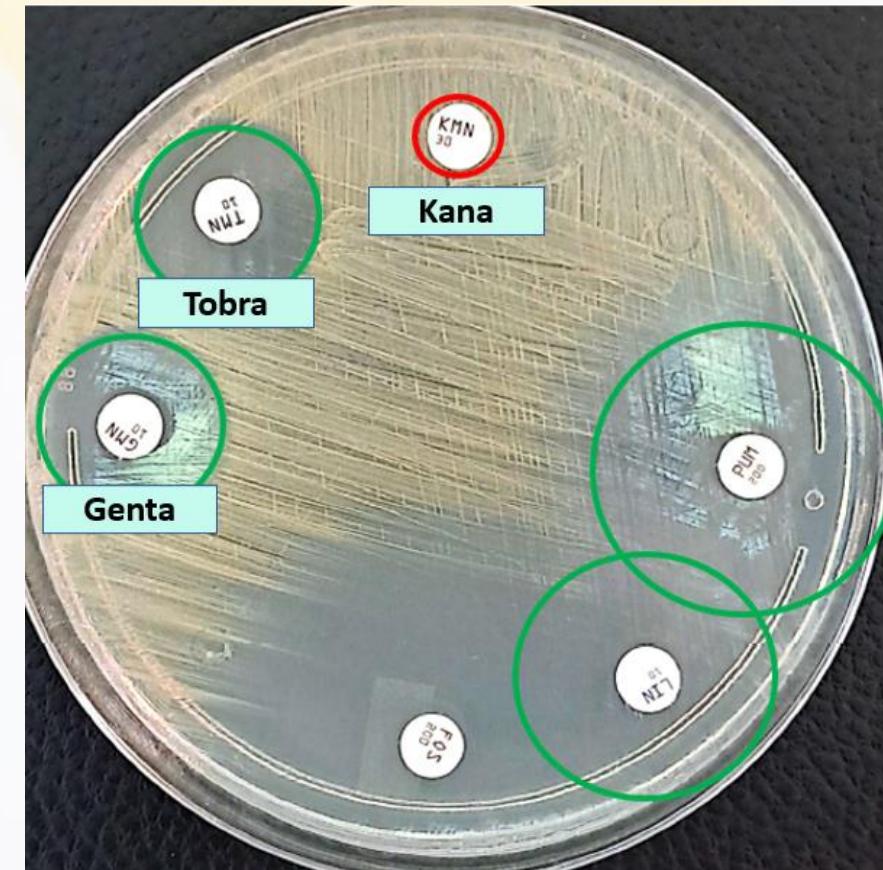
## Retour au cas:

### Antibiogramme *S. aureus* Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



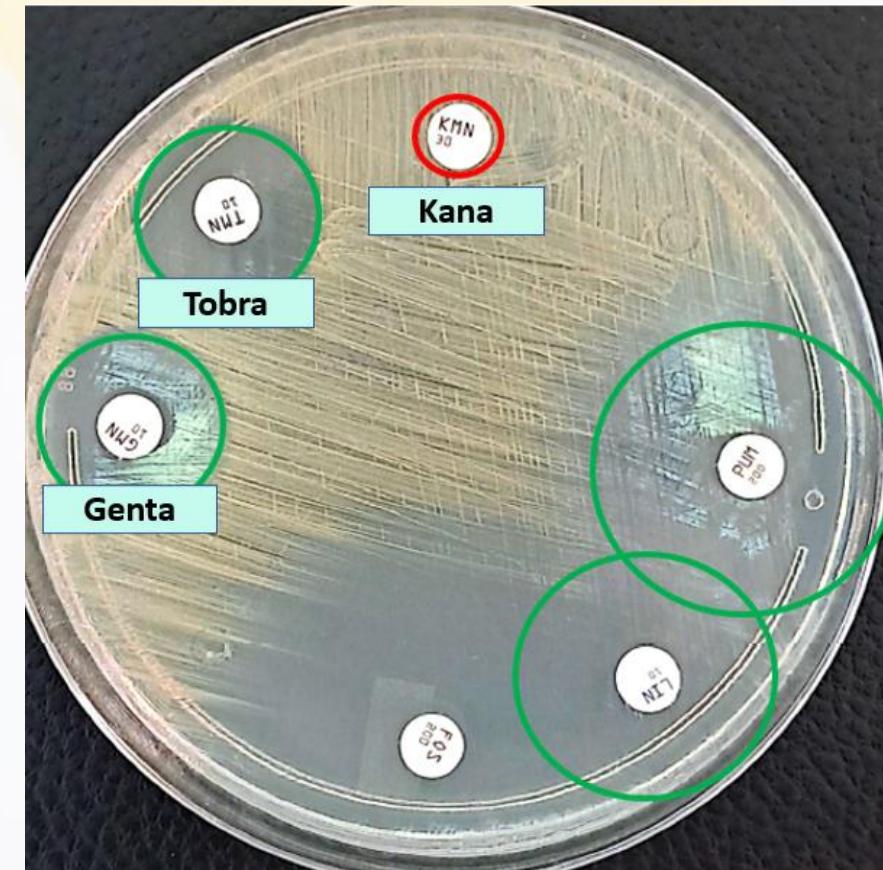
**Concernant la sensibilité de cette souche aux aminosides, on peut rendre:**

- 1) La kanamycine « résistant »
- 2) La tobramycine « sensible à forte posologie »
- 3) L'amikacine « résistant »
- 4) La gentamicine « sensible en association »
- 5) Tous les aminosides « résistant »

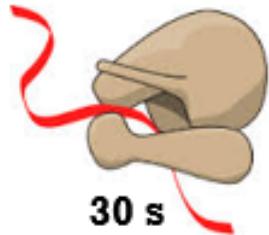


**Concernant la sensibilité de cette souche aux aminosides, on peut rendre:**

- 1) La kanamycine « résistant »**
- 2) La tobramycine « sensible à forte posologie »**
- 3) L'amikacine « résistant »**
- 4) La gentamicine « sensible en association »**
- 5) Tous les aminosides « résistant »**



# 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

The diagram shows a complex aminoside molecule with various functional groups (hydroxyl, amine, carbonyl) and substituents (methyl, acetyl). Three enzymes are labeled: APH (top left), ANT (top right), and AAC (bottom right). A box at the bottom left defines 'Aminosides'. Another box at the bottom right provides enzyme definitions.

**Aminosides**

**Enzymes modificatrices :**  
APH : phosphotransférase  
ANT : nucléotidyltransférase  
AAC : acétyltransférase

Aminoside O-phosphoryl transférase (APH)	Phosphorylation d'un groupement OH
Aminoside N-acétyl transférase (AAC)	Acétylation d'un groupement NH <sub>2</sub>
Aminoside nucléotidyl transférase (ANT)	Nucléotidylation d'un groupement OH

# Staphylocoque et aminosides

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

Phénotype <sup>1</sup>	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

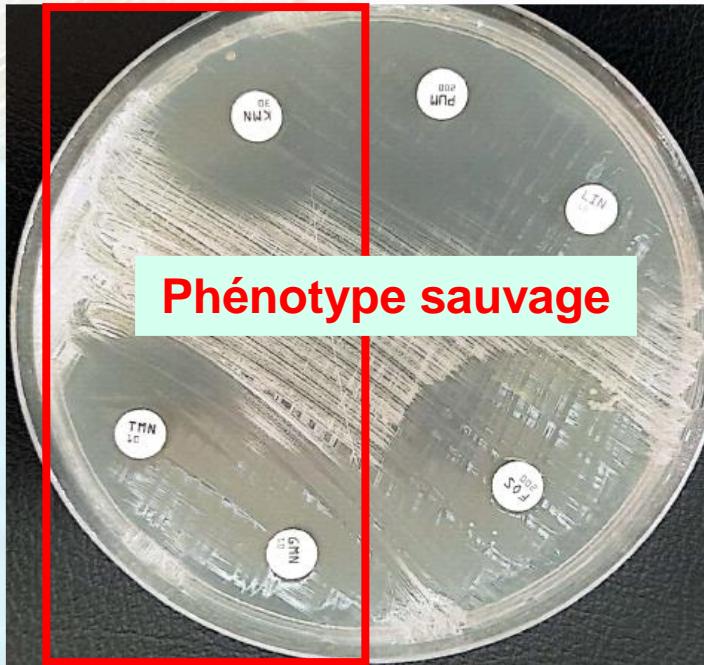


Aminosides <sup>1</sup>	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Gentamicine <sup>2</sup> , <i>S. aureus</i>	2	2		10	18	18	
Gentamicine <sup>2</sup> , SCN	2	2		10	22	22	
Kanamycine (dépistage) <sup>3</sup> , <i>S. aureus</i>	8	8		30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

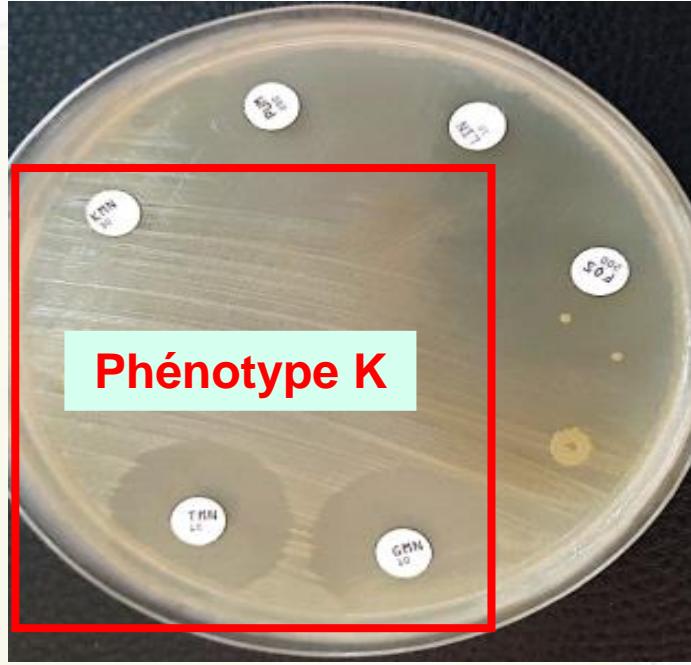
- Amikacine: même interprétation que kanamycine (dépistage)
- Souches résistantes à la gentamicine → résistantes à tous les aminosides
- Souches résistantes à la tobramycine → résistantes à la kanamycine et à l'amikacine

**Infections systémiques : utilisation des aminosides en association avec d'autres molécules actives**

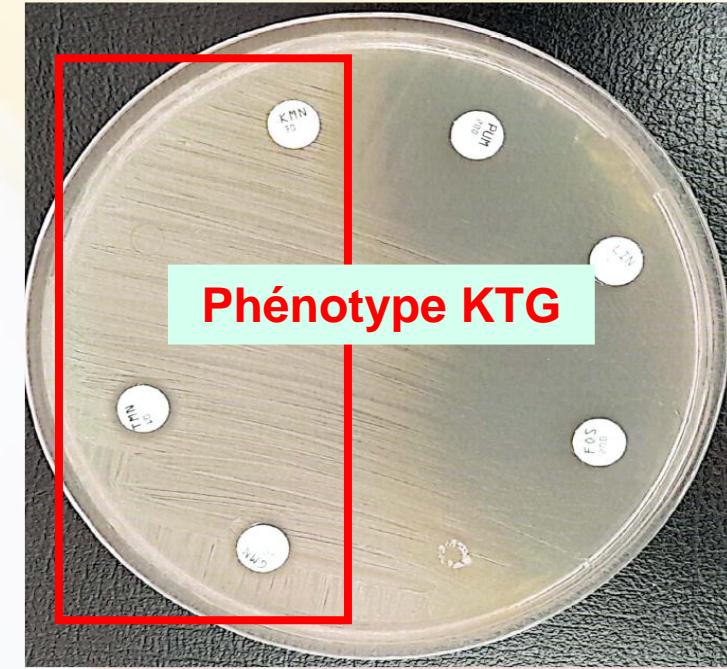
→ Rendre: « sensible à posologie standard en association »



