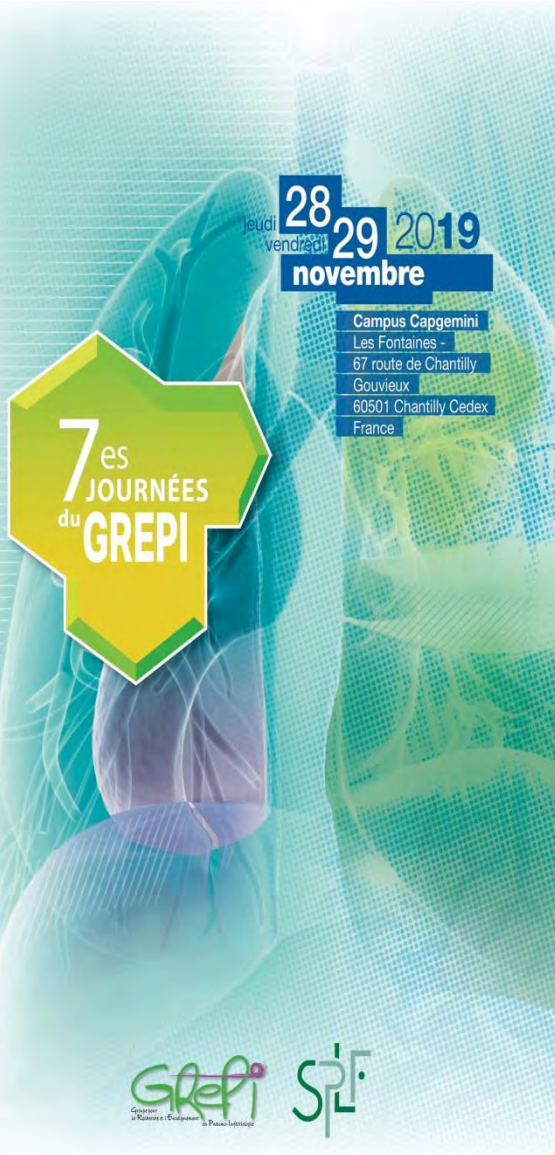


Comment interpréter un antibiogramme en pratique? (Du pneumocoque au *Pseudomonas* et *Stenotrophomonas*)

Dr Christian Cattoen – CH Valenciennes
7èmes journées du GREPI
Chantilly 28-29 novembre 2019



Quelles sont les bactéries impliquées?

- Pneumonies communautaires
 - *Streptococcus pneumoniae* +++
 - *Haemophilus influenzae*
 - Bacilles Gram (-)
 - Legionella pneumophila
 - Bactéries intracellulaires (*Chlamydia pneumoniae*)

Quelles sont les bactéries impliquées?

- Pneumonies communautaires: selon le contexte:

Contexte	Bactéries
Alcoolisme	<i>S.pneumoniae</i> , BGN, anaérobies
BPCO	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> ,
Grippe récente	<i>S.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.pyogenes</i>
Inhalation	Anaérobies
Antibiothérapie antérieure	<i>S.pneumoniae</i> (PSDP), <i>P.aeruginosa</i> , BGN
Patient institutionnalisé	<i>S.pneumoniae</i> (PSDP), <i>S.aureus</i> , <i>H.influenzae</i> , BGN.

Quelles sont les bactéries impliquées?

- Pneumonies patient hospitalisé: selon le contexte:

Contexte	Bactéries
Patient en service de médecine	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>C.pneumoniae</i> , <i>M.pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> ...
Patient en service de réanimation	<i>S.pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> , <i>H.influenzae</i> ,
Pneumonie tardive réanimation	<i>Entérobactéries (E.BLSE)</i> , <i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>A.baumannii</i> , <i>S.maltophilia</i> .

Rappel: l'antibiogramme

- Positionner des CMI / concentrations critiques
- Concentrations critiques: **Concentrations critiques cliniques!**
 - Selon la bactérie (E-coff)
 - Selon les données PK/PD
 - Selon les données cliniques
 - Selon la posologie
- Attention: la notion de I disparaît:
 - S posologie standard
 - S forte exposition (forte posologie)

Les principales bactéries

I *Streptococcus pneumoniae*

BACTERIOLOGIE

Bactériologie

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE DES SECRETIONS BRONCHO-ALVEOLAIRES

Nature : Sécrétions broncho-pulmonaires

Crachat purulent

Examen direct

Absence Hématies

Nombreux Polynucléaires altérés

Cellules salivaires Absence

Cellules macrophagiques Assez nombreuses

Culture

Germe identifié :

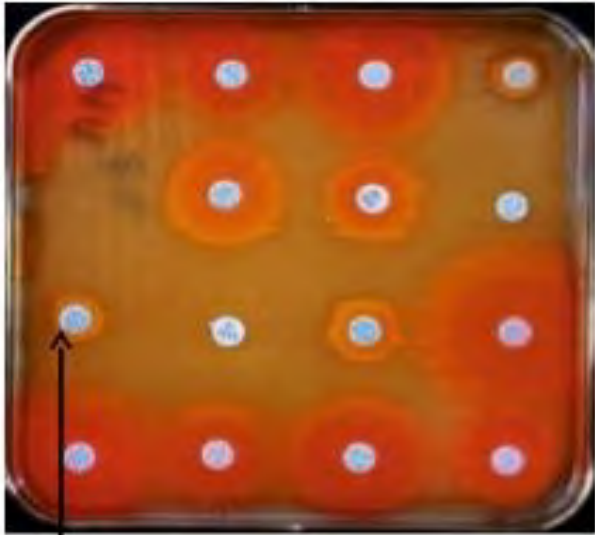
(Id Biotyper- Bruker et/ou Vitek-2 Bio-mérieux et/ou tech. complémentaire)

>10.7 UFC/ ml Streptococcus pneumoniae

- Souche de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines

Puis-je traiter avec l'amoxicilline?

