

# L'ANTIBIOGRAMME

## I - Concentrations critiques – Harmonisation européenne

Dr Nicolas BLONDIAUX

Maître de Conférences des Universités – Praticien des Hôpitaux

Service de Microbiologie

Hôpital Saint-Philibert, GHICL, Lomme

DUACAI – 20 nov. 2025



FACULTÉ  
**MÉDECINE, MAÏEUTIQUE,  
SCIENCES DE LA SANTÉ**  
Université Catholique  
de Lille 1875



GROUPEMENT  
DES HÔPITAUX  
DE L'INSTITUT  
CATHOLIQUE  
DE LILLE

# L'antibiogramme : pour quoi faire ?

## 💧 Intérêt thérapeutique (individu)

- 💧 Mesurer la **sensibilité d'une souche bactérienne** à un ou plusieurs antibiotiques et dépister les résistances acquises

☒ **orientation des décisions thérapeutiques**

## 💧 Intérêt collectif

- 💧 **Suivi épidémiologique** des résistances bactériennes

☒ **évolution des spectres cliniques des antibiotiques**

☒ **adaptation de l'antibiothérapie probabiliste**

# Faire un antibiogramme : c'est quoi ?

- ◆ Positionner des **concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.)** par rapport à des **concentrations critiques (C.c.)** dont les critères de déterminations évoluent pour des raisons :

- ◆ Microbiologiques
- ◆ Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD)
- ◆ Cliniques



**Laboratoire**

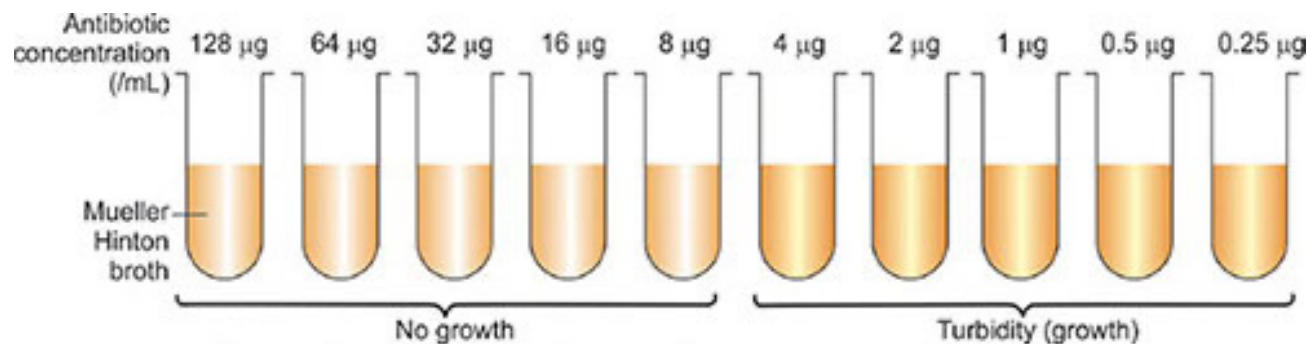


**CA-SFM**

# La concentration minimale inhibitrice (C.M.I.)

## Définition:

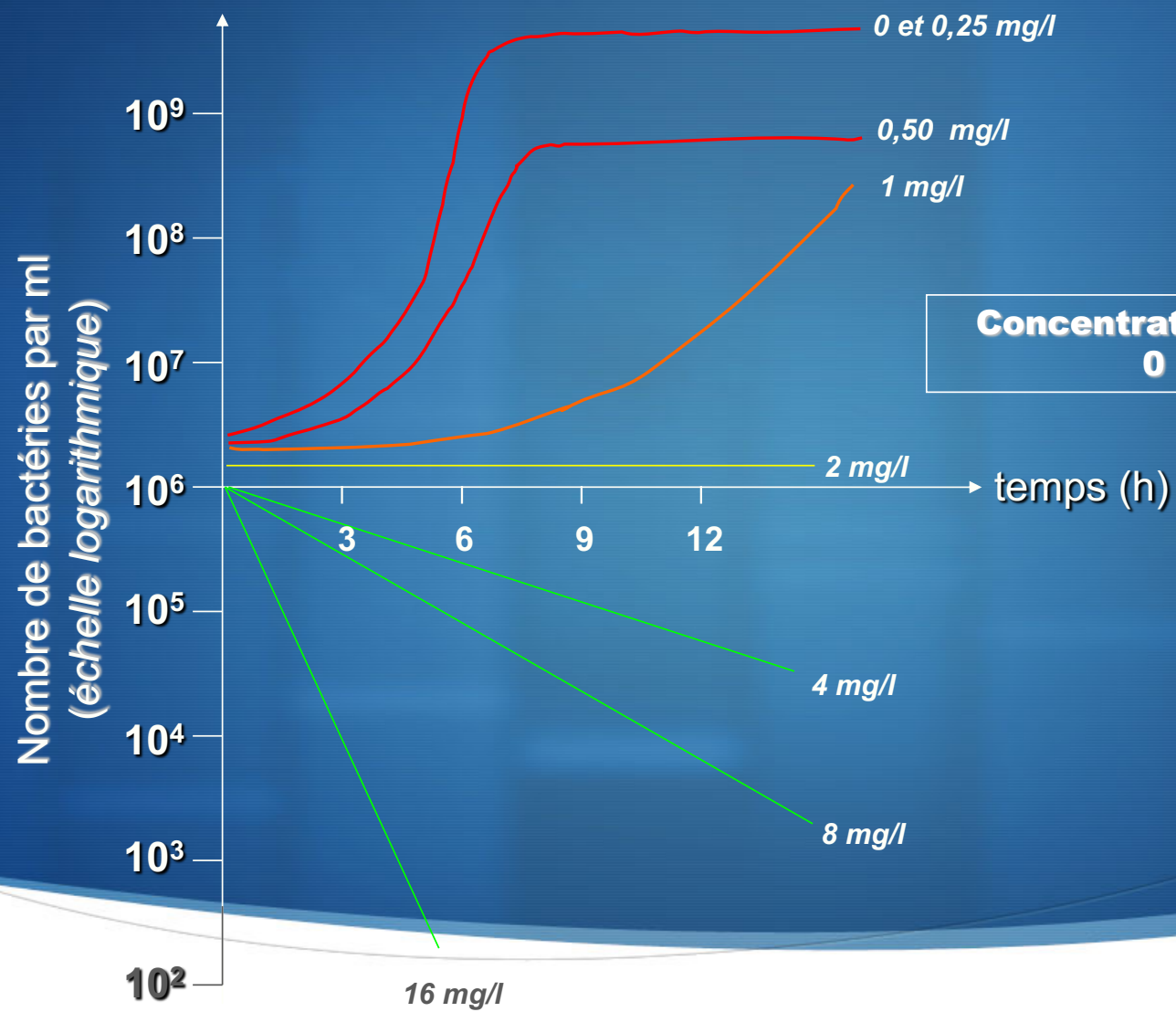
La **plus faible concentration** d'antibiotique qui **inhibe la multiplication bactérienne** en 18-24 heures (bactériostase)



## Méthode de référence

(dilution en milieu liquide)

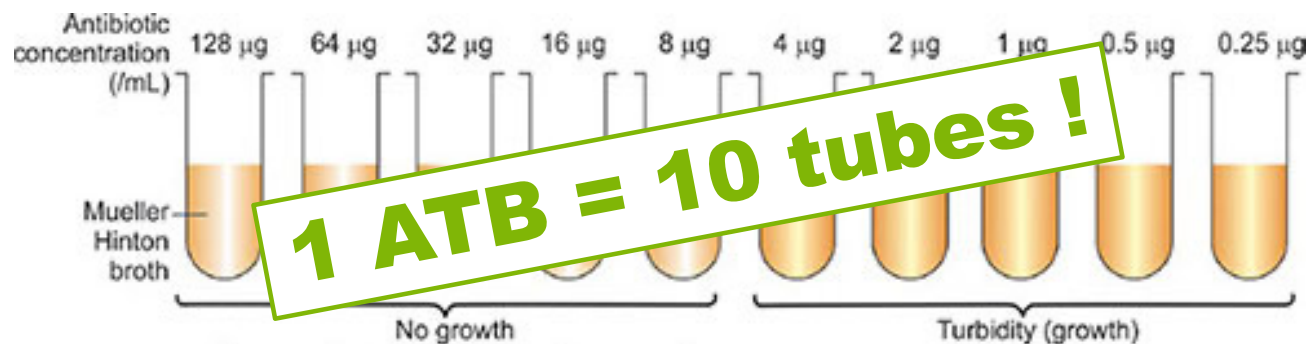




# La concentration minimale inhibitrice (C.M.I.)

## Définition:

La **plus faible concentration** d'antibiotique qui **inhibe la multiplication bactérienne** en 18-24 heures (bactériostase)



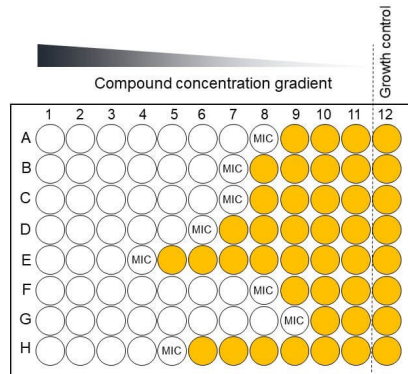
## Méthode de référence

(dilution en milieu liquide)

# Détermination de la CMI : les outils



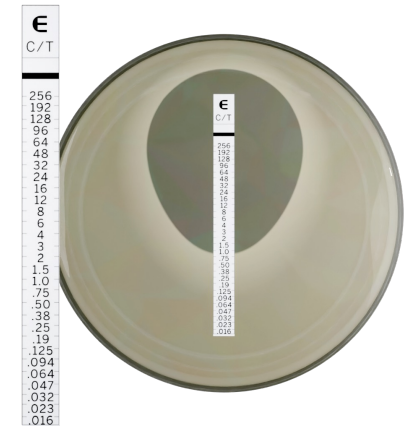
**Diffusion en gélose**  
mesures de diamètres  
d'inhibition  
(corrélation à la CMI)



**Microdilution**  
adaptation de la méthode  
de référence



**Dilution en milieu  
liquide automatisée**  
obtention de CMI approchées



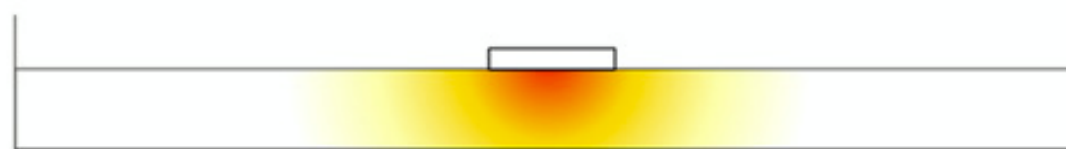
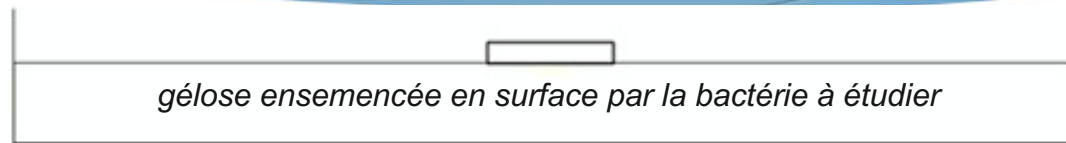
**Bandelettes à gradient  
de concentration**  
hybride diffusion / dilution

# Diffusion en milieu gélosé

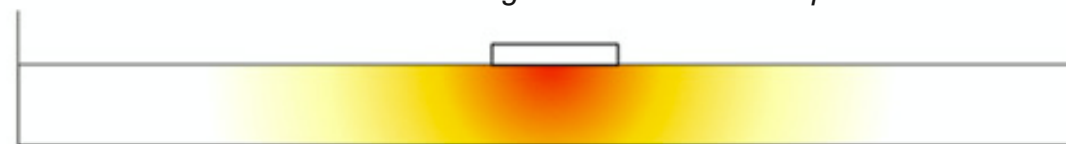


- milieu gélosé **sans** ATB
- 1 boîte = 16 ATB
- 1 souche à la fois

# Méthode des disques imprégnés d'ATB

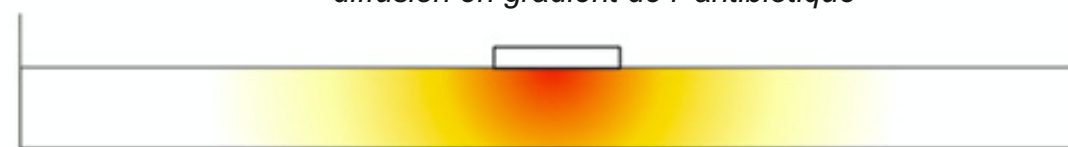
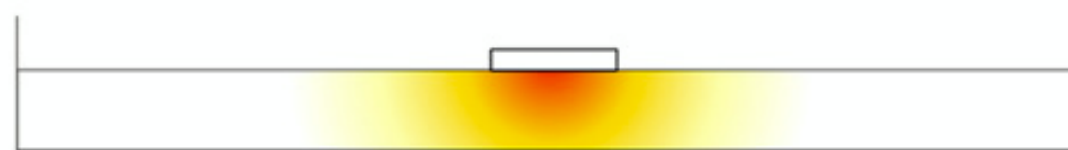
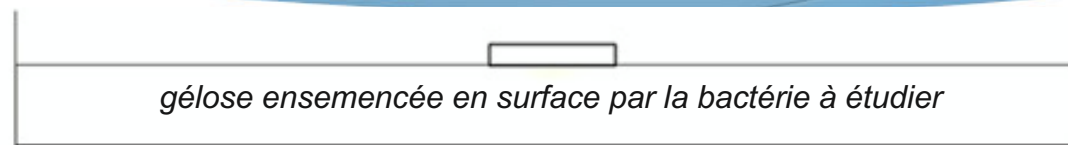


*diffusion en gradient de l'antibiotique*

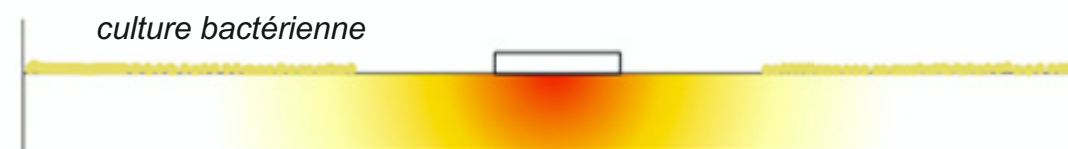




# Méthode des disques imprégnés d'ATB

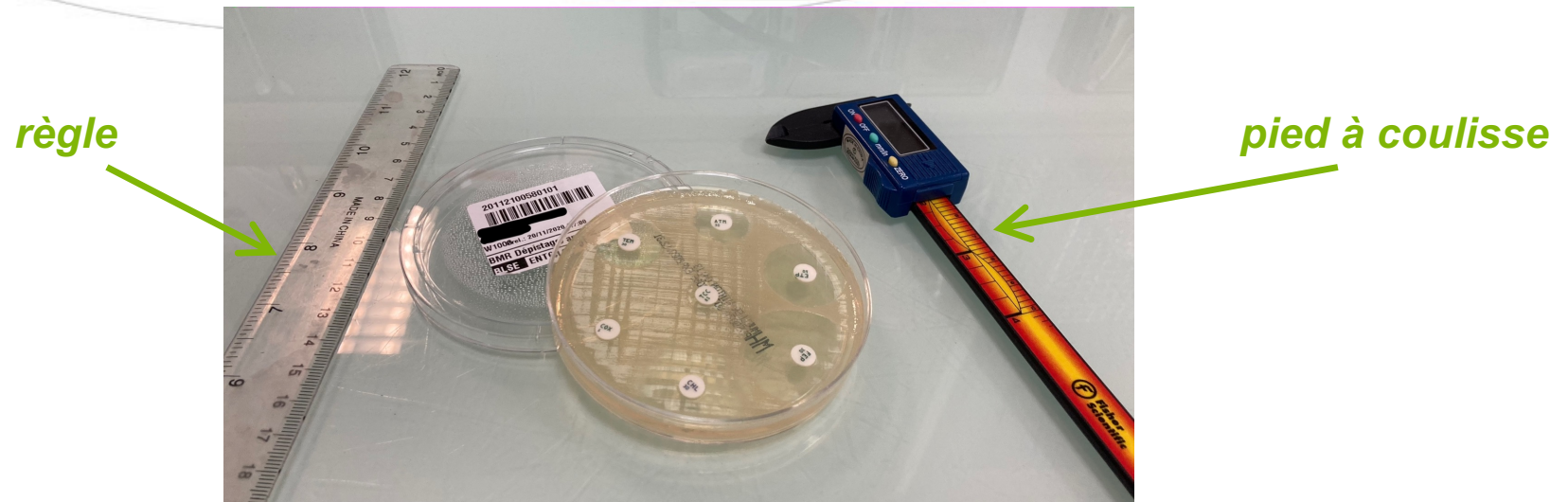


incubation 18-24 h,  $35 \pm 2^\circ \text{C}$

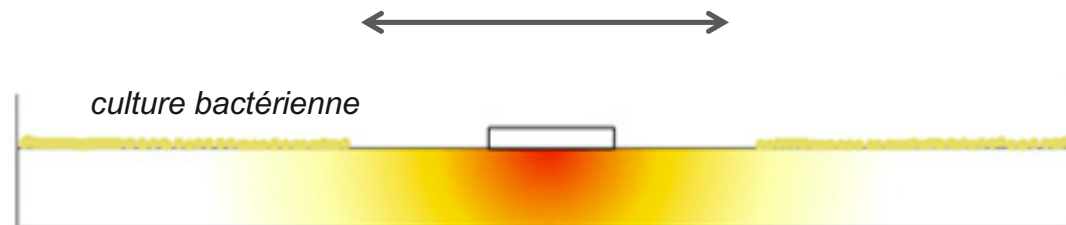




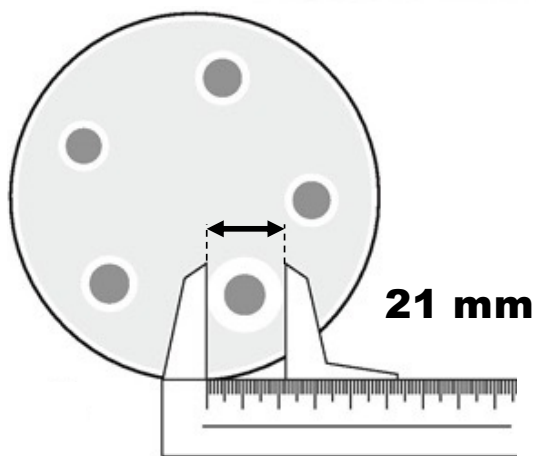
# Méthode des disques imprégnés d'ATB



## Mesure du diamètre de la zone d'inhibition



# Méthode des disques imprégnés d'ATB



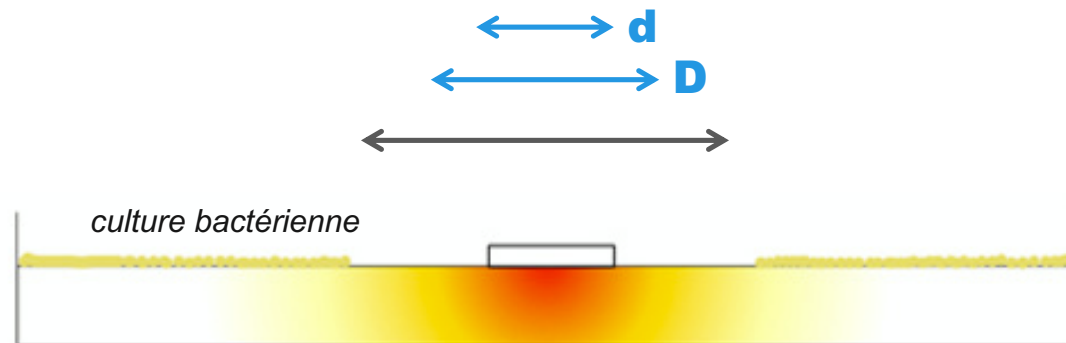
## Enterobacterales

Céphalosporines et monobactames	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Céfotaxime <sup>6,7</sup>	1	2		5	20	17	
	<b>c</b>	<b>C</b>			<b>D</b>	<b>d</b>	

# Méthode des disques imprégnés d'ATB

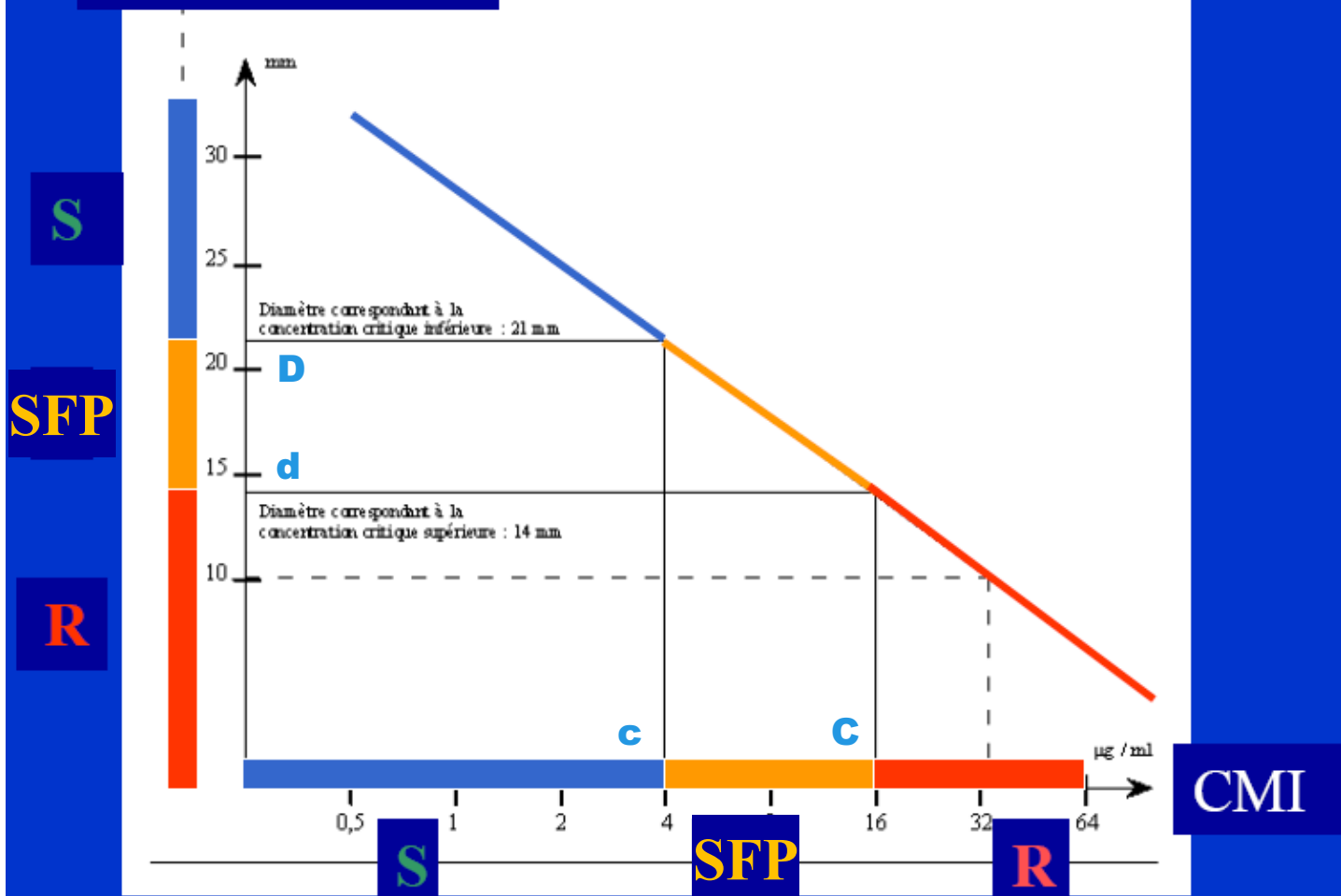
Comparaison avec les **diamètres de référence D et d** :

