

Interprétation de l'antibiogramme : quoi de neuf en 2019 ?

C. LE BRUN

Service de Bactériologie - Virologie-
Hygiène- CHU de Tours

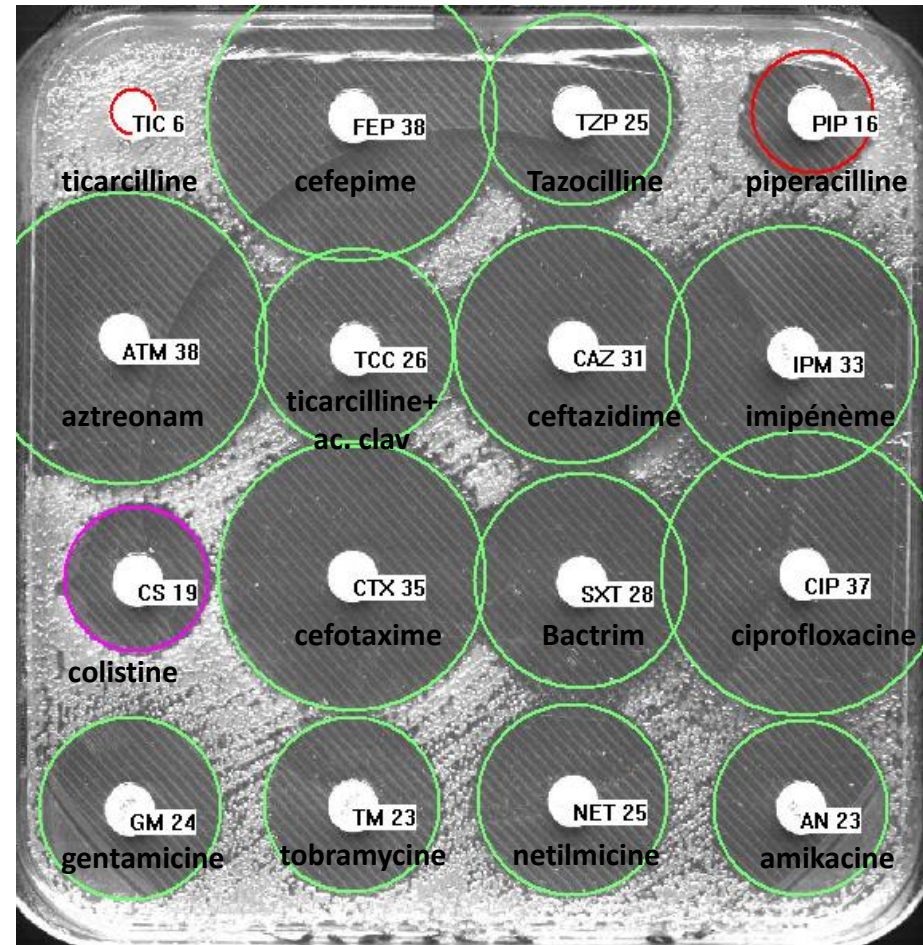
Lecture interprétative

- ❑ Lecture brute des diamètres selon le CA-SFM- EUCAST

--> S, I ou R

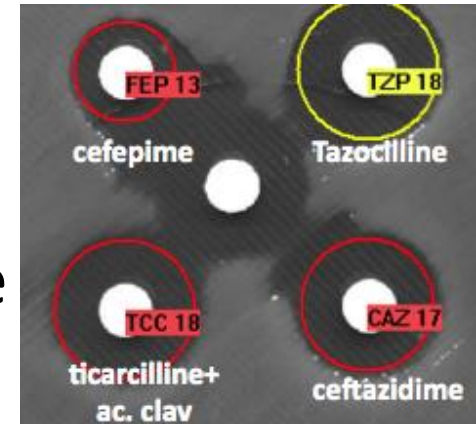
- ❑ Comparaison du phénotype observé au phénotype connu « sauvage » de la bactérie

- ❑ Déduire les mécanismes de résistance



Lecture interprétative

- ✓ En fonction du prélèvement
- ✓ En fonction des synergies / antagonismes
- ✓ En fonction d'un test avec un antibiotique marqueur
- ✓ En fonction de tests supplémentaires
- ✓ En fonction de résistances associées
- ✓ «Interprétation valable pour ...» d'autres antibiotiques non testés
- ✓ Phénotypes impossibles...