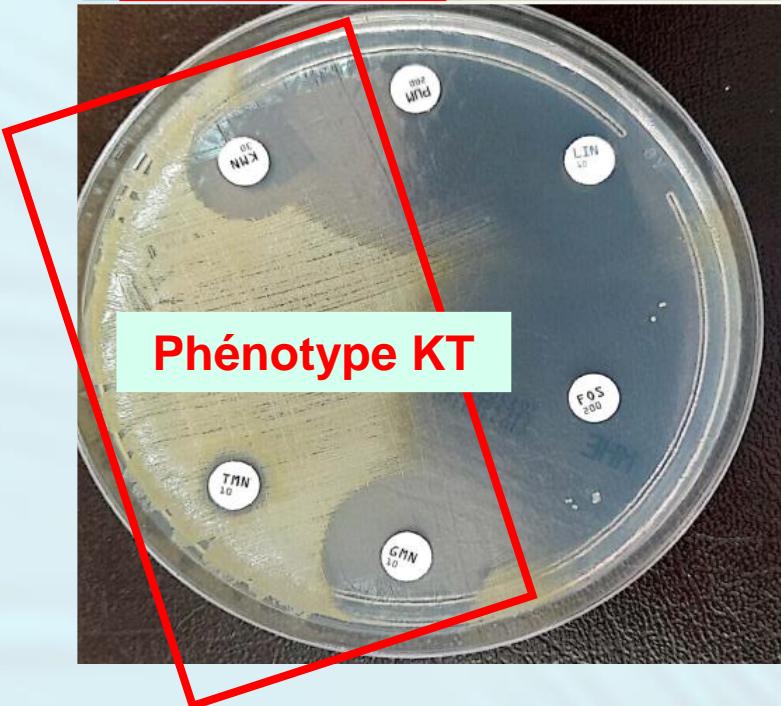
Phénotype sauvage



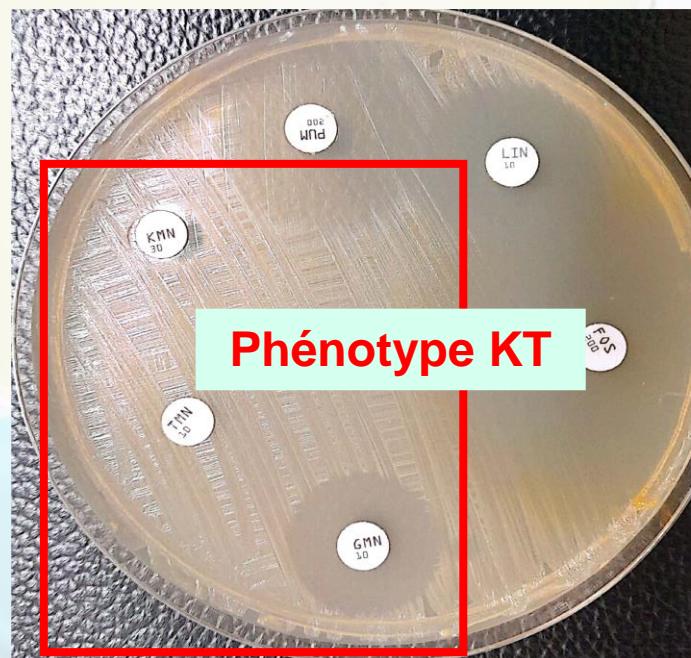
Phénotype K



Phénotype KTG



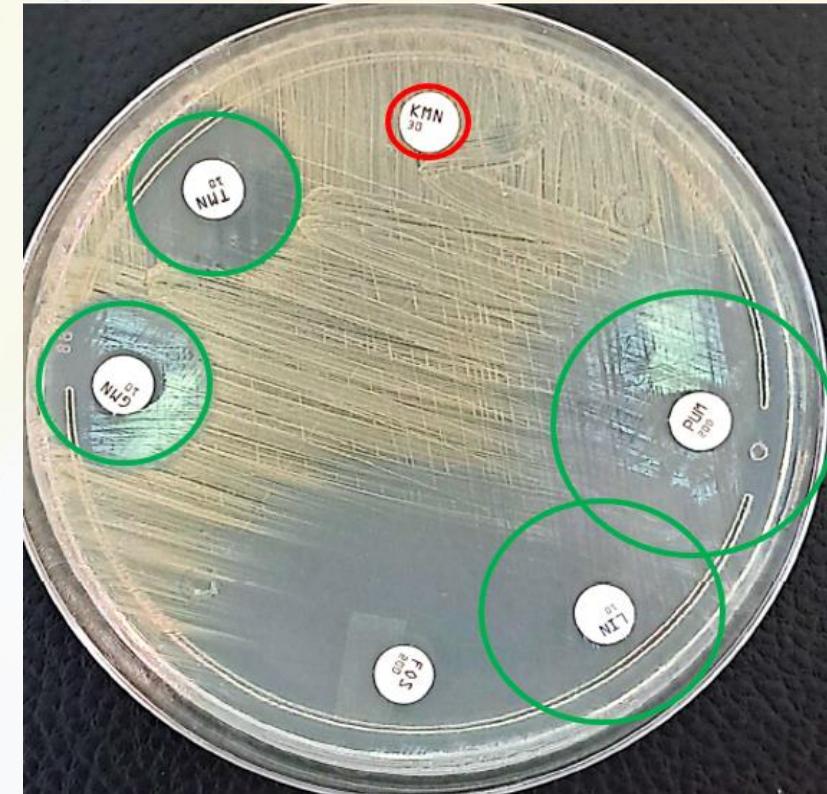
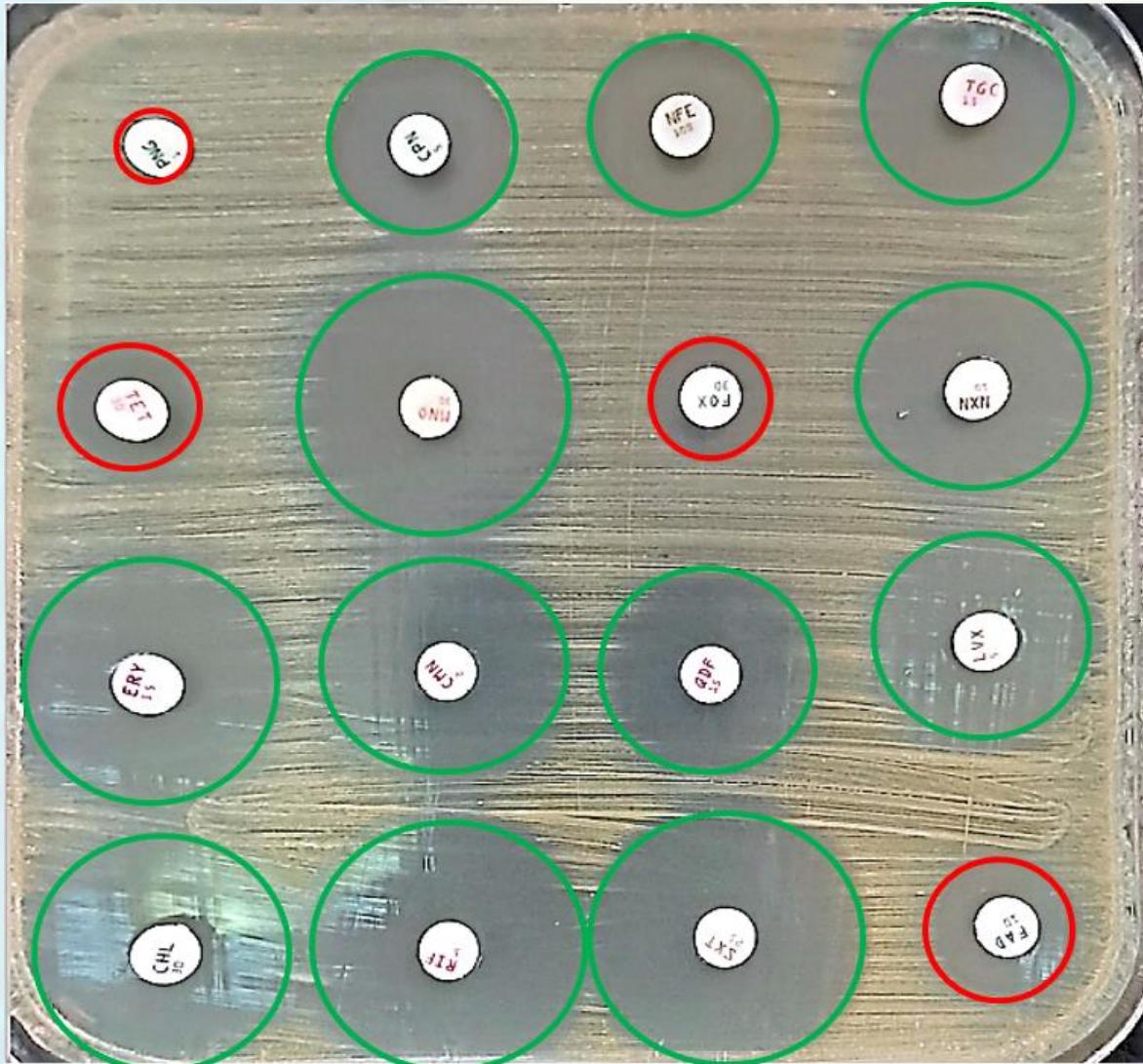
Phénotype KT



Phénotype KT

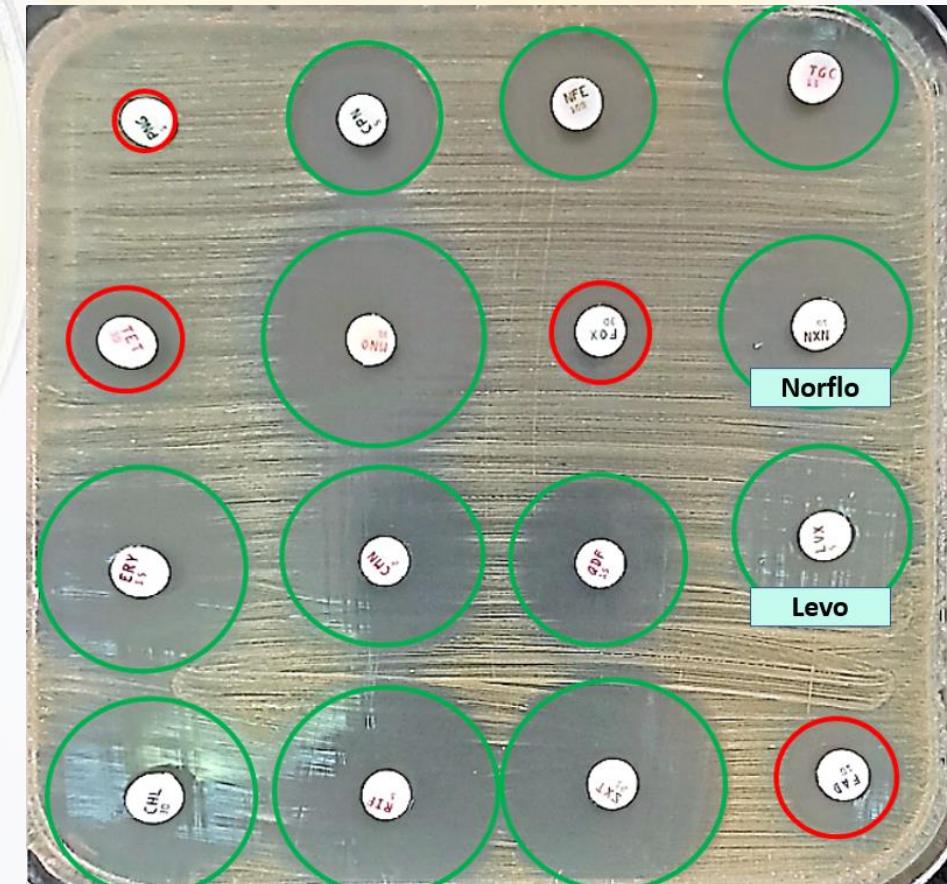
## Retour au cas:

### Antibiogramme *S. aureus* Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



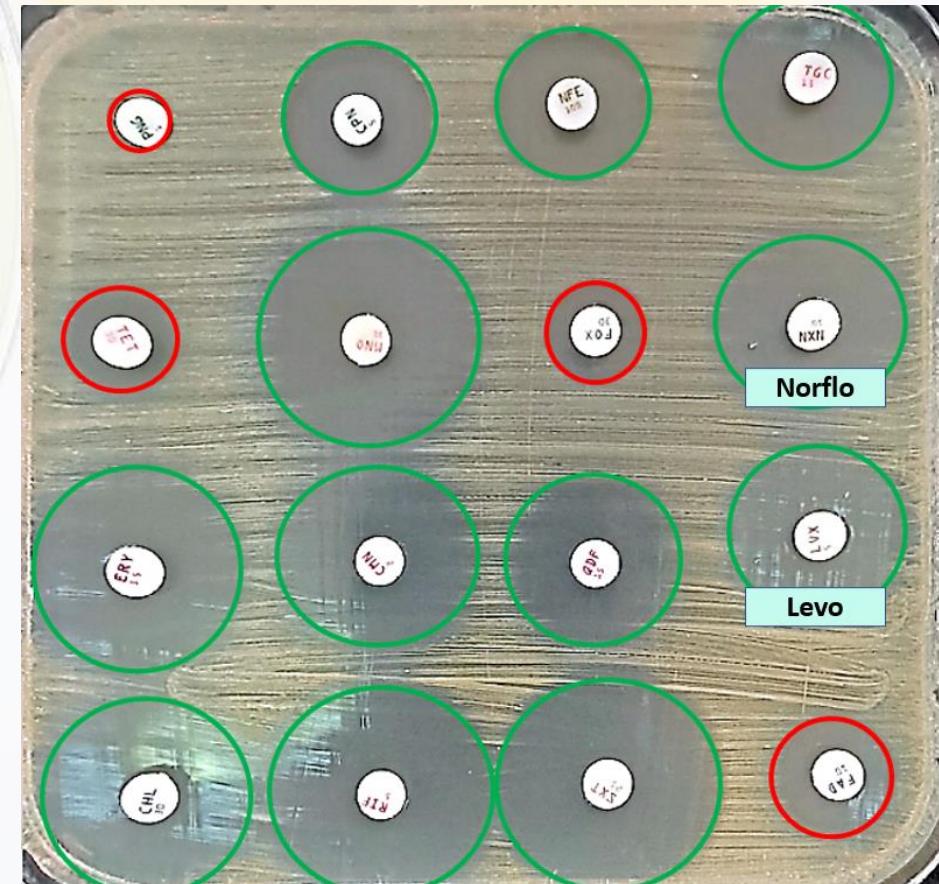
**Concernant la sensibilité de cette souche aux fluoroquinolones, on peut rendre:**

- 1) La norfloxacine « sensible »
- 2) La lévofloxacine « sensible à forte posologie en association »
- 3) La ciprofloxacine « sensible à forte posologie en association»
- 4) La moxifloxacine « sensible »
- 5) L'ofloxacine « sensible à forte posologie »



Concernant la sensibilité de cette souche aux fluoroquinolones, on peut rendre:

- 1) La norfloxacine « sensible »
- 2) La lévofloxacine « sensible à forte posologie en association »
- 3) **La ciprofloxacine « sensible à forte posologie en association»**
- 4) **La moxifloxacine « sensible »**
- 5) L'ofloxacine « sensible à forte posologie »



# Staphylocoque et fluoroquinolones

## 1<sup>ère</sup> génération

- Acide nalidixique
- Acide pipémique

## 2<sup>ème</sup> génération

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

## 3<sup>ème</sup> génération

- Lévofloxacine
- Sparfloxacine

## 4<sup>ème</sup> génération

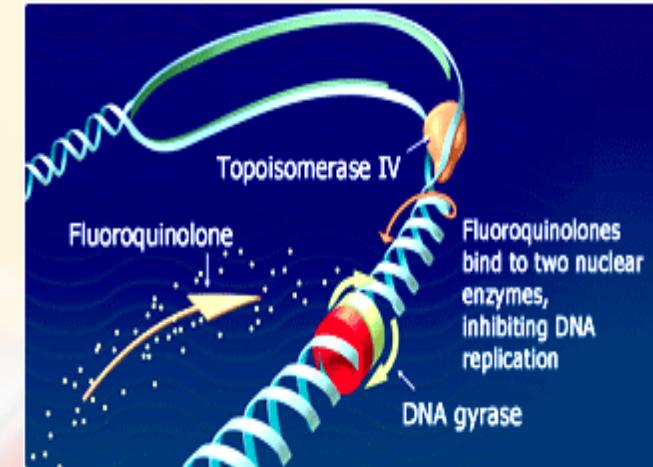
- Trovafloxacine
- Moxifloxacine
- Gémifloxacine
- Délafloxacine

# Staphylocoque et fluoroquinolones

## Mécanismes de résistance

Deux principaux mécanismes de résistance chromosomique aux fluoro-quinolones:

- Des **mutations** dans les gènes de structure des topoisomérasées: topoisomérase IV **ParC ++** (ou ParE) et gyrase **GyrA**
- **Eflux**: 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 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	
Ciprofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>		5	50 <sup>AB</sup>	21 <sup>AB</sup>	
Ciprofloxacine, SCN	0,001 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>		5	50 <sup>AB</sup>	24 <sup>AB</sup>	
Delafloxacine, <i>S. aureus</i>	0,016	0,016			Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>	
Délafloxacine (infections de la peau et des tissus mous), <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>	
Lévofloxacine, <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	
Lévofloxacine, SCN	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>	
Moxifloxacine, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>	
Moxifloxacine, SCN	0,25	0,25		5	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>	
Ofloxacine	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>			Note <sup>D</sup>	Note <sup>D</sup>	

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.

# Staphylocoque et fluoroquinolones

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

- Diamètre < 17 mm:

→ tester individuellement les autres fluoroquinolones si une ou plusieurs fluoroquinolones rendues « sensibles » ou « sensibles à forte posologie »

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

- Diamètre ≥ 17 mm:

→ **moxifloxacine et délafloxacine: « sensible »**

→ **lévofloxacine: « sensible à forte posologie »**

→ **ciprofloxacine: « sensible à forte posologie en association »**

Souche résistante à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine

→ Résistante à toutes les fluoroquinolones

(exception: délafloxacine / tester la sensibilité si nécessaire: CMI)

## Retour au cas:

CMI glycopeptides déterminées par microdilution en milieu liquide:

CMI vancomycine = 2 µg/ml → Sensible

CMI teicoplanine = 2 µg/ml → Sensible

Malade mis sous vancomycine

Évolution défavorable; hémocultures: positives à la même souche



# Staphylocoque et glycopeptides

## Mécanismes de résistance

Epaississement de la paroi

-Biosynthèse du peptidoglycane accrue

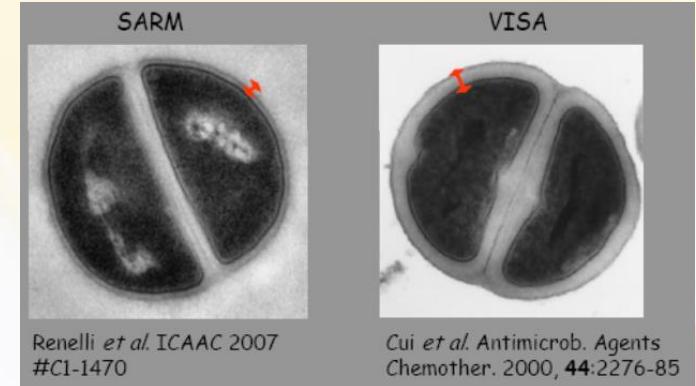
-Augmentation des couches polysaccharidiques

→ 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



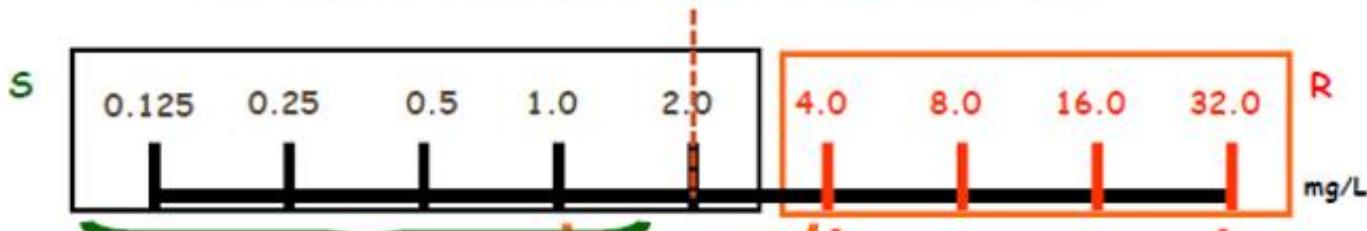
### Méthode de référence :

détermination des CMI par microdilution



# Staphylocoque et glycopeptides

## RÉSISTANCE AUX GLYCOPEPTIDES



sensible

hétérorésistance

Résistance clinique

### 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 <sup>1</sup>	0,25 <sup>2</sup>	0,25 <sup>2</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Oritavancine <sup>1</sup> , <i>S. aureus</i>	0,125 <sup>2</sup>	0,125 <sup>2</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Téicoplanine, <i>S. aureus</i>	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Téicoplanine, SCN	4 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Télavancine <sup>1</sup> , SARM	0,125 <sup>2</sup>	0,125 <sup>2</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Vancomycine <sup>4</sup> <i>S. aureus</i>	1 <sup>3</sup>	1 <sup>3</sup>	2		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Vancomycine, SCN	2 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	

1. Des souches sensibles aux glycopeptides (vancomycine, téicoplanine) peuvent être résistantes à la dalbavancine ; la dalbavancine, et par extension les autres lipoglycopeptides (oritavancine et télavancine), doivent être testés séparément, même si les glycopeptides apparaissent sensibles.