I *Streptococcus pneumoniae*: antibiogramme



Oxacilline= molécule indicatrice
Si S: rendu à J0: bêtalactamines S
Si R: PSDP, effectuer les CMI



A J+1: rendu des CMI et de leur interprétation:

- Pénicilline G
- Amoxicilline
- Cefotaxime - ceftriaxone

I *Streptococcus pneumoniae*: antibiogramme

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Les valeurs critiques pour les pénicillines autres que la p Les souches sensibles à la pénicilline G (CMI ≤ 0,064 m sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles les valeur		
Oxacilline (Test de dépistage)	NA	NA
Pénicilline G (à l'exception des méningites)	0,064 ¹	2 ¹
Pénicilline G (méningites)	0,064	0,064
Ampicilline	0,5 ²	2 ²
Ampicilline (pneumonie)	2	2
Amoxicilline	0,5 ²	2 ²
Amoxicilline (IV, méningites)	0,5	0,5
Amoxicilline (IV, pneumonie)	2	2
Amoxicilline (<i>per os</i>)	0,5	1



Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)
	S ≤	R >	
Céfépime	1	2	
Céfotaxime	0,5	2	
Cefpodoxime	0,25	0,5	
Ceftaroline	0,25	0,25	
Ceftriaxone	0,5	2	
Céfuroxime iv	0,5	1	
Céfuroxime oral	0,25	0,5	

I *Streptococcus pneumoniae*: mécanismes de résistance

- Résistance aux bêta-lactamines par modification des PLP
- Transfert de gènes à partir des streptocoques oraux de la flore oro-pharyngée (sélection ++ par les antibiothérapies successives)
- Gradation dans la résistance
 - Peni G > amoxicilline > céphalosporines de 3ième génération
- Fluoroquinolones: 0,2% R de haut niveau impactant les fluoroquinolones antipneumococciques (données CNR 2016)

>10.7 UFC/ ml Streptococcus pneumoniae

- Souche de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines

(Antibiogramme diffusion - disques Oxoid)

Interprétation en S, I, R selon CA-SFM/EUCAST version Février 2018

		Antibiogramme
		Germe n° : 1
		Streptococcus pneumoniae
PENICILLINES		
Pénicilline G (Oracilline - Extencilline)	SIR	Intermédiaire
Ampicilline	SIR	Sensible
CEPHALOSPORINES		
Céfotaxime (Claforan)	SIR	Sensible
Ceftriaxone (Rocéphine)	SIR	Sensible
AMINOSIDES		
Gentamicine Haut Niveau	SIR	Sensible
TETRACYCLINES		
Tétracycline	SIR	Sensible
Minocycline (Mynocine)	SIR	Sensible
MACROLIDES		
Erythromycine (Erythrocline)	SIR	Sensible
Clindamycine (Dalacine)	SIR	Sensible
SYNERGISTINES		
Pristinamycine (Pyostacine)	SIR	Sensible

Dans cet exemple, après détermination des CMI, l'amoxicilline a été interprétée et rendue sensible

I *Streptococcus pneumoniae*: antibiogramme

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Norfloxacine (dépistage)			10			<p>A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine (10 µg). Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est ≥ 10 mm, ou la CMI de la norfloxacine ≤ 16 mg/L, la souche peut être catégorisée sensible à la lévofloxacine et à la moxifloxacine.</p> <p>Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est inférieur à 10 mm ou si la CMI de la norfloxacine est supérieure à 16 mg/L, la sensibilité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine doivent être mesurées. Si la lévofloxacine ou la moxifloxacine sont catégorisées sensibles, ces antibiotiques seront interprétés « sensibilité diminuée » avec la remarque « il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique ».</p> <p>1. Les concentrations critiques de lévofloxacine sont valables pour des doses élevées.</p>
Lévofloxacine ¹	2	2	5	16 ^A	16 ^A	
Moxifloxacine	0,5	0,5	5	22 ^A	22 ^A	