- si diamètre mesuré  $> D$ , **la souche est sensible**
- si diamètre mesuré  $< d$ , **la souche est résistante**
- si  $d < \text{diamètre mesuré} < D$ , **la souche est intermédiaire** ou **sensible à forte posologie** (depuis 2019)



# Méthode des disques imprégnés d'ATB

Diamètre



Existence d'**abaques de concordance** Diamètre /CMI

où :

- **D** correspond à la **concentration critique basse c**
- **d** correspond à la **concentration critique haute C**

# Antibiogramme standard : les catégories cliniques S, I/SFP, R

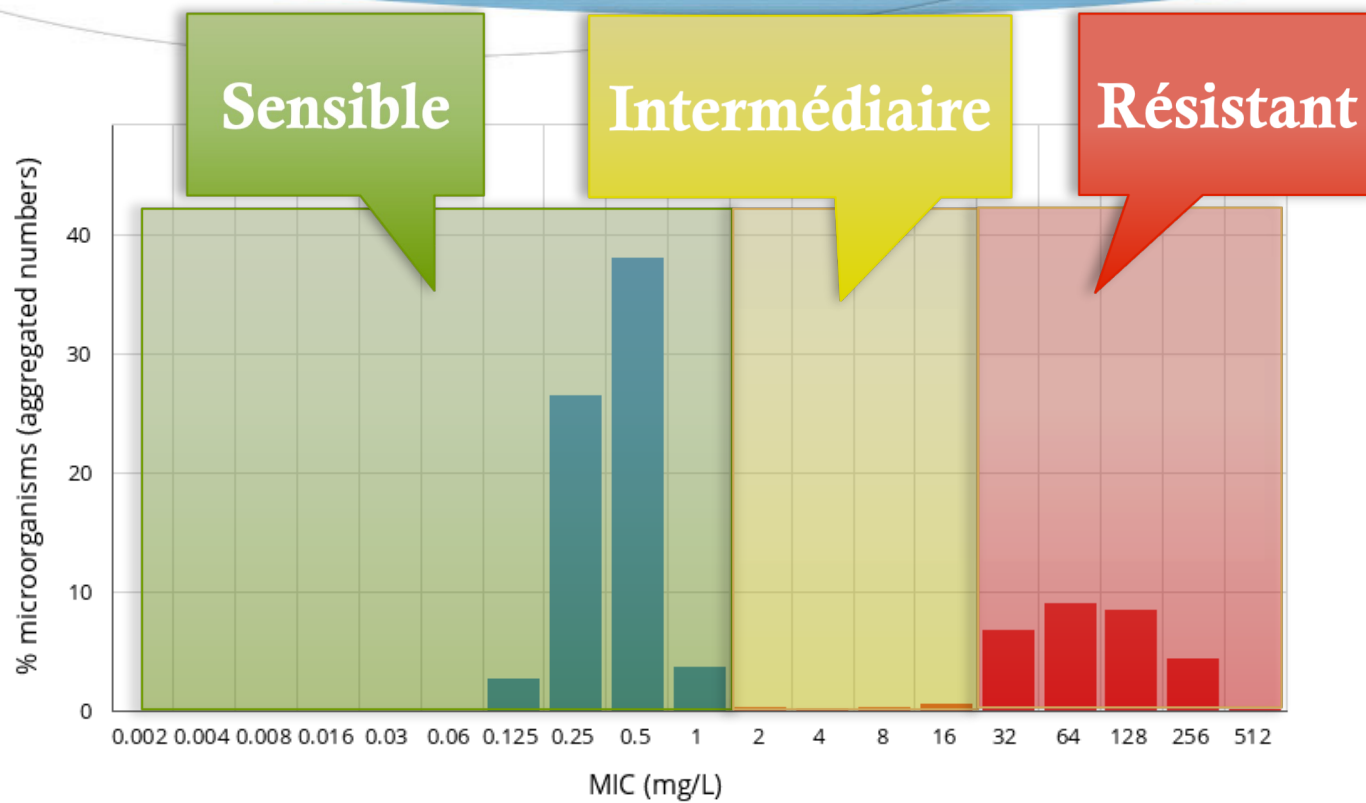
- ♦ **S = probabilité de succès thérapeutique élevée** dans le cas d'un traitement basé sur la **posologie standard** de l'antibiotique
  - ♦  $CMI \leq c$  (ou  $\emptyset \geq D$ )
- ♦ **R = probabilité d'échec thérapeutique élevée** même lorsque l'antibiotique est utilisé à forte posologie et quel que soit son mode d'administration
  - ♦  $CMI > C$  (ou  $\emptyset < d$ )
- ♦ **I = SFP = probabilité de succès thérapeutique élevée** dès lors que l'antibiotique est utilisé à **forte posologie** ou si l'antibiotique est **fortement concentré au site de l'infection**
  - ♦  $c < CMI \leq C$  (ou  $D > \emptyset \geq d$ )

# Nouvelle catégorisation clinique : SFP

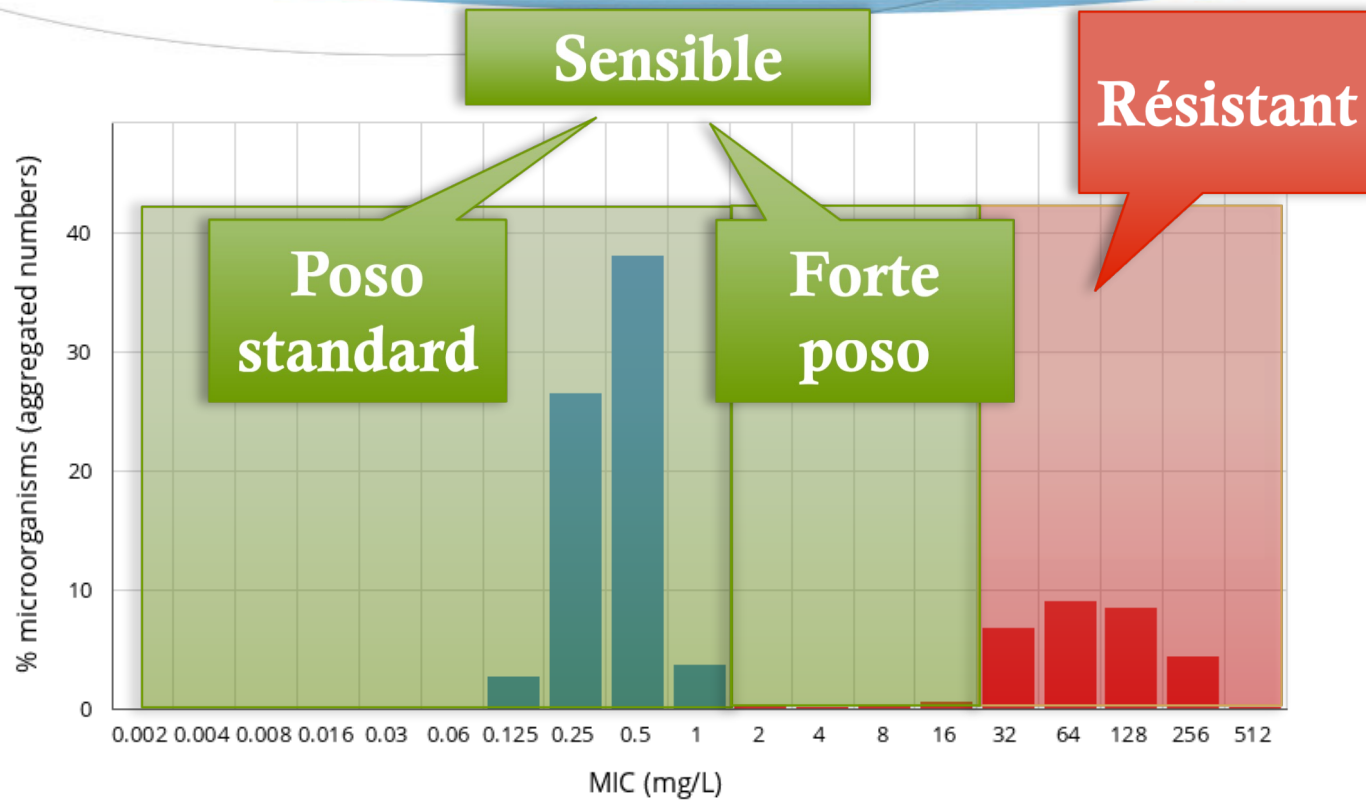
- ◆ **Ancienne catégorie intermédiaire** = efficacité thérapeutique **possible** en cas d'utilisation à forte posologie ou en cas de forte concentration au site infectieux
  - ◆ Incertitude :
    - ◆ *liée à la technique*
    - ◆ *quant à l'efficacité intrinsèque de la molécule*
  - Dissuasif : **I = R**
- ◆ **Sensible à Forte Posologie** = **probabilité** de succès thérapeutique **élevée**
  - ◆ Si posologie adaptée : **SFP = S**
  - ◆ Incertitudes gérées avec la ZIT (Zone d'Incertitude Technique)



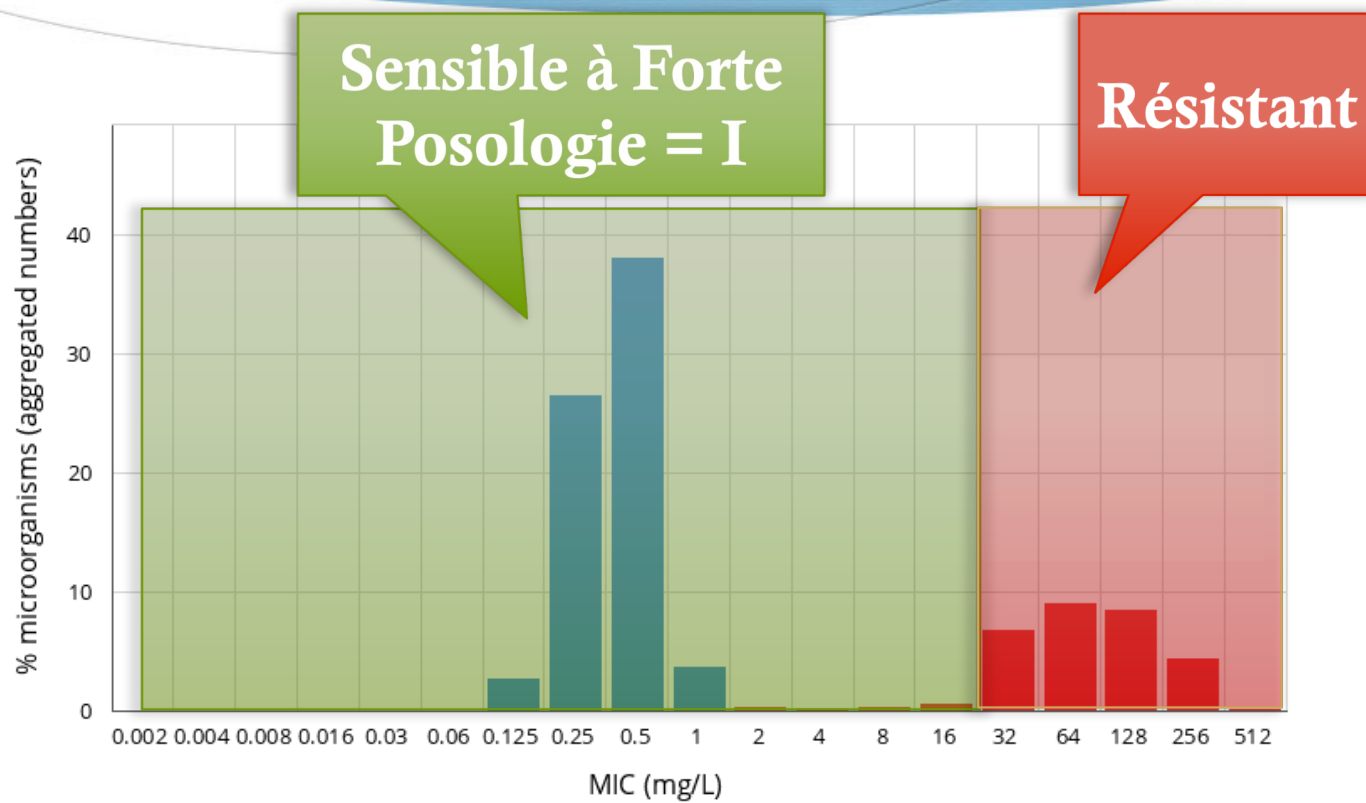
# En pratique : avant



# En pratique : maintenant



# Voire même :



# Nouvelle catégorisation clinique : SFP

## *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotique	CMI	Catégorisation clinique	C.c.
Pipéra.-tazobactam	4	I	0,001-16
Ceftazidime	0,5	I	0,001-8
Céfépime	0,25	I	0,001-8
Aztreonam	1	I	0,001-16
Imipénème	0,25	I	0,001-4
Méropénème	0,5	S	2-8
Tobramycine	1	S	2-2
Amikacine	4	S	16-16
Ciprofloxacine	0,125	I	0,001-0,5
Lévofloxacine	0,25	I	0,001-1



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Original article

Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital

Aline Munting<sup>1</sup>, Jean Regina<sup>1</sup>, José Damas<sup>1</sup>, Loïc Lhopitallier<sup>1</sup>, Antonios Kritikos<sup>2</sup>, Benoît Guery<sup>1</sup>, Laurence Senn<sup>3</sup>, Benjamin Viala<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Service of Infectious Diseases, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>2</sup> Institute of Microbiology, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

<sup>3</sup> Service of Hospital Preventive Medicine, Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

4. Ne pas rendre le méropénème si la souche est « sensible à forte posologie » à une ou plusieurs autres  $\beta$ -lactamines de spectre plus étroit.

Source : CA-SFM juillet 2025 v1.1

## Méthode des disques imprégnés d'ATB

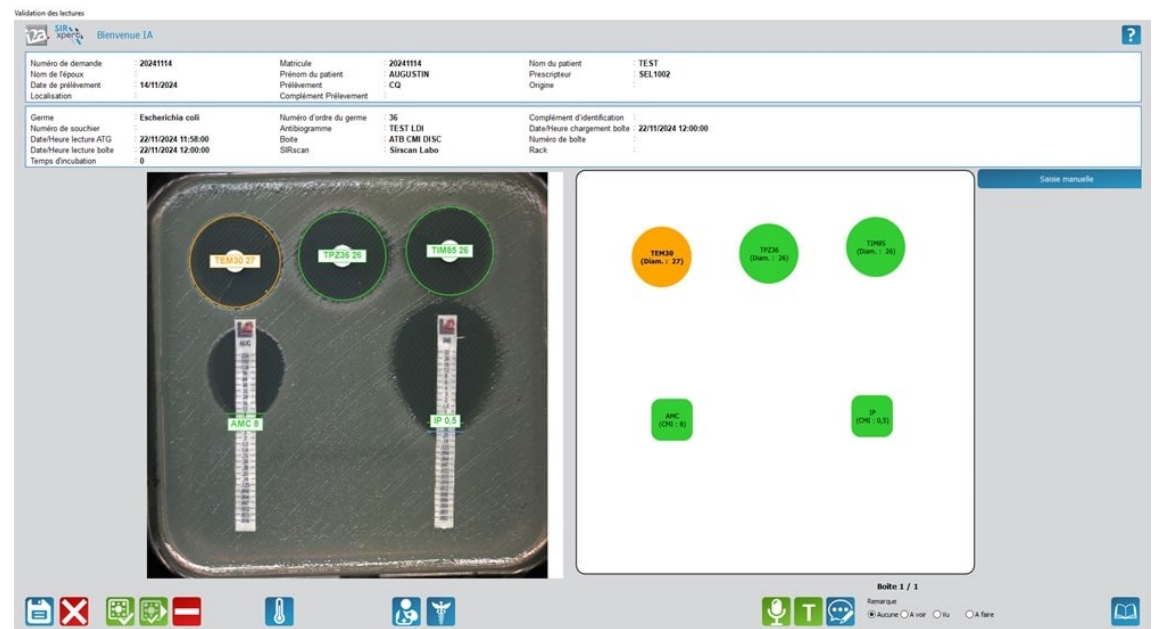


# Lecture automatisée

Système de caméra et  
pied à coulisse électronique

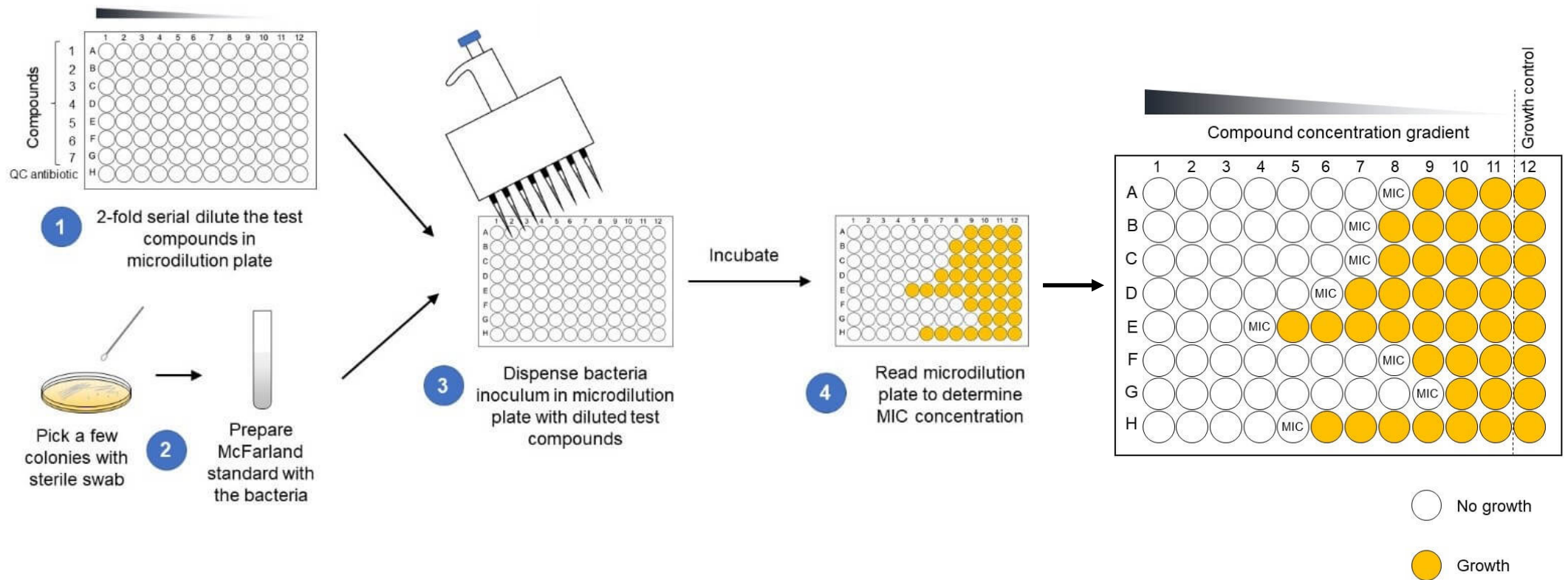


SIRscan Lynx®  
(I2a)





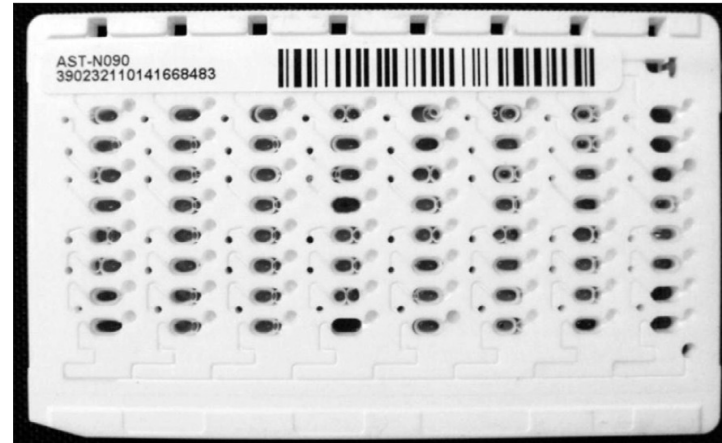
# Mesure de CMI



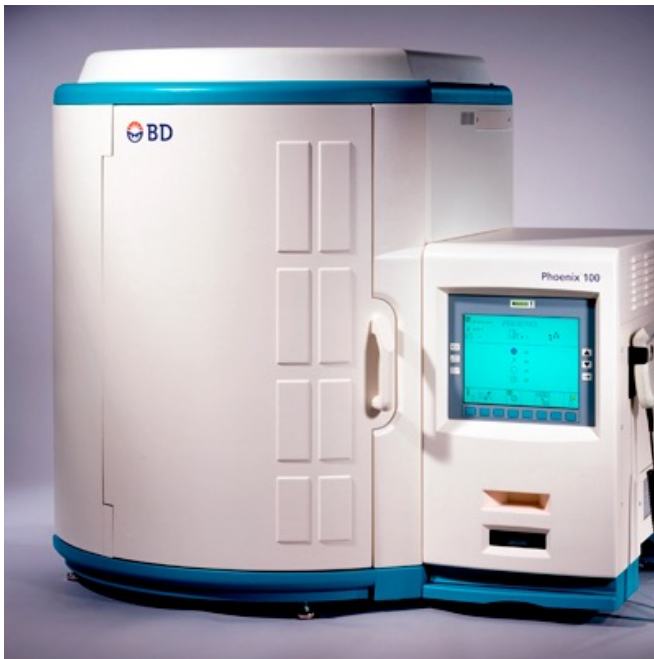
# Dilution en milieu liquide (automatisée)