**Détermination de la sensibilité aux glycopeptides (vancomycine et téicoplanine): doit obligatoirement être réalisée par microdilution en milieu liquide**

# Staphylocoque et glycopeptides



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

***S. aureus* et la vancomycine: des échecs thérapeutiques rapportés avec des souches de CMI = 2 mg/L**

**Rares souches de *S. aureus* ayant une CMI à la vancomycine > 2 mg/L par microdilution en milieu liquide → envoyer la souche à un laboratoire référent**

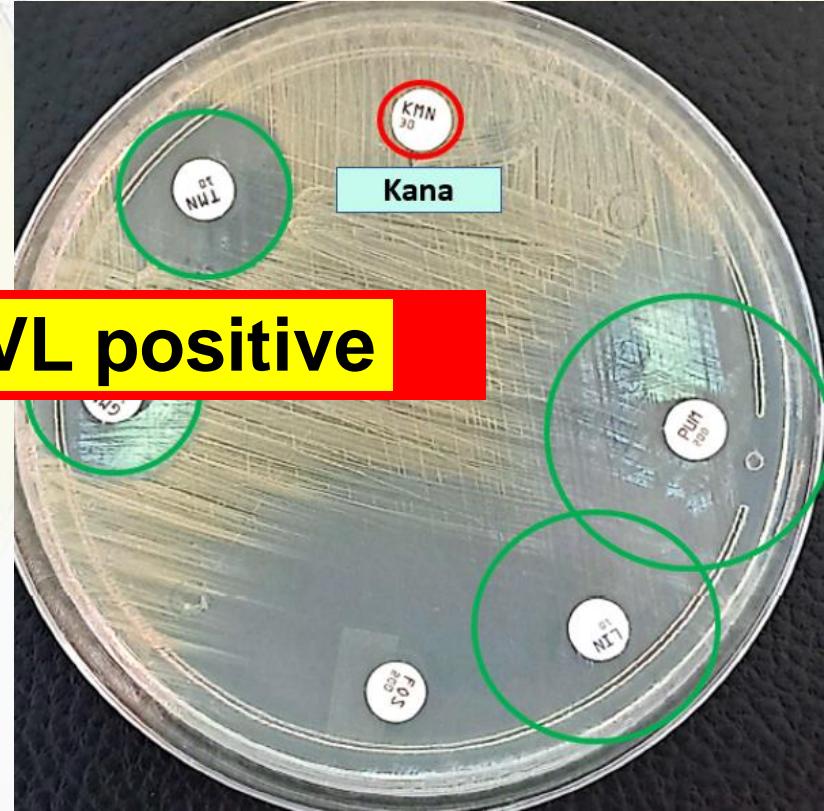
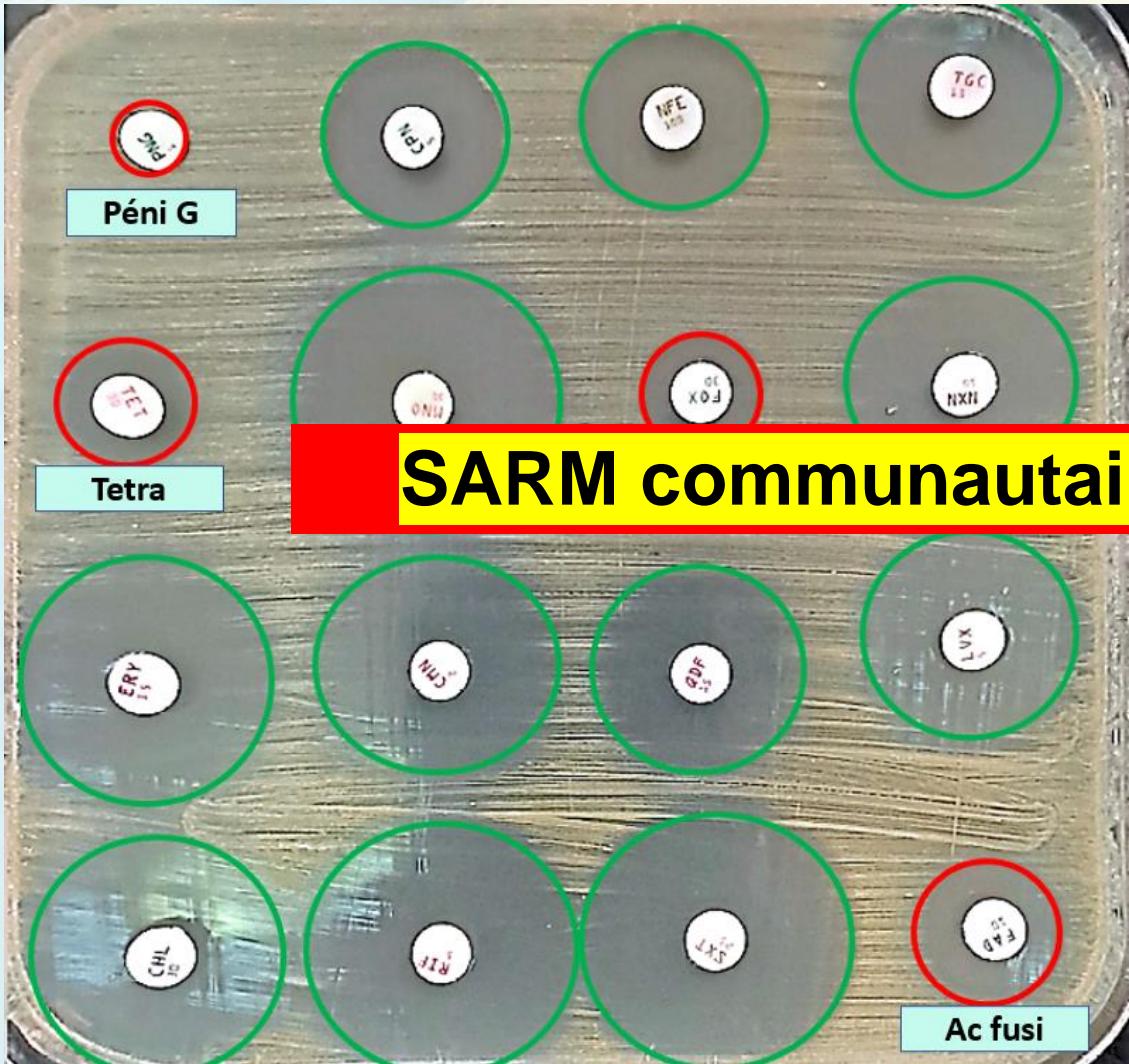
# Staphylocoque et autres antibiotiques

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Doxycycline	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		<p>Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques</p> <p>Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques</p> <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 &lt; 22 mm ou CMI &gt; 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 l'érvacycline, déterminer la CMI.</p>
Érvacycline, <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Minocycline	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		30	23 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>		
Tétracycline (dépistage)	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>		30	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>		
Tigécycline <sup>2</sup>	0,5 <sup>3</sup>	0,5 <sup>3</sup>		15	19	19		

# Staphylocoque et autres antibiotiques

Autres	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Acide fusidique	1	1		10	24	24		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.
Chloramphénicol (dépistage)	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		30	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		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.
Daptomycine <sup>2</sup>	1 <sup>3</sup>	1 <sup>3</sup>			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		3. Pour déterminer la CMI de la daptomycine par la méthode de microdilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en Ca <sup>2+</sup> (50 mg/L). Pour les autres méthodes, suivre les instructions du fabricant (les bandelettes à gradient de concentration intègrent les quantités nécessaires de Ca <sup>2+</sup> ).
Fosfomycine iv <sup>4,5</sup>	32	32			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		4. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la fosfomycine iv ou de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Linézolide	4	4		10	21 <sup>C</sup>	21 <sup>C</sup>		5. 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).
Mupirocine	1 <sup>6</sup>	1 <sup>6</sup>		200	30 <sup>D</sup>	30 <sup>D</sup>		6/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.
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		100	13	13		7/E. Les souches sensibles au linézolide sont aussi sensibles au tédzolide. Pour les souches résistantes au linézolide, la sensibilité au tédzolide doit être déterminée.
Rifampicine <sup>4</sup> , <i>S. aureus</i>	0,06	0,06		5	26	26		8. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.
Rifampicine <sup>4</sup> , SCN	0,06	0,06		5	30	30		B. Pour la daptomycine et la fosfomycine, déterminer la CMI.
Tédzolide	0,5 <sup>7</sup>	0,5 <sup>7</sup>		2	20 <sup>E</sup>	20 <sup>E</sup>	19	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>cfr</i> -like, <i>optrA</i> et <i>poxtA</i> ) peut nécessiter une incubation prolongée à 44 ± 4 h, notamment en cas de résistance au chloramphénicol (voir note 1/A).
Triméthoprime (cystites)	4	4		5	14	14		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole <sup>8</sup>	2	4		1,25-23,75	17	14		

## Retour au cas:



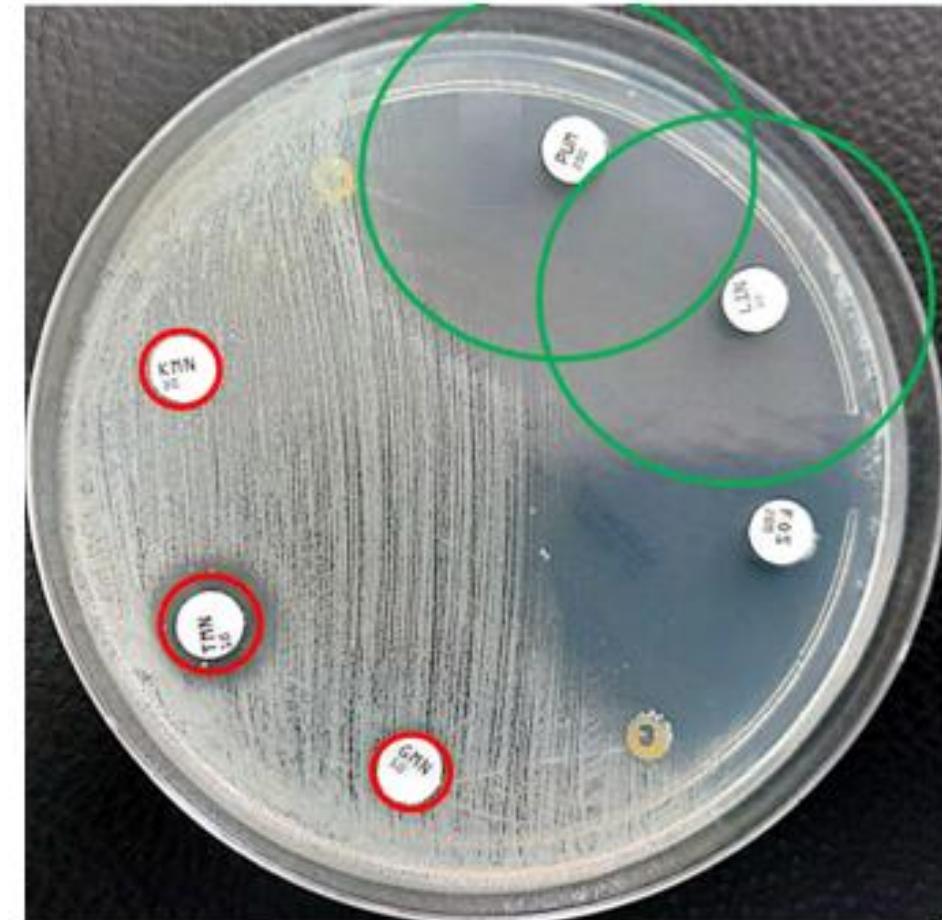
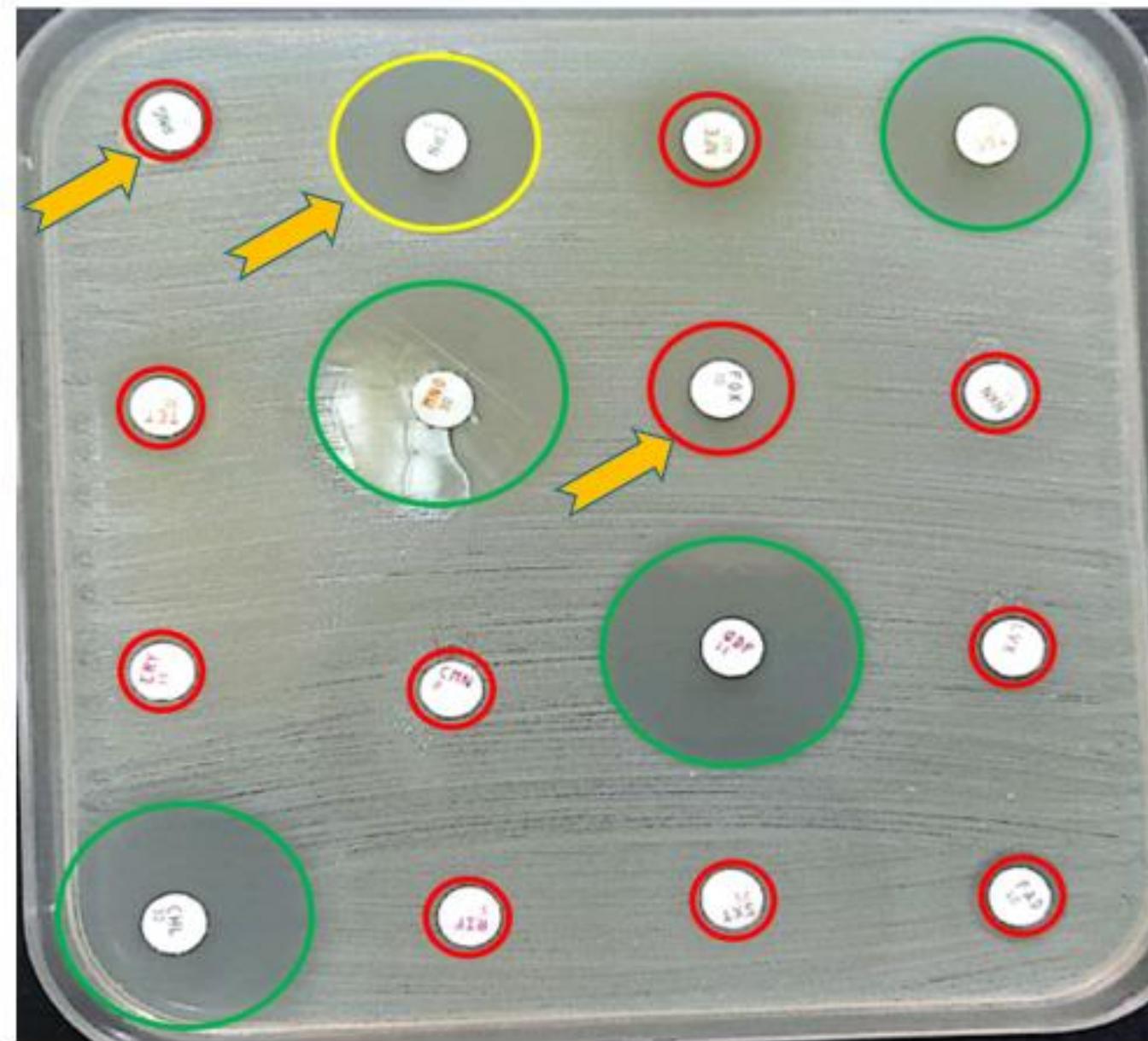
## **Les antibiotiques ayant une activité anti-toxique:**

- 1) Linézolide
- 2) Tigécycline
- 3) Rifampicine
- 4) Clindamycine
- 5) Teicoplanine