I *Streptococcus pneumoniae*: épidémiologie

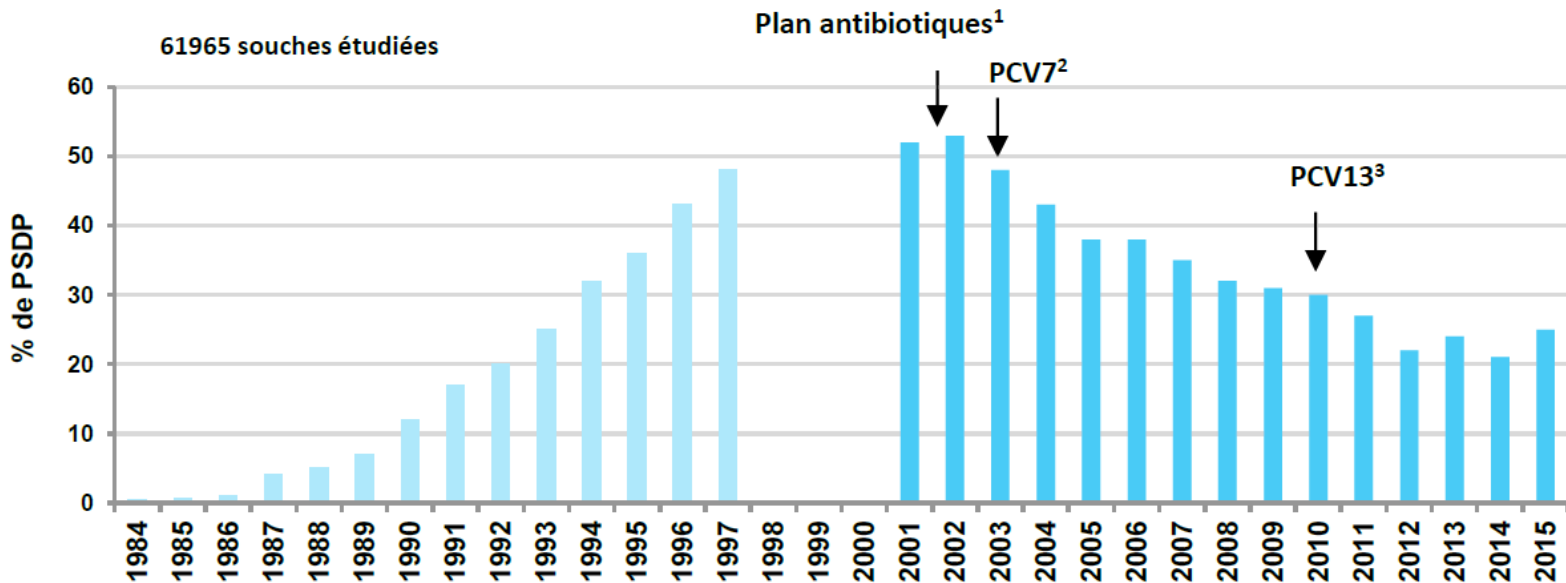


Figure 1 - *S. pneumoniae* de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France d'après les données du CNRP. (1984-1997 : P. Geslin ; 2001-2015 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann). ¹Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001 http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm ; ²Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; ³Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

I *Streptococcus pneumoniae*: épidémiologie

CNRP - Rapport d'activité 2016

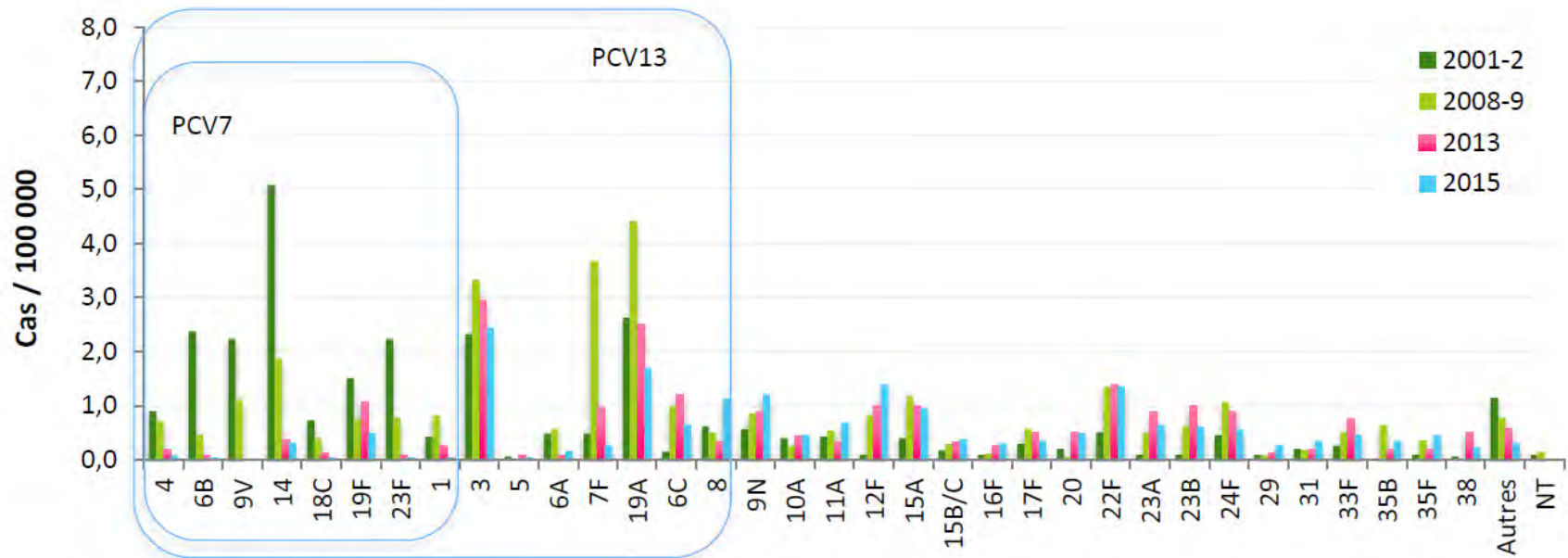


Figure 9 - Évolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype chez les adultes âgés de plus de 64 ans entre 2001-2002 et 2015.