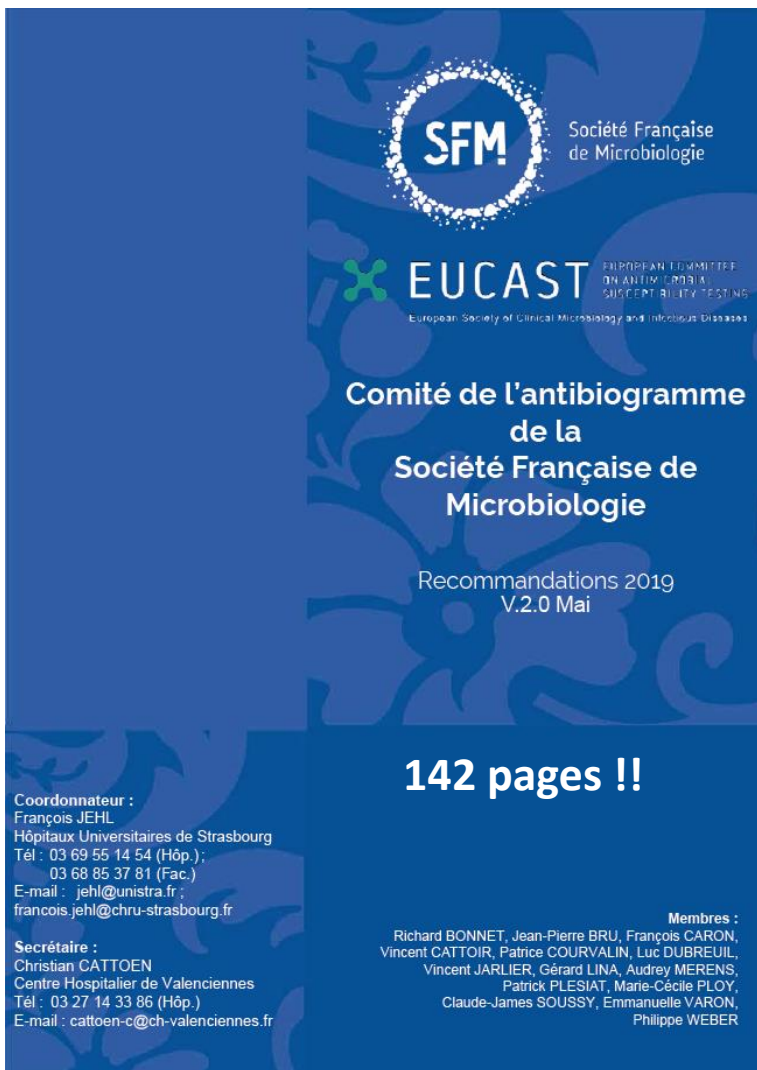
Modification de catégorisation : S → I ou R

**COMMUNIQUÉ 1988
DU COMITÉ DE L'ANTIBIOGRAMME¹
DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE**

J. ACAR, E. BERGOGNE-BÉRÉZIN,
Y. CHABBERT, R. CLUZEL,
A. COURTIEU, P. COURVALIN,
H. DABERNAT, H. DRUGEON,
J. DUVAL, J. FLEURETTE,
Cl. MOREL, A. PHILIPPON,
J. SIROT, C.J. SOUSSY,
A. THABAUT, M. VERON

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

Version 9.0, valid from 2019-01-01



SFM Société Française de Microbiologie

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Recommandations 2019
V.2.0 Mai

142 pages !!

Coordonnateur :
François JEHL
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Tél : 03 69 55 14 54 (Hôp.);
03 68 85 37 81 (Fac.);
E-mail : jehl@unistra.fr;
francois.jehl@chru-strasbourg.fr

Secrétaire :
Christian CATTOEN
Centre Hospitalier de Valenciennes
Tél : 03 27 14 33 86 (Hôp.)
E-mail : cattoen-c@ch-valenciennes.fr

Membres :
Richard BONNET, Jean-Pierre BRU, François CARON,
Vincent CATTOIR, Patrice COURVALIN, Luc DUBREUIL,
Vincent JARLIER, Gérard LINA, Audrey MERENS,
Patrick PLESIAT, Marie-Cécile PLOY,
Claude-James SOUSSY, Emmanuelle VARON,
Philippe WEBER



SFM Société Française de Microbiologie

Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

RECOMMANDATIONS VÉTÉRINAIRES 2019

Membres 2019 :

MADEC Jean-Yves	Coordonnateur, Anses, Lyon
DECOUSSER Jean-Winoc	Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil
FORTINEAU Nicolas	Hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre
HAENNI Marisa	Anses, Lyon
JOUY Eric	Anses, Ploufragan
KEMPF Isabelle	Anses, Ploufragan
LAURENTIE Michel	Anses, Fougères
LEQUEUX Guillaume	Labocea, Fougères
LUPO Agnese	Anses, Lyon
MORVAN Hervé	Labocea, Ploufragan
PINSARD Jean-Louis	AFLABV, Bio Chiène Vert, Châteaubourg
SANDERS Pascal	Anses, Fougères
WORONOFF-REHN Natacha	ADILVA, LVD 25, Besançon

Définition des catégories cliniques

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* :

- Sensible (S)
- Résistant (R)
- Intermédiaire (I)

Supérieur à 3 en fait !!!

- Sensibilité diminuée :
 - . Pneumocoque et fluoroquinolones
- Bas niveau de résistance :
 - . aminosides et streptocoques/entérocoques
- Sensible à forte posologie

CASFM : dans les notes « Sensible à forte posologie »

PSEUDOMONAS

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	

CASFM : dans les notes « Sensible à forte posologie »

PSEUDOMONAS

- Céfépime : Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 3).
- Ceftazidime: Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2g x 3) ou 4 g en perfusion continue.
- Imipénème: Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (1 g x 4)
- Pipéracilline–Pipéracilline/ Tazobactam : Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans tazobactam, 4 g x 4).
- Ticarcilline–Ticarcilline/ Acide clavulanique : Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans clavulanate, 3g x 6).
- Aztréonam : Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 4).
- Ciprofloxacin : Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2, voie orale ou 400 mg x 3 en iv)
- Lévoﬂoxacin : Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (500 mg x 2).

CASFM : dans les notes « Sensible à forte posologie »

○ *Stenotrophomonas maltophilia*

- Triméthoprim-sulfaméthoxazole : Concentrations critiques valables uniquement à fortes posologies

○ *Haemophilus*

- Les concentrations critiques de amoxicilline orale et amoxicilline-acide clavulanique oral sont valables à forte posologie uniquement.»

○ Streptocoques A B C G

- Les concentrations critiques de la levofloxacin sont valables à forte posologie uniquement.