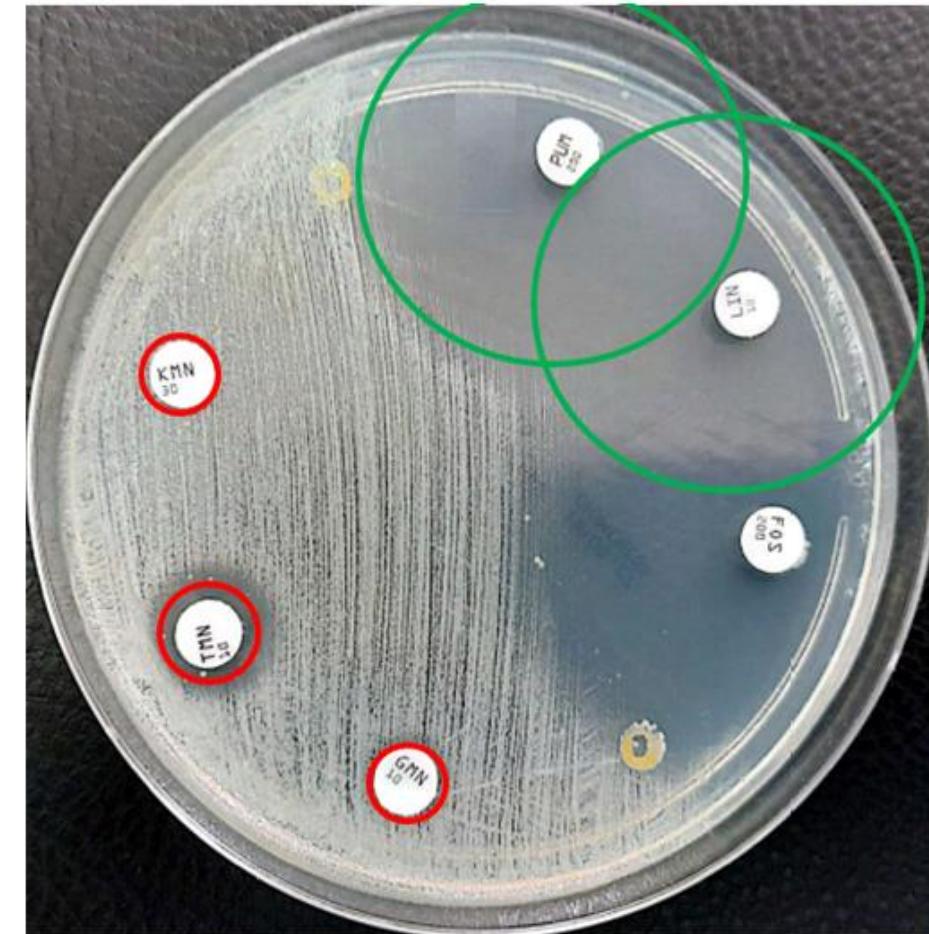
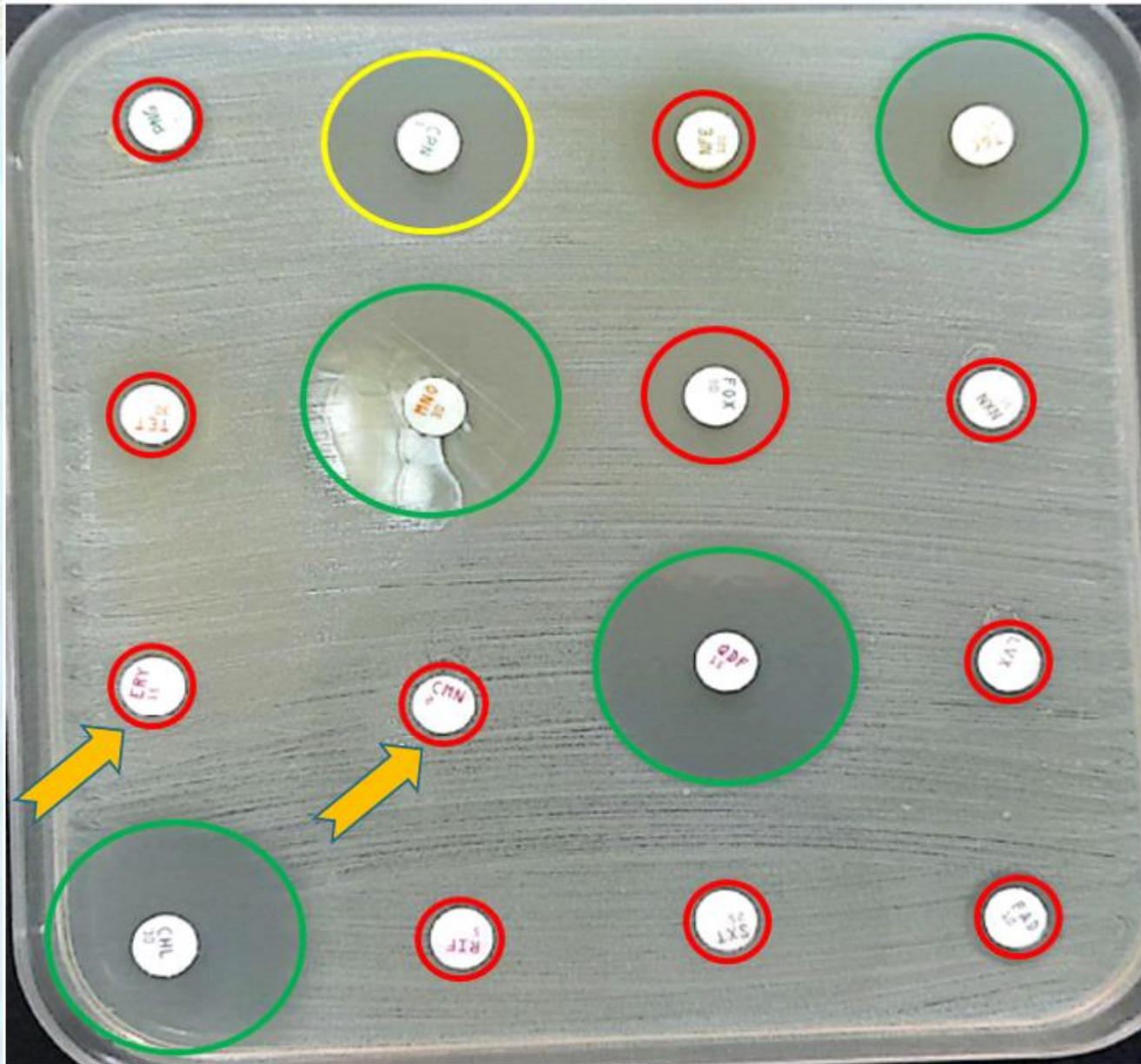
## **Les antibiotiques ayant une activité anti-toxique:**

- 1) Linézolide**
- 2) Tigécycline**
- 3) Rifampicine**
- 4) Clindamycine**
- 5) Teicoplanine**

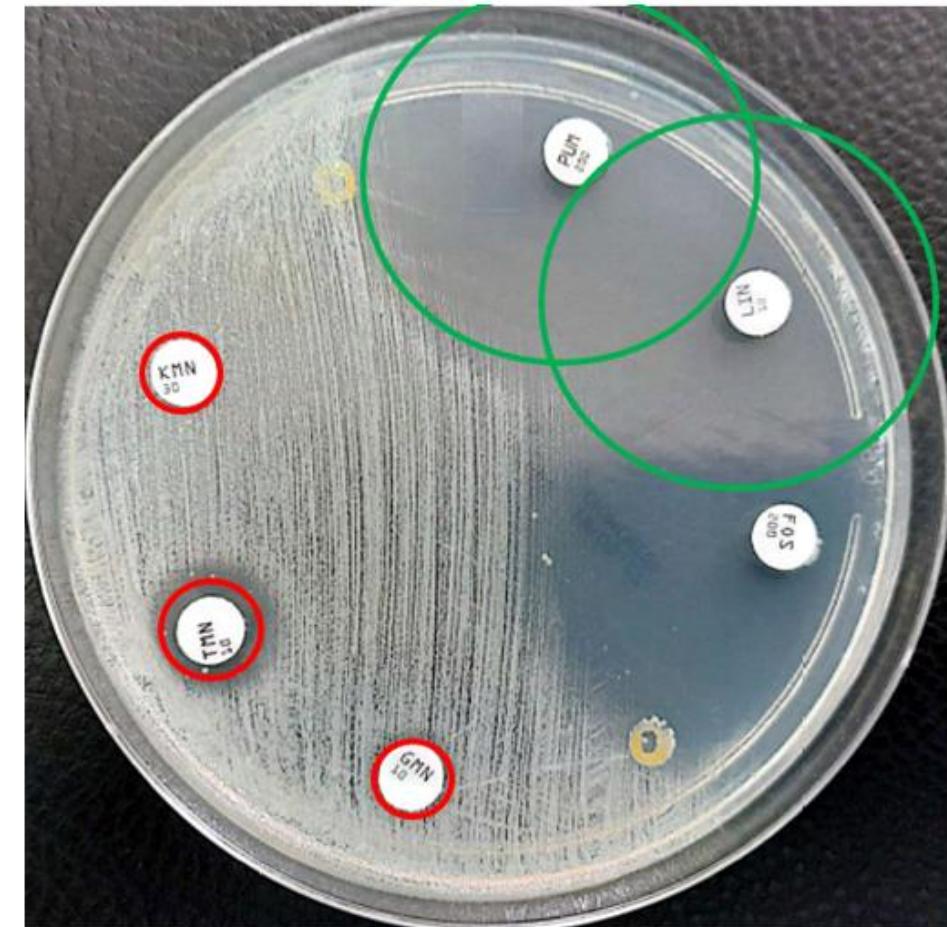
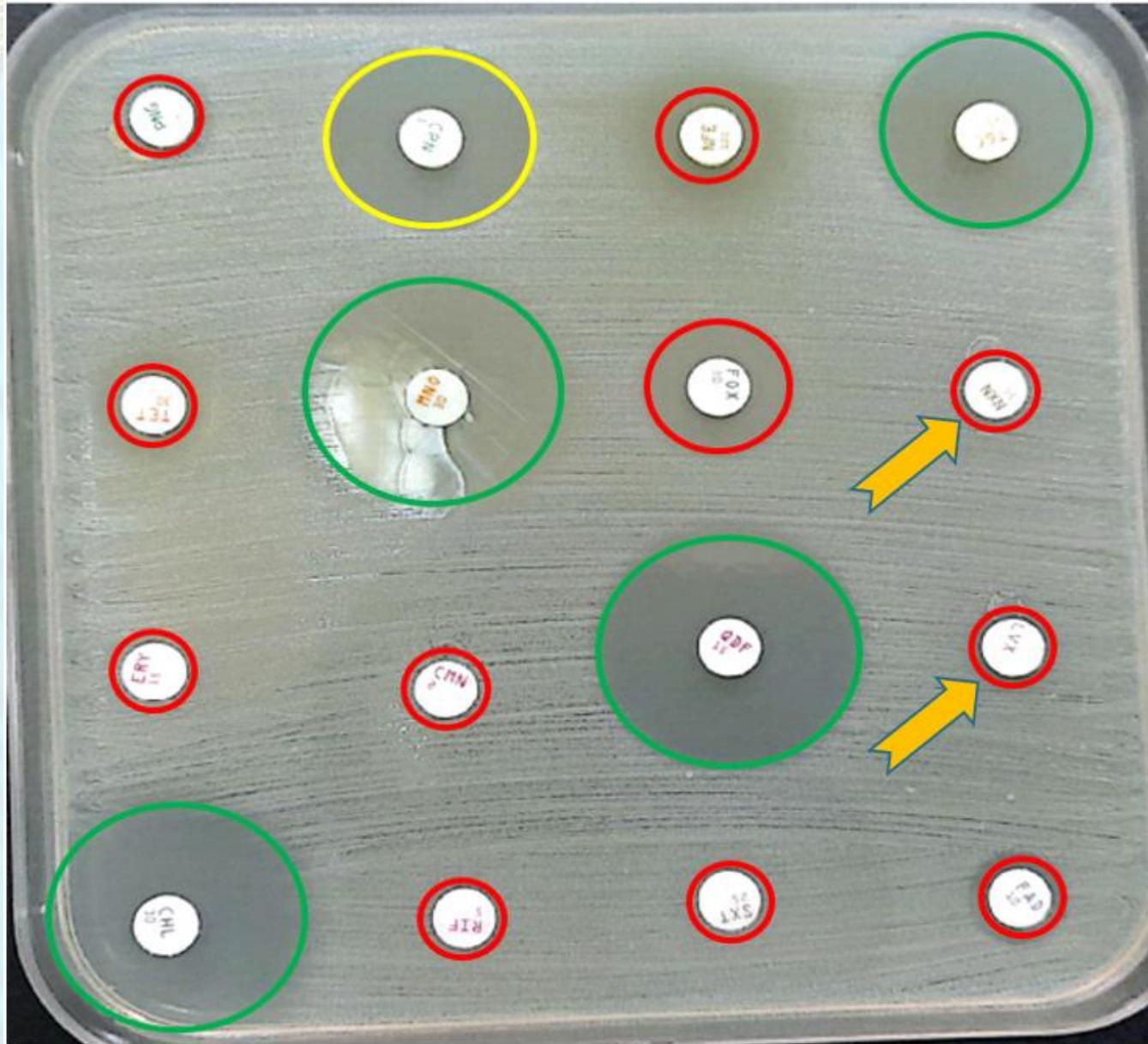
## Antibiogramme *S. aureus*: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



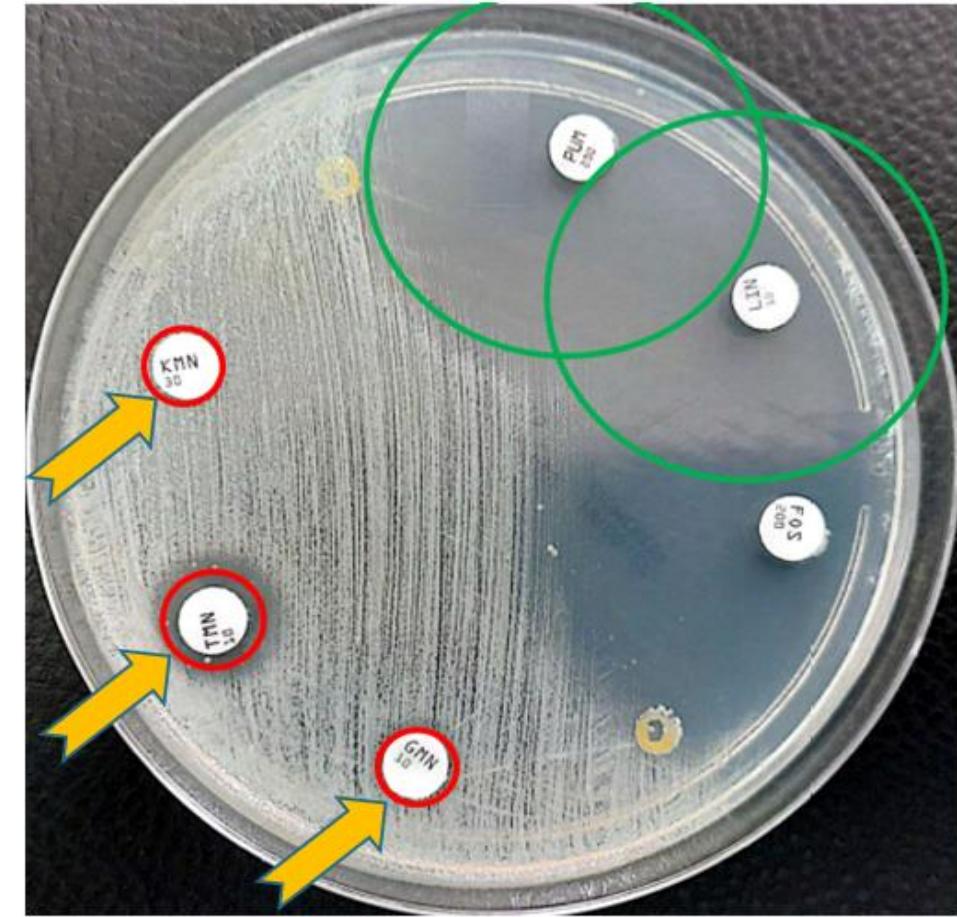
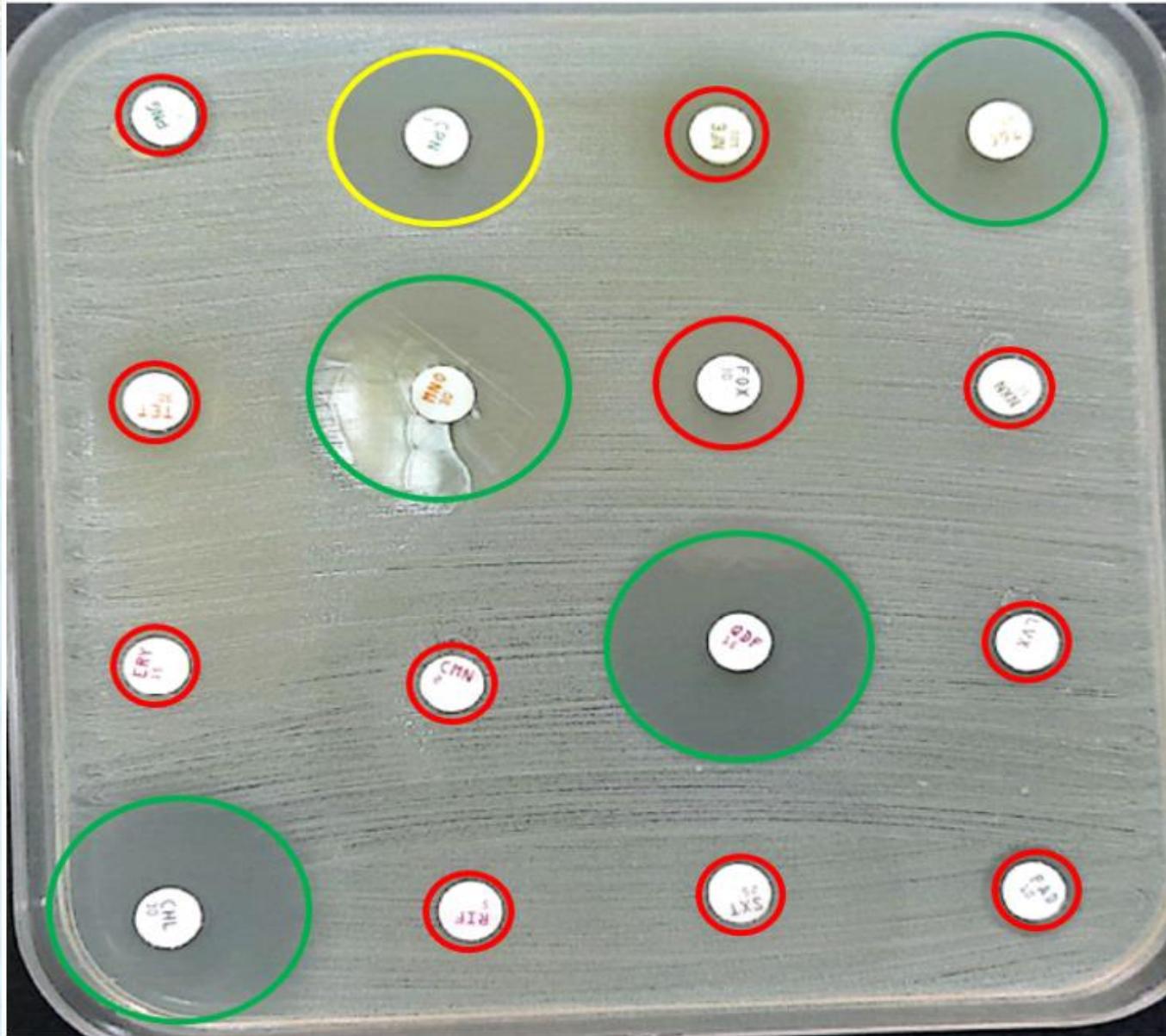
## Antibiogramme *S. aureus*: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