I *Streptococcus pneumoniae*: épidémiologie

CNRP - Rapport d'activité 2016

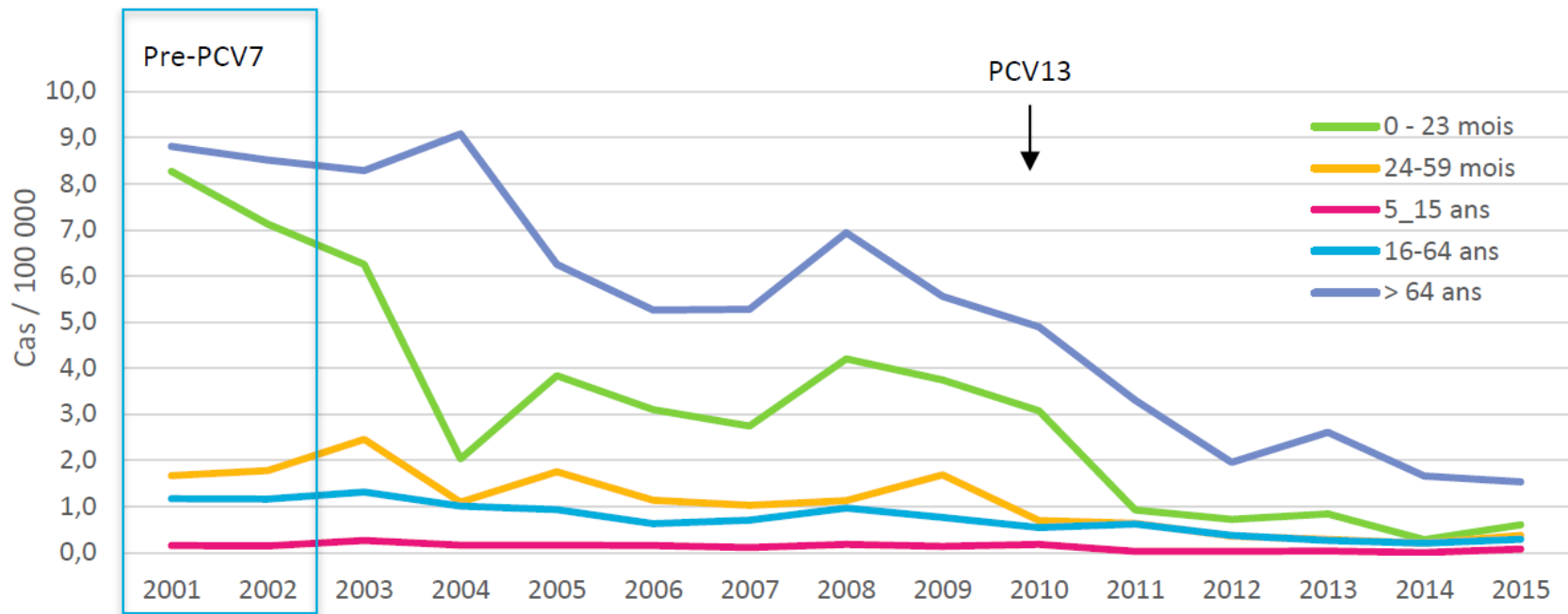


Figure 54 - Incidence des pneumocoques de sensibilité diminuée à l'amoxicilline (CMI > 0,5 mg/L) isolés de bactériémies, selon le groupe d'âge, 2001-2015 (Sources : Données Epibac et CNR des Pneumocoques). Pre-PCV7, période précédant l'introduction du vaccin conjugué 7-valent ; PCV13, introduction du vaccin conjugué 13-valent.

II Haemophilus influenzae

BACTERIOLOGIE

Bactériologie

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE DES SECRETIONS BRONCHO-ALVEOLAIRES

Nature : Sécrétions broncho-pulmonaires

Crachat purulent

Examen direct

Absence Hématies

Nombreux Polynucléaires altérés

Cellules salivaires Absence

Cellules macrophagiques Assez nombreuses

Culture

Germe identifié :

(Id. Biotyper- Bruker et/ou Vitek-2 Bio-mérieux et/ou tech. complémentaire)

>10.7 UFC/ ml Haemophilus influenzae

- La recherche de Béta-Lactamase est positive pour la souche d'Haemophilus isolée

Puis-je utiliser l'augmentin?

Culture

Germe identifié :

(Id BioCyber- Bruker et/ou Vitek-2 Bio-mérieux et/ou tech. complémentaire)

>10.7 UFC/ ml **Haemophilus influenzae**

- La recherche de Bêta-Lactamase est positive pour la souche d'Haemophilus isolée

(Antibiogramme diffusion - disques Oxoid)

Interprétation en S.I.R selon CA-SFM/EUCAST version Février 2018

		Antibiogramme
		Germe n° : 1
		Haemophilus influenzae
PENICILLINES		
Amoxicilline (Clamoxyl)	SIR	Résistant
Amoxicilline+Ac.Clavulanique (Augmentin)	SIR	Sensible
CEPHALOSPORINES		
Céfotaxime (Claforan)	SIR	Sensible
Cefpodoxime (Orélox)	SIR	Sensible
TETRACYCLINES		
Tétracycline	SIR	Sensible
Minocycline (Mynocine)	SIR	Sensible
MACROLIDES		
Erythromycine (Erythrocline)	SIR	Intermédiaire
Lincomycine (Lincocine)	SIR	Intermédiaire
Roxythromycine (Rulid)	SIR	Intermédiaire
Azithromycine (Zithromax)	SIR	Intermédiaire
SYNERGISTINES		
Pristinamycine (Pyostacine)	SIR	Intermédiaire

Dans ce cas oui!

Bactériologie

EXAMEN MICROBIOLOGIQUE DES SECRETIONS BRONCHO-ALVEOLAIRES

Nature : *Sécrétions broncho-pulmonaires*

Crachat purulent

Examen direct

Absence Hématies

Nombreux Polynucléaires altérés

Cellules salivaires Absence

Cellules macrophagiques Assez nombreuses

Culture

Germe identifié :

(Id Biotyper- Bruker et/ou Vitek-2 Bio-mérieux et/ou tech. complémentaire)

>10.7 UFC/ ml Haemophilus influenzae

- La recherche de Béta-Lactamase est négative pour la souche d'Haemophilus isolée

Résistance aux bêtalactamines par modification de PLP

(Antibiogramme diffusion - disques Oxoid)

Interprétation en S.I.R selon CA-SFMEUCAST version Février 2018

		Antibiogramme
		Germe n° : 1
		Haemophilus influenzae
PENICILLINES		
Amoxicilline (Clamoxyl)	SIR	Résistant
Amoxicilline+Ac.Clavulanique (Augmentin)	SIR	Résistant
CEPHALOSPORINES		
Céfotaxime (Claforan)	SIR	Sensible
Cefpodoxime (Orélox)	SIR	Résistant
TETRACYCLINES		
Tétracycline	SIR	Sensible
Minocycline (Mynocine)	SIR	Sensible
MACROLIDES		
Erythromycine (Erythrocin)	SIR	Intermédiaire
Lincomycine (Lincocine)	SIR	Intermédiaire
Roxythromycine (Rulid)	SIR	Intermédiaire
Azithromycine (Zithromax)	SIR	Intermédiaire
SYNERGISTINES		
Pristinamycine (Pyostacine)	SIR	Intermédiaire

Dans ce cas non!