Vitek 2®  
(bioMérieux)

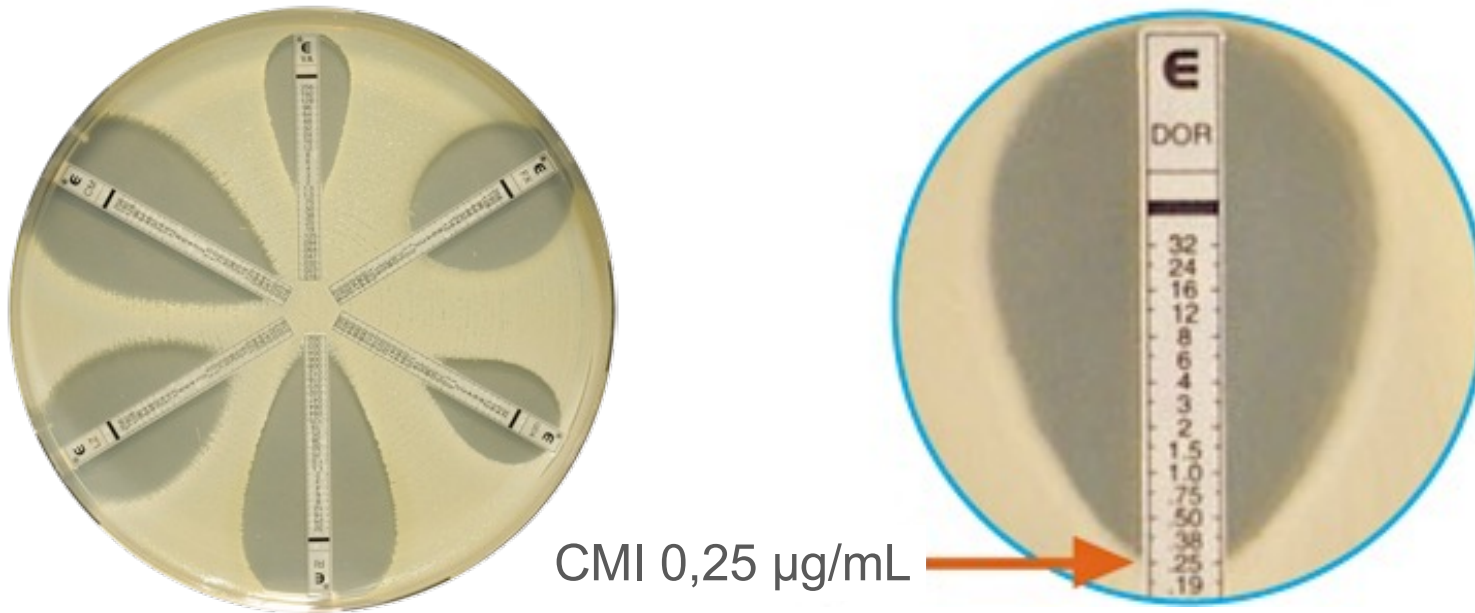


## Dilution en milieu liquide (automatisée)



Phoenix®  
(Becton Dickinson)

# La technique E-test®



Associe les caractéristiques des méthodes de **diffusion** et de **dilution** en **milieu gélosé**

# Les concentrations critiques (C.c.) ou *breakpoints*

## 💧 **Comment sont-elles établies ?**

### 📦 **3 approches complémentaires**

- 💧 Bactériologique
- 💧 PK/PD
- 💧 Clinique

# I. Approche bactériologique

## 💧 Concentration critique épidémiologique

🦠 Epidemiological cut-off

🦠 E-coff

📦 Répartition des CMI des populations sauvages permettant de définir :

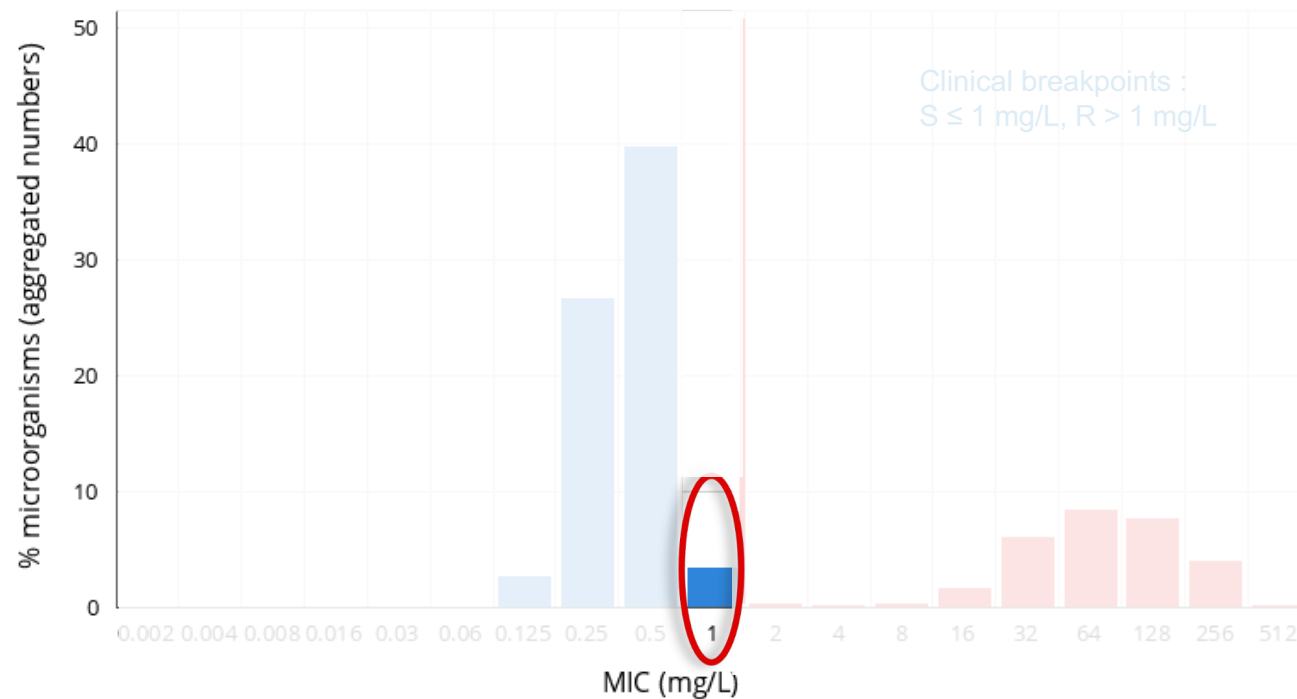
- 💧 le type **sauvage** ou *wild type* (WT)
- 💧 le type non-sauvage ou *non-wild type* (NWT) correspondant à un type **résistant microbiologiquement**



# C.c. épidémiologique ou *e-coff*

Tetracycline / *Staphylococcus aureus*  
International MIC distribution - Reference database 2025-11-13  
**Based on aggregated distributions**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 1 mg/L  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 1 mg/L

Confidence interval: 0.25 - 1  
2932 observations (26 data sources)

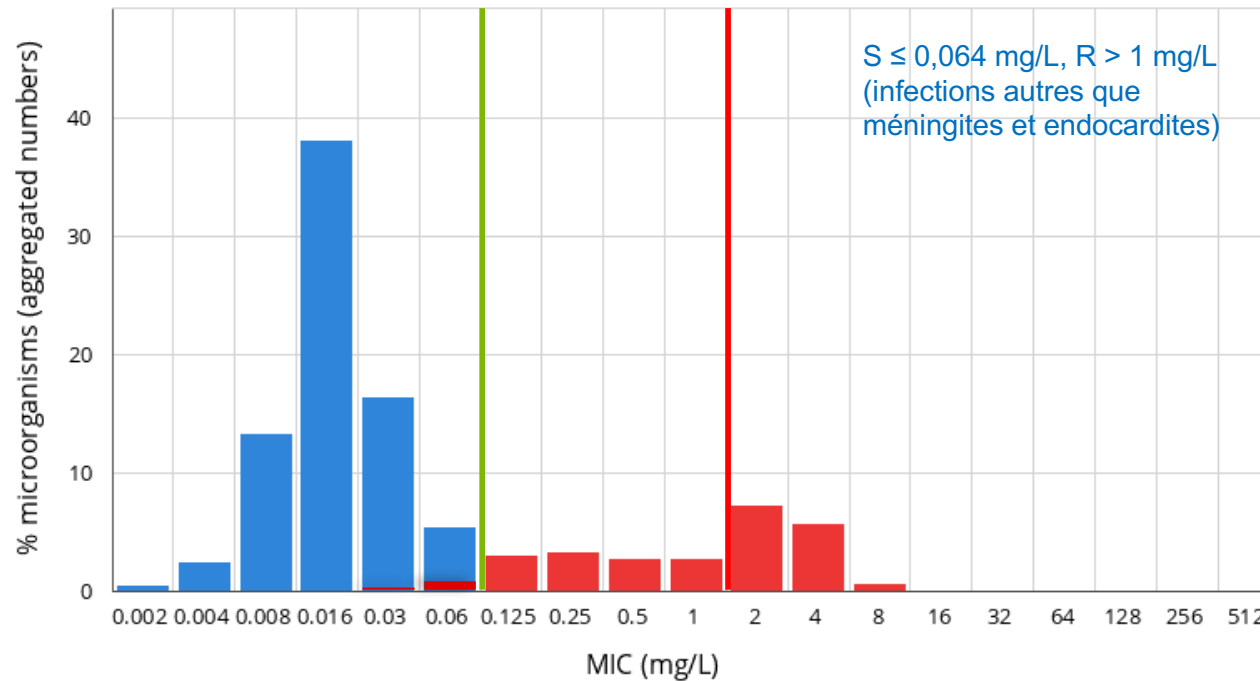
# C.c. épidémiologiques et distribution des phénotypes sauvages

- ♦ **Différence entre les individus à l'intérieur du phénotype sauvage :**
  - ♦ négligeable et sans conséquence clinique

# C.c. épidémiologique ou *e-coff*

## Benzylpenicillin / Streptococcus pneumoniae International MIC distribution - Reference database 2021-11-09 Based on aggregated distributions

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.064 mg/L  
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.064 mg/L

Confidence interval: -  
36281 observations (33 data sources)

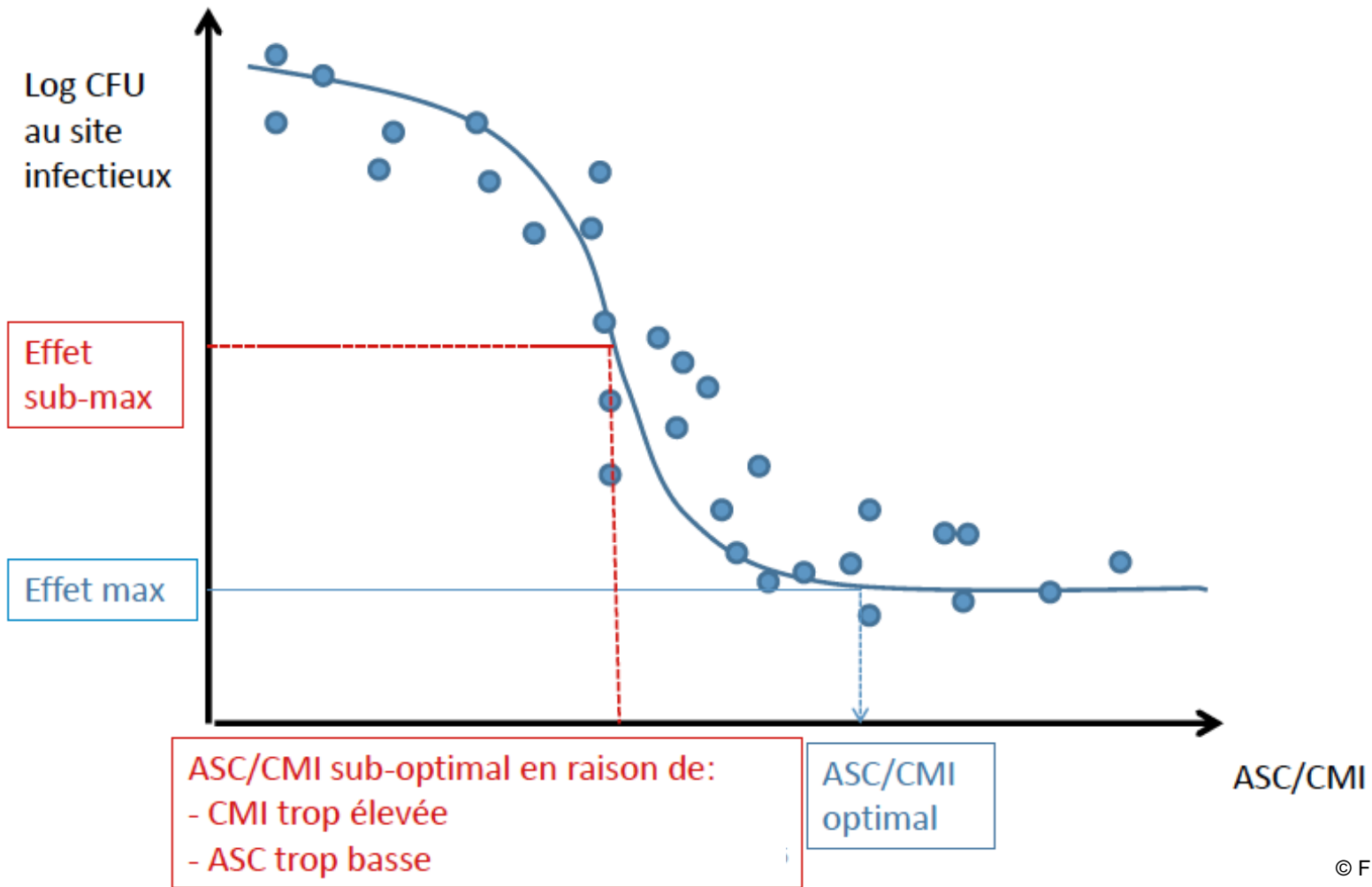
# C.c. épidémiologiques et distribution des phénotypes sauvages

## 💧 **Différence entre les individus à l'intérieur du phénotype sauvage :**

💧 négligeable et sans conséquence clinique

⊠ les C.c. ne devraient **jamais couper** la distribution des CMI « sauvages »

## II. Approche PK/PD



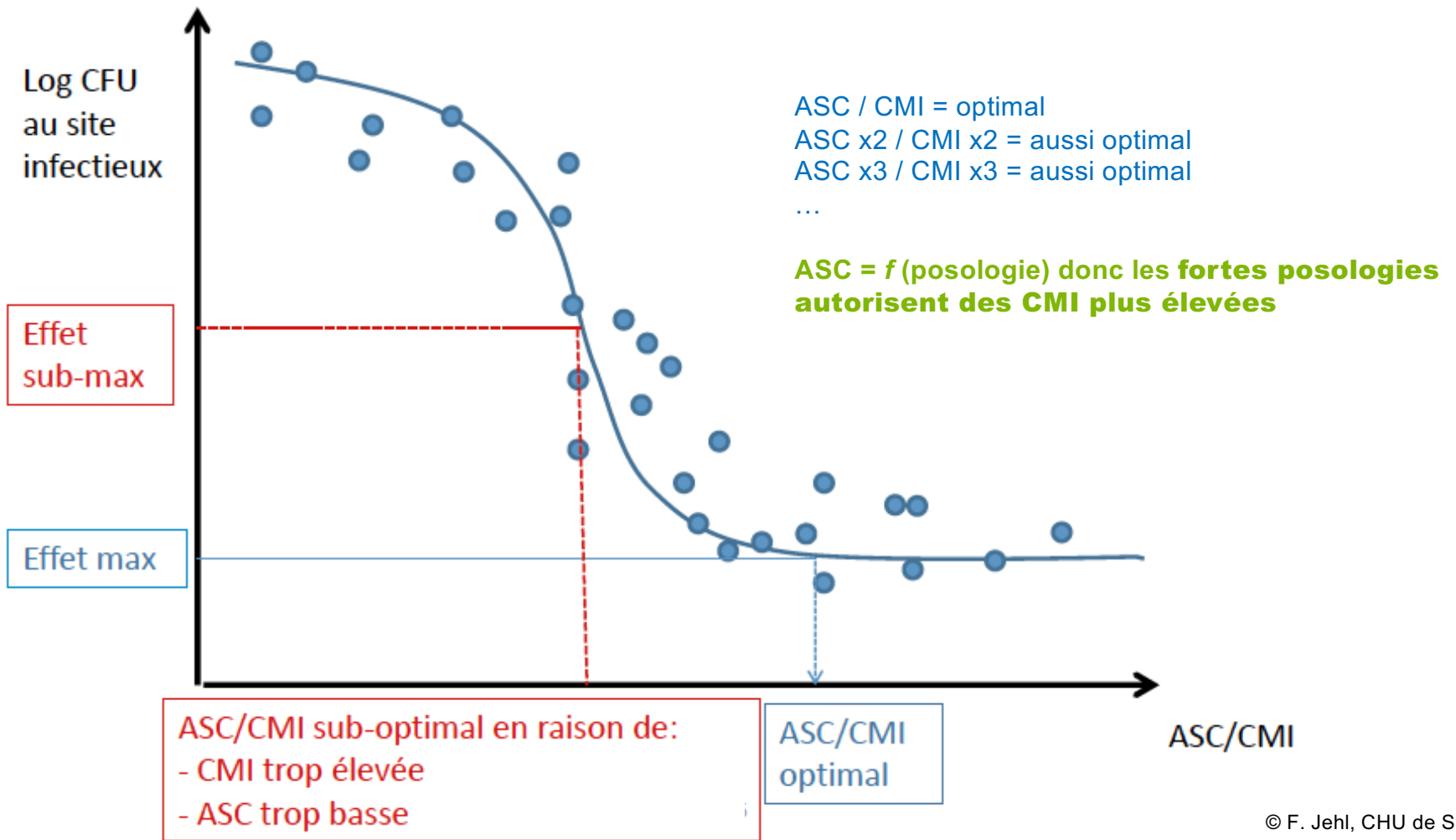
# Concentrations critiques PK/PD

- 💧 **Non spécifiques d'espèce**
- 💧 **Pour certaines familles d'ATB**, les C.c. inférieures sont reliées à des posologies supérieures à celles des C.c. supérieures

☒ **Notion de C.c. =  $f$ (posologie)**



# Concentrations critiques PK/PD



# Pénicilline G et *Streptococcus pneumoniae*

C.c. : 0,06 – 2 mg/L

**C.c. = *f*(posologie)**

Posologies	C.c. Pneumonie (mg/L)
Sans notion	0,06 - 2
3 MU x 4	0,5 - 2
4 MU x 4	1 - 2
4 MU x 6	2 - 2

Recommandations 2024 du CA-SFM (V1.0)

# Pénicilline G et *Streptococcus pneumoniae*

C.c. : 0,06 – 2 mg/L

**C.c. =  $f$ (posologie)**

Posologies	C.c. Pneumonie (mg/L)	C.c. Méningite (mg/L)
Sans notion	0,06 - 2	
3 MU x 4	0,5 - 2	
4 MU x 4	1 - 2	
4 MU x 6	2 - 2	0,06 - 0,06

Recommandations 2024 du CA-SFM (V1.0)

**Et du site infectieux**

# Pénicilline G et *Streptococcus pneumoniae*

C.c. : 0,06 – **1** mg/L



Recommandations 2025 du CA-SFM (V1.1)

Pénicillines <sup>1</sup>	Concentrations critiques (mg/L)		
	S ≤	R >	ZIT
Pénicilline G	0,06 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>	
Pénicilline G (méningites et endocardites)	0,06 <sup>2</sup>	0,06 <sup>2</sup>	

2. Les bandelettes à gradient de concentration sous-estiment la CMI de la pénicilline G pour *S. pneumoniae* (se référer au [warning du site de l'EUCAST](#)) [...].