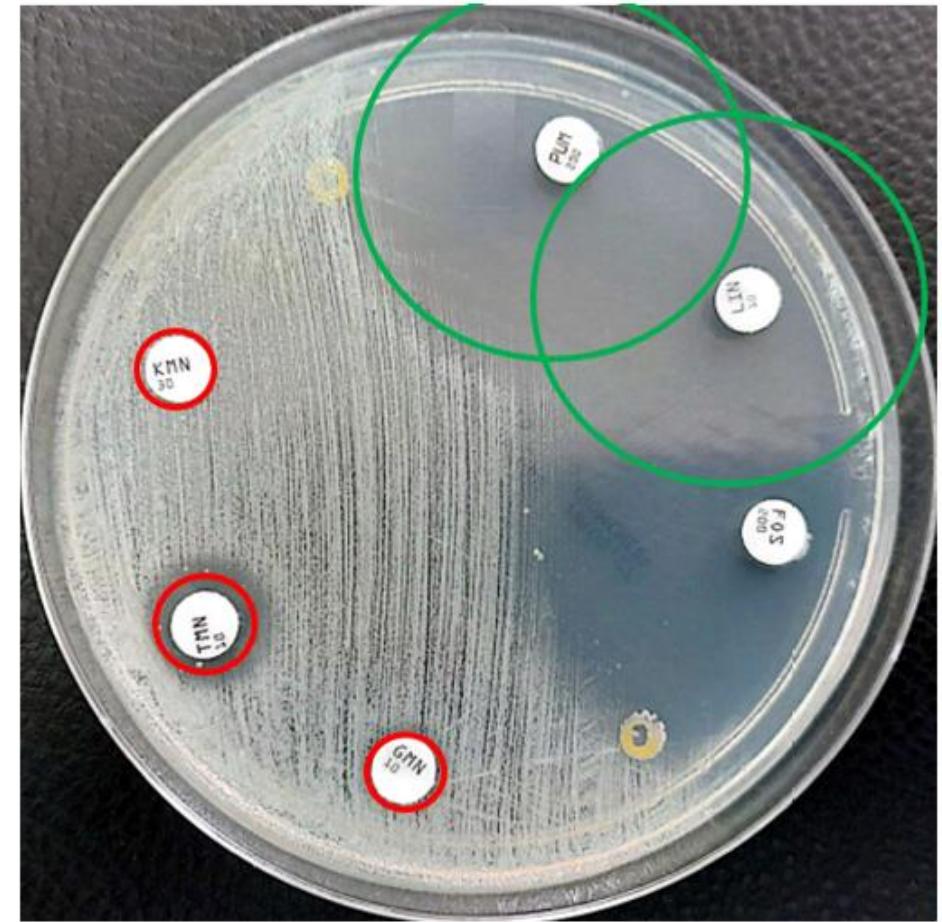
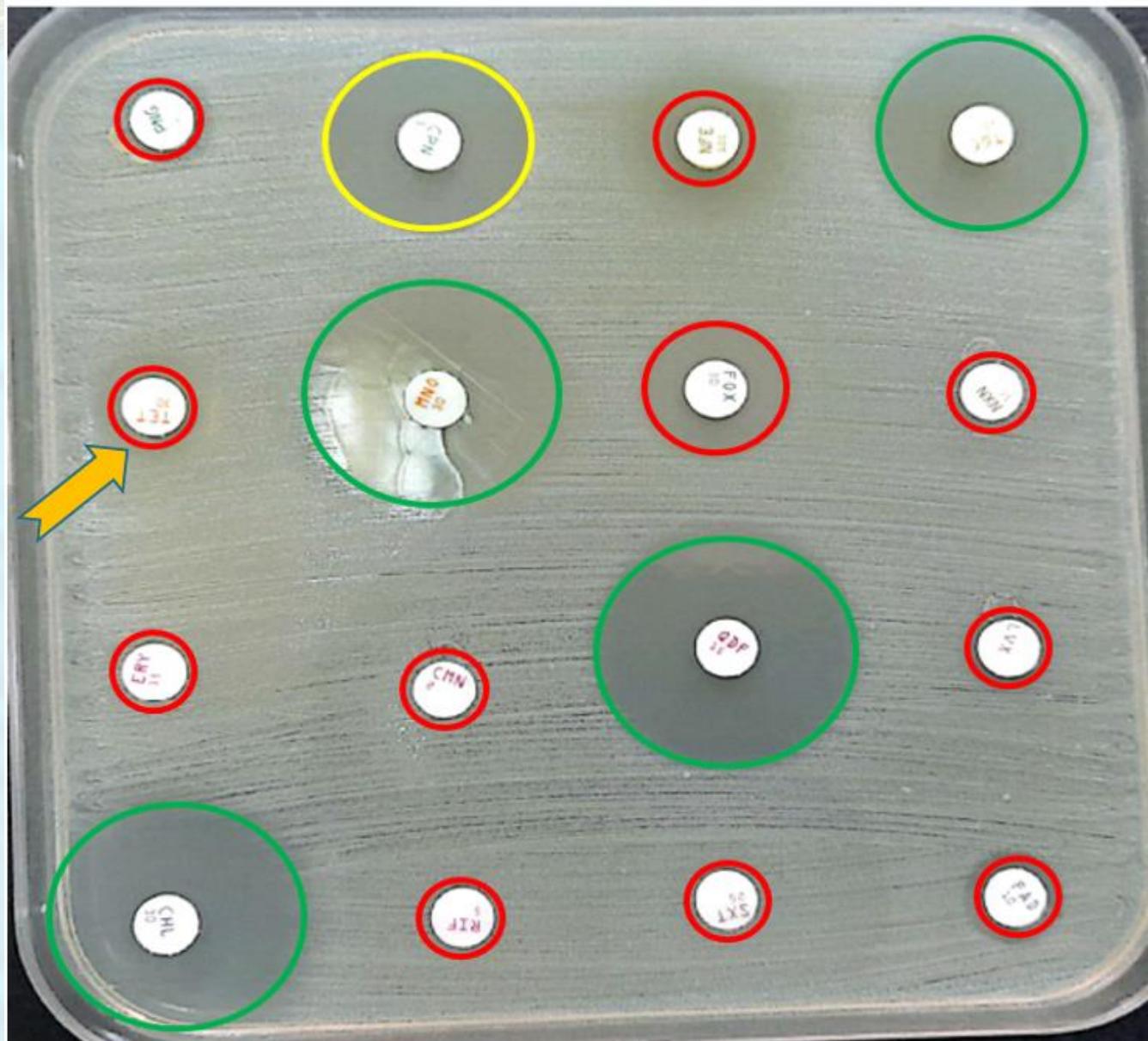
## Antibiogramme *S. aureus*: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



## Antibiogramme *S. aureus*: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



## Antibiogramme *S. aureus*: Méthode de diffusion des disques sur milieu MH selon CA-SFM 2025



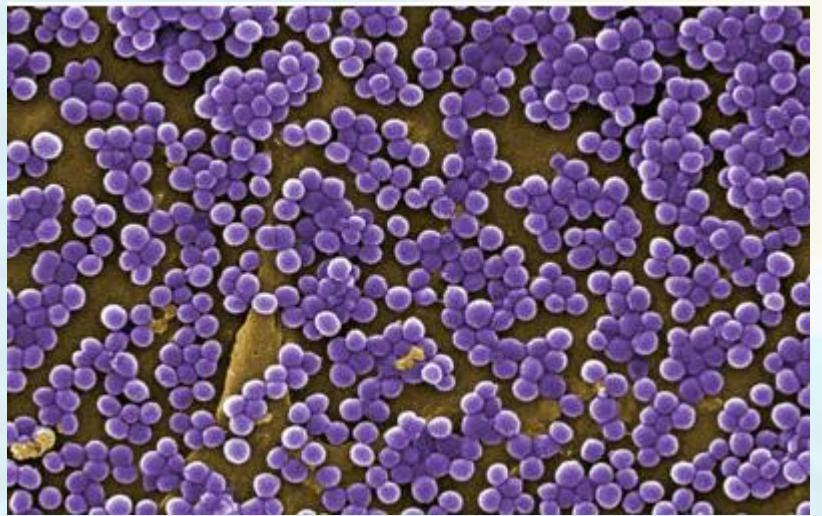


## Phénotypes impossibles

- Cefoxitine R, pénicilline G S
- Gentamicine R, kanamycine S
- Kanamycine S, tobramycine R
- Norfloxacine 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



## Vignette clinique n°2:

Patient âgé de 37 ans

ATCD d'une splénectomie devant un traumatisme abdominal grave

Notion d'une vaccination par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13)

Tableau d'endocardite infectieuse (Écho-cœur: endocardite de la VM)

Malade mis sous ampicilline + cloxacilline + gentamicine

Trois sets d'hémocultures positives à *Streptococcus pneumoniae*



**Le pneumocoque est naturellement résistant à:**

- 1) Ertapénème
- 2) Acide nalidixique
- 3) Acide fusidique
- 4) Chloramphénicol
- 5) Péfloxacine

**Le pneumocoque est naturellement résistant à:**

- 1) Ertapénème
- 2) **Acide nalidixique**
- 3) **Acide fusidique**
- 4) Chloramphénicol
- 5) **Péfloxacine**



# Pneumocoque: Résistance naturelle

## 2. 3. Cocci à Gram positif

Résistances naturelles communes des cocci à Gram positif :  
Méillinam, aztréonam, céfiderocol, témocilline, acide nalidixique, colistine.

Résistances naturelles spécifiques de genres/espèces :

Espèces	Pénicilline	Acide fusidique	Oxacilline	Céphalosporines de 1 <sup>re</sup> à 4 <sup>e</sup> génération	Ertapénème	Aminosides	Lincosamides	Streptogramines	Vancomycine	Téicoplanine	Fosfomycine	Novobiocine	Sulfamides
<i>Enterococcus</i> spp.	R	R	R	R	R	r <sup>1</sup>							R
<i>Enterococcus faecalis</i> et <i>avium</i>	R	R	R	R <sup>2</sup>	R	r <sup>1</sup>	R	R					R
<i>Enterococcus gallinarum</i> et <i>casseliflavus</i>	R	R	R	R	R	r <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>							

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

<sup>2</sup> Sauf ceftobiprole et *E. faecalis*.

# Pneumocoque: étude de la sensibilité aux antibiotiques

3.3.3

Pour *Streptococcus pneumoniae*, privilégier le prélèvement des colonies sur gélose au sang et ajuster l'inoculum à 0,5 McFarland. Si les colonies sont prélevées sur gélose chocolat, il faut ajuster l'inoculum à McFarland = 1 (si la mesure est effectuée avec un densitomètre, une légère variation peut être tolérée, sans dépasser l'intervalle entre 0,9 et 1,1 McFarland).

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

Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton ajusté en cations + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F).

Inoculum :  $5 \times 10^5$  UFC/mL.

Incubation : aérobiose,  $35 \pm 2$  °C,  $20 \pm 4$  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 + 5 % de sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F).

Inoculum : 0,5 McFarland.

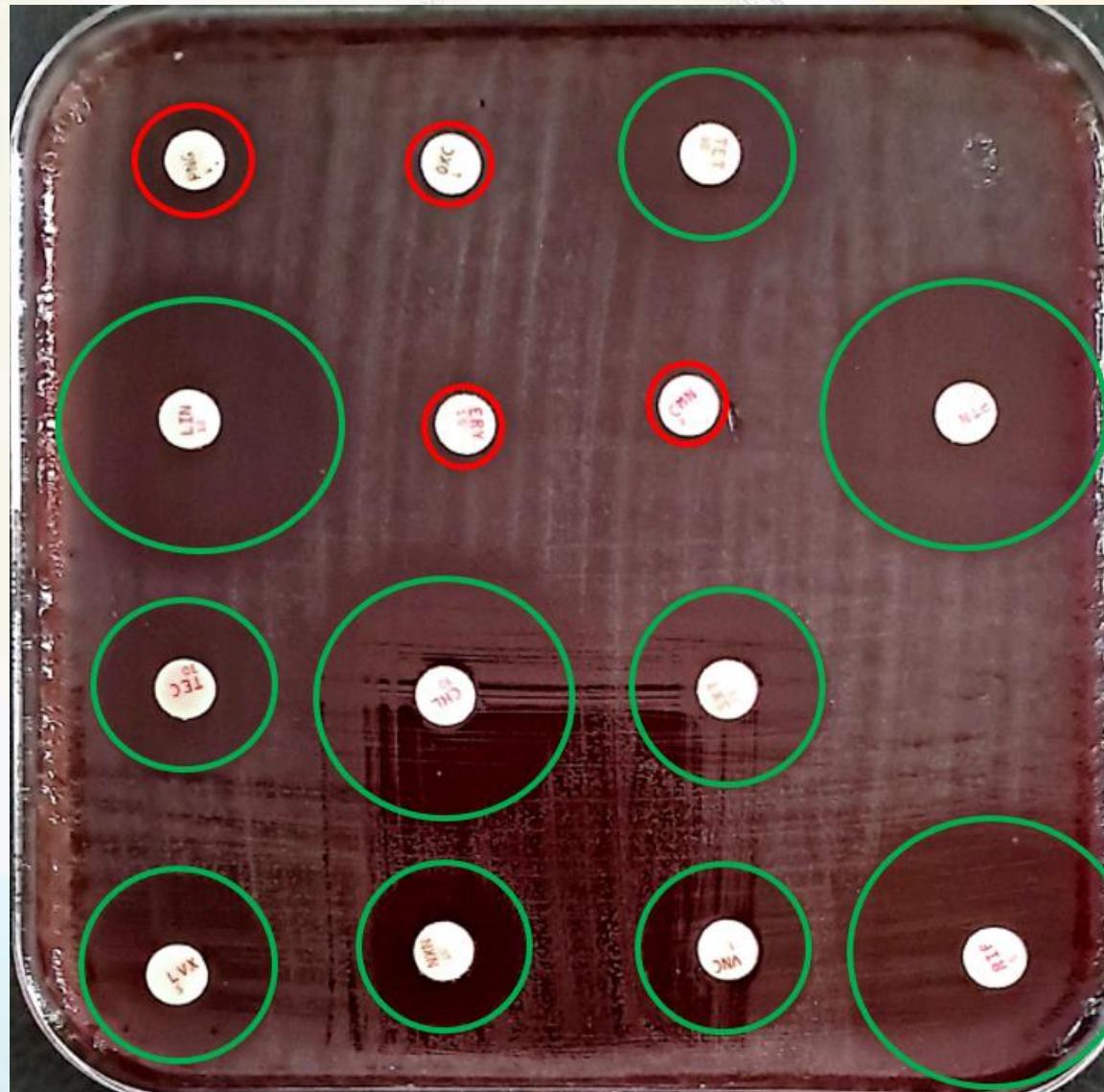
Incubation :  $\approx 5\%$  CO<sub>2</sub>,  $35 \pm 2$  °C,  $20 \pm 4$  h.