II *Haemophilus influenzae*: mécanismes de résistance

- Bêtalactamines:
 - Fréquence des résistances
 - Deux mécanismes:
 - Bêta-lactamase: Amoxiclav reste S
 - Modification des PLP: Amoxiclav R
 - Résistance aux C3g exceptionnelle
 - Résistance aux fluoroquinolones exceptionnelle
 - CMI en cas de doute

II *Haemophilus influenzae*: antibiogramme

Dépistage de la résistance aux bêta-lactamines chez *Haemophilus influenzae*.
Pour les autres espèces, utiliser les valeurs critiques.

Pénicilline G disque à 1 UI Diamètres de la zone d'inhibition	Bêta-lactamase	Tests complémentaires et/ou interprétation
≥ 12 mm	Ne pas tester	Rendre «sensible» à toutes les bêta-lactamines pour lesquelles des concentrations et diamètres critiques sont indiqués (y compris ceux comportant une «Note»). Le céfuroxime oral doit être rendu intermédiaire.
< 12 mm	Bêta-lactamase négative	Mesurer la CMI des bêta-lactamines destinées à l'usage clinique.
	Bêta-lactamase positive	Pour l'ampicilline, l'amoxicilline et la piperacilline, rendre «résistant». Pour les autres bêta-lactamines et pour les souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, il est possible d'utiliser les diamètres critiques des molécules destinées à l'usage clinique. Pour les souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, mesurer la CMI des molécules destinées à l'usage clinique.



II *Haemophilus influenzae*: antibiogramme

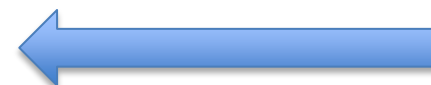
Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Pénicilline G (dépistage)	NA	NA	1 unité	Note ^A	Note ^A	<p>A. Un disque de pénicilline G chargé à 1 UI peut être utilisé pour le dépistage des souches de <i>Haemophilus influenzae</i> productrices de bêta-lactamase et des souches de <i>Haemophilus influenzae</i> de sensibilité réduite (mutants de PLP) mais ne permet pas de différencier ces deux mécanismes de résistance. Pour l'interprétation du test de dépistage par le disque de pénicilline G, voir le tableau complémentaire précédent.</p> <p>1. Les concentrations et diamètres critiques sont fondés sur une administration intraveineuse. Pour les pénicillines non associées à un inhibiteur, les concentrations et diamètres critiques s'appliquent seulement aux souches non productrices de bêta-lactamases. Pour les pénicillines non associées à un inhibiteur, les souches productrices de bêta-lactamases doivent être rendues résistantes.</p> <p>2. Une concentration fixe de 4 mg/L de sulbactam est utilisée pour l'étude de la sensibilité.</p> <p>3/B. La sensibilité peut être déduite de celle de l'amoxicilline-acide clavulanique.</p> <p>C. Sensibilité déduite de celle de l'ampicilline. Cependant, pour les souches dépistées résistantes avec le disque de pénicilline G 1 unité et non productrices de bêta-lactamase, déterminer la CMI.</p> <p>4. Une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique est utilisée pour l'étude de la sensibilité.</p> <p>Pour les souches dépistées résistantes avec le disque de Pénicilline G 1 unité et non productrices de bêta-lactamase, la CMI d'amoxicilline-acide clavulanique peut être déduite de la CMI de l'amoxicilline.</p> <p>Les souches productrices de bêta-lactamase résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique doivent être rendues «résistant» à l'ampicilline, l'amoxicilline, l'ampicilline-sulbactam, la pipéracilline, la pipéracilline-tazobactam, le céfuroxime et le céfuroxime-axétil (EUCAST expert rule 10.3).</p> <p>5/D. Sensibilité déduite de celle de l'ampicilline ou de l'amoxicilline.</p> <p>E. Les concentrations critiques de amoxicilline orale et amoxicilline-acide clavulanique oral sont valables à forte posologie uniquement.</p>
Ampicilline	1 ¹	1 ¹	2	16 ^A	16 ^A	
Ampicilline-sulbactam	1 ^{1,2,3}	1 ^{1,2,3}	10-10	Note ^{A,B}	Note ^{A,B}	
Amoxicilline IV	2 ¹	2 ¹		Note ^{A,C}	Note ^{A,C}	
Amoxicilline-acide clavulanique IV	2 ^{1,4}	2 ^{1,4}	2-1	15 ^A	15 ^A	
Amoxicilline oral	2	2		Note^{A,C,E}	Note^{A,C,E}	
Amoxicilline-acide clavulanique oral	2	2	2-1	15^{A,E}	15^{A,E}	
Pipéracilline	EPI	EPI		EPI	EPI	
Pipéracilline-tazobactam	0,25	0,25	30-6	27	27	

II *Haemophilus influenzae*: antibiogramme

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfépime	0,25	0,25	30	28 ^A	28 ^A	<p>A. Un disque de Pénicilline G 1 unité peut être utilisé pour le dépistage de la résistance aux bêta-lactamines. Voir le tableau complémentaire ci-dessus.</p> <p>1. En cas d'utilisation d'une céphalosporine de 3^{ème} génération dans une infection systémique, il est recommandé de mesurer la CMI de l'antibiotique prescrit.</p>
Céfixime	0,125	0,125	5	26 ^A	26 ^A	
Céfotaxime ¹	0,125	0,125	5	27 ^A	27 ^A	
Cefpodoxime	0,25	0,25	10	26 ^A	26 ^A	
Ceftaroline	0,03	0,03		Note ^A	Note ^A	
Ceftibutène	1	1	30	25 ^A	25 ^A	
Ceftriaxone ¹	0,125	0,125	30	32 ^A	32 ^A	
Céfuroxime iv	1	2	30	27 ^A	25 ^A	
Céfuroxime oral	0,125	1	30	50 ^A	27 ^A	