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie
Pénicilline G	3 MU toutes les 6 h	4 MU toutes les 4 à 6 h

## III. Approche clinique

### 💧 Étude des échecs/succès cliniques en fonction des CMI pour les bactéries responsables

#### ☒ Recherche, si elle existe, de la CMI frontière

##### 💧 ex : azithromycine et *Haemophilus influenzae*

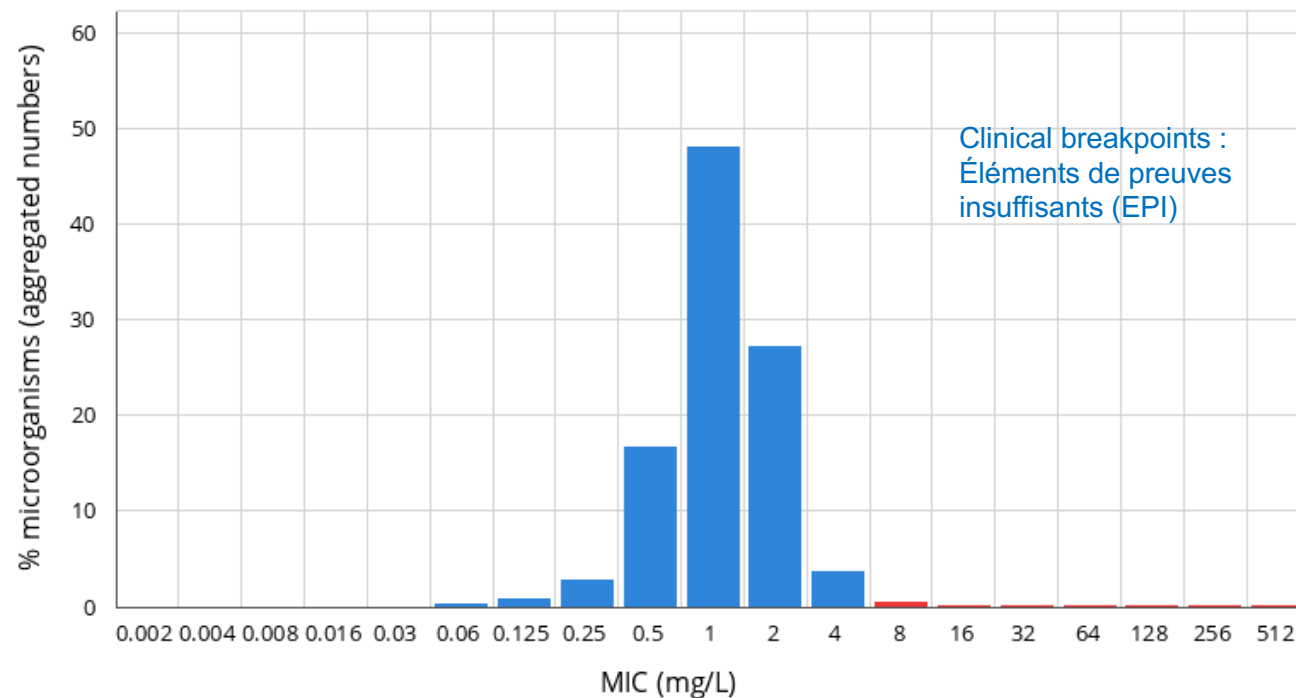
- 💧 Tsuji *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 2018 : *Azithromycin pharmacodynamics against persistent Haemophilus influenzae in COPD*
- 💧 Olszewska-Sosińska, *et al.*, Pathog Dis 2016 : *Persistence of non-typeable Haemophilus Influenzae in the pharynx of children with adenotonsillar hypertrophy after treatment with azithromycin*
- 💧 Trafny *et al.*, Int J Med Microbiol. 2014 : *Carriage of antibiotic-resistant Haemophilus influenzae strains in children undergoing adenotonsillectomy*
- 💧 Sekiya *et al.*, BMC Infect Dis. 2008 : *Comparative efficacies of different antibiotic treatments to eradicate nontypeable Haemophilus influenzae infection*

#### ☒ Absence de corrélation entre CMI et efficacité clinique

# Concentrations critiques – approche clinique

Azithromycin / *Haemophilus influenzae*  
International MIC distribution - Reference database 2021-11-09  
**Based on aggregated distributions**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 4 mg/L  
Wildtype (WT) organisms:  $\leq 4$  mg/L

Confidence interval: 1 - 8  
32600 observations (7 data sources)



# Concentrations critiques – approche clinique

## 💧 Étude des échecs/succès cliniques en fonction des CMI pour les bactéries responsables

### 🔍 Recherche, si elle existe, de la CMI frontière

- 💧 ex : vancomycine et CMI > 4 mg/L
  - 💧 impossible d'atteindre cible PK/PD sans problème de tolérance

Ye *et al.*, PLoS One 2014 : *Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin*

# Pourquoi les C.c. évoluent-elles sans cesse ?

Bactériologie	PK	PD	Clinique
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variabilité dans les méthodes de détermination des CMI sauvages</li> <li>- <b>Harmonisation des cut-offs : mise en commun des données de chaque pays</b></li> <li>- Évolution des sensibilités : apparition de nouveaux mécanismes de résistance</li> </ul>	<p><b>Harmonisation des posologies</b> donc modification des paramètres dans certains pays :</p> <p><math>C_{max}</math>,  <math>C_{min}</math>,            ASC,            ...</p>	<p>Impossibilité d'atteindre les pré-requis PK/PD pour des CMI voisines des Cc :            abaissement des Cc</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Constats d'échec à partir de certaines CMI : révision à la baisse des Cc</li> <li>- Apparition de problèmes de tolérance due à l'obligation d'utiliser des posologies trop élevées pour atteindre les pré-requis PK/PD</li> </ul>

# Harmonisation européenne

## Comités nationaux existants

- ♦ France : CA-SFM
- ♦ Norvège : NWGA
- ♦ Suède : SRGA
- ♦ Royaume Uni : BSAC
- ♦ Pays-Bas : CRG
- ♦ Allemagne : DIN
- ♦ Suisse : SAM
- ♦ ...

## Autres pays (européens ou non)

- ♦ Utilisant les normes CLSI (Etats-Unis) et/ou EUCAST
- ♦ Plus récemment : Australie, Brésil, Albanie, Chypre, Afrique du Sud, Turquie, ...

**EUCAST**  
Harmonisation



# EUCAST

*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

## 💧 **Comité dépendant conjointement de l'ESCMID et de l'ECDC**

### 💧 **1 Comité de Pilotage** (*Steering Committee*)

- 💧 1 président, 1 secrétaire, 1 coordonateur clinique, 1 représentant de chaque comité national

📦 **Décisionnaire**

### 💧 **1 Comité Général** (*General Committee*)

- 💧 1 représentant de chaque pays européen et autres

📦 **Rôle de support**

**Comment  
procéder  
lorsqu'une  
molécule arrive  
sur le marché ?**

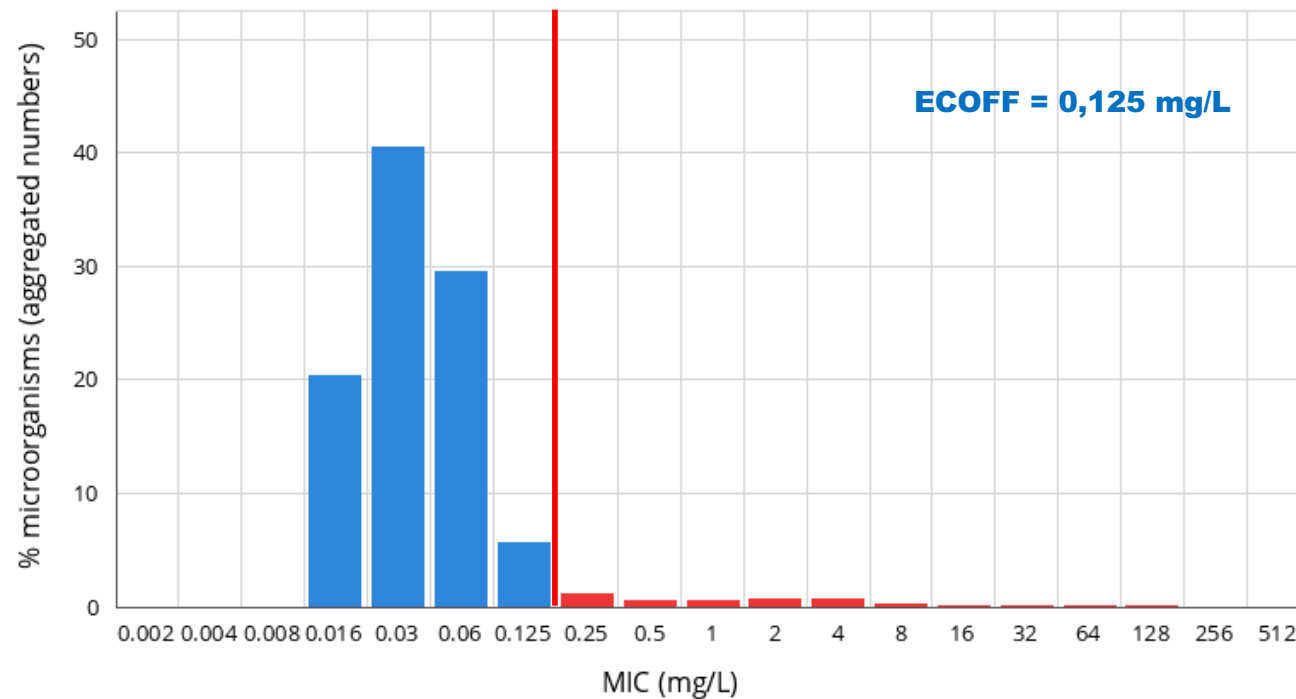
💧 Exemple :

**Aztréonam-avibactam et  
*Enterobacterales***

# ECOFF chez *E. coli* WT

Aztreonam-avibactam / Escherichia coli  
International MIC distribution - Reference database 2025-11-13  
**Based on aggregated distributions**

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



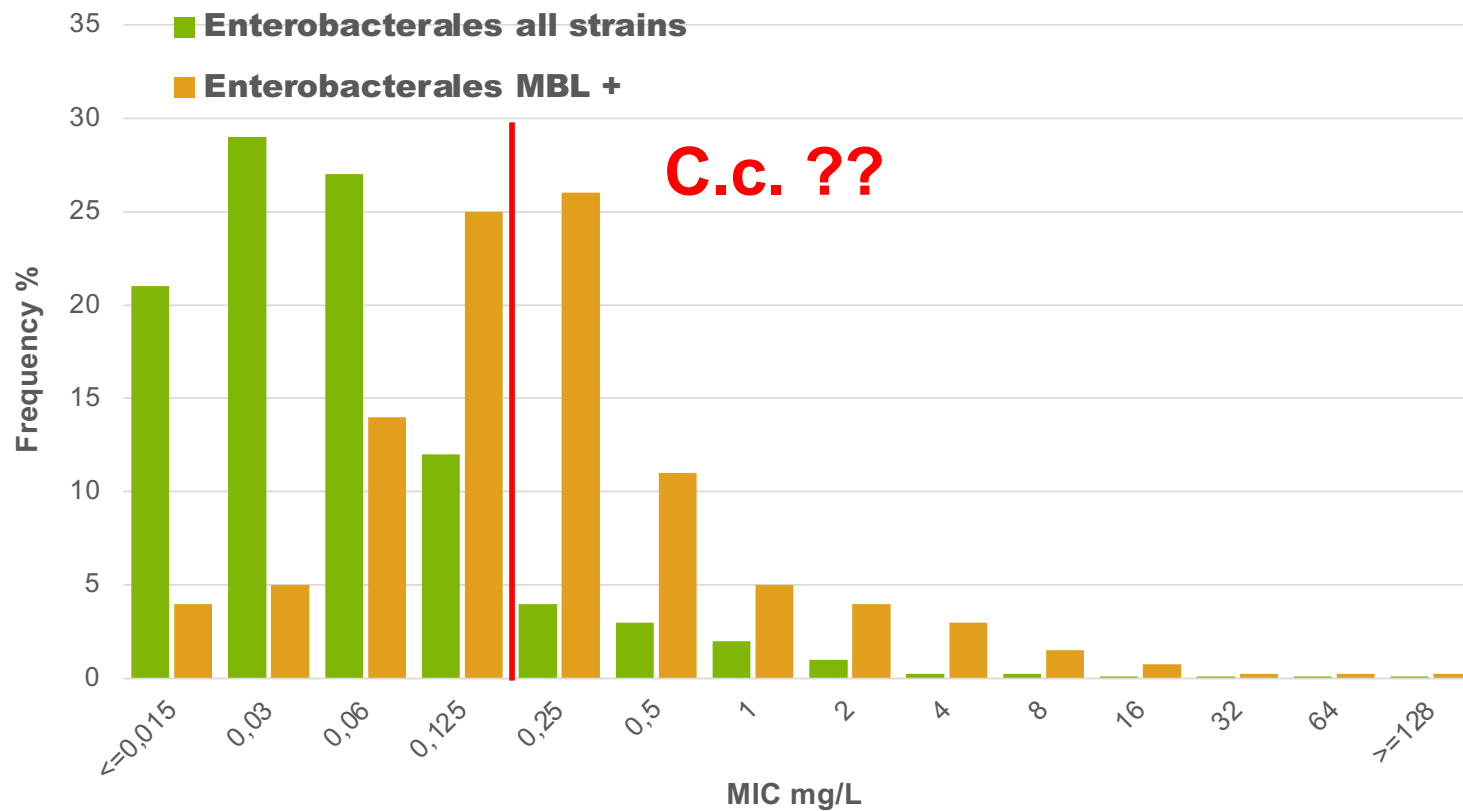
MIC  
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.125 mg/L  
Wildtype (WT) organisms:  $\leq 0.125$  mg/L

Confidence interval: 0.06 - 0.25  
30287 observations (5 data sources)



# Quelle(~~x~~) C.c. choisir ?

- ◆ Aztreonam-avibactam MIC distributions for Enterobacterales and Metallo-betalactamase (MBL) producing Enterobacterales



# Trois propositions

- ◆ **C.c. = 0,125 mg/L**

- ◆ E-coff pour *E. coli*, mais >10% des souches WT non incluses

- ◆ **C.c. = 0,5 mg/L**

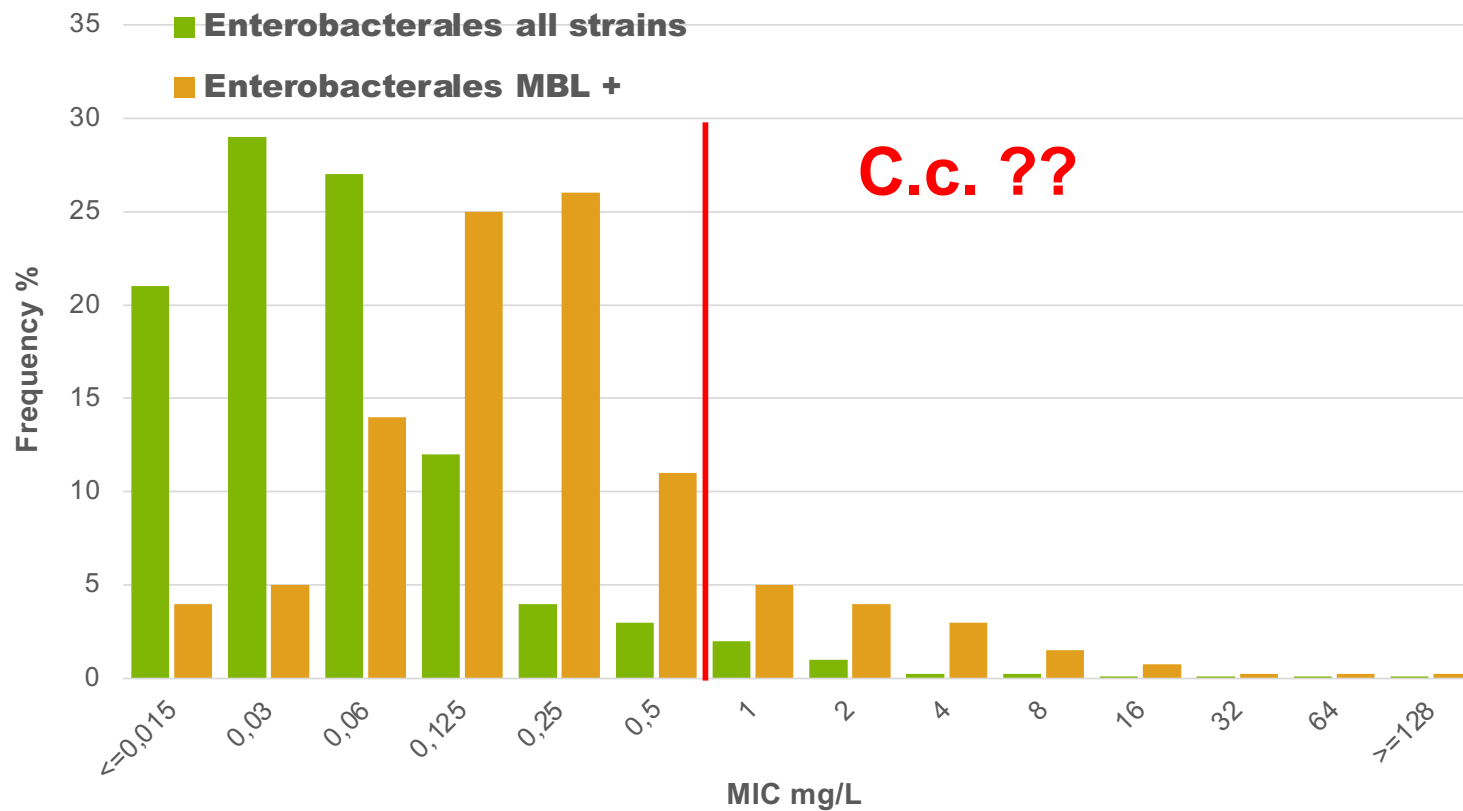
- ◆ C.c. englobant quasiment toute la population WT, mais inactivité sur # 15% des Enterobacterales MBL+

- ◆ **C.c. = 4 mg/L**

- ◆ actif sur > 95% des Enterobacterales MBL+
- ◆ cible atteignable ? (cf. PK/PD)

# Quelle(~~x~~) C.c. choisir ?

- ◆ **Aztreonam-avibactam MIC distributions** for Enterobacterales and Metallo-betalactamase (MBL) producing Enterobacterales



# Trois propositions

- ◆ **C.c. = 0,125 mg/L**

- ◆ E-coff pour *E. coli*, mais >10% des souches WT non incluses

- ◆ **C.c. = 0,5 mg/L**

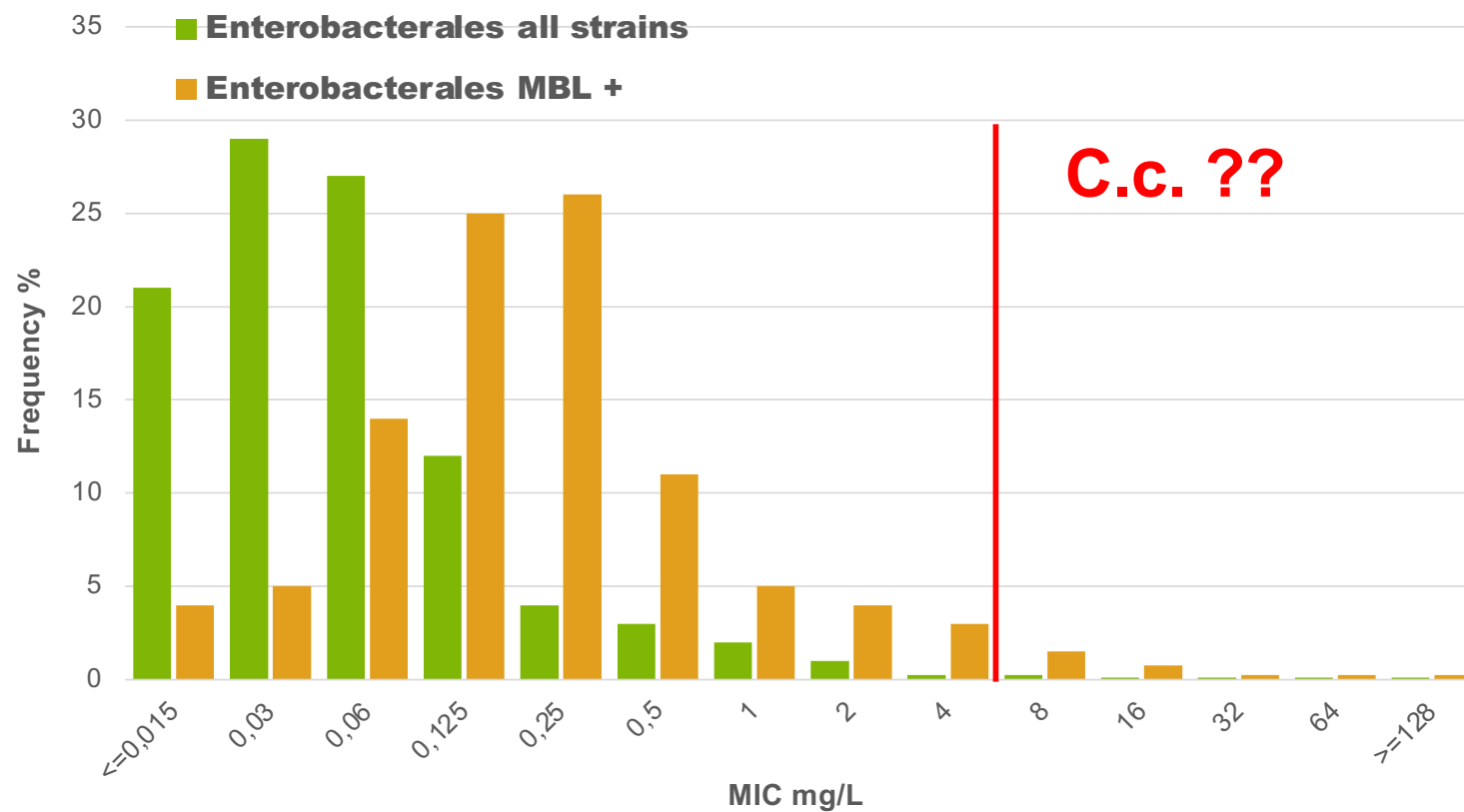
- ◆ C.c. englobant quasiment toute la population WT, mais inactivité sur # 15% des Enterobacterales MBL+

- ◆ **C.c. = 4 mg/L**

- ◆ actif sur > 95% des Enterobacterales MBL+
- ◆ cible atteignable ? (cf. PK/PD)

# Quelle(~~x~~) C.c. choisir ?

- ◆ **Aztreonam-avibactam MIC distributions** for Enterobacterales and Metallo-betalactamase (MBL) producing Enterobacterales



# Trois propositions

- ◆ **C.c. = 0,125 mg/L**

- ◆ E-coff pour *E. coli*, mais >10% des souches WT non incluses

- ◆ **C.c. = 0,5 mg/L**

- ◆ C.c. englobant quasiment toute la population WT, mais inactivité sur # 15% des Enterobacterales MBL+

- ◆ **C.c. = 4 mg/L**

- ◆ actif sur > 95% des Enterobacterales MBL+
- ◆ cible atteignable ? (cf. PK/PD)

# Approche PK/PD

💧 **Problème : manque de données cliniques**

📦 **Donc on simule**

💧 Méthode de **Monte-Carlo**



# Méthode de Monte-Carlo

- ◆ Famille de méthodes algorithmiques visant à calculer une valeur numérique approchée en utilisant des **procédés aléatoires**, c'est-à-dire des **techniques probabilistes**
- ◆ Décrite par **Metropolis** et **Ullman** (1949), son développement a servi à l'élaboration de la bombe atomique
- ◆ Le nom de ces méthodes fait allusion aux jeux de hasard pratiqués à Monte-Carlo, car les **meilleures suites de nombres aléatoires** sont données par **la roulette des casinos**



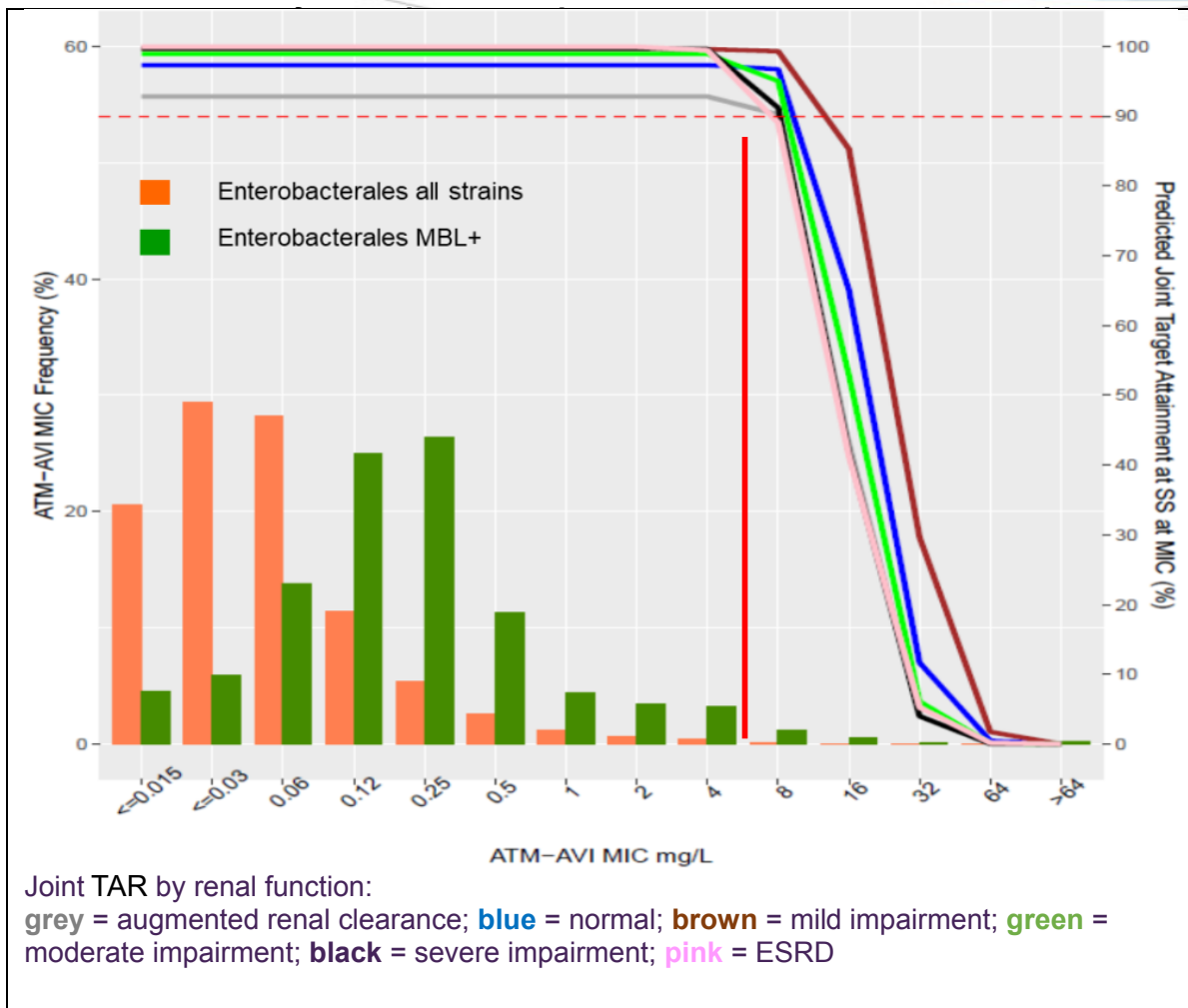
# Simulation de Monte-Carlo adaptée à la microbiologie et à la pharmacologie clinique

- ◆ Inventer des **CMI** et des **ASC aléatoires** à l'aide de fonctions de probabilité
- ◆ Des **milliers d'estimations ponctuelles** peuvent ainsi être faites. Leur probabilité en est déterminée
- ◆ Tous les **rapports ASC/CMI** probables sont générés et la probabilité de les atteindre est calculée

Bradley JS *et al.*, *Pediatr Infect Dis J*, 2003.