CASFM : dans les notes « Sensible à forte posologie »

ENTÉROBACTÉRIES

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ertapénème	0,5	0,5	10	25 ^A	25 ^A
Imipénème ¹	2	4	10	22	17
Imipénème ¹ <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp. ¹	0,125	4	10	50	17

- ¹ Un bas niveau de résistance est commun aux espèces *Morganella* spp., *Proteus* spp. et *Providencia* spp.
Concentrations critiques valables uniquement pour les fortes posologies.

SENSIBLE

- **CASFM 2013** : Les souches catégorisées S sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) rédigé par l' AFSSAPS.
- **CASFM 2017** : Les souches catégorisées S sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie générale ou orale selon les recommandations des différents tableaux spécifiques d'espèces ou non (PK/PD) : CMI < ou égale à la concentration critique basse.
- **CASFM 2019** : S = sensible à posologie STANDARD. Une bactérie est catégorisée sensible à posologie standard lorsqu'il y a une probabilité élevée de succès thérapeutique à posologie standard de l'antibiotique

RESISTANT

- **CASFM 2019** : Les souches catégorisées R sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée.
CMI > à la concentration critique haute.

INTERMEDIAIRE

- **CASFM 2013** : Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus in vitro ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique.
- En effet, ces souches:
 - peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression in vitro est faible, avec pour conséquence leur classement dans la catégorie S. Cependant, in vivo, une partie de ces souches apparaît résistante au traitement
 - peuvent présenter un mécanisme de résistance dont l'expression n'est pas suffisante pour justifier un classement dans la catégorie R, et suffisamment faible pour espérer un effet thérapeutique dans certaines conditions (fortes concentrations locales ou posologies accrues)

La catégorie intermédiaire est aussi une zone tampon qui tient compte des incertitudes techniques et biologiques. Particularité de la catégorie intermédiaire française! Mélange des I et des R dans les anciennes statistiques

INTERMEDIAIRE

- CASFM 2019

**I = SENSIBLE SOUS CONDITIONS
D'UNE FORTE EXPOSITION.**

Une bactérie sera catégorisée comme **sensible à forte exposition** lorsqu'il y a une forte probabilité de succès thérapeutique due au fait que l'exposition de la bactérie à l'antibiotique est **AUGMENTEE** par l'utilisation **DE POSOLOGIES ELEVEES** ou par la **CONCENTRATION SPONTANEMENT ELEVEE** de l'antibiotique au site infectieux en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques.

ANNEXE 6

Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

Les concentrations critiques européennes (CA-SFM / EUCAST) sont basées sur les posologies suivantes; des alternatives posologiques aboutissant à une exposition identique à l'antibiotique sont acceptables.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Benzylpénicilline	0,6 g (1 MU) x 4 IV	1,2 g (2 MU) x 4-6 IV	Méningites : Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤0,06 mg/L sont sensibles Pneumonie à <i>S. pneumoniae</i> : les breakpoints sont fonction de la posologie : Pour une dose de 1,2 g (2 MU) x 4 IV, les souches de CMI ≤0,5 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 (4 MU) g x 4 IV ou 1,2 g (2 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤1 mg/L sont sensibles Pour une dose de 2,4 g (4 MU) x 6 IV, les souches de CMI ≤2 mg/L sont sensibles
Ampicilline	2 g x 3 IV	2 g x 4 IV	Méningites : 2 g x 6 IV
Ampicilline-sulbactam	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 3 IV	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 4 IV	
Amoxicilline	1 g x 3-4 IV En révision	2 g x 6 IV	Méningites : 2 g x 6 IV
Amoxicilline orale	500 mg x 3	750 mg -1 g x 3	<i>H. influenzae</i> : uniquement forte posologie
Amoxicilline-acide clavulanique	(1 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3-4 IV En révision	(2 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3 IV	
Amoxicilline-acide clavulanique oral	(0,5 g amoxicilline + 0,125 mg acide clavulanique) x 3	(0,875 g amoxicilline + 0,125 mg acide clavulanique) x 3	<i>H. influenzae</i> : forte posologie uniquement
Piperacilline	4 g x 3 IV	4 g x 4 IV	<i>Pseudomonas spp.</i> : forte posologie uniquement
Piperacilline-tazobactam	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 3 IV	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 4 IV	<i>Pseudomonas spp.</i> : forte posologie uniquement

Définition des catégories cliniques

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* :

- Sensible (S),
- Résistant (R)
- ~~Intermédiaire (I)~~ → **Sensible à forte exposition**

Supérieur à 3 en fait !!!

- **Sensibilité diminuée** :
 - . Pneumocoque et fluoroquinolones
- **Bas niveau de résistance** :
 - . aminosides et streptocoques/entérocoques
- **Sensible à forte posologie**