II *Haemophilus influenzae*: épidémiologie

Anti-infectieux	Amoxicilline (ampicilline jusqu'en 2008)														
Type d'indicateur	% de souches résistantes par production de bêta-lactamase (BLPAR) beta-lactamase positive ampicilline résistante														
Type de données	Surveillance nationale														
Tendance (1998 – 2017)		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009-2010	2011	2012	2013	2014
	N testées	777	nc	750	714	811	744	673	553	nc	709	500	504	470	405
	Bêta-lactamase	37,4	33,7	33,2	30,8	26,5	19,0	17,0	17,0	16,0	15,0	13,4	12,3	17,8	22,0
		2015		2016		2017									
	N testées	382		364		236									
Bêta- lactamase	25,4		24,5		21*										
	nc : Non communiqué														
Source des données	CNR <i>Haemophilus influenzae</i>														
Période de surveillance	Annuelle, Depuis 1984 (données présentées depuis 2000)														
* Ce pourcentage était différent entre les isolats invasifs (17%) et non-invasifs (27%) mais la différence n'était pas significative ($p=0,1$). Les souches BLPAR sont sensible aux céphalosporines de troisième génération (sauf s'ils portent une catégorie spécifique de mutations dans la PLP3 (une cible de beta lactamines).															



Tendance à la diminution des souches produisant une bêta-lactamase

II *Haemophilus influenzae*: épidémiologie

Type d'indicateur	% de souches de sensibilité diminuée par mutation de la cible des bêta-lactamines (CMI de co-amoxiclav > 1 mg/l)													
Type de données	Surveillance nationale													
Tendances (1998 – 2017)		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009-2010	2011	2012	2013
	N testées	777	nc	750	714	811	744	673	553	nc	709	500	504	470
	Cible (PLP3) modifiée	4,1	18,8	16,6	16,2	22,4	24,4	23,0	26,4	24,0	18,0	12,8	12,8	18,1
		2014	2015	2016	2017**									
	N testées	405	382	364	237									
	2014	2015	2016	2017**										
Cible (PLP3) modifiée	17,	20,7	23,9	15%***										
<p>*en 2016, 7 % de ces isolats étaient aussi producteurs de bêta-lactamase / nc : non communiqué</p> <p>** A partir de 2007 ; % de souches BLNAR (beta lactamase négative ampicilline résistante) par mutation de la PLP3, une cible des bêta-lactamines (CMI de ampicilline > 1 mg/l)</p> <p>*** Ce pourcentage, n'intègre pas les isolats bêta-lactamase positifs, et il était significativement différent entre les isolats invasifs (7%) et non-invasifs (24 %) (p=0,0006). La majorité de ces isolats (75% et 11% de l'ensemble des isolats) sont également résistants aux céphalosporines de troisième génération (CMI>0.125 mg/L).</p>														
Source des données	CNR <i>Haemophilus influenzae</i>													



Augmentation des souches ayant des PLP modifiées: Amoxi-clav R

II *Haemophilus influenzae*: épidémiologie

Anti-infectieux	Fluoroquinolones								
Type d'indicateur	% de souches résistantes à l'ofloxacin (CMI > 0,5 mg/l)								
Type de données	Surveillance nationale								
Tendances (1998 – 2017)		2009-2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016*	2017**
	N testées	709	500	504	470	405	382	364	236
	Ofloxacin	< 0,1	< 0,1	0,4	0,9	1,7	1,1	1,4*	2.5
<p>* en 2016, 3,6 % des isolats étaient résistants <i>in vitro</i> à l'acide nalidixique et résistants à l'ensemble des fluoroquinolones selon les recommandations modifiées en 2017 de l'EUCAST (CMI > 0,06 mg/l)</p> <p>** En 2017, les souches CiproR étaient toutes isolées dans le contexte d'infections non-invasives.</p>									
Source des données	CNR <i>Haemophilus influenzae</i>								

La résistance aux fluoro-quinolones reste rare

III *Moraxella catarrhalis*

III *Moraxella catarrhalis*: mécanismes de résistance

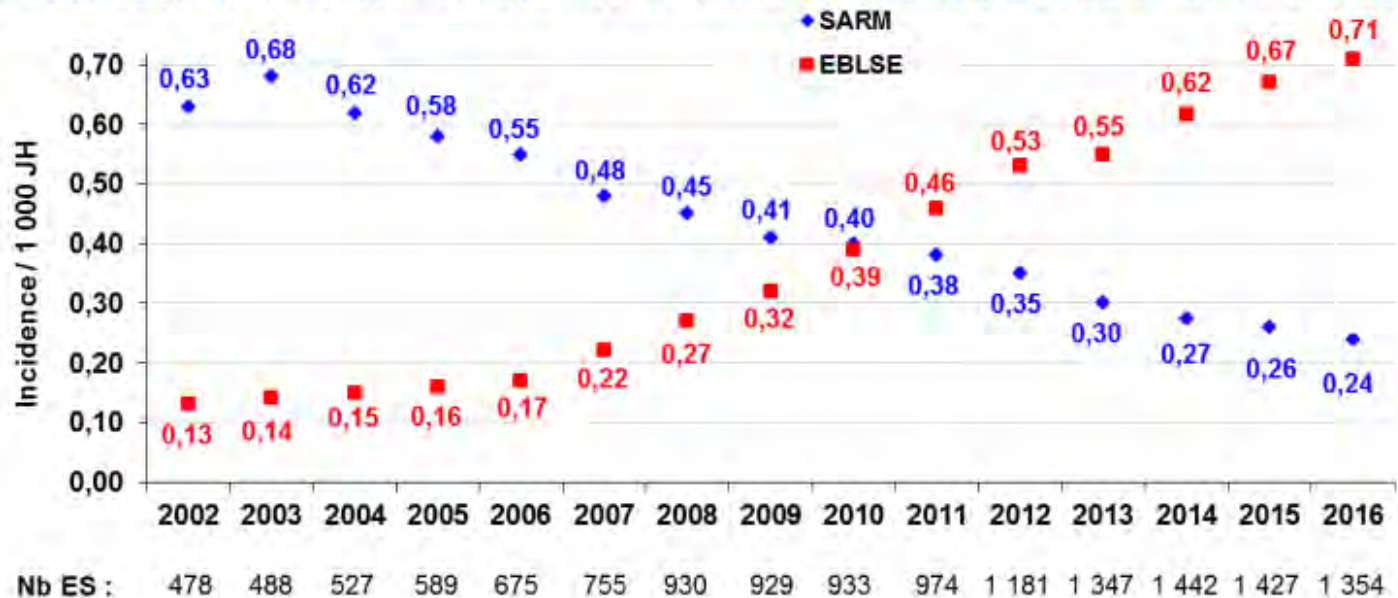
- Bêtalactamines:
 - Fréquence des résistances
 - Un mécanisme:
 - Bêta-lactamase: Amoxiclav reste S
 - C3g constamment S
 - Fluoroquinolones constamment S