- ☒ **Calcul de *target attainment rates* (TAR : probabilité d'atteindre un indice PD spécifique) pour un certain nombre d'index PK/PD**
- ☒ **Confrontation des TARs aux CMIs**

# PK/PD breakpoint



- ♦ **TARs pour la cible PK/PD conjointe** (60%  $fT > C_{MI}$  pour ATM et 50%  $fT > C_T$  de 2,5 mg/L pour AVI)
- ♦ 5000 patients simulés atteints d'infections intra-abdominales compliquée
- ♦ simulation de Monte Carlo des expositions à l'état d'équilibre
- ♦ posologie de 1,5 g d'ATM et 0,5 g d'AVI toutes les 6 heures (IV de 3h)

Pour la cible conjointe et un TAR > 90% :

**C.c. PK/PD = 4 mg/L**

# C.c. clinique

## ♦ Étude de non-infériorité : REVISIT

- ♦ Essai de phase 3 en **double aveugle** (n=422 infections intra-abdo compliquées ou PAVM) comparant **aztréonam-avibactam** 1,5g-0,5g / 6h ± **métronidazole** 500mg / 8h vs. **méropénème** 1g / 8h ± **colistine** 4,5 MUI / 12h (ratio 2:1)

THE LANCET  
Infectious Diseases

Aztreonam–avibactam versus meropenem for the treatment of serious infections caused by Gram-negative bacteria (REVISIT): a descriptive, multinational, open-label, phase 3, randomised trial

*Lancet Infect Dis* 2025;  
25: 218–30

Yehuda Carmeli\*, José Miguel Cisneros\*, Mical Paul, George L Daikos, Minggui Wang, Julian Torre-Cisneros, George Singer, Ivan Titov, Illia Gumenchuk, Yongjie Zhao, Rosa-María Jiménez-Rodríguez, Lu Liang, Gang Chen, Oleksandr Pyptiuk, Firdevs Aksoy, Halley Rogers, Michele Wible, Francis F Arhin, Alison Luckey, Joanne L Leaney, Rienk Pypstra†, Joseph W Chow, for the COMBACTE-CARE consortium REVISIT study group‡

☒ **Seulement 19 EPC  
dont 10 MBL**

**CMI d'aztréonam-  
avibactam ≤ 8 mg/L**

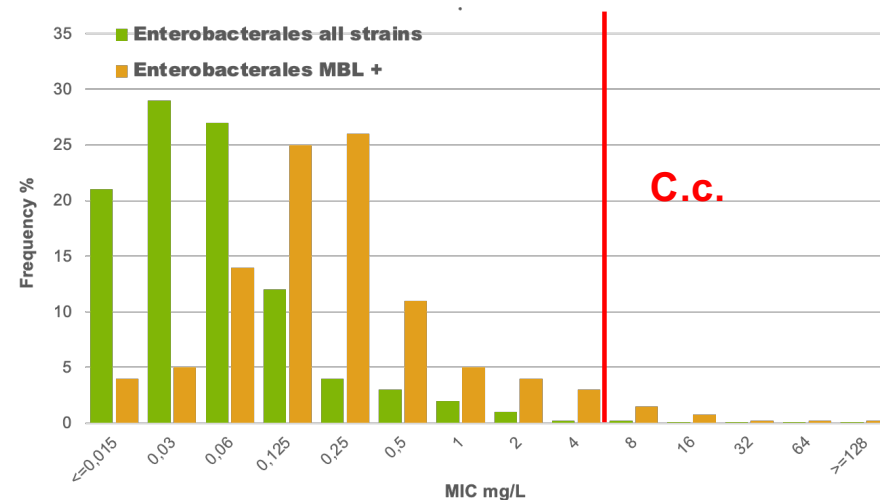
# Décision EUCAST

💧 Sur les bases de ce rationnel, depuis les 03 juillet 2025 :

☒ Pour les *Enterobacterales*, C.c. [aztréonam-avibactam] = 4 mg/L

C.à.d : **S** si CMI  $\leq$  4 mg/L

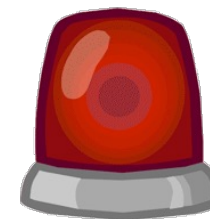
**R** si CMI  $>$  4 mg/L



# Introduction de la ZIT\* ou ATU\*\*

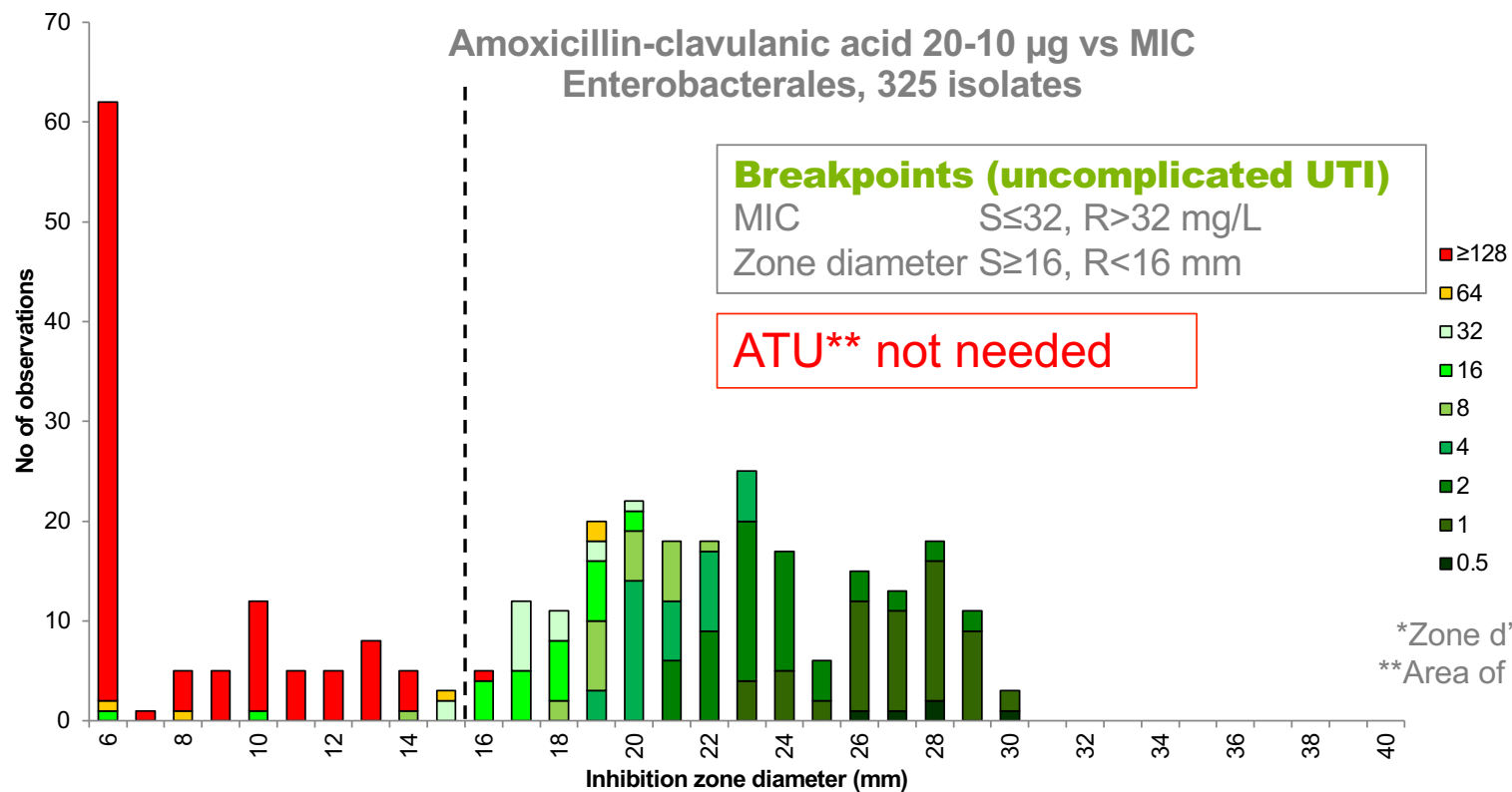
\*Zone d'Incertitude Technique  
\*\*Area of Technical Uncertainty

- 💧 **Incertitude portant sur la catégorisation clinique**
  - 💧 concerne une plage de valeurs de diamètre et/ou de CMI
- 💧 **N'est pas une catégorisation clinique supplémentaire**
- 💧 **Constitue un *warning* quant au risque de rendre un résultat erroné**
  - 💧 risque d'erreur majeure (fausse résistance)
  - 💧 risque d'erreur très majeure (fausse sensibilité)



# Introduction de la ZIT\*

## Coamoxyclav vs. Enterobacterales



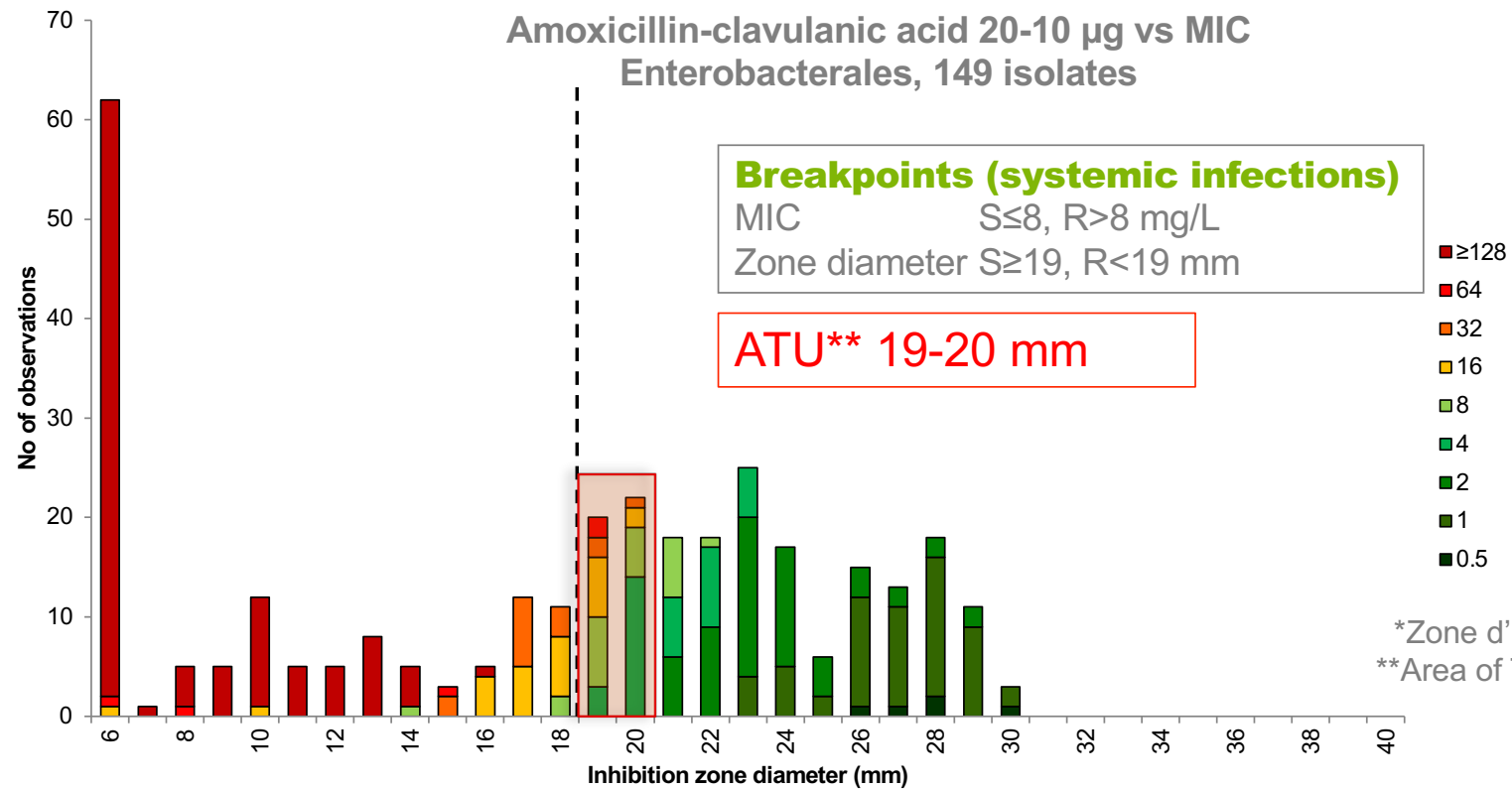
\*Zone d'Incertitude Technique  
\*\*Area of Technical Uncertainty

Source : EUCAST



# Introduction de la ZIT\*

## Coamoxyclav vs. Enterobacterales

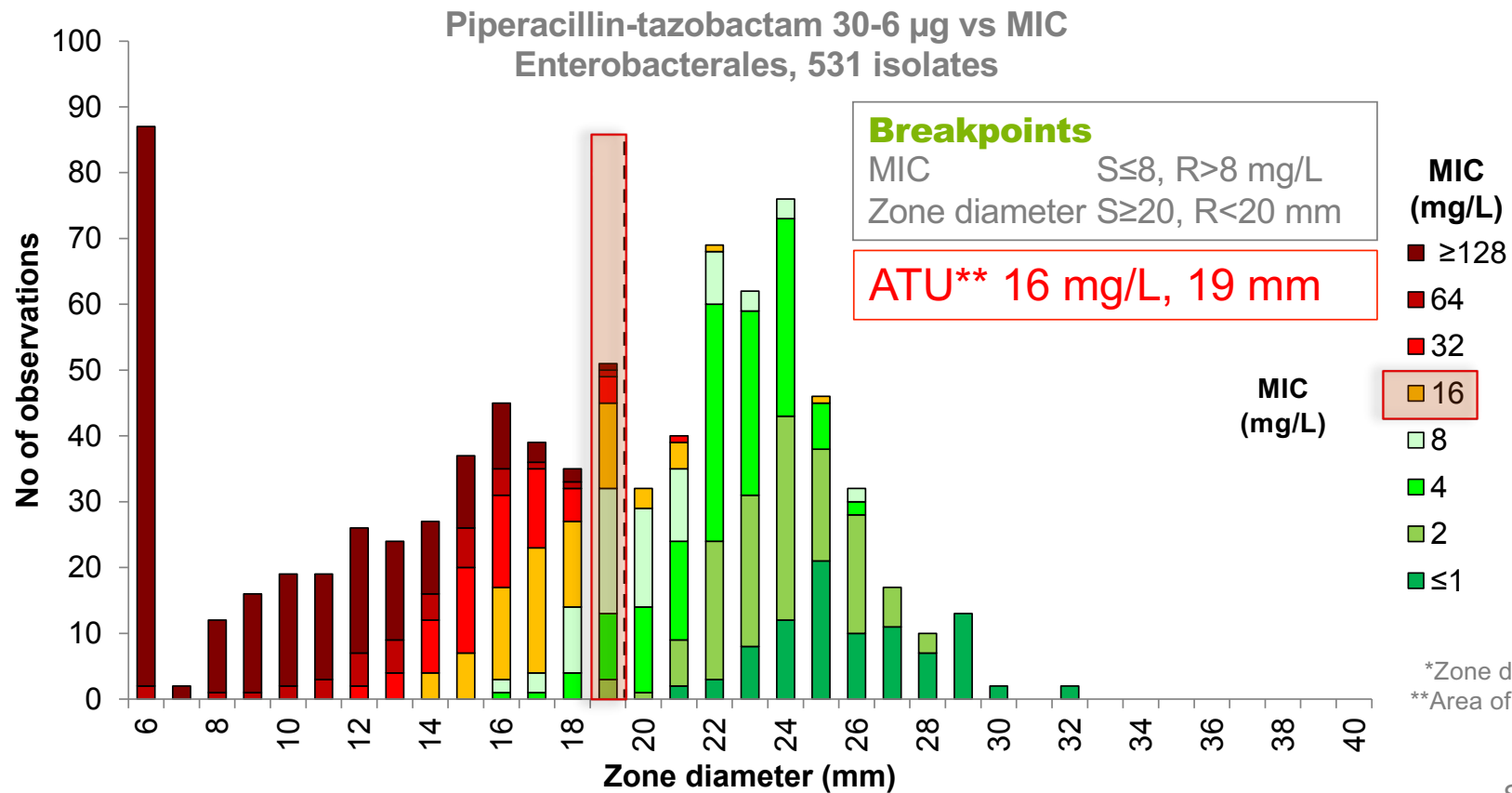


\*Zone d'Incertitude Technique  
\*\*Area of Technical Uncertainty

Source : EUCAST

# Introduction de la ZIT\*

## Pipéracilline-tazobactam vs. Enterobacterales



\*Zone d'Incertitude Technique  
\*\*Area of Technical Uncertainty

Source : EUCAST

# L'ANTIBIOGRAMME

## II – Lecture interprétative

Dr Nicolas BLONDIAUX  
Maître de Conférences des Universités – Praticien des Hôpitaux  
Service de Microbiologie  
Hôpital Saint-Philibert, GHICL, Lomme

DUACAI – 20 nov. 2025

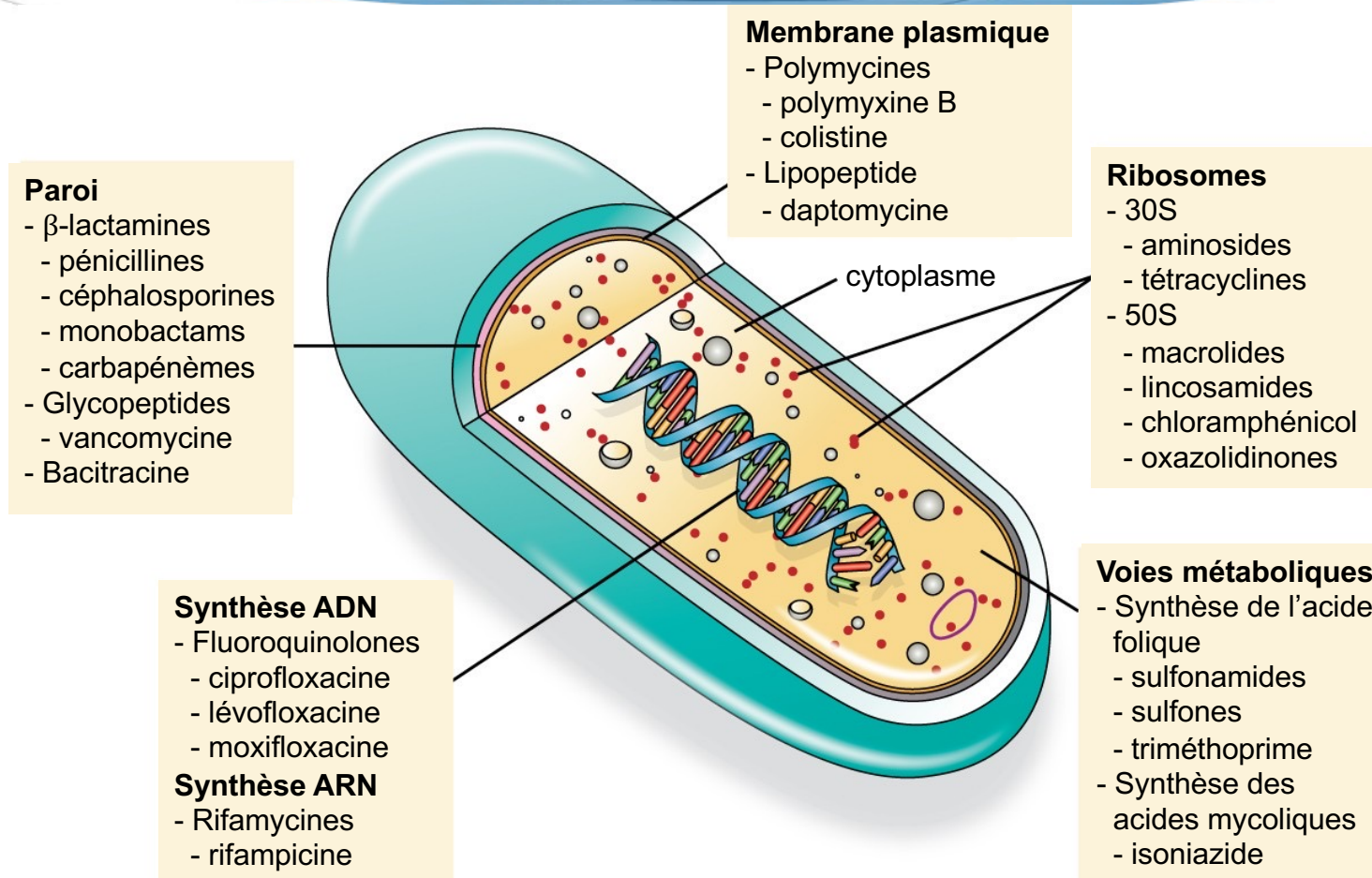


FACULTÉ  
**MÉDECINE, MAÏEUTIQUE,  
SCIENCES DE LA SANTÉ**  
Université Catholique  
de Lille 1875