SIR – the old definitions

Susceptible

Intermediate

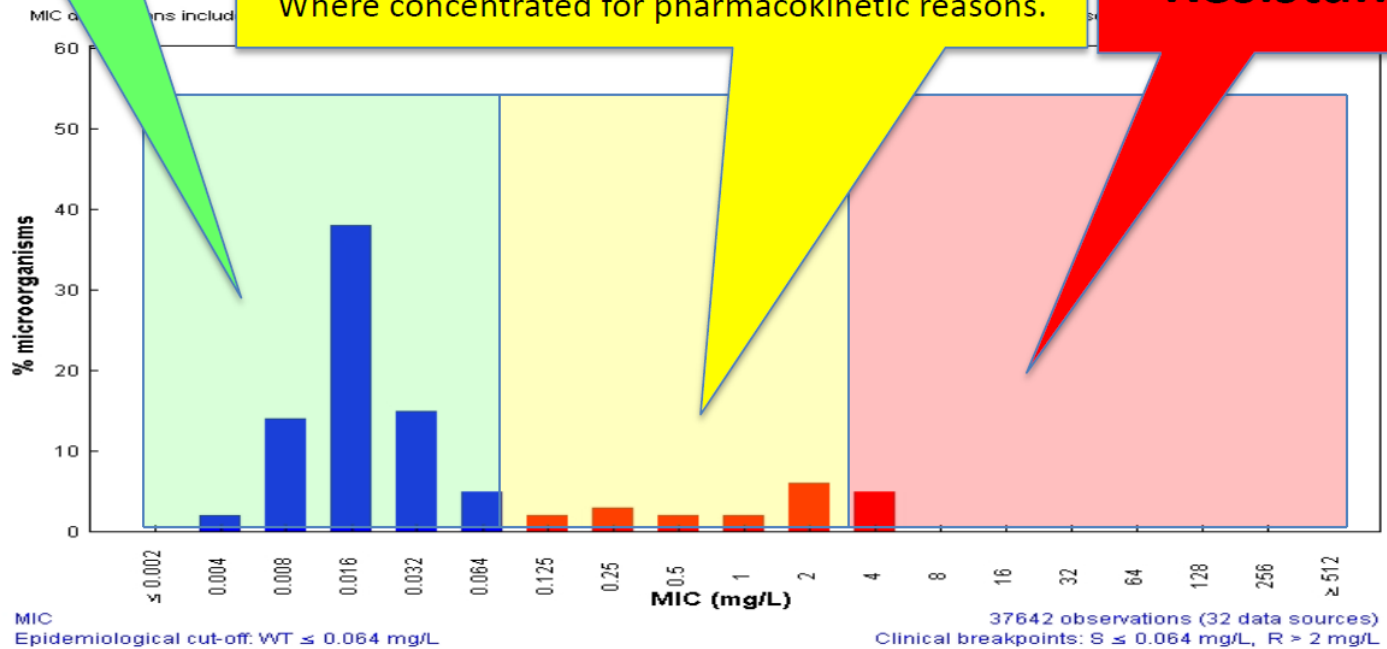
Uncertain effect.

Buffer zone for technical variation.

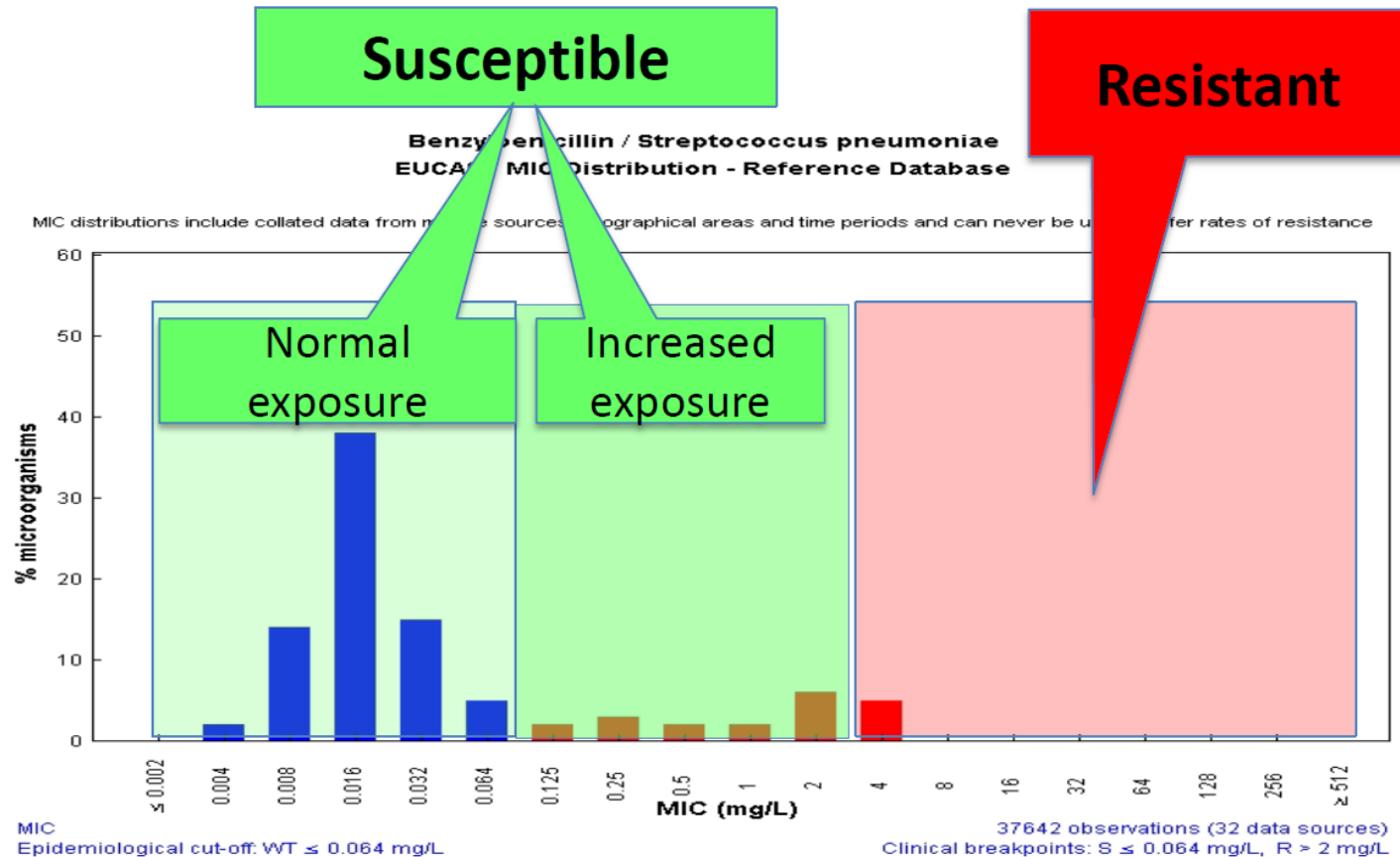
For a high dose.