IV Staphylococcus aureus

IV *Staphylococcus aureus*: épidémiologie

I FIGURE 10 I

Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2016



Source: BMR RAISIN

IV *Staphylococcus aureus*: mécanismes de résistance

- Bêta-lactamines
 - Pénicillinase:
 - > 90% souches
 - Associations bêta-lactamines-inhibiteurs sensibles
 - Meticillino résistance
 - Modification des PLP
 - Toutes les bêta-lactamines R (excepté céphalosporines de 5^{ème} génération: ceftaroline, ceptobiprole)

IV *Staphylococcus aureus*: antibiogramme

Pénicilline G <i>S. aureus</i>	0,125 ¹	0,125 ¹	1 unité	26 ^A	26 ^A	1/A. La méthode de diffusion en milieu gélosé est plus fiable que la détermination de la CMI pour la détection de souche productrice de pénicillinase, car elle visualise le diamètre d'inhibition ET l'aspect de la bordure (voir image ci-dessous). Si le diamètre est <26 mm la souche est résistante. Si le diamètre est ≥26 mm ET la bordure nette, la souche est résistante. Si le diamètre est ≥26 mm ET la bordure est floue, la souche est sensible. Le test chromogénique de détection de pénicillinase manque de sensibilité pour détecter de façon fiable la production de pénicillinase par les staphylocoques. B. Si le diamètre est ≥ 18 mm, la souche est mecA-negative et sensible à l'ampicilline, l'amoxicilline et la piperacilline (avec ou sans inhibiteur de bêta-lactamase). Si le diamètre est < 18 mm, la souche est résistante à l'ampicilline, l'amoxicilline et la piperacilline et il faut réaliser un test cefoxitine pour déterminer la sensibilité à la méticilline.
Oxacilline <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> et <i>S. saprophyticus</i>	2	2				
Oxacilline autres espèces	0,25	0,25				
Ampicilline (dépistage), <i>S. saprophyticus</i>	Note	Note	2	18 ^B	18 ^B	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de celle à la céfoxitine, à l'exception de la ceftazidime, de la ceftazidime-avibactam, du céfixime, du ceftibuten et du ceftolozane-tazobactam qui ne doivent pas être utilisés pour le traitement des infections staphylococciques. La plupart des <i>S. aureus</i> résistants à la méticilline sont sensibles à la céftaroline et au ceftobiprole, mais leur activité doit être testée séparément.						
Céfoxitine (dépistage), <i>S. aureus</i> , et <i>S. non-aureus</i> autres que <i>S. epidermidis</i> .	Note ^{1,2}	Note ^{1,2}	30	22	22	1. <i>S. aureus</i> et <i>S. lugdunensis</i> caractérisés par des CMI de la cefoxitine >4 mg/L, et <i>S. saprophyticus</i> caractérisé par des CMI de la cefoxitine >8 mg/L sont résistants à la méticilline principalement du fait de la présence d'un gène <i>mec</i> additionnel. 2. Pour staphylococcus autres que <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> et <i>S. saprophyticus</i> , la mesure de la CMI de la cefoxitine est moins performante que la méthode de diffusion.
Céfoxitine (dépistage), <i>S. epidermidis</i>	Note ²	Note ²	30	25	25	
Ceftaroline , <i>S. aureus</i>	1 ³⁺	2 ³⁺	5	20 ^B	17 ^B	3/B. Les souches de <i>S. aureus</i> sensibles à la méticilline sont sensibles à la ceftaroline. Il n'existe pas de donnée clinique sur l'efficacité du traitement des pneumonies en cas de CMI supérieure à 1 mg/L. Les souches catégorisées intermédiaires ou résistantes sont très rares et doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent. <i>S. aureus</i> dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous : les données de PK/PD suggèrent que les souches de CMI égales à 4 mg/l peuvent être traitées à forte posologie. 4/C. Les souches de <i>S. aureus</i> sensibles à la méticilline sont sensibles au ceftobiprole. Les souches catégorisées résistantes sont très rares et doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent.
Ceftaroline , <i>S. aureus</i> (pneumonie)	1	1	5	20	20	
Ceftobiprole , <i>S. aureus</i>	2 ⁴	2 ⁴	5	17 ^C	17 ^C	

V Pseudomonas aeruginosa:

V *Pseudomonas aeruginosa*: épidémiologie

Année / molécule	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
TIC	37.8%	38%	40%	43.5%	46.7%	44.4%	41.3%	49.3%	49.3%	53.2%	57.2%
CAZ	76%	78%	77%	81.7%	84.5%	83.5%	83.4%	84.8%	86%	84%	84.9%
IPM	80.3%	79%	75%	78.2%	78.3%	77.9%	76.5%	78.9%	78.3%	81.1%	83.1%
AK	72.5%	77%	76%	80.2%	78.6%	82.6%	85.7%	88.7%	88.6%	88.4%	87.1%
CIP	68.4%	66%	64%	70.6%	70.9%	72.3%	74.4%	78.1%	79.5%	82%	82.6%