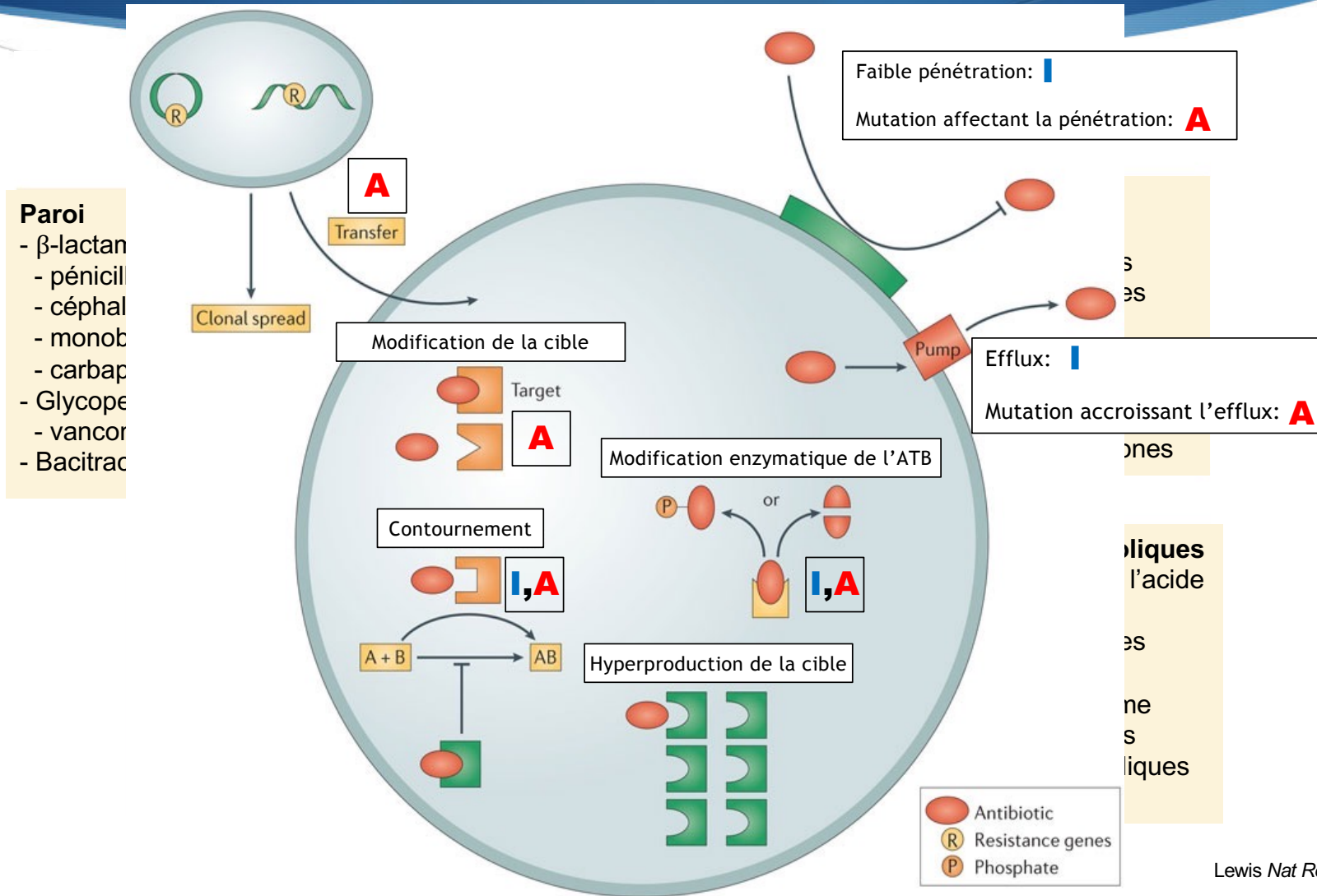


GROUPEMENT  
DES HÔPITAUX  
DE L'INSTITUT  
CATHOLIQUE  
DE LILLE

# L'arsenal antibactérien



# Mécanismes généraux de la résistance bactérienne et Acquis



# La résistance innée ou naturelle

## Exemples de résistances naturelles

- mycoplasmes et  $\beta$ -lactamines
- *Pseudomonas aeruginosa* et amoxicilline
- bactéries à Gram négatif et vancomycine
- bactéries à Gram positif et aztréonam

**cible absente**

**inactivation**

**cible inaccessible**

**cible sans affinité**

# La résistance acquise

**Certaines souches d'une espèce normalement sensible à un antibiotique sont **devenues** résistantes à l'action de ce dernier.**

- la **cible** de l'antibiotique a **disparu**
- la **cible** de l'antibiotique est **devenue inaccessible**
- l'**antibiotique** est **inactivé** par les souches résistantes



# Délai entre introduction des antibiotiques et apparition des résistances acquises

Antibiotique	Mise sur le marché (année)	Résistance acquise (année)
pénicilline	1943	1945
streptomycine	1947	1947
tétracycline	1952	1956
méticilline	1960	1961 ( <i>S. aureus</i> )
acide nalidixique	1964	1966
gentamicine	1967	1969
vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
cefotaxime	1981	1981
linézolide	2000	1999 ( <i>E. faecium</i> )
daptomycine	2003	1991 ( <i>S. aureus</i> )

# La résistance des bactéries aux antibiotiques : les stratagèmes

## Le désarmement

Rendre inoffensif l'antibiotique en l'inactivant

## Le blindage

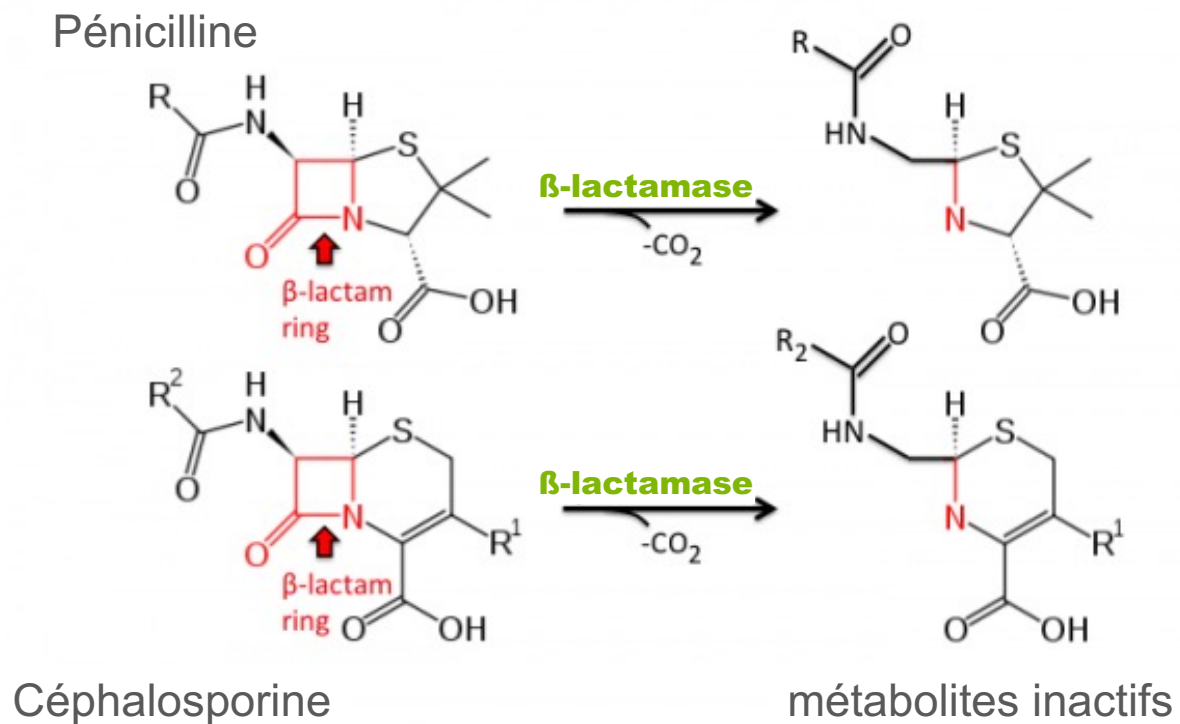
Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible

## Le camouflage

Modifier la cible pour qu'elle ne soit plus  
reconnue par l'antibiotique



# Désarmer : détruire l'antibiotique



Hydrolyse inactivatrice du cycle bêta-lactame par une **bêta-lactamase** bactérienne

ex :  
**staphylocoques** et **penicilline G**  
**entérobactéries** et **bêta-lactamines**  
***Haemophilus influenzae*** et **amoxicilline**

# La résistance des bactéries aux antibiotiques : les stratagèmes

## Le désarmement

Rendre inoffensif l'antibiotique en l'inactivant

## Le blindage

Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible

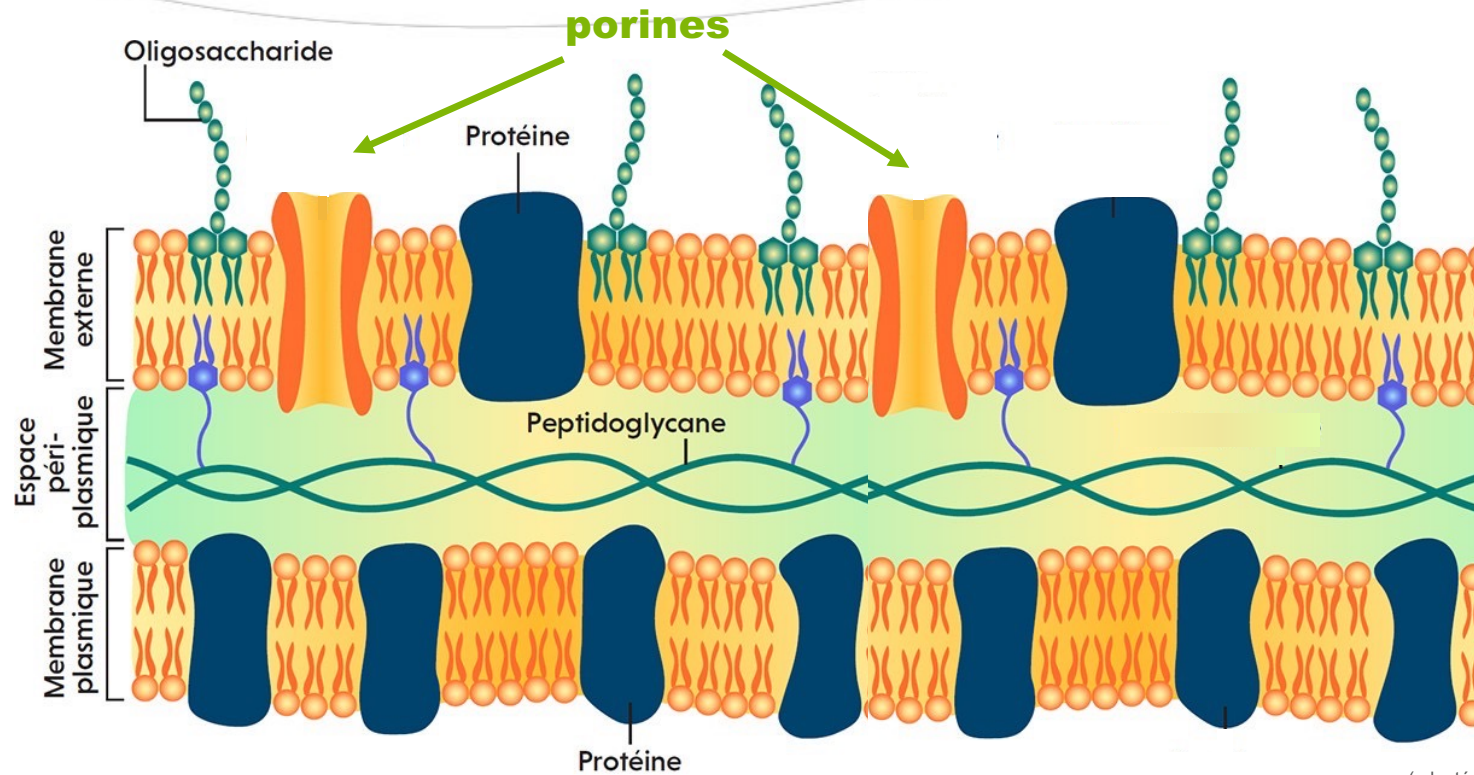
## Le camouflage

Modifier la cible pour qu'elle ne soit plus  
reconnue par l'antibiotique



# Blindage (1) : imperméabiliser

## Une stratégie des bactéries à Gram négatif

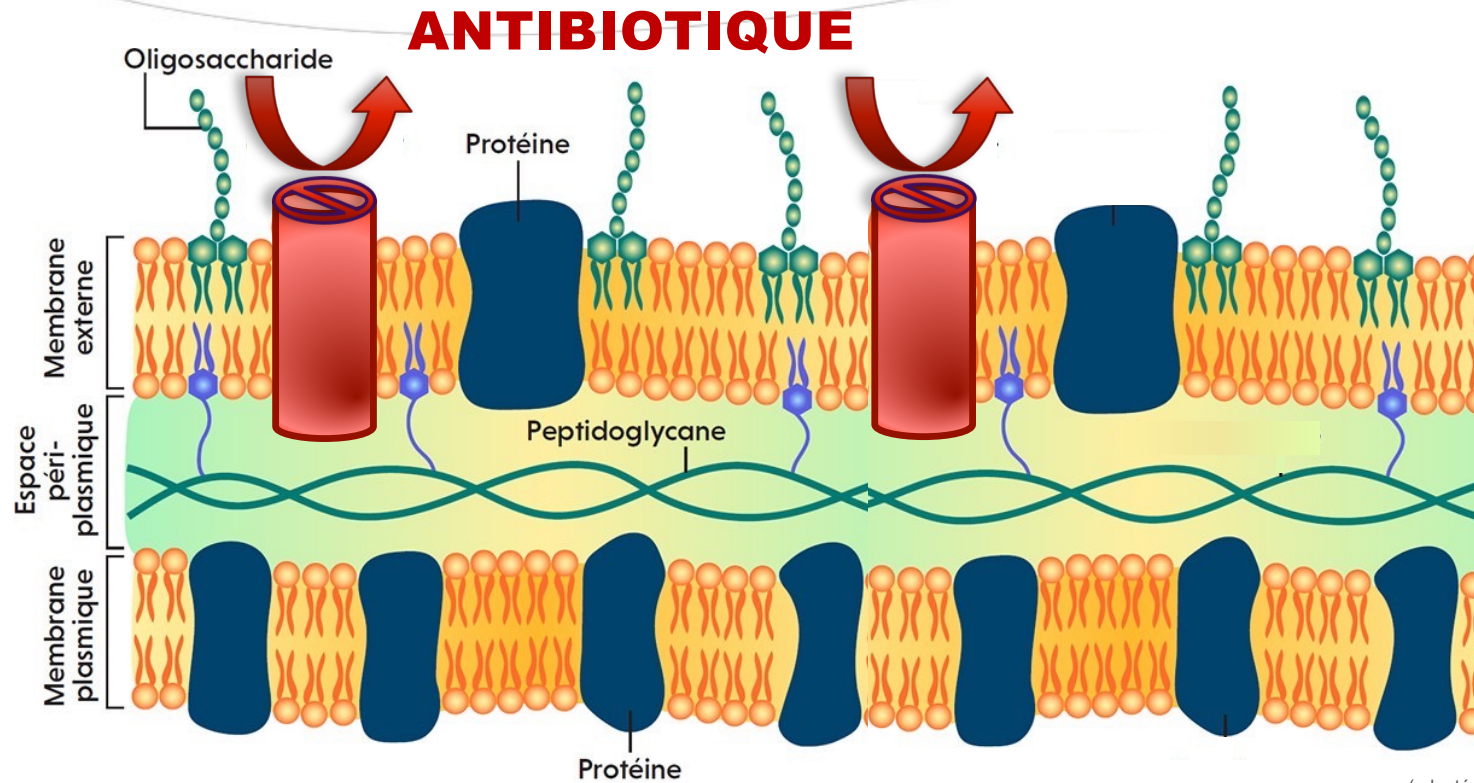


(adapté de Jacquet et Ezzedine, pour la Science 2019)



# Blindage (1) : imperméabiliser

## Une stratégie des bactéries à Gram négatif



(adapté de Jacquet et Ezzedine, pour la Science 2019)

# Quelques résistances par imperméabilité

## Résistance **acquise** de *Pseudomonas aeruginosa*

- à la **ticarcilline**
- aux **carbapénèmes**
- aux **fluoroquinolones**

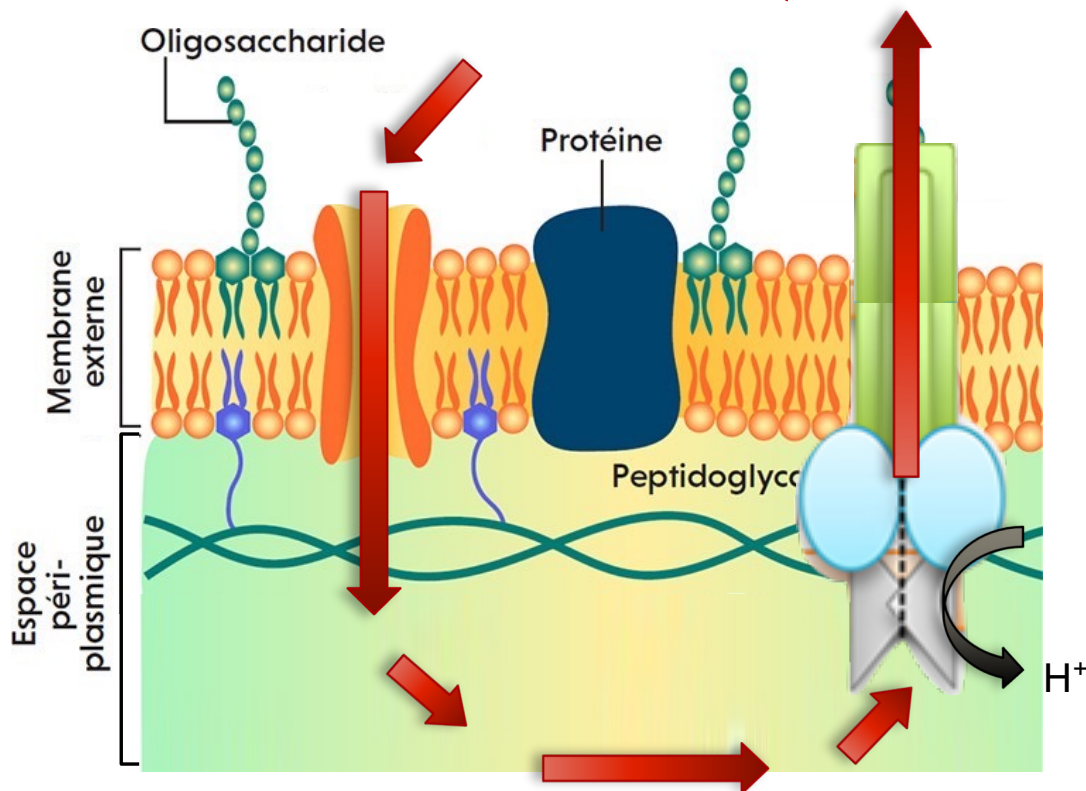
## Résistance **naturelle** des bactéries à Gram négatif

- aux **lincosamides** et **streptogramines**
- aux **glycopeptides**
- à l' **oxacilline**



# Blindage (2) : rejeter l'antibiotique

## ANTIBIOTIQUE



Les bactéries résistantes produisent une **pompe** dite d'**efflux** permettant d'expulser l'antibiotique vers l'extérieur.