Where concentrated for pharmacokinetic reasons.

Resistant



SIR - new definitions 2019



Haemophilus et macrolides

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Erythromycine	0,5	16

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Posologie standard	Forte posologie
Erythromycine	0,5 g x 2-4 oral ou 0,5 g x 2-4 IV	1 g x 4 oral ou 1 g x 4 IV

PSEUDOMONAS

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Gentamicine	4	4
Nétilmicine	4	4
Tobramycine	4	4

Pseudomonas spp. : concentrations critiques valables uniquement à fortes posologies.

Si CMI gentamicine = 4 mg/L : le *Pseudomonas* sera catégorisé « Sensible forte posologie »

ENTEROBACTERIES

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Amikacine	8	16
Gentamicine	2	4
Netilmicine	2	4
Tobramycine	2	4

Concentrations critiques valables uniquement pour les fortes posologies.

**Si CMI = 2 mg/L l'entérobactérie sera catégorisée
« Sensible forte posologie »**

**Si CMI = 4 mg/L l'entérobactérie sera catégorisée
« Sensible à forte exposition »**

INTERMEDIAIRE

- CASFM 2019

**I = SENSIBLE SOUS CONDITIONS
D'UNE FORTE EXPOSITION.**

Une bactérie sera catégorisée comme **sensible à forte exposition** lorsqu'il y a une forte probabilité de succès thérapeutique due au fait que l'exposition de la bactérie à l'antibiotique est **AUGMENTEE** par l'utilisation **DE POSOLOGIES ELEVEES** **OU** par la **CONCENTRATION SPONTANEMENT ELEVEE** de l'antibiotique au site infectieux en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques.

ENTEROBACTERIES et Augmentin

1g amoxicilline + 125 mg d'acide clavulanique per os :

- Sérum : 13 à 15 mg/L d'amoxicilline et 3 à 5 mg/L d'acide clavulanique
- Urine : > 1000 mg/L d'amoxicilline et > 150 mg/L d'acide clavulanique

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Amoxicilline-clavulanate	8 ^{1,3}	8 ³
Amoxicilline-acide clavulanique(cystites)	32 ^{1,3}	32 ³

En fonction du prélèvement

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie
Amoxicilline-acide clavulanique	(1 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3-4 IV En révision	(2 g amoxicilline + 0,2 g acide clavulanique) x 3 IV
Amoxicilline-acide clavulanique oral	(0,5 g amoxicilline + 0,125 mg acide clavulanique) x 3	(0,875 g amoxicilline + 0,125 mg acide clavulanique) x 3



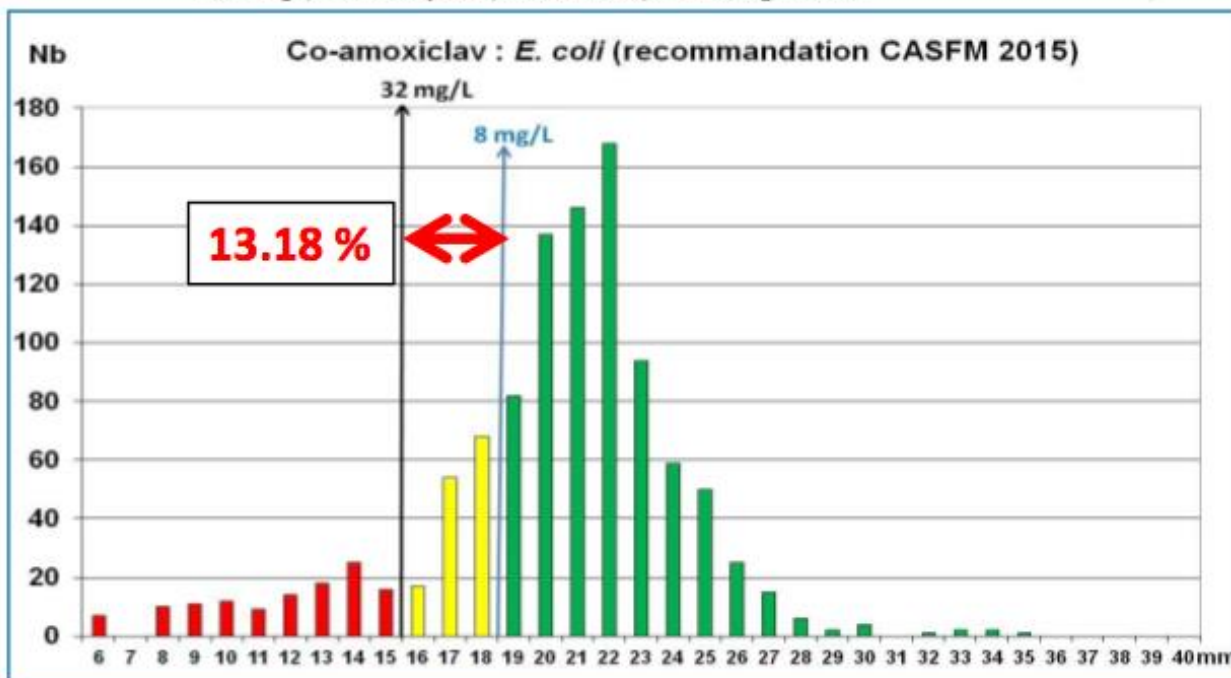
478

Bactériologie - résistance : activité antimicrobienne in vitro



Amoxicille-acide clavulanique : cystite versus infection générale : qu'est ce qu'on gagne ?