Source: réseau Hauts de France des microbiologistes hospitaliers

V *Pseudomonas aeruginosa*: épidémiologie

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nb souches	5605	5019	5564	5338	5747	5167	5012	4866	5035	4790
Nb souches multi-R (CAZ et IMP R)	548	406	389	406	478	452	358	346	337	287
% multi-R	9.8%	8.1%	7%	7.6%	8.4%	8.0%	7.2%	7.1%	6.7%	6%
Incidence multi-R / 1000 jours	0.15	0.11	0.10	0.10	0.11	0.11	0.9	0.086	0.08	0.07

Source: réseau Hauts de France des microbiologistes hospitaliers

V *Pseudomonas aeruginosa*: antibiogramme

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Pipéracilline ¹	16	16	30	18	18	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans tazobactam, 4 g x 4). 2. Concentration fixe de tazobactam (4 mg/L). 3. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans clavulanate, 3g x 6). A. Un résultat «sensible» à la ticarcilline et «intermédiaire» ou «résistant» pour l'association ticarcilline-acide clavulanique est dû à l'induction de la céphalosporinase par l'acide clavulanique (antagonisme). Il n'y a pas lieu de changer la catégorisation de la ticarcilline ni de l'association ticarcilline-acide clavulanique. 4. Concentration fixe d'acide clavulanique (2 mg/L).
Pipéracilline-tazobactam ²	16 ²	16 ²	30-6	18	18	
Ticarcilline ^{3/A}	16	16	75	18	18	
Ticarcilline-acide clavulanique ³	16 ⁴	16 ⁴	75-10	18	18	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).						
Céfépime	8 ¹	8	30	21	21	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 3). 2. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2g x 3) ou 4 g en perfusion continue. 3. Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. Une diminution de sensibilité à l'imipénème (diamètre < 20 mm) et une résistance à l'association ceftolozane-tazobactam (< 24 mm) est évocatrice de la production de carbapénémase.
Ceftazidime	8 ²	8	10	17	17	
Ceftazidime-avibactam	8 ³	8 ³	10-4	17	17	
Ceftolozane-tazobactam	4	4	30-10	24	24	

Les fortes posologies sont requises

V *Pseudomonas aeruginosa*:

Que tester sur les souches multirésistantes?

- Colistine: CMI en microdilution!
- Nouvelles molécules: CMI:
 - Ceftolozane-tazobactam (forte activité intrinsèque du ceftolozane)
 - Ceftazidime-avibactam (intérêt de l'avibactam)

VI Acinetobacter baumannii

VI *Acinetobacter baumannii*: épidémiologie

- Pneumopathies tardives de réanimation
- Fréquence des souches multi-résistantes
- Fréquence des souches résistantes aux carbapénèmes:
 - Cumul de mécanismes de R:
carbapénémases rendus | – Tester en CMI
(méropénème)
 - ABRI: Carbapénémases de type OXA-23

VI *Acinetobacter baumannii* : antibiogramme

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Pipéracilline	16	64	100	21	18	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de pipéracilline. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de tazobactam est fixée à 4 mg/L. Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de ticarcilline Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
Pipéracilline-tazobactam	16	64	100/10	21	18	
Ticarcilline	16	64	75	20	15	
Ticarcilline-acide clavulanique	16	64	75/10	20	15	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfépime	8	16	30	18	15	
Céfotaxime	8	32	30	23	15	
Ceftazidime	8	16	30	18	15	
Ceftriaxone	8	32	30	21	14	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ertapénème	-	-	-	-	-	
Imipénème	2	4	10	24	21	
Méropénème	2	8	10	21	15	

Liste limitée de molécules potentiellement actives

VI *Acinetobacter baumannii* :

Que tester sur les souches multirésistantes?

- Essentiellement la colistine: CMI en microdilution!
- Méropénème si le mécanisme n'est pas une carbapénémase
- Activité intrinsèque du sulbactam (non évaluable in-vitro)
- Nouvelles molécules (cefta-avi / ceftolozane-tazo sans intérêt)

VII *Stenotrophomonas maltophilia*

VI *Stenotrophomonas maltophilia*: épidémiologie

- Bactérie naturellement résistante aux carbapénèmes (metallo-enzyme)
- Bactérie impliquée dans les pneumopathies tardives de réanimation (patients intubés ayant eu plusieurs lignes d'antibiotiques)

VI *Stenotrophomonas maltophilia*: antibiogramme

Liste standard

Cotrimoxazole
Ticarcline-acide clavulanique
Ceftazidime
Lévofloxacine
Minocycline

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole ¹	4	4	1,25- 23,75	16 ^A	16 ^A	1. Rapport triméthoprim-sulfaméthoxazole de 1:19. Concentration critique correspondant au triméthoprim. Concentrations critiques valables uniquement à fortes posologies. A. Ne pas tenir compte des zones fantômes autour du disque (cf photos ci-dessous).

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ticarcline-acide clavulanique	16	64		-	-	Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
Ceftazidime	8	16		-	-	
Minocycline	4	8	30	19	15	
Lévofloxacine	2	4	5	17	12	

Quatre molécules d'intérêt

Deux molécules: CMI obligatoires (Ticarcline- ac clavulanique – ceftazidime)

Conclusion: ce qu'il faut retenir

- Importance de la documentation
- Qualité du prélèvement
- Evolution de l'antibiogramme: clinique!
- Bien lire le résultat
- Intérêt des CMI dans certaines situations
- Suivi de l'épidémiologie
- Bon usage des antibiotiques