**Contrôle de qualité :** *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité (tableau 4).

Liste standard		Liste complémentaire	
Ampicilline (dépistage) ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Clindamycine Érythromycine Fluoroquinolones Norfloxacine (dépistage)	Oxacilline (dépistage) Pénicilline G Pristinamycine Tétracycline (dépistage) Vancomycine ou téicoplanine	Autres β-lactamines Autres macrolides Chloramphénicol Doxycycline ou minocycline	Léfamuline Linézolide Rifampicine Triméthoprime-sulfaméthoxazole

## Vignette clinique n°2:

Antibiogramme *S. pneumoniae*  
Méthode de diffusion des disques sur milieu MH-F / CA-SFM 2025



## **La résistance du pneumocoque aux $\beta$ -lactamines est due à:**

- 1) Une acquisition d'une PLP exogène
- 2) Un mécanisme d'imperméabilité
- 3) Un mécanisme d'efflux
- 4) Une modification des PLP endogènes
- 5) Une production d'une  $\beta$ -lactamase

## **La résistance du pneumocoque aux $\beta$ -lactamines est due à:**

- 1) Une acquisition d'une PLP exogène
- 2) Un mécanisme d'imperméabilité
- 3) Un mécanisme d'efflux
- 4) Une modification des PLP endogènes**
- 5) Une production d'une  $\beta$ -lactamase

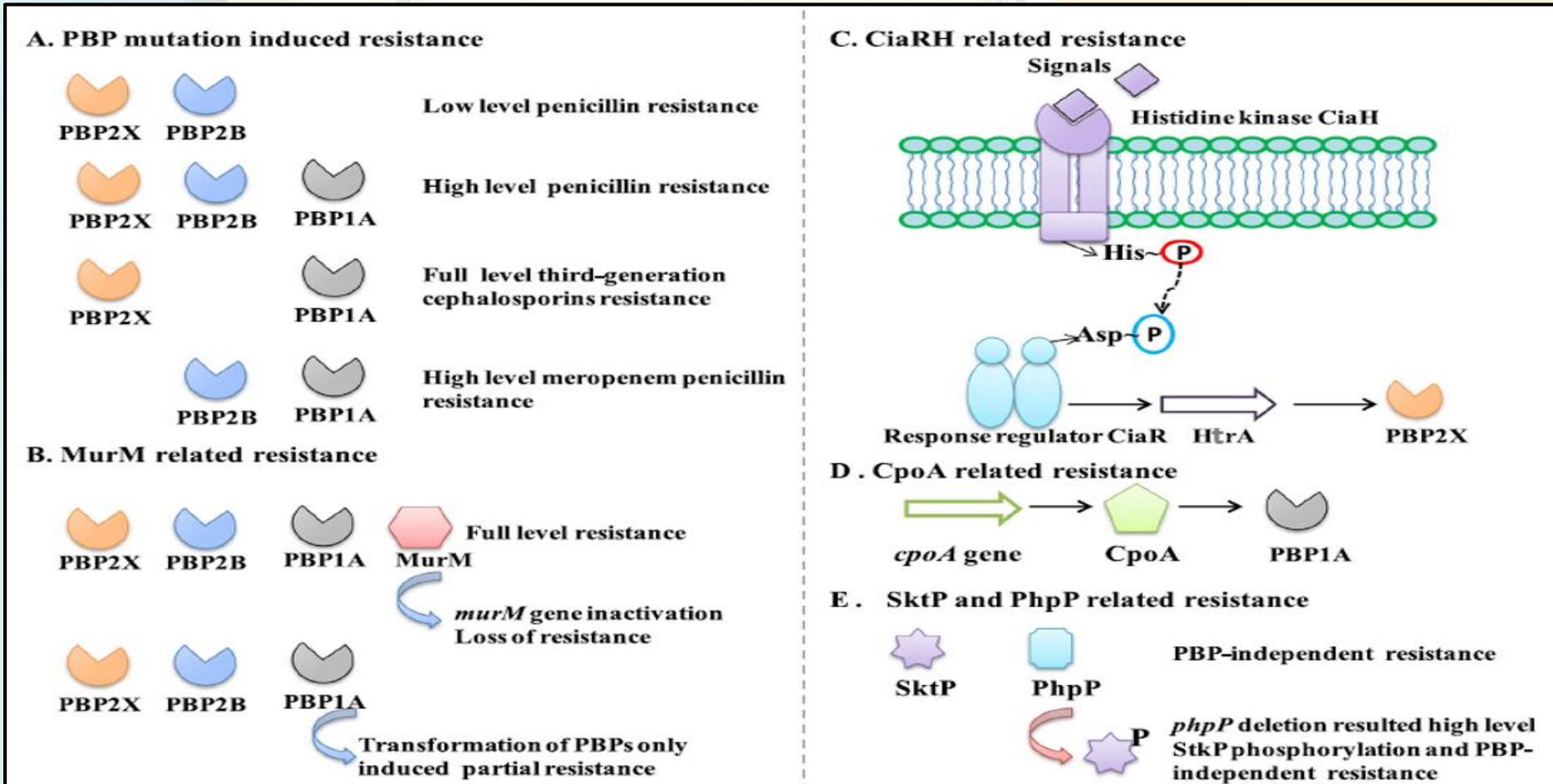
# Pneumocoque et $\beta$ -lactamines

## Mécanismes de résistance

- Résistance aux  $\beta$ -lactamines : origine chromosomique
  - ❖ **modification des PLP +++** Association  $\beta$ -lactamines/inhibiteur de  $\beta$ -lactamase:  
→ aucun bénéfice clinique
- Pneumocoque: 6 PLP
  - PLP de haute masse moléculaire de classe A :PLP 1a, PLP 1b et PLP 2a
  - PLP de haute masse moléculaire de classe B :PLP 2x et PLP 2b
  - PLP de basse masse moléculaire PLP 3
- Chaque  $\beta$ -lactamine agit par l'intermédiaire de plusieurs PLP préférentielles
- Trois PLP impliquées dans la résistance: PLP1a, 2x, et 2b

# Pneumocoque et $\beta$ -lactamines

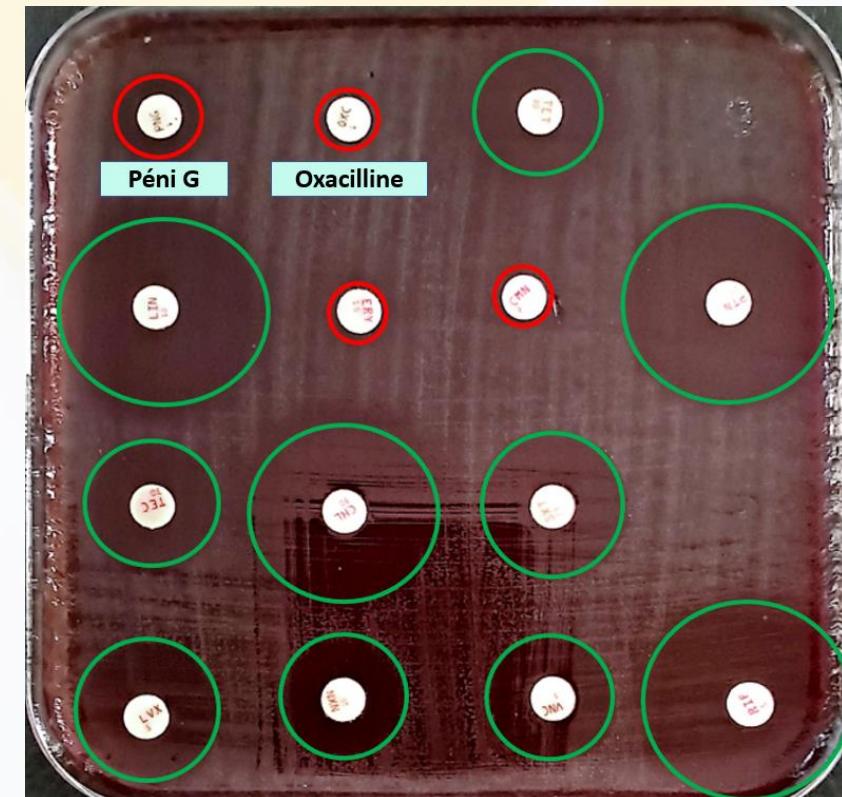
## Mécanismes de résistance



Lifeng Li et al, Microbiological Research (2023)

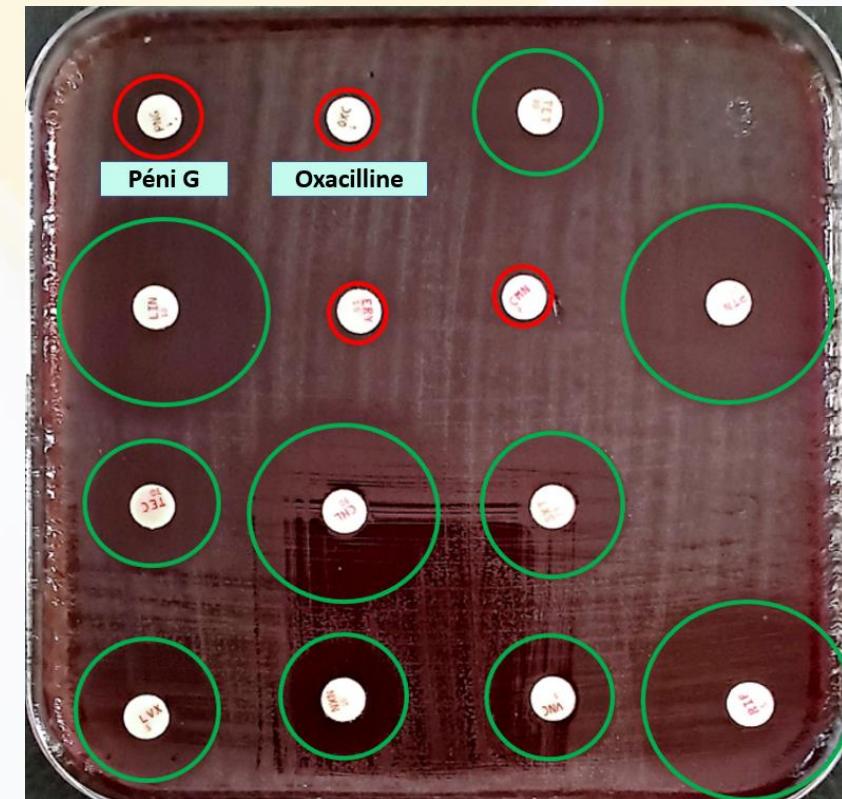
## Concernant la sensibilité de cette souche de *S. pneumoniae* aux $\beta$ -lactamines :

- 1) Compléter par une CMI oxacilline
- 2) Rendre « résistant » à l'amoxicilline
- 3) Compléter par une CMI céfotaxime/ceftriaxone
- 4) Rendre « résistant » à la pénicilline G
- 5) La sensibilité à la Péni G doit être déterminée par CMI



**Concernant la sensibilité de cette souche de *S. pneumoniae* aux  $\beta$ -lactamines :**

- 1) Compléter par une CMI oxacilline
- 2) Rendre « résistant » à l'amoxicilline
- 3) **Compléter par une CMI céfotaxime/ceftriaxone**
- 4) **Rendre « résistant » à la pénicilline G**
- 5) La sensibilité à la Péni G doit être déterminée par CMI



## Retour au cas:

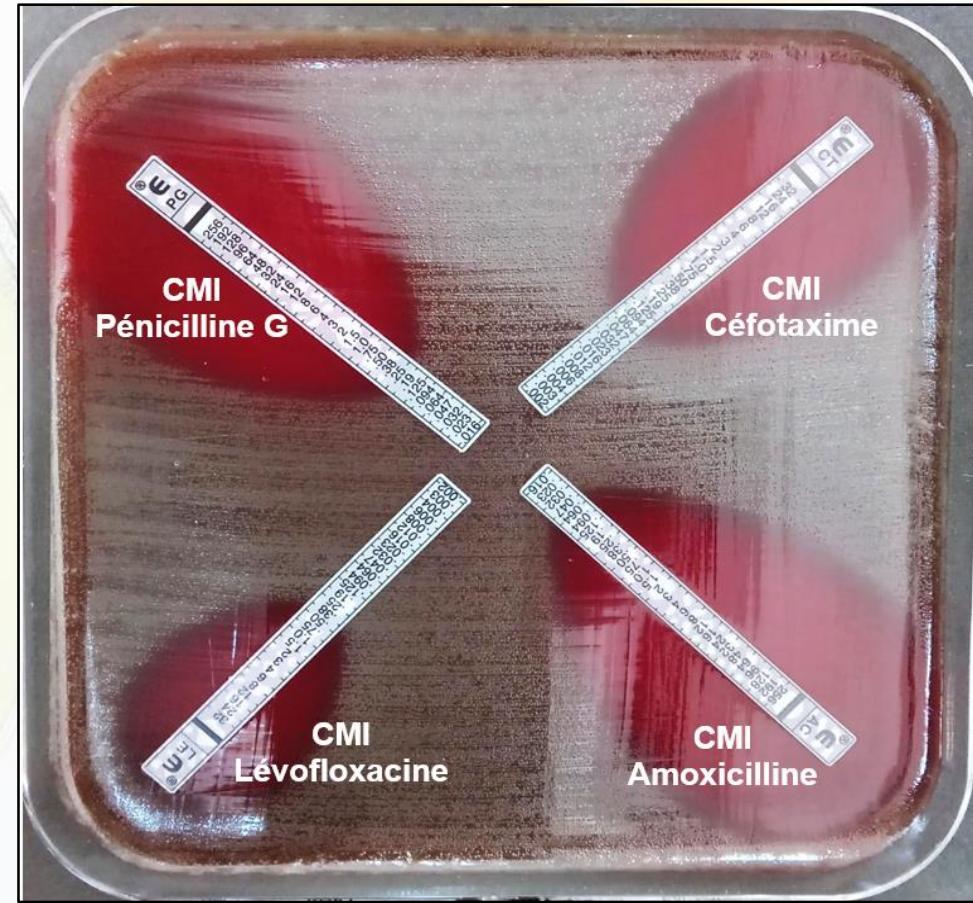
Devant ce tableau d'endocardite, les CMI des β-lactamines ont été déterminées d'emblée:

- CMI Pénicilline G: 0,25 µg/ml
- CMI Amoxicilline: 0,064 µg/ml
- CMI Céfotaxime: 0,064 µg/ml

Interpréter ce résultat

Valeurs critiques ?

Pénicilline G	Résistant
Amoxicilline	Sensible
Céfotaxime	Sensible



# Pneumocoque et $\beta$ -lactamines

## Dépistage de la résistance aux $\beta$ -lactamines

Disque oxacilline 1 $\mu$ g

PSDP

diamètre  $\geq 20$  mm

diamètre  $< 20$  mm

$\beta$ -lactamines pour lesquelles une catégorisation clinique est indiquée: « sensible »

Pénicilline G (méningites et endocardites): « résistant »

Pénicilline G (hors méningites et hors endocardites):

Autres  $\beta$ -lactamines:

disque pénicilline G 1 unité

diamètre  $\geq 14$  mm

diamètre  $< 14$  mm

Pénicilline G: « sensible à forte posologie »

Pénicilline G: « résistant »

Déterminer la CMI de l'antibiotique et interpréter en fonction des concentrations critiques

infection grave  
échec clinique

La CMI d'au moins une des  $\beta$ -lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone): doit toujours être déterminée sans retarder le rendu du résultat

# Pneumocoque et $\beta$ -lactamines

Pénicillines <sup>1</sup>	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu$ g)	Diamètres critiques (mm)		
	S $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT
Oxacilline (dépistage) <sup>1</sup>	NA	NA		1 unité	20 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	
Pénicilline G	0,06 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>		1 unité	Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	
Pénicilline G (méninrites et endocardites)	0,06 <sup>2</sup>	0,06 <sup>2</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	

**Les bandelettes à gradient de concentration sous-estiment la CMI de la pénicilline G pour *S. pneumoniae***



EUCAST  
EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**Warning against the use of gradient tests for benzylpenicillin MIC in *Streptococcus pneumoniae*.** Updated 20 August, 2025

Laboratories using gradient tests must be aware of this and MIC values of 0.5 - 4 mg/L should be checked with broth microdilution.