Brieu¹ N., Gallou¹ J., Pachetti¹ C., Lagier¹ E., Ferrali¹ C., Ridoux² O., L. Maulin¹, Chardon¹ H.
Bactériologie, 1 - CH du Pays d'Aix, Aix-en-Provence, 2 - CH de Digne France



PNEUMOCOQUE

- En fonction du site d'infection

Pénicillines ¹	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Amoxicilline	0,5 ^{1,2}	2 ^{1,2}
Amoxicilline (méningites)	0,5	0,5

Pénicillines ¹	Concentrations critiques (mg/L)	
	S ≤	R >
Amoxicilline (pneumonie)	2	2

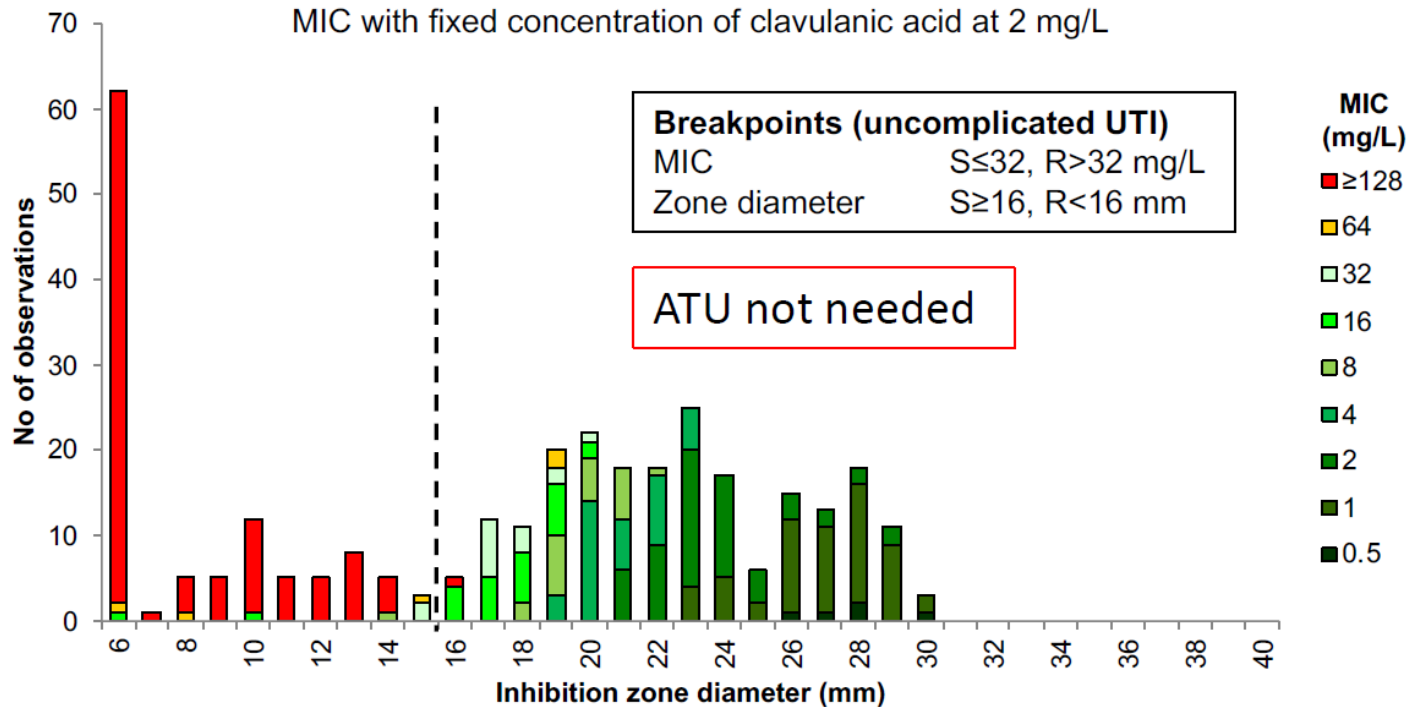
ATU (Area of technical uncertainty)
ZIT (Zone d'incertitude technique)

-- > En 2019, l'EUCAST a introduit l'ATU (Area of Technical Uncertainty) pour certains couples antibiotiques – bactéries pour lesquels l'incertitude technique est assez importante pour modifier la valeur prédictive de la sensibilité

Le CA-SFM l'a traduit en ZIT pour Zone d'Incertitude Technique (explicitée en annexe 8).

Amoxicillin-clavulanic acid vs. Enterobacterales with breakpoints for uncomplicated UTI

