

## **Antibiogramme des *Streptococcus* et *Enterococcus* : recherche du niveau de résistance aux aminosides**

### **Rappel sur le mode d'action des aminosides et définition du niveau de résistance aux aminosides :**

Les aminosides sont des antibiotiques qui agissent sur les **ribosomes (sous unité 30 S) ce qui inhibe la traduction**. Ils doivent donc pénétrer dans la cellule pour pouvoir agir sur leurs cibles. Le passage des aminosides à travers la membrane cytoplasmique d'une bactérie est un phénomène actif dont l'énergie est fournie par la chaîne d'oxydoréduction et qui dépend également d'un gradient protonique électrochimique.

La résistance aux aminosides peut provenir d'un défaut de leur pénétration dans le cytoplasme bactérien, de leur inactivation par transformation sous l'influence d'enzymes (phosphorylase, acétylase) où d'une modification de la structure des ribosomes empêchant la fixation de l'antibiotique.

**Tous les *Streptococcus* et les *Enterococcus* sont naturellement résistants aux aminosides car ces bactéries ne possèdent pas de chaîne respiratoire (les aminosides ne peuvent pénétrer dans ces bactéries). On parle de bas niveau de résistance.** Il est possible de traiter ces souches par une association  $\beta$ -lactamines / aminosides car les  $\beta$ -lactamines facilitent la pénétration des aminosides en augmentant la perméabilité de la paroi.

Certaines souches possèdent un autre mécanisme de résistance aux aminosides (par modification de la cible ou enzyme). **On parle de haut niveau de résistance dans ce cas on ne peut pas utiliser une association  $\beta$ -lactamines / aminosides** car même si la  $\beta$ -lactamine facilite la pénétration de l'aminoside, ce dernier ne peut pas agir car la bactérie possède un autre mécanisme de résistance.

Pour savoir si on peut traiter un patient avec une association  $\beta$ -lactamines /aminosides, il est donc indispensable de tester le niveau de résistance.

### **Mise en évidence sur l'antibiogramme du niveau de résistance (Cf. livre p 39)**

Pour déterminer le niveau de résistance, **on utilise des disques d'aminoside forte charge**. L'aminoside est à une telle concentration qu'il peut pénétrer dans la bactérie par un transport passif (sans utiliser la chaîne respiratoire).

- Si la bactérie est **sensible à l'aminoside forte charge**, c'est qu'elle ne possède pas d'autres mécanisme de résistance : elle possède un **bas niveau de résistance** aux aminosides.
- Si la bactérie est **résistante à un aminoside forte charge**, c'est qu'elle possède en plus du défaut de pénétration un autre mécanisme de résistance : elle possède un **haut niveau de résistance** aux aminosides.

	<b>Genre <i>Streptococcus</i></b>	<b>Genre <i>Enterococcus</i></b>
Milieu	Mueller Hinton + 5 % de sang	Mueller Hinton
Inoculum	Suspension 0.5 MF diluée au 1/10	Suspension 0.5 MF diluée au 1/100
Incubation	24 h à 37°C sous CO <sub>2</sub>	24 h à 37°C atmosphère normale
Disque d'aminoside forte charge (1 disque au choix)	Gentamicine (GEN) à 500 µg où Streptomycine (STR) à 500 µg où Kanamycine (KAN) à 1000 µg	

### **Remarque : sensibilité des *Streptococcus* spp. à la pénicilline G (sauf *pneumoniae*)**

La sensibilité des streptocoques à la pénicilline G est évaluée avec un disque d'oxacilline à 5 µg (OXA-5) selon les critères suivants :

- diamètre OXA-5  $\geq$  21 mm  $\rightarrow$  souche sensible à la pénicilline G. Cette interprétation est prédictive de l'activité des autres  $\beta$ -lactamines incluant les streptocoques dans leur spectre.
- diamètre OXA-5 < 21 mm - souche I ou R à pénicilline G. Devant toute souche de sensibilité diminuée, il y a lieu de déterminer la CMI de l'ampicilline, de l'amoxicilline ou de la céfotaxime.