Following this warning, bioMérieux performed an internal investigation with a panel of *S. pneumoniae* strains with MIC between 0.5 and 4 mg/L. This internal study confirmed an underestimation of ETEST<sup>®</sup> PG 32 MICs compared to the ISO broth micro-dilution reference method. The observed trending for underestimation remains usually limited to -1 dilution. The MIC agreement rate remains higher than 90%, thus still meeting the ISO acceptance criterion.

# Pneumocoque et β-lactamines

Pénicillines <sup>1</sup>	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Oxacilline (dépistage) <sup>1</sup>	NA	NA		1 unité	20 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	
Pénicilline G	0,06 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>		1 unité	Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	
Pénicilline G (méningites et endocardites)	0,06 <sup>2</sup>	0,06 <sup>2</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
[...]							
Ampicilline (dépistage) <sup>3</sup>	0,5	1			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Ampicilline (dépistage - méningites et endocardites) <sup>3</sup>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Amoxicilline iv 	1	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Amoxicilline iv (méningites et endocardites)	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Amoxicilline per os	0,5	1			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Pipéracilline <sup>4</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	

Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu: Rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline :

- souches « sensibles à posologie standard » à l'ampicilline (CMI ≤ 0,5 mg/L)  
→ « sensibles à posologie standard » à l'amoxicilline

- souches « sensibles à forte posologie » ou « résistantes » à l'ampicilline (CMI > 0,5 mg/L)  
→ déterminer la CMI de l'amoxicilline

Sensibilité de la pipéracilline: déduite de la sensibilité de l'ampicilline dans les indications autres que les méningites et les endocardites

# Pneumocoque et β-lactamines

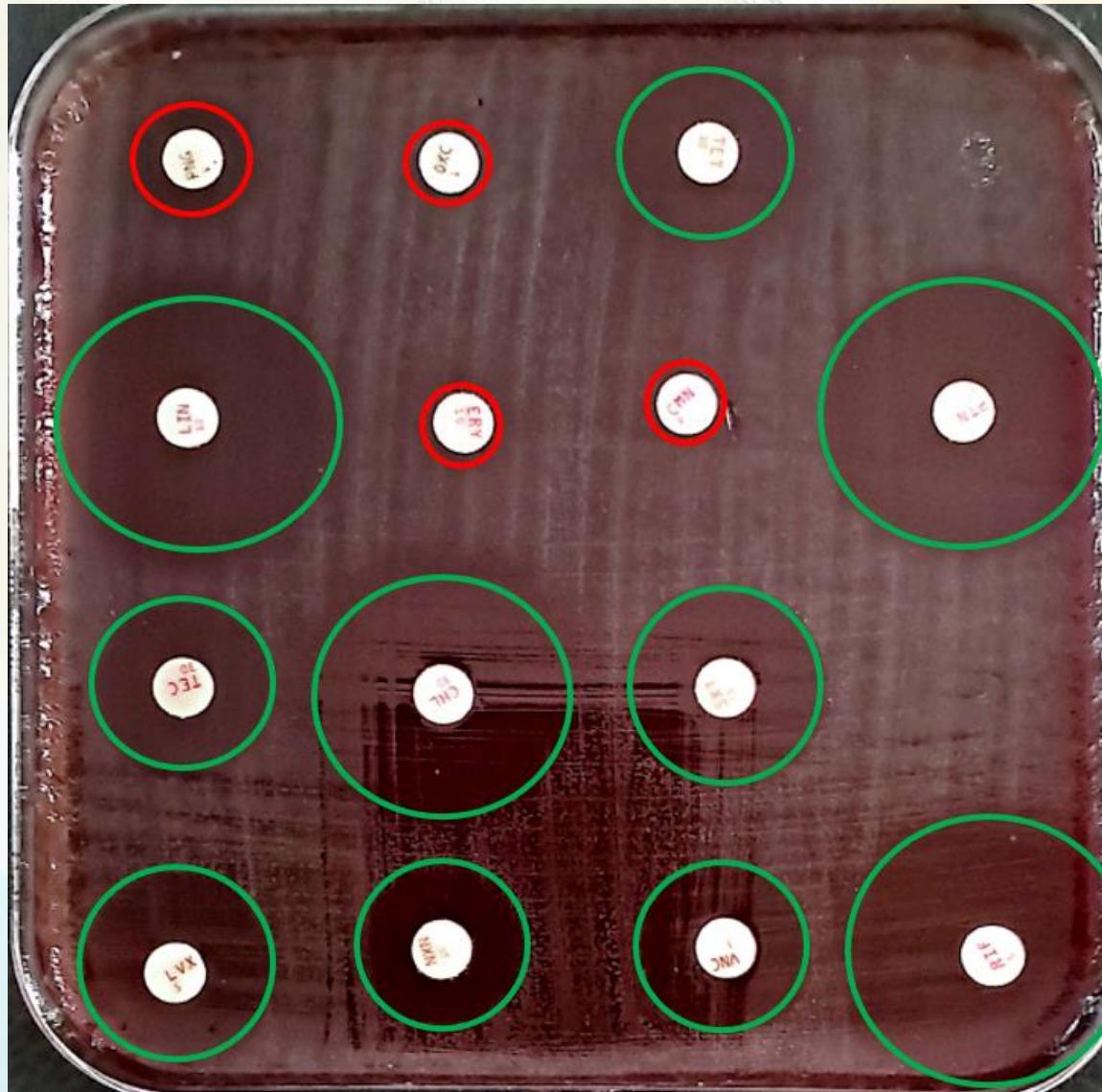
Céphalosporines <sup>1</sup>	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
<b>Céfémide</b>	1	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfotaxime</b>	0,5	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfotaxime (méningites et endocardites)</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Cefpodoxime</b>	0,25	0,25			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ceftaroline</b>	0,25	0,25			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ceftobiprolé</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ceftriaxone</b>	0,5	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ceftriaxone (méningites et endocardites)</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfuroxime iv</b>	0,5	1			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfuroxime per os</b>	0,25	0,25			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	

Carbapénèmes <sup>1</sup>	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Imipénème</b>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Méropénème</b>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Méropénème (méningites)<sup>2</sup></b>	0,25	0,25			Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	

**2/B.** Le méropénème est le seul carbapénème recommandé dans le traitement des méningites. En cas d'utilisation pour le traitement d'une méningite, la CMI du méropénème doit être déterminée.

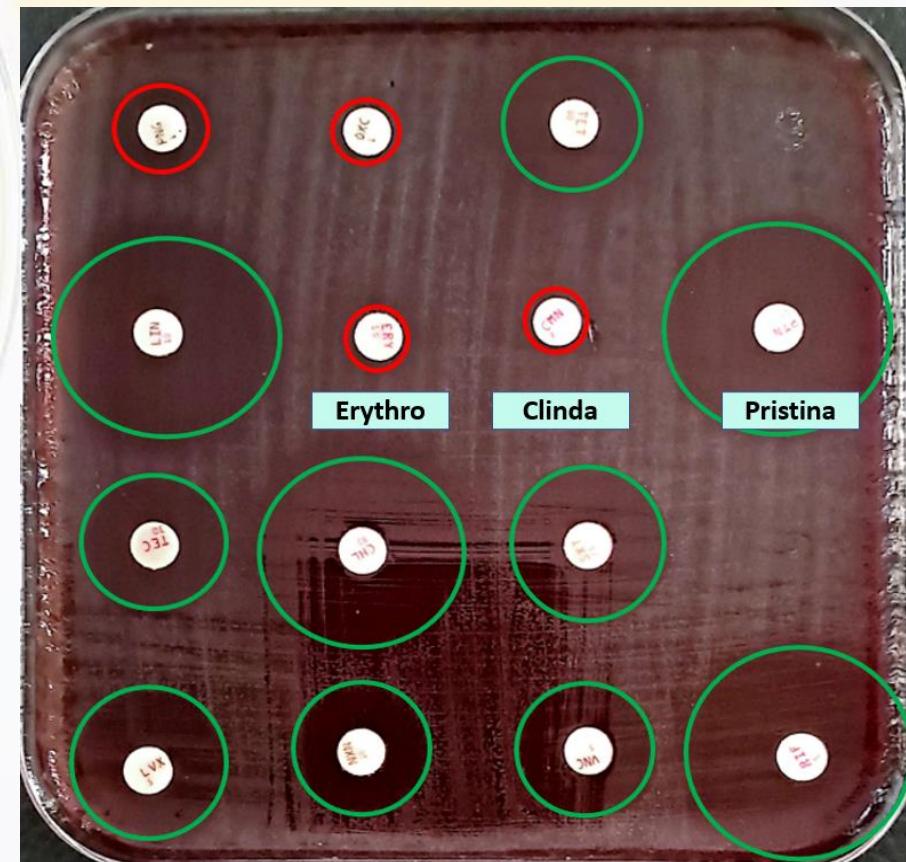
Retour au cas:

Antibiogramme *S. pneumoniae*  
Méthode de diffusion des disques sur milieu MH-F / CA-SFM 2025



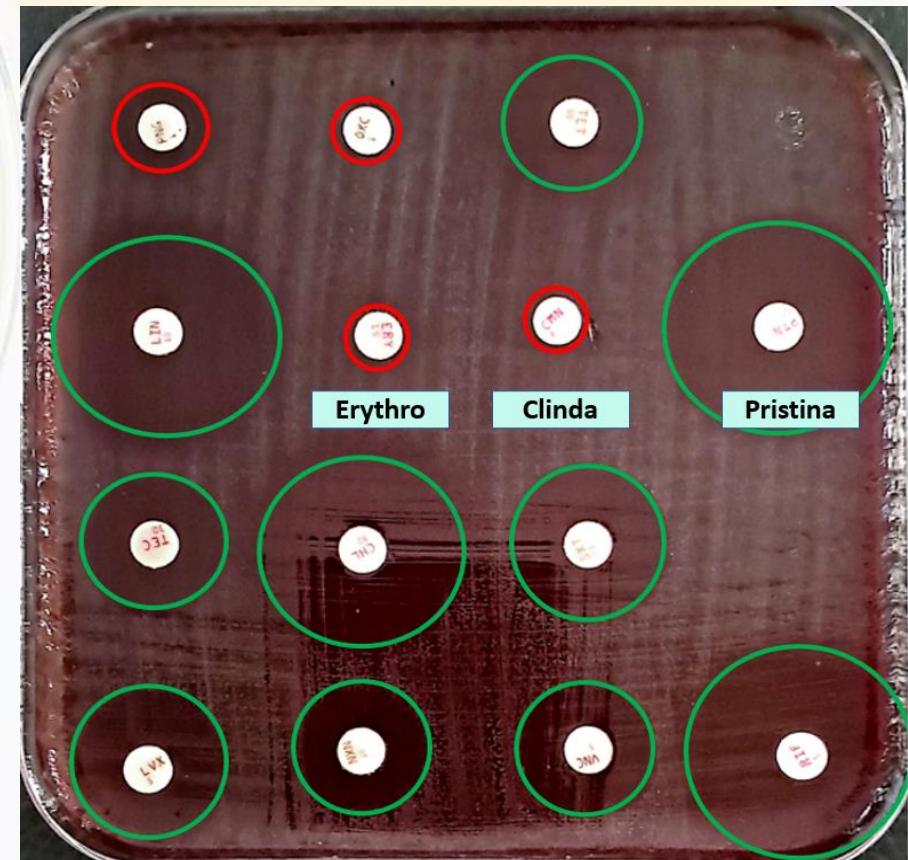
## Concernant la sensibilité de cette souche aux macrolides, lincosamides, streptogramines :

- 1) Il s'agit d'un phénotype d'efflux
- 2) Il s'agit d'un phénotype MLSbc
- 3) Il faut rendre la pristinamycine « résistant »
- 4) On peut rendre la spiramycine « résistant »
- 5) On peut rendre l'azithromycine « résistant »



**Concernant la sensibilité de cette souche aux macrolides, lincosamides, streptogramines :**

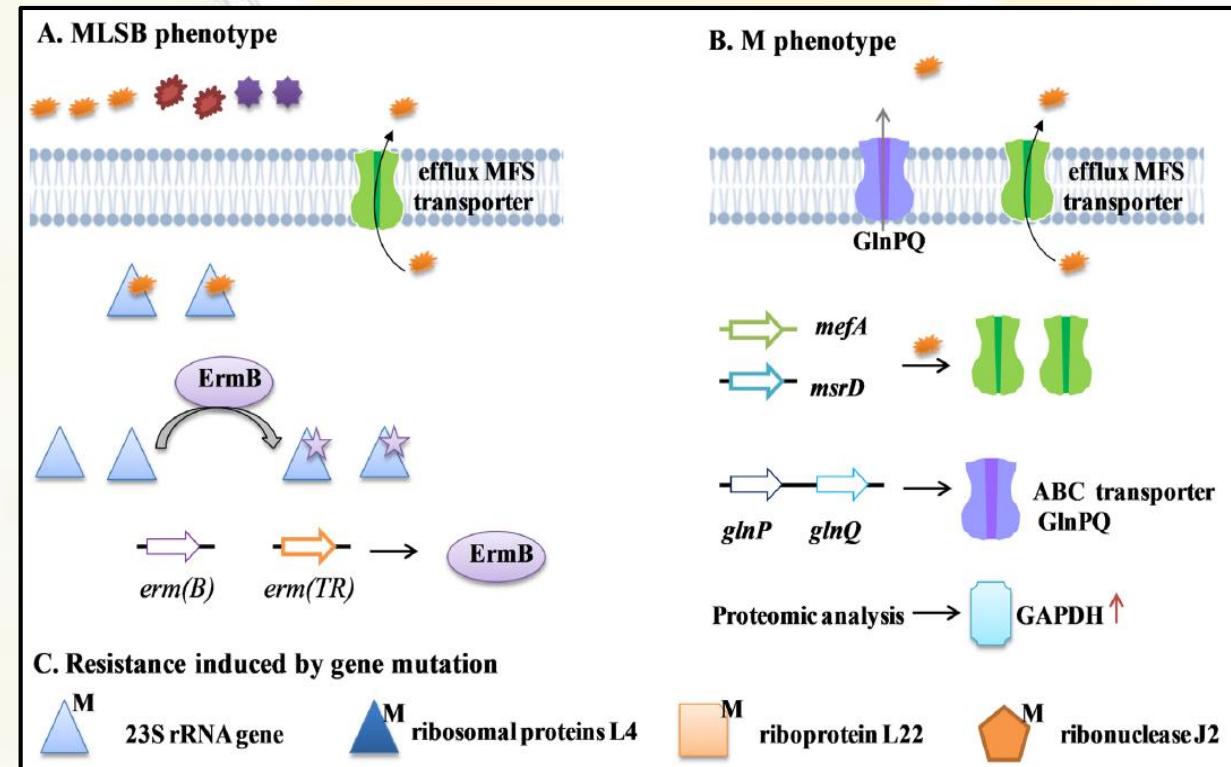
- 1) Il s'agit d'un phénotype d'efflux
- 2) Il s'agit d'un phénotype **MLSbc**
- 3) Il faut rendre la pristinamycine « résistant »
- 4) On peut rendre la spiramycine « résistant »
- 5) On peut rendre l'azithromycine « résistant »



# Pneumocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

## Mécanismes de résistance

- Deux principaux mécanismes de résistance:
  - ✓ Modification de la cible par méthylation ribosomale +++; gène *ermB*
  - ✓ Efflux actif gène *mef(A)*
- mutations de la cible ribosomale: rare



Lifeng Li et al, Microbiological Research (2023)

# Pneumocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines



Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	Diamètres critiques (mm)		
	S $\leq$	R $>$	ZIT		S $\geq$	R $<$	ZIT
Érythromycine	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>		15	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	
Roxithromycine	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Clarithromycine	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Azithromycine	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Clindamycine <sup>2,3</sup>	0,5	0,5		2	19	19	
Pristinamycine <sup>3</sup>	1	1		15	19	19	
Léfamuline	0,5	0,5		5	12	12	

## Érythromycine: dépistage des résistances aux macrolides:

- Erythromycine « sensible » → Souches sensibles à la clarithromycine, à la roxithromycine, à l'azithromycine et à la spiramycine
- Erythromycine « résistant » → Souches résistantes à la clarithromycine, à la roxithromycine et à l'azithromycine

# Pneumocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines



Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	Diamètres critiques (mm)		
	S $\leq$	R $>$	ZIT		S $\geq$	R $<$	ZIT
Érythromycine	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>		15	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	
Roxithromycine	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Clarithromycine	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Azithromycine	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Clindamycine <sup>2,3</sup>	0,5	0,5		2	19	19	
Pristinamycine <sup>3</sup>	1	1		15	19	19	
Léfamuline	0,5	0,5		5	12	12	

## Souches résistantes à l'érythromycine et à la clindamycine

→ Souches catégorisées « résistantes » à la spiramycine (phénotype MLSB constitutif)

## Souches résistantes à l'érythromycine et sensibles à la clindamycine:

→ Résistance inductible ?