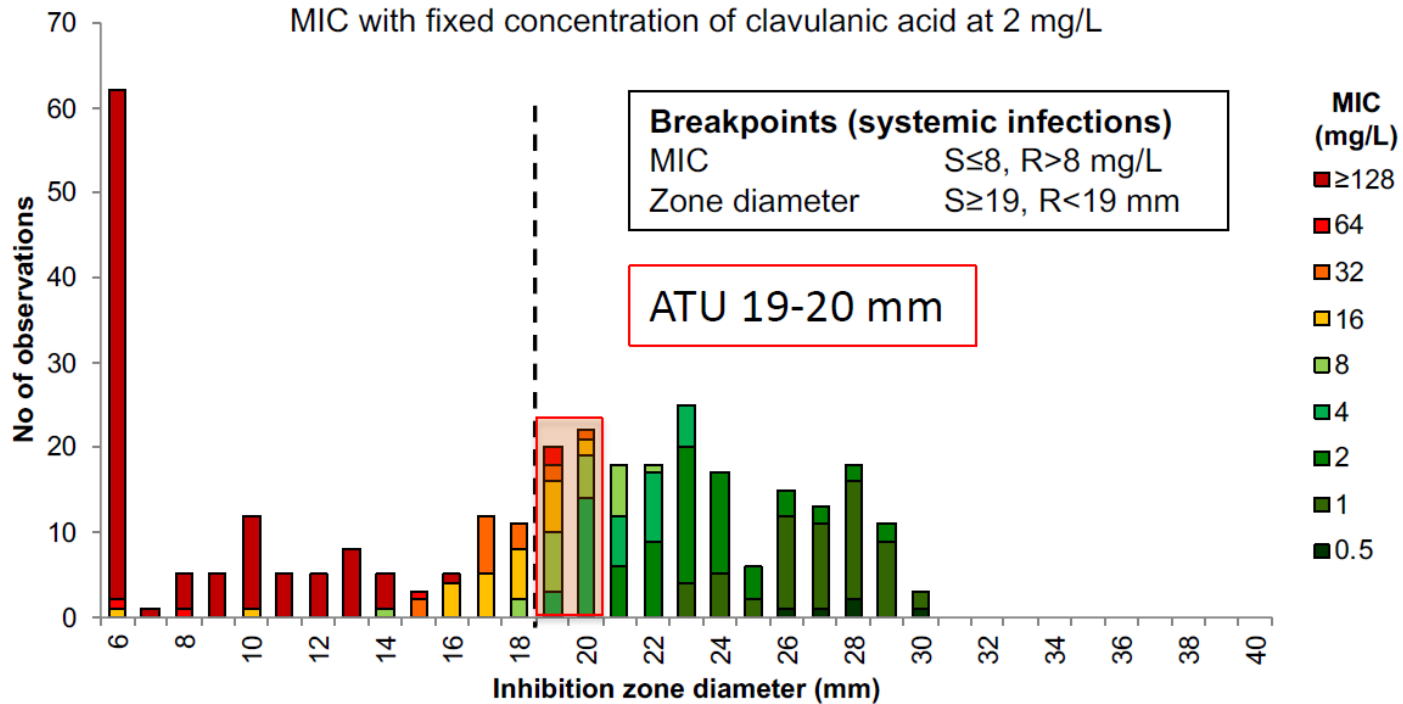
Amoxicillin-clavulanic acid 20-10 µg vs MIC Enterobacterales, 325 isolates



Amoxicillin-clavulanic acid vs. Enterobacterales with breakpoints for systemic infections

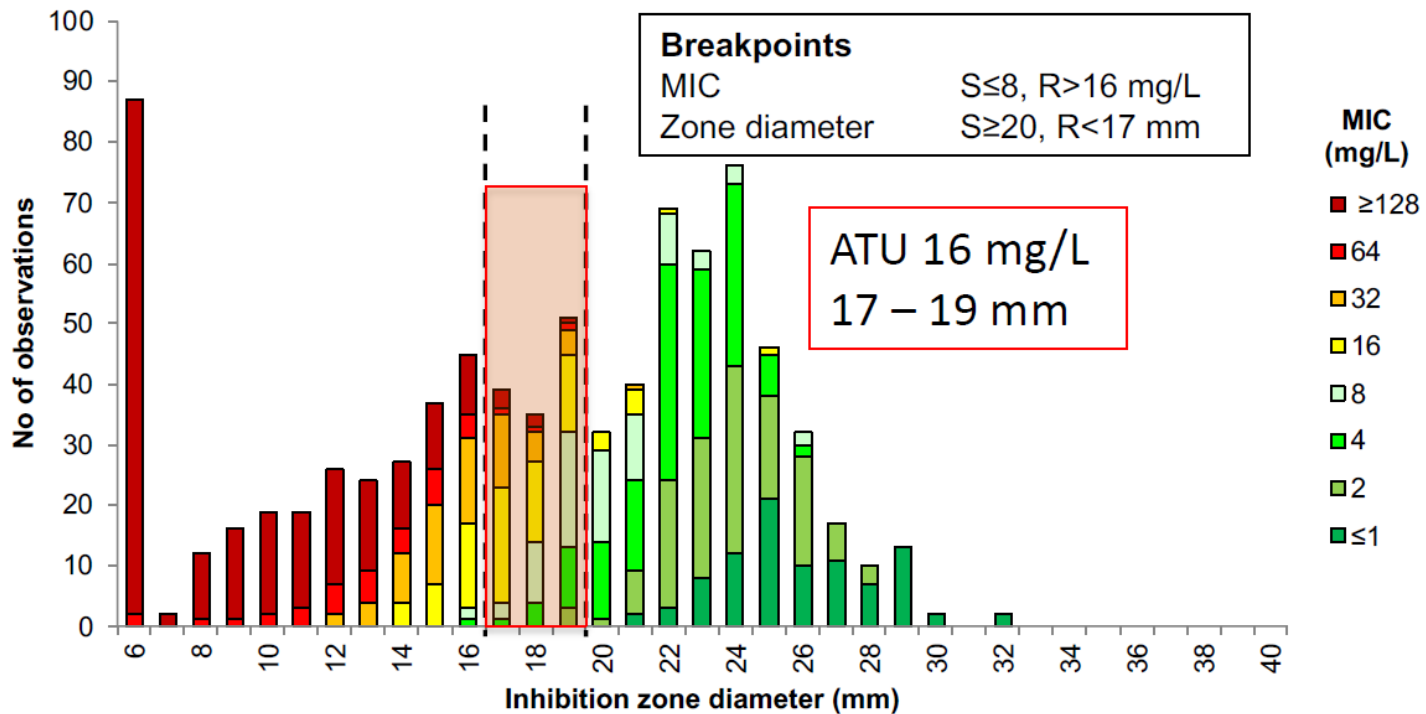
Amoxicillin-clavulanic acid 20-10 µg vs MIC Enterobacterales, 325 isolates