## Sensibilité diminuée à la pénicilline G de *Streptococcus pneumoniae*.

La détection de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline G est réalisée avec un **disque d'oxacilline 5 µg (OXA-5)** selon les critères suivants :

- diamètre OXA-5  $\geq$  26 mm  $\rightarrow$  souche sensible à la pénicilline G et aux autres  $\beta$ -lactamines.
- diamètre OXA-5  $<$  26 mm. Souche de sensibilité diminuée.

Ce test ne peut pas apprécier le niveau de résistance à la pénicilline G ou aux autres  $\beta$ -lactamines. En conséquence, notamment en cas d'infection sévère, d'échec clinique ou devant toute souche de sensibilité diminuée (OXA-5  $<$  26 mm), il y a lieu de **déterminer la CMI de la pénicilline G** et celle d'au moins une des  $\beta$ -lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique.

**La résistance acquise à la pénicilline G est croisée avec toutes les autres  $\beta$ -lactamines** mais à des niveaux variables en fonction des antibiotiques permettant l'utilisation des molécules les plus actives. Les souches catégorisées comme intermédiaires (ou résistantes de bas niveau) doivent être considérées comme résistantes en cas de méningite, mais sensibles à fortes doses en cas d'infections respiratoires.

Données CMI et interprétation pour la pénicilline G :

- Souche sensible si CMI  $\leq$  0,06 mg.L<sup>-1</sup>.
- Bas niveau de résistance si 0,12  $\leq$  CMI  $\leq$  1 mg.L<sup>-1</sup>.
- Haut niveau de résistance si CMI  $>$  1 mg.L<sup>-1</sup>.

**Remarque : dépistage des pneumocoques de sensibilité diminuée aux fluoroquinolones** est réalisé par la mesure de la sensibilité à la norfloxacine. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (chargé à 5 µg) est inférieur à 10 mm et/ou si la CMI est  $>$  16 mg/L, il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique.

## Résistance aux glycopeptides des Entérocoques

Données : **INVS (juillet 2008)** Les entérocoques (*Enterococcus faecium* et *E. faecalis* principalement) sont de portage essentiellement digestif chez l'homme et sont responsables d'infections urinaires, de bactériémies ou de suppurations de plaies. Ils représentaient en 2006 en France 6,4% des micro-organismes isolés d'infection nosocomiale, au 5ème rang après *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* et les staphylocoques à coagulase négative. La transmission des entérocoques se fait par les mains, le matériel et l'environnement. Elle est facilitée par la diarrhée, l'incontinence fécale et les suppurations.

Les premières souches de *E. faecium* résistantes aux glycopeptides (ERG) ont été rapportées en France et au Royaume-Uni en 1987-1988 puis aux États-Unis en 1989-1990 où elles sont aujourd'hui endémiques et au **3ème rang des bactéries multirésistantes dans les unités de soins intensifs**. La capacité des ERG à coloniser rapidement les patients et l'environnement sous la pression de sélection antibiotique, associée à un faible pouvoir pathogène, permet la constitution de réservoirs occultes et la diffusion large de ces souches par le transfert des patients. La colonisation des patients par des ERG et des *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) permet par ailleurs que soient réunies les conditions du **transfert de plasmides de résistance à la vancomycine entre les deux espèces**, comme cela a été observé aux États-Unis à trois reprises.

La détection des entérocoques résistants aux glycopeptides est réalisée sur l'antibiogramme avec un disque de **Vancomycine 30 µg** et un disque de **Teicoplanine 30 µg** selon les critères suivants :

- diamètre Vancomycine et teicoplanine  $>$  17 mm  $\rightarrow$  souche sensible aux glycopeptides
- diamètre autour du disque de l'un des deux glycopeptides  $<$  17 mm.  $\rightarrow$  il est nécessaire dans ce cas de **déterminer les CMI de la vancomycine et de la teicoplanine**.

Remarque : du fait d'une expression parfois faible ou tardive de la résistance aux glycopeptides des entérocoques, il est recommandé également de déterminer les CMI de la vancomycine et de la teicoplanine en cas d'échec thérapeutique.