**Bactéries à Gram positif et à Gram négatif**

ex :

***Pseudomonas aeruginosa*** et **fluoroquinolones** bactéries et **cyclines**

chez les bactéries à **Gram positif**

***Streptococcus pneumoniae*** et **fluoroquinolones**

**Pompe d'efflux** de type MFS chez une bactérie à **Gram négatif**

# La résistance des bactéries aux antibiotiques : les stratagèmes

## Le désarmement

Rendre inoffensif l'antibiotique en l'inactivant

## Le blindage

Empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible

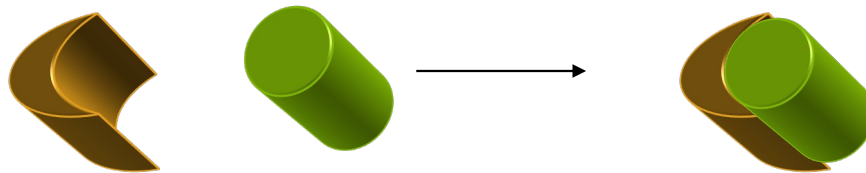
## Le camouflage

Modifier la cible pour qu'elle ne soit plus  
reconnue par l'antibiotique



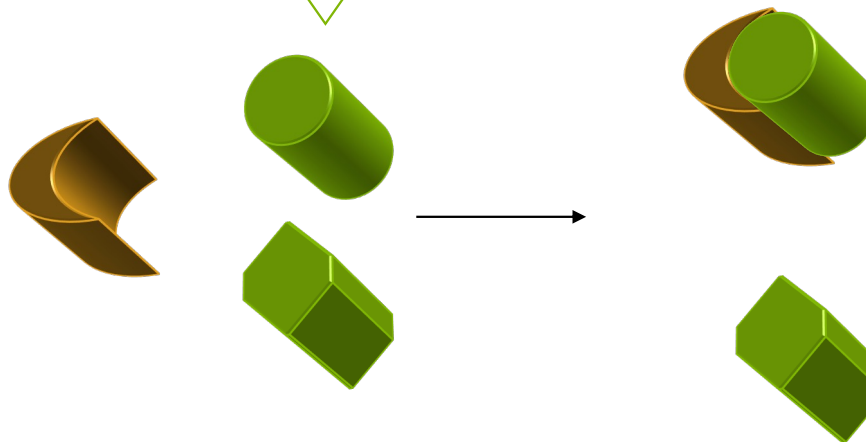
# Camouflage : modifier la cible

**antibiotique**   **cible**



**Effet antibiotique :**  
arrêt de la croissance  
bactérienne

Acquisition d'une cible  
de moindre affinité



(Effet antibiotique)

**Pas d'effet antibiotique :**  
survie bactérienne

# Quelques résistances par modification de cible

Résistance des **staphylocoques** à l'**oxacilline**

**PLP supplémentaire**

Résistance du **pneumocoque** aux  **$\beta$ -lactamines**

**PLP modifiées**

Résistance acquise aux **macrolides**

**ribosome modifié**

Résistance aux **fluoroquinolones**

**topoisomérases modifiées**

# **LE SUPPORT GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE**

**mutations de gènes préexistants**

**acquisition de gènes**



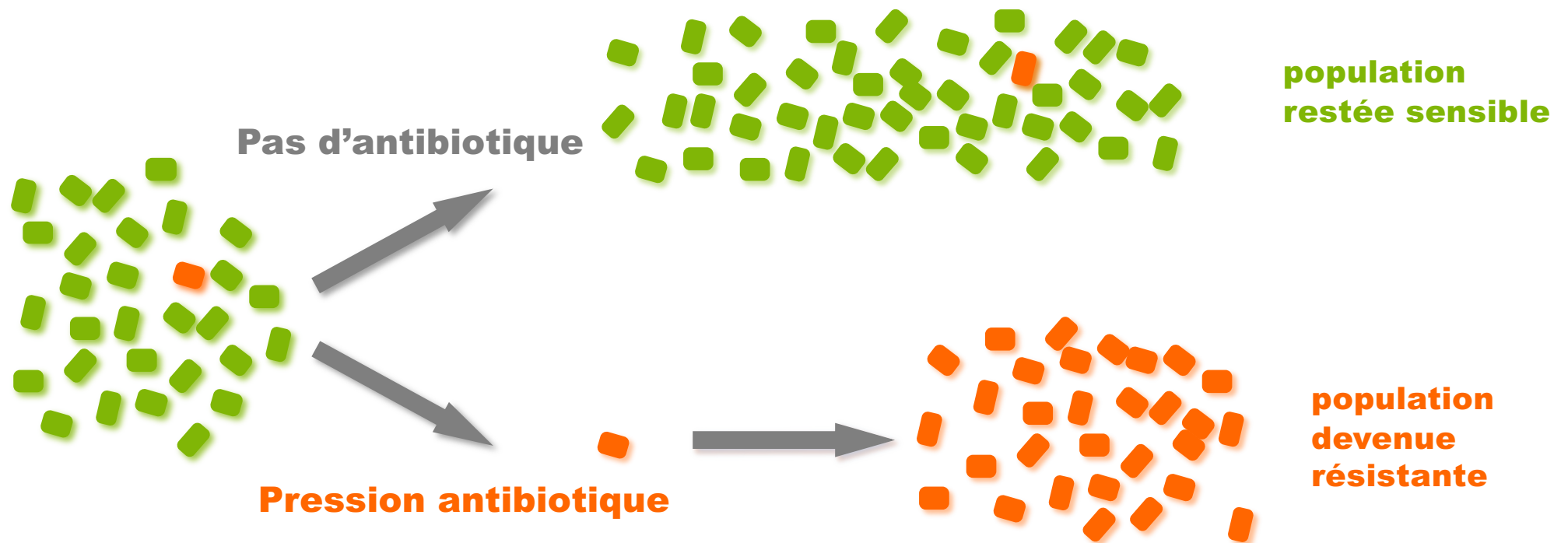


# Mutation de gènes préexistants

Évènements rares (fréquence =  $10^{-6}$  à  $10^{-9}$ ), mais dont le taux est stable

Héréditaires, mais non transmissibles en dehors de la **progénie**

**L'ANTIBIOTIQUE N' EST PAS MUTAGÈNE MAIS IL SÉLECTIONNE LES MUTANTS PRÉSENTS**



# LE SUPPORT GÉNÉTIQUE DE LA RÉSISTANCE

mutations de gènes préexistants

acquisition de gènes





# Acquisition de gènes

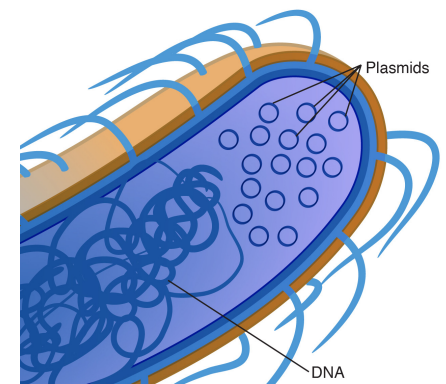
**Un ou plusieurs gènes acquis rendent la bactérie insensible à l'antibiotique**

**Ils encodent de nouvelles molécules responsables**

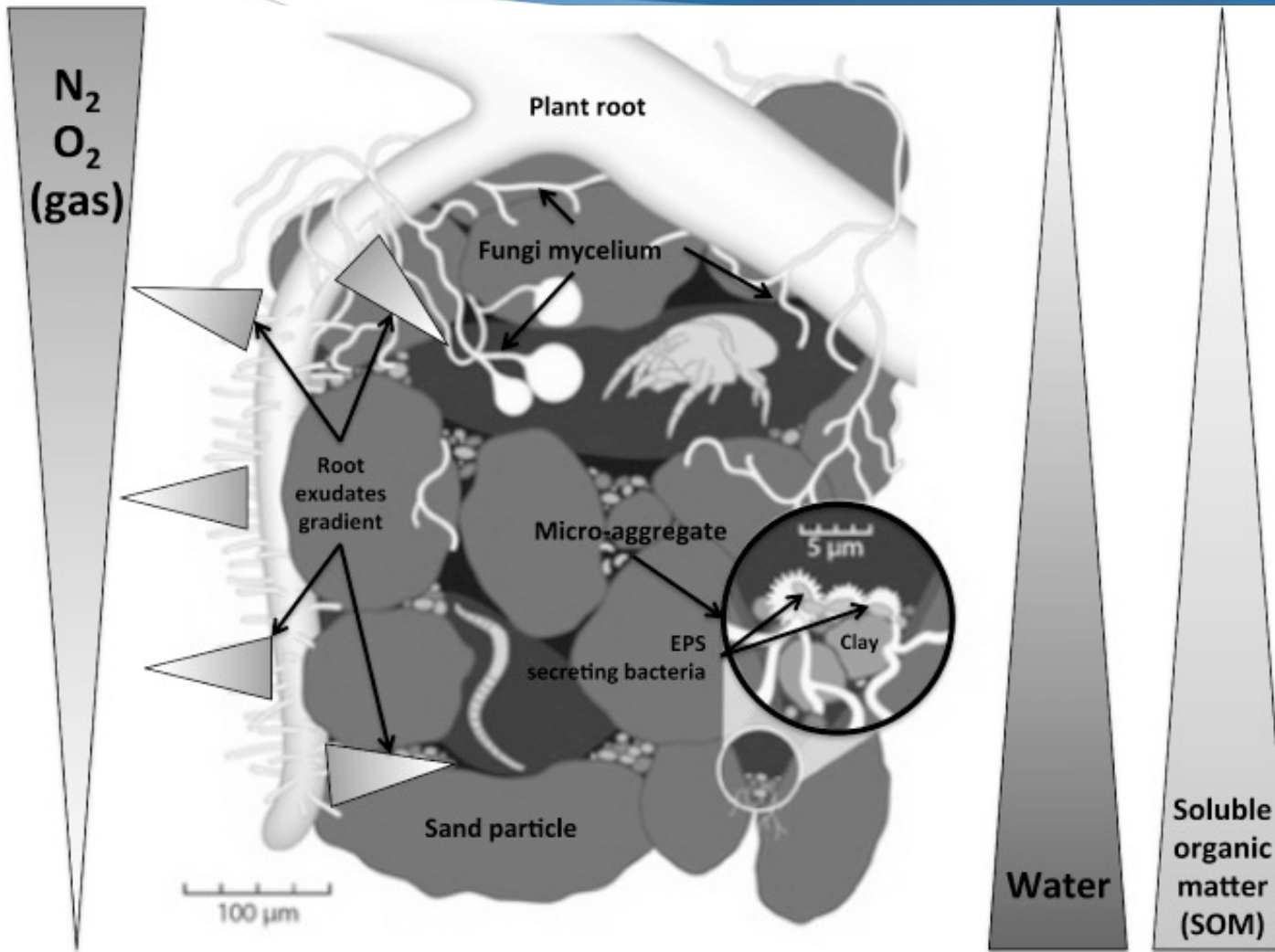
- d'une **inactivation** de l'antibiotique
- d'un **efflux** de l'antibiotique
- d'une **altération** ou une **substitution de la cible** de l'antibiotique

**Ils sont portés par des éléments génétiques mobiles**

- **plasmides**
- **transposons**



# « Résistome » environnemental



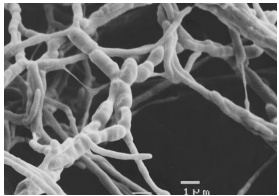
Beaucoup d'antibiotiques sont **élaborés par des microorganismes**

ils se protègent :

- en produisant des **enzymes inactivatrices**,
- grâce à des **cibles modifiées**.

Les gènes qui encodent ces mécanismes de résistance ont sans doute été transmis à d'autres bactéries, notamment aux **espèces pathogènes**.

# Résistance à la vancomycine



*Amycolatopsis orientalis*



VanH

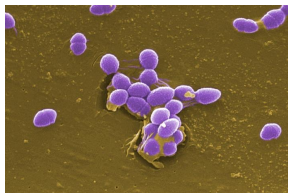
DdIM

VanX

61%

63%

64%



VanR

VanS

VanH

VanA

VanX

VanY

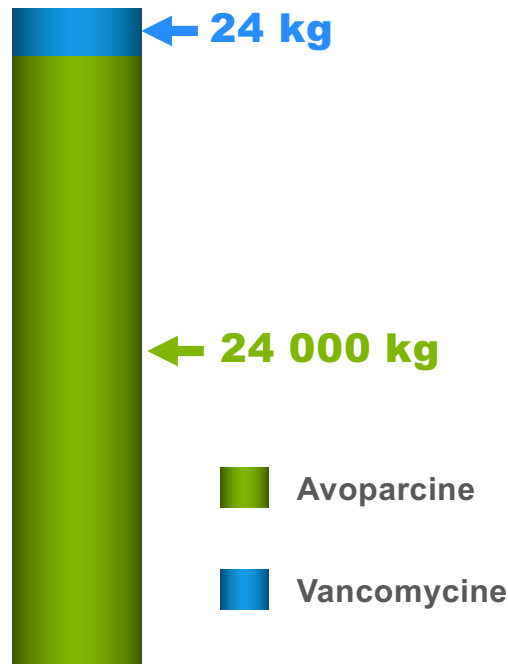
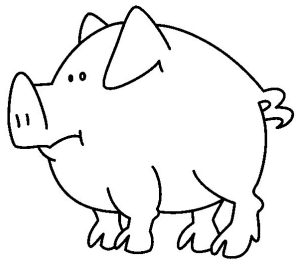
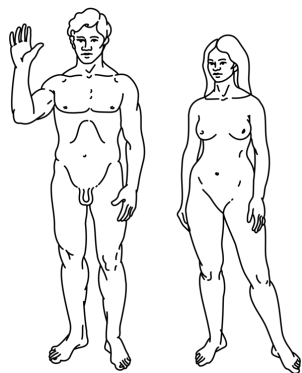
VanZ

*Enterococcus faecalis*



# Sélection croisée de la résistance

due à l'utilisation d'antibiotiques chez l'homme et chez l'animal



Danemark, 1994

Deux antibiotiques de même famille



Sélection d'entérocoques résistants à l'**avoparcine** chez l'animal



L'utilisation de **vancomycine** en médecine humaine sélectionne les entérocoques résistants à l'**avoparcine** (*Tn1546*, *vanA*)



Transmission du gène de résistance à la flore de l'homme



*Staphylococcus aureus* résistant à la **vancomycine** (VRSA)



# **Cas clinique**

**Pas toujours si  
« simple »**

# Cas #1

Une jeune femme de 20 ans, sans aucun antécédent particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des brûlures mictionnelles intenses.

Elle rapporte une pollakiurie depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des urines devenues troubles et malodorantes.

L'examen clinique est strictement normal, les fosses lombaires sont libres, il n'y a pas d'obstacle à la miction et la patiente est apyrétique. Un test de grossesse (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était négatif.

# Cas #1

Une jeune femme de 20 ans, sans aucun antécédent particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des **brûlures mictionnelles intenses**.

Elle rapporte une **pollakiurie** depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des **urines** devenues **troubles** et **malodorantes**.

L'examen clinique est strictement normal, les fosses lombaires sont libres, il n'y a pas d'obstacle à la miction et la patiente est apyrétique. Un test de grossesse (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était négatif.



# Cas #1

Une jeune femme de 20 ans, sans aucun antécédent particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des **brûlures mictionnelles intenses**.

Elle rapporte une **pollakiurie** depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des **urines** devenues **troubles** et **malodorantes**.

L'examen clinique est strictement normal, les **fosses lombaires** sont **libres**, il n'y a **pas d'obstacle** à la miction et la patiente est **apyrétique**. Un test de grossesse (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était négatif.



**CYSTITE**

# Cas #1

Une jeune **femme** de **20 ans**, sans **aucun antécédent** particulier, se présente au cabinet de son médecin traitant (vous) pour des **brûlures mictionnelles intenses**.

Elle rapporte une **pollakiurie** depuis 24h qu'elle considère relativement handicapante pour son activité professionnelle. En outre, la patiente décrit des **urines** devenues **troubles** et **malodorantes**.

L'examen clinique est strictement normal, les **fosses lombaires** sont **libres**, il n'y a **pas d'obstacle** à la miction et la patiente est **apyrétique**. Un **test de grossesse** (recherche de bêta-HCG urinaire) effectué il y a deux jours par la patiente était **négatif**.



**CYSTITE SIMPLE**

# Confirmation du diagnostic



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

**Médecine et  
maladies infectieuses**

## Recommandations

### Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

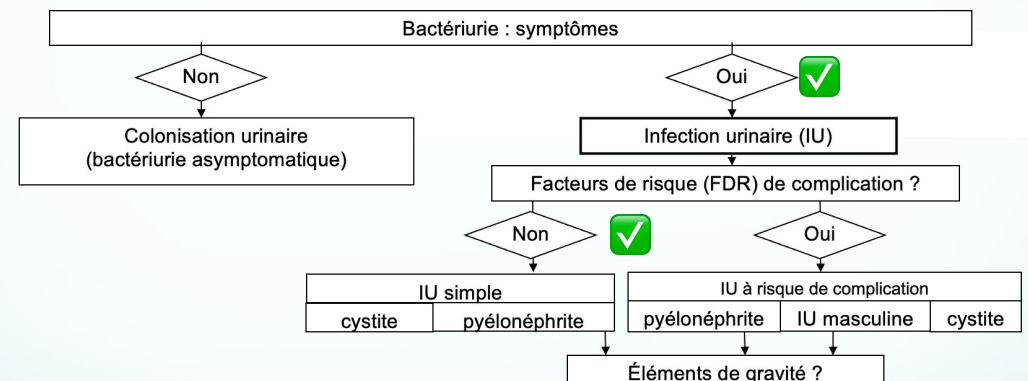
*Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte*

F. Caron<sup>a</sup>, T. Galperine<sup>b</sup>, C. Flateau<sup>c</sup>, R. Azria<sup>d</sup>, S. Bonacorsi<sup>e</sup>, F. Bruyère<sup>f</sup>, G. Cariou<sup>g</sup>,  
E. Clouqueur<sup>h</sup>, R. Cohen<sup>i</sup>, T. Doco-Lecompte<sup>j</sup>, E. Elefant<sup>k</sup>, K. Faure<sup>l</sup>, R. Gauzit<sup>m</sup>, G. Gavazzi<sup>n</sup>,  
L. Lemaître<sup>o</sup>, J. Raymond<sup>p</sup>, E. Senneville<sup>q</sup>, A. Sotto<sup>r</sup>, D. Subtil<sup>s</sup>, C. Trivalle<sup>t</sup>, A. Merens<sup>u</sup>,  
M. Etienne<sup>a,\*</sup>

# FDR :

- ♦ toute **anomalie de l'arbre urinaire**
- ♦ **certaines terrains** :
  - ♦ homme
  - ♦ grossesse
  - ♦ sujet âgé « fragile »
  - ♦ clairance de la créatinine < 30 ml/min
  - ♦ immunodépression grave

## Stratégie



# Confirmation du diagnostic



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

**Médecine et  
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

## Recommandations

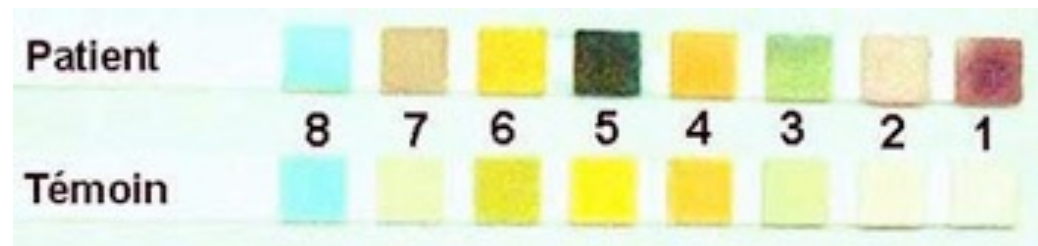
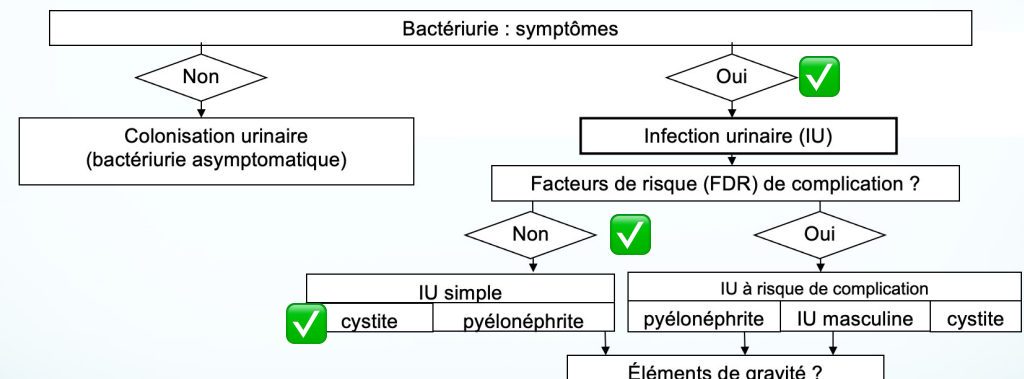
### Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

*Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte*

F. Caron<sup>a</sup>, T. Galperine<sup>b</sup>, C. Flateau<sup>c</sup>, R. Azria<sup>d</sup>, S. Bonacorsi<sup>e</sup>, F. Bruyère<sup>f</sup>, G. Cariou<sup>g</sup>,  
E. Clouqueur<sup>h</sup>, R. Cohen<sup>i</sup>, T. Doco-Lecompte<sup>j</sup>, E. Elefant<sup>k</sup>, K. Faure<sup>l</sup>, R. Gauzit<sup>m</sup>, G. Gavazzi<sup>n</sup>,  
L. Lemaitre<sup>o</sup>, J. Raymond<sup>p</sup>, E. Senneville<sup>q</sup>, A. Sotto<sup>r</sup>, D. Subtil<sup>s</sup>, C. Trivalle<sup>t</sup>, A. Merens<sup>u</sup>,  
M. Etienne<sup>a,\*</sup>

Une bandelette urinaire sur des urines fraîchement émises est effectuée, elle donne les résultats suivants : glucose négatif, cétones négatifs, sang ++, pH 5, protéines négatives, nitrites + et leucocytes +++.