MIC with fixed concentration of clavulanic acid at 2 mg/L



Piperacillin-tazobactam vs. Enterobacterales

Piperacillin-tazobactam 30-6 µg vs. MIC Enterobacterales, 531 isolates (840 correlates)



EUCAST breakpoint table v.9.0 (2019) with columns for ATU warnings for MIC and/or disk diffusion testing

Penicillins ¹	MIC breakpoint (mg/L)			Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)			Notes
	S ≤	R >	ATU		S ≥	R <	ATU	
Benzylpenicillin	-	-			-	-		Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints. Lettered notes relate to the disk diffusion method. 1/A. Wild type Enterobacterales are categorised as susceptible to aminopenicillins. Some countries prefer to categorise wild type isolates of <i>E. coli</i> and <i>P. mirabilis</i> as "Susceptible, increased exposure". When this is the case, use the MIC breakpoint S ≤ 0.5 mg/L and the corresponding zone diameter breakpoint S ≥ 50 mm. 2. For susceptibility testing purposes, the concentration of sulbactam is fixed at 4 mg/L. 3. For susceptibility testing purposes, the concentration of clavulanic acid is fixed at 2 mg/L. 4. For susceptibility testing purposes, the concentration of tazobactam is fixed at 4 mg/L. 5. Breakpoints still under consideration. 6. Agar dilution is the reference method for mecillinam MIC determination. B. Ignore growth that may appear as a thin inner zone on some batches of Mueller-Hinton agars. C. Susceptibility inferred from ampicillin. D. Ignore isolated colonies within the inhibition zone for <i>E. coli</i> .
Ampicillin	8 ¹	8		10	14 ^{A,B}	14 ^B		
Ampicillin-sulbactam	8 ^{1,2}	8 ²		10-10	14 ^{A,B}	14 ^B		
Amoxicillin	8 ¹	8		-	Note ^C	Note ^C		
Amoxicillin-clavulanic acid	8 ^{1,3}	8 ³		20-10	19 ^{A,B}	19 ^B	19-20	
Amoxicillin-clavulanic acid (uncomplicated UTI only)	32 ^{1,3}	32 ³		20-10	16 ^{A,B}	16 ^B		
Piperacillin	8	16		30	20	17		
Piperacillin-tazobactam	8 ⁴	16 ⁴	16	30-6	20	17	17-19	
Ticarcillin	8	16		75	23	20		
Ticarcillin-clavulanic acid	8 ³	16 ³		75-10	23	20		
Temocillin	Note ⁵	Note ⁵			Note ⁵	Note ⁵		
Phenoxymethylpenicillin	-	-			-	-		
Oxacillin	-	-			-	-		
Cloxacillin	-	-			-	-		
Dicloxacillin	-	-			-	-		
Flucloxacillin	-	-			-	-		
Mecillinam (uncomplicated UTI only) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (except <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. and <i>P. mirabilis</i>	8 ⁶	8 ⁶		10	15 ^D	15 ^D		

ATU (Area of technical uncertainty)
ZIT (Zone d'incertitude technique)

Mesure CMI → résout tous les problèmes??

- soumise à variabilité
- valeur isolée pas forcément juste.

Même avec méthodes de références → CMI varie d'un jour à l'autre et d'un technicien à l'autre.

une CMI de 1.0 mg/l doit être considérée comme étant comprise entre 0.5 et 2.0 mg/l.

problèmes avec les systèmes de tests commercialisés (microdilution, tests en gradient et méthodes semi-automatisées)

ATU (Area of technical uncertainty) ZIT (Zone d'incertitude technique) : que faire?

- **Répéter les tests** : uniquement s'il y a lieu de penser qu'il y a eu une erreur technique
- **Utiliser un test différent (CMI, test génotypique)** : pertinent si l'antibiogramme ne rapporte que peu d'alternatives, et si le résultat est jugé important. Si la bactérie est multi-résistante, les CMI peuvent inclure les dernières molécules commercialisées.
- **Dégrader la catégorisation clinique** : si il y a des alternatives thérapeutiques dans l'antibiogramme, il est permis de rendre l'un résultat S douteux, ou R en I, voire S en R. Néanmoins il faut accompagner le rapport d'un commentaire.

Statistiques !!!

ATU (Area of technical uncertainty) ZIT (Zone d'incertitude technique) : que faire?

Inclure la ZIT dans le rapport : attirer l'attention sur l'incertitude d'un résultat est fréquent en biologie.

Plusieurs méthodes sont possibles :

- saisir le clinicien pour une discussion interactive,
- catégoriser le résultat en fonction du breakpoint, mais informer de l'existence de difficultés techniques et de l'incertitude de l'interprétation.

Il est cependant plus clair de « sortir R » s'il existe des alternatives.

Conclusion

Il faudra y passer

- Mais à quelles conditions?
- A l'échelle générale : COMMUNIQUER
 - Expliquer, Informer, Former, Réunir
 - Evaluer l'impact de ces changements (cliniciens et microbiologistes), l'acceptation
- A l'échelle du terrain au quotidien
 - Solliciter les avis spécialisés
 - Faire coller la vision d'experts à la réalité du terrain
 - Trouver les formats les plus simples et les plus justes des rendus de résultats
 - IA ??? 1 CMI → 1 patient → 1 posologie