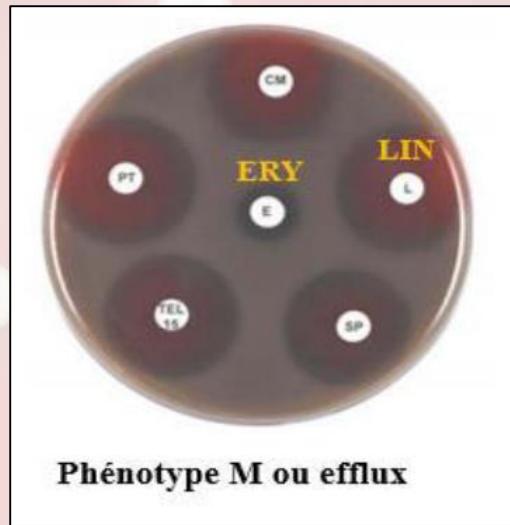
- ✓ Image d'antagonisme (D-test) entre la clindamycine et l'érythromycine
- ✓ Comparaison des CMI de la clindamycine en présence et en l'absence d'érythromycine

# Pneumocoque et macrolides, lincosamides, streptogramines

Mécanisme	Phénotype	macrolides 14-15C	Ketolides	macrolides 16C	Lincosamides	Streptogramines
Aucun	Sauvage	S	S	S	S	S
Modification de la cible	MLSb inductible (ermB)	R	S	R	R	S
	MLSb constitutif	R	R	R	R	S (altération de l'activité bactéricide)
Efflux	M	R	S	S	S	S

**Résistance inductible est détectée:**  
(streptocoques ≠ staphylocoques)  
→ souches résistantes à la clindamycine et à la spiramycine (phénotype MLSB inductible)

Phénotypes L ou LSA: exceptionnelles  
→ laboratoire référent



# Pneumocoque et aminosides

- Streptocoques: bactéries anaérobies préférentielles, aéro-tolérantes
- Aminosides: transport actif



## Résistance naturelle de bas niveau aux aminosides

- Résistance de haut niveau: modification enzymatique

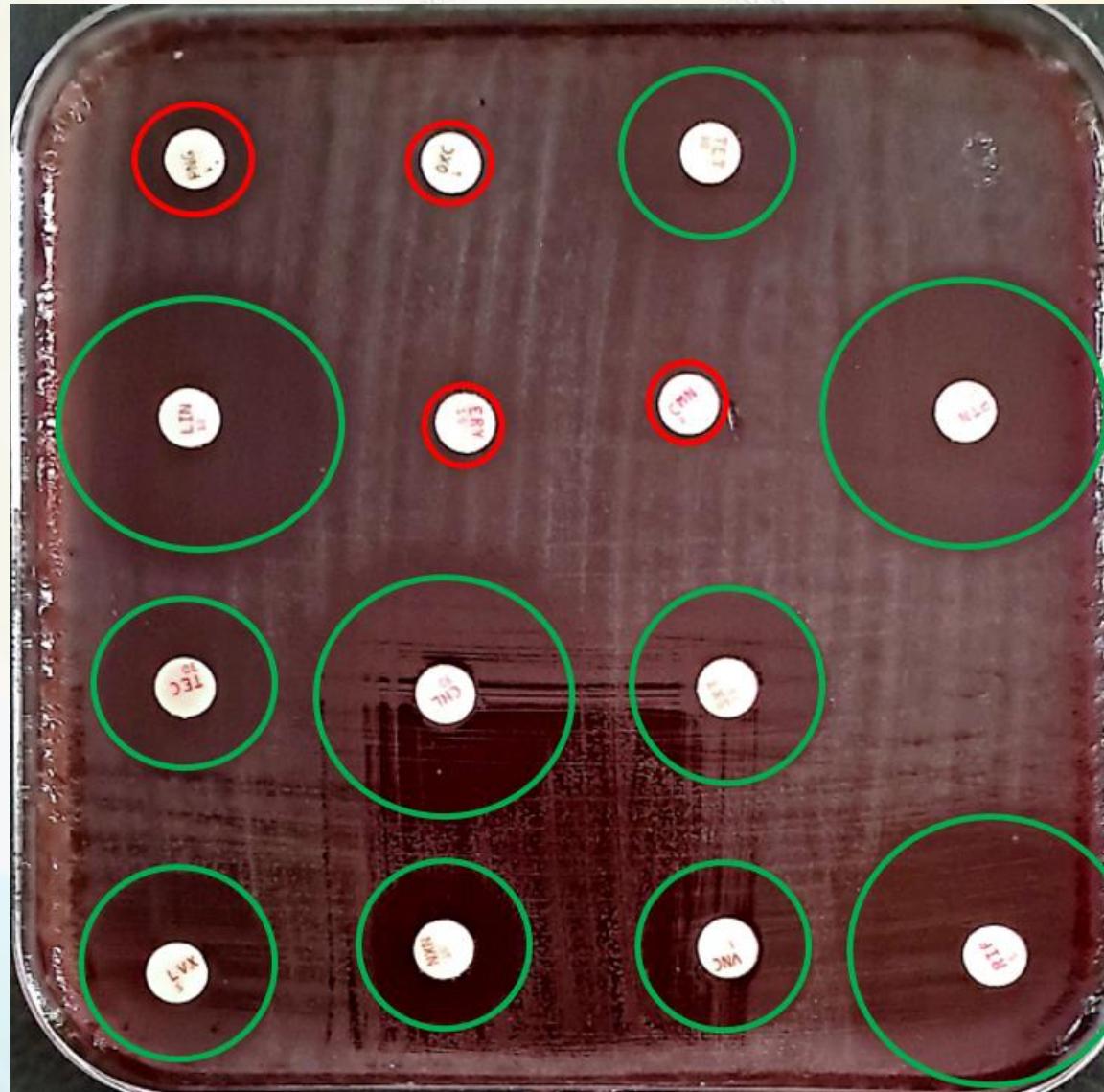


Pneumocoque: effet bactéricide obtenu par l'association gentamicine /  $\beta$ -lactamine ou glycopeptide: modeste et inconstant / effet synergique rarement observé

Évaluation de la sensibilité des souches de pneumocoque à la **gentamicine: pas d'utilité**

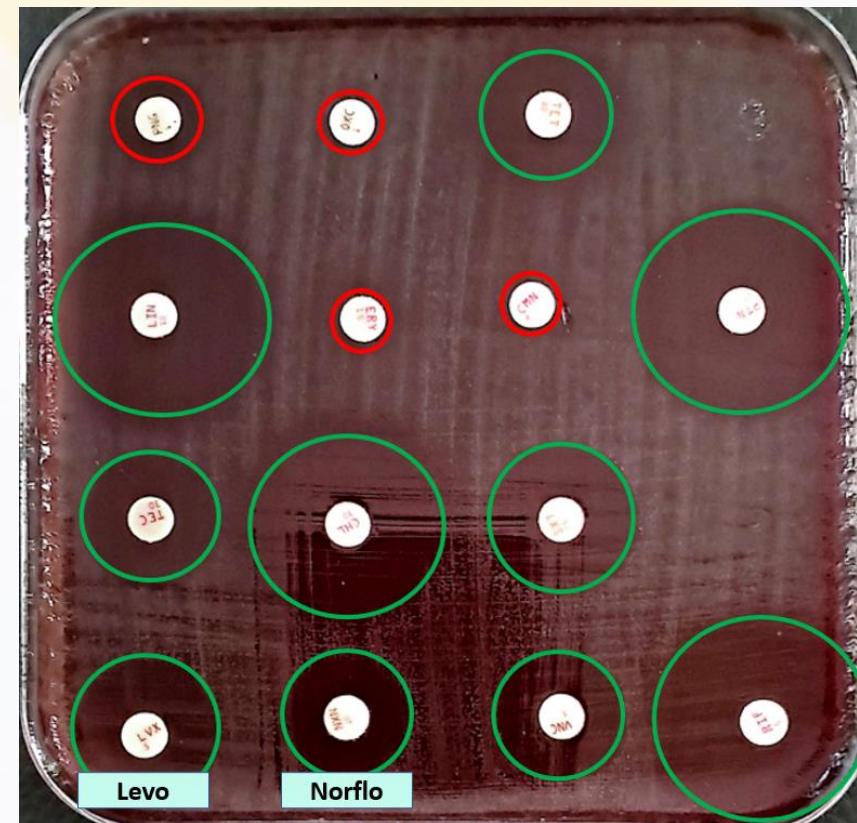
Retour au cas:

Antibiogramme *S. pneumoniae*  
Méthode de diffusion des disques sur milieu MH-F / CA-SFM 2025



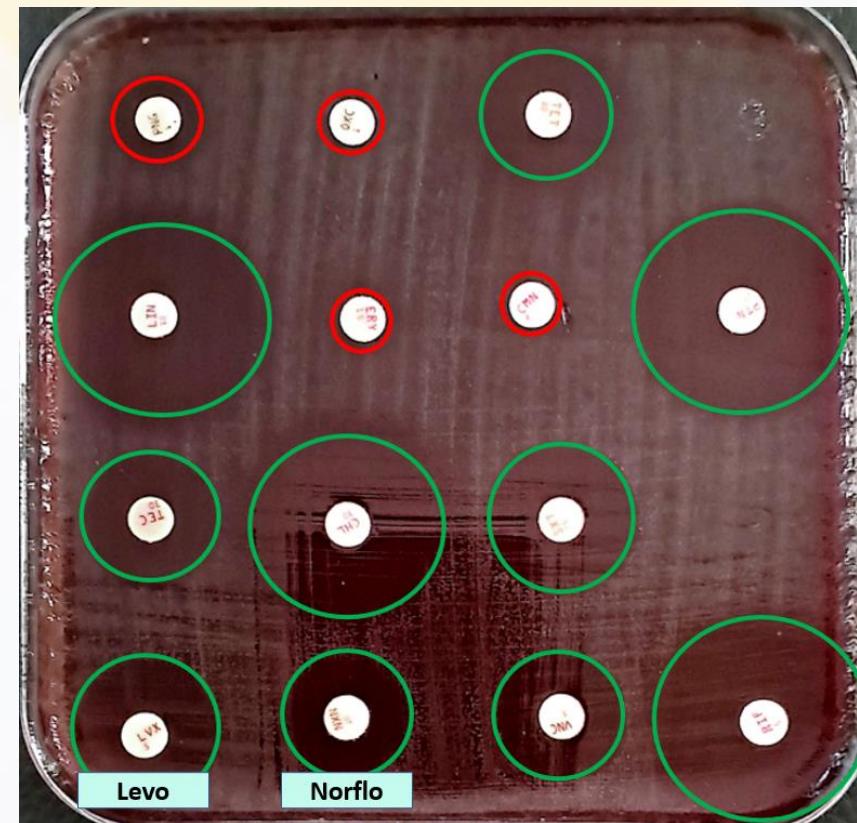
**Concernant la sensibilité de cette souche de pneumocoque aux fluoroquinolones, on peut rendre:**

- 1) La lévofloxacine « sensible à forte posologie »
- 2) La norfloxacine « sensible à forte posologie »
- 3) La moxifloxacine « sensible »
- 4) La ciprofloxacine « sensible à forte posologie en association»
- 5) Risque élevé de sélection *in vivo* de mutants résistants



**Concernant la sensibilité de cette souche de pneumocoque aux fluoroquinolones, on peut rendre:**

- 1) La lévofloxacine « sensible à forte posologie »**
- 2) La norfloxacine « sensible à forte posologie »
- 3) La moxifloxacine « sensible »**
- 4) La ciprofloxacine « sensible à forte posologie en association»
- 5) Risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants



# Pneumocoque et fluoroquinolones

- Résistance naturelle aux quinolones de 1<sup>ère</sup> génération et à la pefloxacine
- Faible sensibilité à l'ofloxacine et la ciprofloxacine
- Fluoroquinolones anti-pneumococciques: levofloxacine, moxifloxacine et gémifloxacine

## Mécanismes de résistance:

Résistance d'origine chromosomique:

- ✓ Mutations ponctuelles dans l'une et/ou l'autre des deux cible: GyrA et/ou ParC++, plus rarement ParE
- ✓ Efflux actif

Tableau II – Phénotypes de résistance aux fluoroquinolones (FQ) chez *S. pneumoniae*.

Mécanisme de résistance	Valeurs interprétables <sup>1,2,*</sup>		
	NOR 10µg <sup>2</sup>	LVX 5µg	PEF 5µg
	R <10 mm	R* <16 mm	R <8 mm
ParC (ou ParE)	R	S	R
Efflux	R	S	S
ParC (ou ParE) + GyrA	R	I or R	R

<sup>1</sup>Varon et al. Antimicrob Agents Chemother. 2006 ;50(2) :572-9

<sup>2</sup>CASFM-EUCAST 2024

# Pneumocoque et fluoroquinolones



Société Française  
de Microbiologie



Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1.1 Juillet

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	Diamètres critiques (mm)		
	S $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	10 <sup>A</sup>	10 <sup>A</sup>	
Lévofloxacine	0,001	2		5	50 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>	
Moxifloxacine	0,5	0,5		5	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	

Dépistage des résistances aux fluoroquinolones: disque de norfloxacine (10 $\mu\text{g}$ )

- Diamètre  $< 10 \text{ mm}$ :  
→ tester autres fluoroquinolones individuellement  
Si moxifloxacine sensible ou lévofloxacine  
sensible à forte posologie:  
→ **préciser**: risque élevé de sélection *in vivo* de  
mutants résistants et d'échec clinique

- Diamètre  $\geq 10 \text{ mm}$ : souches peuvent être catégorisées:  
→ **Sensibles à la moxifloxacine**  
→ **Sensibles à forte posologie à la lévofloxacine**

# Pneumocoque et glycopeptides

Aucune résistance à la vancomycine n'a été décrite  
Tolérance à la vancomycine: rapportée



Glycopeptides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Téicoplanine <sup>1</sup>	2	2		30	17	17		Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
Vancomycine <sup>1</sup>	2	2		5	16	16		1. Les souches résistantes aux glycopeptides n'ont pas encore été rapportées. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.

# Pneumocoque et autres antibiotiques



Société Française  
de Microbiologie



European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Comité de l'antibiogramme  
de la  
Société Française de  
Microbiologie

Recommandations 2025  
V.1.1 Juillet

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 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. La tétracycline peut être utilisée pour le dépistage des résistances aux autres cyclines. Si le test de dépistage est négatif (diamètre ≥ 25 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 < 25 mm ou CMI > 1 mg/L), les autres cyclines doivent être testées individuellement.
Minocycline	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		30	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Tétracycline (dépistage)	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>		30	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		

# Pneumocoque et autres antibiotiques

Divers	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	
Chloramphénicol	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		30	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. L'efficacité clinique du chloramphénicol est incertaine. Une CMI ≤ 8 mg/L (ECOFF) [ou un diamètre ≥ 21 mm] permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis un mécanisme de résistance (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Linézolide <sup>2</sup>	2	2		10	22	22		2. Les souches résistantes au linézolide ou à la rifampicine sont exceptionnelles. Vérifier le résultat ainsi que l'identification, et envoyer la souche à un laboratoire référent pour expertise si les résultats sont confirmés.
Rifampicine <sup>2,3</sup>	0,125	0,125		5	22	22		3. Pour les souches sensibles, l'utilisation de la rifampicine est préconisée en association avec d'autres molécules actives (voir Annexe 7 pour les propositions de formulation des résultats).
Triméthoprime- sulfaméthoxazole <sup>4</sup>	1	2		1,25- 23,75	13	10		4. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprime.



*MERCI*