## Stratégie



# Confirmation du diagnostic



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

**Médecine et  
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 48 (2018) 327–358

## Recommandations

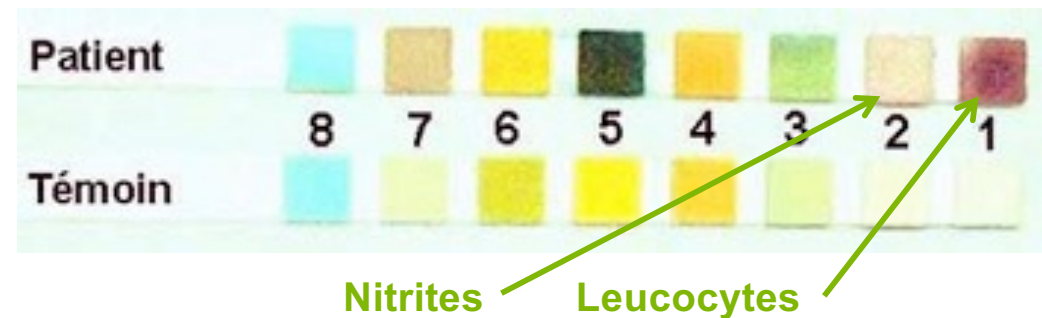
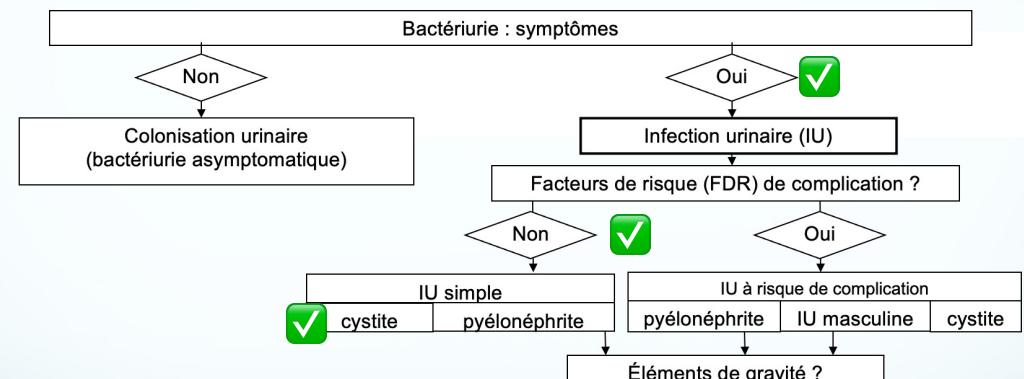
### Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections

*Recommandations pour la prise en charge des infections urinaires communautaires de l'adulte*

F. Caron<sup>a</sup>, T. Galperine<sup>b</sup>, C. Flateau<sup>c</sup>, R. Azria<sup>d</sup>, S. Bonacorsi<sup>e</sup>, F. Bruyère<sup>f</sup>, G. Cariou<sup>g</sup>,  
E. Clouqueur<sup>h</sup>, R. Cohen<sup>i</sup>, T. Doco-Lecompte<sup>j</sup>, E. Elefant<sup>k</sup>, K. Faure<sup>l</sup>, R. Gauzit<sup>m</sup>, G. Gavazzi<sup>n</sup>,  
L. Lemaitre<sup>o</sup>, J. Raymond<sup>p</sup>, E. Senneville<sup>q</sup>, A. Sotto<sup>r</sup>, D. Subtil<sup>s</sup>, C. Trivalle<sup>t</sup>, A. Merens<sup>u</sup>,  
M. Etienne<sup>a,\*</sup>

Une bandelette urinaire sur des urines fraîchement émises est effectuée, elle donne les résultats suivants : glucose négatif, cétones négatifs, **sang ++**, pH 5, protéines négatives, **nitrites +** et **leucocytes +++**.

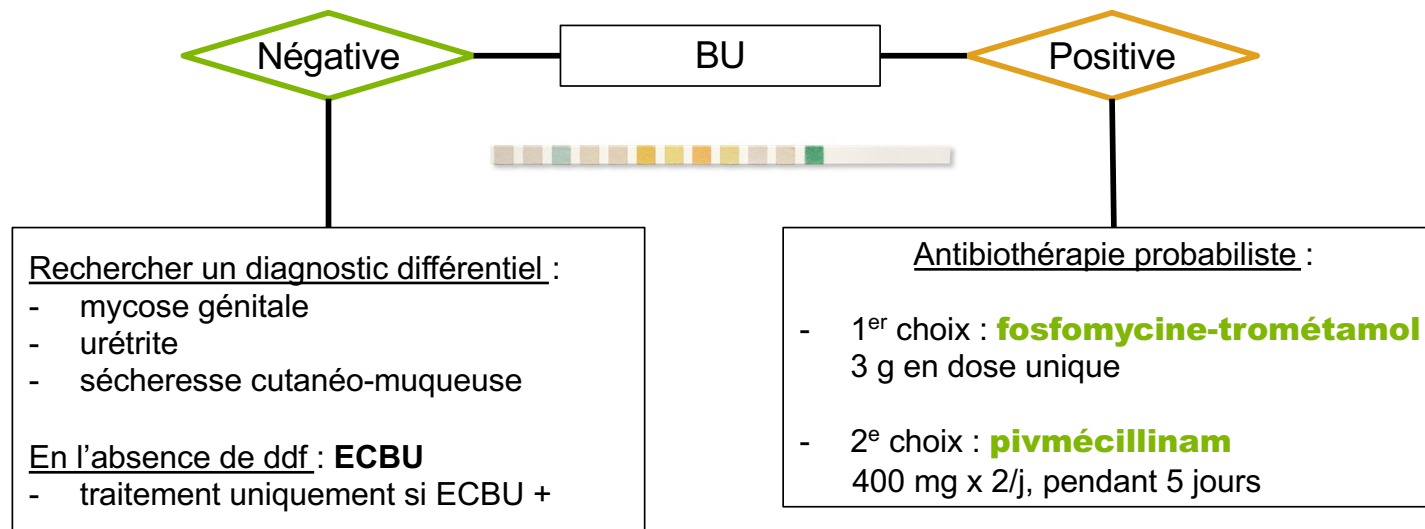
## Stratégie



# Cystite aiguë simple : prise en charge



Recommandations 2014  
MàJ 2018

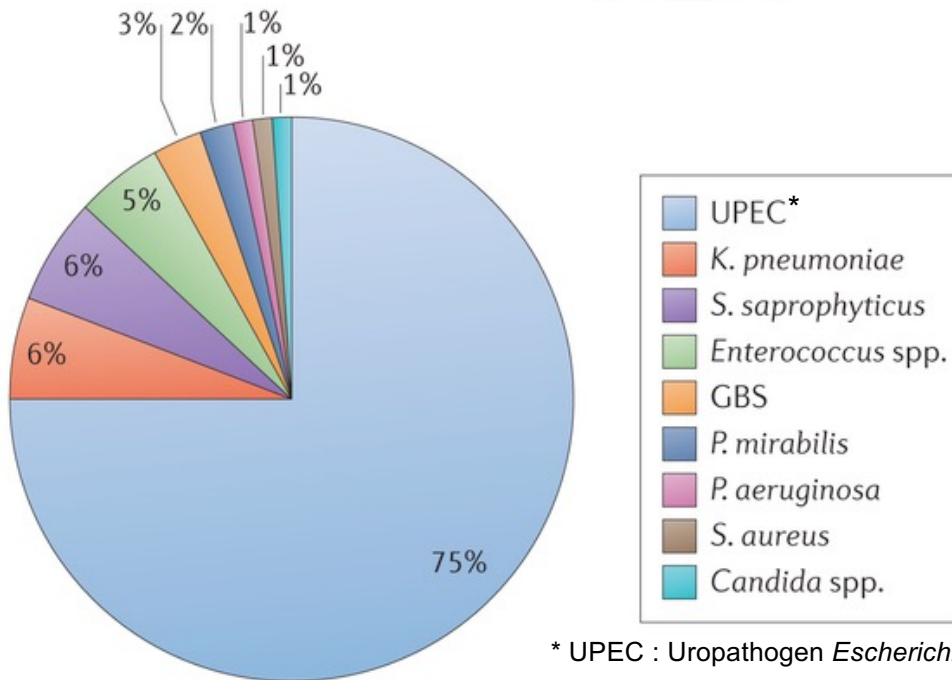




# Rationnel



## IU non compliquées



d'après Flores-Mireles et al., Nat Rev Microbiol 2015

Tableau 3

Prévalence de l'antibiorésistance en France en 2016 chez les isolats de *Escherichia coli* responsables d'IU communautaires de l'adulte.

< 5 %	Fosfomycine trométamol	Population générale
	Nitrofurantoïne	Population générale
	Aminosides	Population générale
≈ 5 %	C3G et aztréonam	Population générale
< 10 %	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU simples et non récidivantes, en l'absence de FQ dans les 6 mois
	Pivmécillinam	Cystites simples
10 à 20 %	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations adaptées aux cystites
	Pivmécillinam	Cystite à risque de complication
	Ciprofloxacine, lévofloxacine	IU à risque de complication
	TMP et SMX-TMP	Cystites simples
> 20 %	Amoxicilline	Population générale
	Amoxicilline-acide clavulanique	Population générale, selon les concentrations adaptées aux PNA et IU masculines
	TMP et SMX-TMP	IU à risque de complication



# Mais...

Un peu plus de quarante-huit heures après la prise du sachet de Fosfomycine-trométamol, la **symptomatologie** reste **inchangée**.

La patiente retourne consulter son médecin traitant (c'est toujours vous).

Vous décidez :

- de lui prescrire de l'ibuprofène jusqu'à disparition des douleurs mictionnelles
- de lui dire d'attendre encore 3 ou 4 jours, ça va bien finir par passer
- de réaliser un prélèvement naso-pharyngé pour une PCR multiplexe virale
- de lui prescrire un ECBU



# Mais...

Un peu plus de quarante-huit heures après la prise du sachet de Fosfomycine-trométamol, la **symptomatologie** reste **inchangée**.

La patiente retourne consulter son médecin traitant (c'est toujours vous).

Vous décidez :

- de lui prescrire de l'ibuprofène jusqu'à disparition des douleurs mictionnelles
- de lui dire d'attendre encore 3 ou 4 jours, ça va bien finir par passer
- de réaliser un prélèvement naso-pharyngé pour une PCR multiplexe virale
- **de lui prescrire un ECBU**



# Lab time

**Quarante-huit heures** après l'acheminement de l'échantillon d'urine au laboratoire, les résultats de l'**ECBU** sont les suivants :

## Examen microscopique :

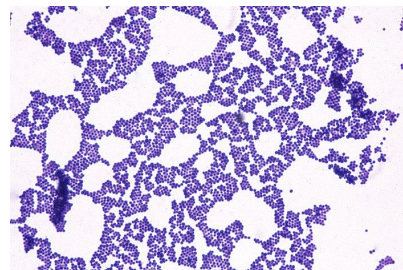
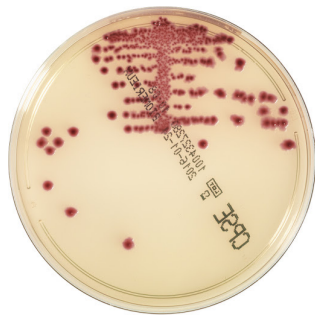
Leucocytes : > 1000 /mm<sup>3</sup>

Hématies : 35 /mm<sup>3</sup>

Bactéries : nombreuses

## Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml**



## Antibiogramme :

Ampicilline	R
Cefoxitine	S
Gentamicine	S
Clindamycine	S
Erythromycine	S
Quinupristine/dalfopristine	S
Levofloxacin	SFP
Linézolide	S
Ac. fusidique	R
Cotrimoxazole	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	R

# Adaptation de la PEC

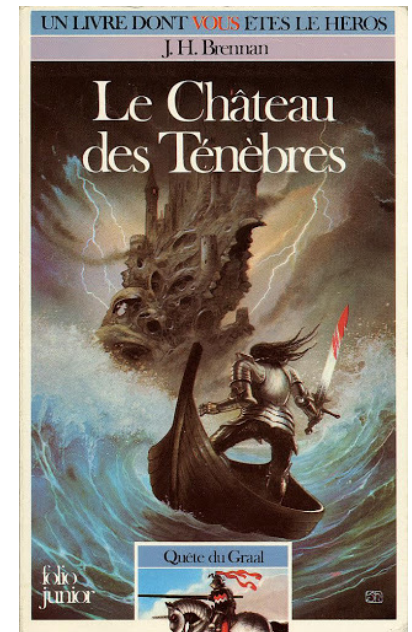
Pas très à l'aise avec les antibiotiques, vous demandez conseil à votre collègue de maison médicale, il vous conseille alors :

**Dalacine (Clindamycine) 300 mg**  
2 gélules matin et soir pendant 5 jours



Vous le remerciez de son conseil et vous décidez alors :

- de suivre son conseil, antibiogramme à l'appui.  
*Rendez-vous diapo 13*
- de lui demander ce qui a motivé son choix.  
*Rendez-vous diapo 14*

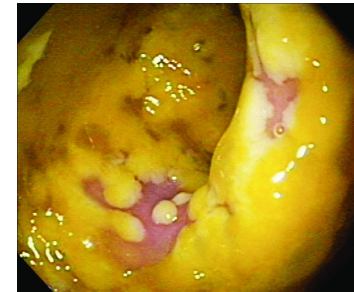


# diapo 13

Quarante-huit heures après la première prise de l'antibiotique, votre patiente souffre de **douleurs abdominales** intenses et de **diarrhées profuses** altérant rapidement son état général...

Elle est **hospitalisée** en urgence dans un service d'**Hépatogastro-entérologie** où il lui est diagnostiqué une **colite aiguë** à *Clostridioides (Clostridium) difficile*...

... et une **infection urinaire** à *Staphylococcus saprophyticus*



Ayant pointé votre responsabilité, vous n'êtes pas prêt(e) de revoir cette patiente dans votre cabinet...





# Adaptation de la PEC

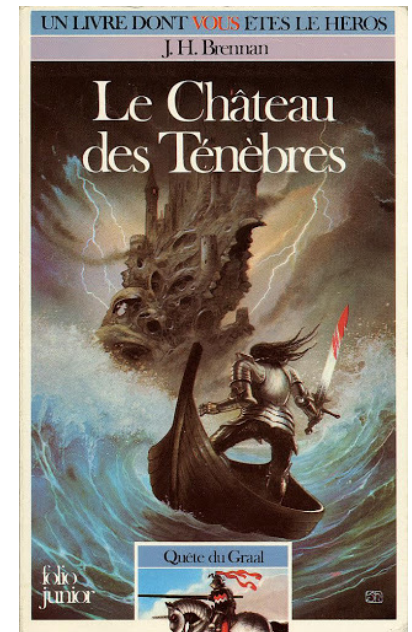
Pas très à l'aise avec les antibiotiques, vous demandez conseil à votre collègue de maison médicale, il vous conseille alors :

**Dalacine (Clindamycine) 300 mg**  
2 gélules matin et soir pendant 5 jours



Vous le remerciez de son conseil et vous décidez alors :

- de suivre son conseil, antibiogramme à l'appui.  
*Rendez-vous diapo 13*
- de lui demander ce qui a motivé son choix.  
*Rendez-vous diapo 14*



# diapo 14

Votre collègue vous explique que les recommandations prévoient d'**adapter le traitement aux données de l'antibiogramme**.

Il a donc choisi la première molécule « **S** » administrable *per os*.

En plus, « la clindamycine est très efficace dans les **infections à staphylocoques**. »

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml**

Antibiogramme :

Ampicilline	<b>R</b>
Cefoxitine	<b>S</b>
Gentamicine	<b>S</b>
Clindamycine	<b>S</b>
Erythromycine	<b>S</b>
Quinupristine/dalfopristine	<b>S</b>
Levofloxacin	<b>SFP</b>
Linézolide	<b>S</b>
Ac. fusidique	<b>R</b>
Cotrimoxazole	<b>S</b>
Rifampicine	<b>S</b>
Fosfomycine	<b>R</b>

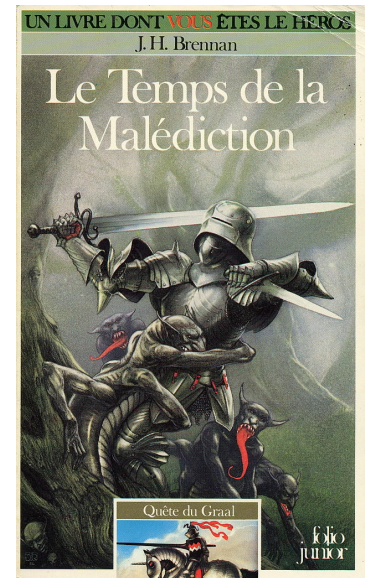
Vous êtes alors :

- convaincu(e) par cet argumentaire et vous suivez son conseil de prescription

*Rendez-vous **diapo 13***

- dubitatif(ve), vous remémorant vaguement vos cours d'antibiothérapie à la fac.

*Rendez-vous **diapo 15***





# diapo 15 – Faire un antibiogramme : c'est quoi ?

- ◆ Positionner des **concentrations minimales inhibitrices** (C.M.I.) par rapport à des **concentrations critiques** (C.c.) dont les critères de déterminations évoluent pour des raisons :
  - ◆ Microbiologiques
  - ◆ Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD)
  - ◆ Cliniques

# Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml

Antibiogramme :

Ampicilline	R
Cefoxitine	S
Gentamicine	S
Clindamycine	S
Erythromycine	S
Quinupristine/dalfopristine	S
Levofloxacin	SFP
Linézolide	S
Ac. fusidique	R
Cotrimoxazole	S
Rifampicine	S
Fosfomycine	R

Amoxicilline ?  
(Cl)oxacilline ?  
Ciprofloxacin ?  
Nitrofurantoïne ?



# Choix des antibiotiques à tester

## ♦ Suivi des recommandations du **CA-SFM / EUCAST**

### ♦ Par espèce ou groupe bactérien

### ♦ Antibiogramme standard (liste 1)

- ♦ Antibiotiques nécessaires à l'orientation thérapeutique, en fonction des indications cliniques (type d'infection) et de la prévalence de la résistance acquise

### ♦ Tests complémentaires (liste 2)

- ♦ Intérêt épidémiologique, aptitude à détecter un mécanisme de résistance ou antibiotique de recours



# Exemple : *Staphylococcus* spp.

Source CA-SFM juillet 2025 (v.1.1)

## 💧 Liste standard

- 💧 Ampicilline<sup>1</sup>
- 💧 Cefoxitine<sup>1</sup>
- 💧 Gentamicine
- 💧 Erythromycine
- 💧 Clindamycine
- 💧 Quinupristine-dalfopristine<sup>1</sup> ou pristinamycine
- 💧 Norfloxacin<sup>1</sup>
- 💧 Cipro- ou lévofloxacin
- 💧 Linézolide
- 💧 Acide fusidique
- 💧 Cotrimoxazole
- 💧 Rifampicine

(<sup>1</sup>dépistage)

## 💧 Liste complémentaire

- |                                     |                             |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| 💧 Pénicilline G                     | 💧 Tétracycline <sup>1</sup> |
| 💧 Oxacilline                        | 💧 Doxycycline               |
| 💧 Ceftaroline                       | 💧 Minocycline               |
| 💧 Ceftobiprole                      | 💧 Éravacycline              |
| 💧 Vancomycine                       | 💧 Tigécycline               |
| 💧 Teicoplanine                      | 💧 Moxifloxacin              |
| 💧 Dalba-, Orita-, ou<br>Télavancine | 💧 Délafloxacin              |
| 💧 Kanamycine <sup>1</sup>           | 💧 Tédizolide                |
| 💧 Tobramycine                       | 💧 Nitrofurantoïne           |
| 💧 Netilmicine                       | 💧 Daptomycine               |
| 💧 Triméthoprim                      | 💧 Mupirocine                |
| 💧 Chloramphénicol <sup>1</sup>      | 💧 Fosfomycine               |
|                                     | 💧 Léfamuline                |

# Notion d'antibiotiques marqueurs et d'équivalence

## 💧 Antibiotique marqueur

- 💧 Peut n'avoir **aucune utilité clinique**
- 💧 Permet le **dépistage de mécanismes de résistances** +/- exprimés
- 💧 Molécule qui, au sein d'un groupe d'ATB, est le plus régulièrement touché

## 💧 Équivalence

- 💧 Certaines molécules sont **représentatives d'un groupe d'ATB**
- 💧 Justifie le recours à un **nombre restreint d'ATB pour l'antibiogramme**
- 💧 Les résultats S, SFP, R obtenus pour ces molécules peuvent être étendus à d'autres antibiotiques du groupe



# Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml

Antibiogramme :

**Ampicilline**

**Cefoxitine**

Gentamicine

Clindamycine

Erythromycine

Quinupristine/dalfopristine

Levofloxacin

Linézolide

Ac. fusidique

Cotrimoxazole

Rifampicine

Fosfomycine

R

S

S

S

S

S

SFP

S

R

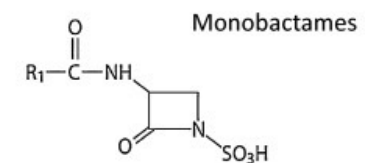
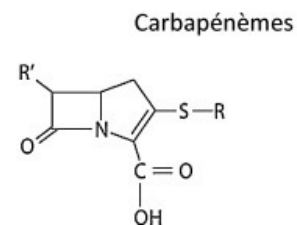
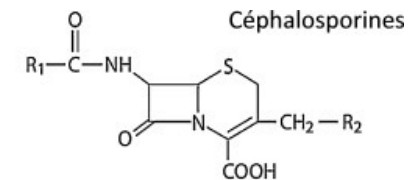
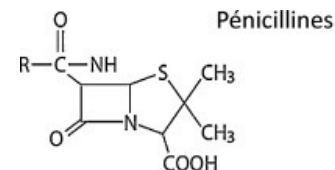
S

S

R



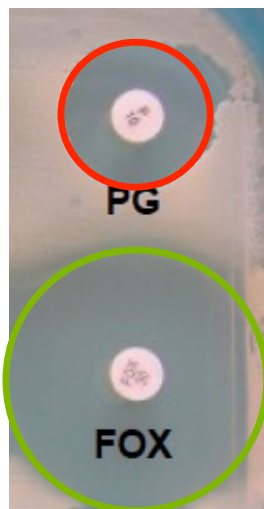
**antibiotiques marqueurs**  
pour la famille des  
**bêta-lactamines**



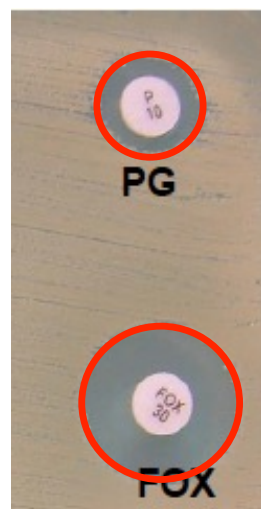
# Staphylococcus aureus et bêta-lactamines

## Deux mécanismes de résistance distincts

- ▶ **Pénicillinase** (*bla*) : Pénicilline G, amino-, carboxy- et uréidopénicillines
- ▶ **Modification de la PLP2** (*mecA*, *mecC*) : toutes les bêta-lactamines sauf ceftaroline et ceftobiprole



Pénicillinase



Pénicillinase + PLP2a

	Sauvage	SASM + Pase	SARM (+ Pase)
Péni G*, AMX	S		
FOX, AMC, OXA Autres $\beta$ -lactamines**	S		

\* ou Ampicilline pour *S. saprophyticus*

\*\*Sauf ceftaroline et ceftobiprole

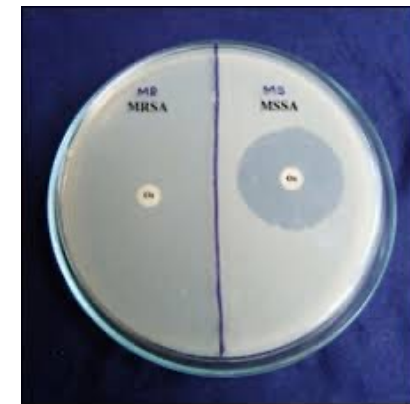
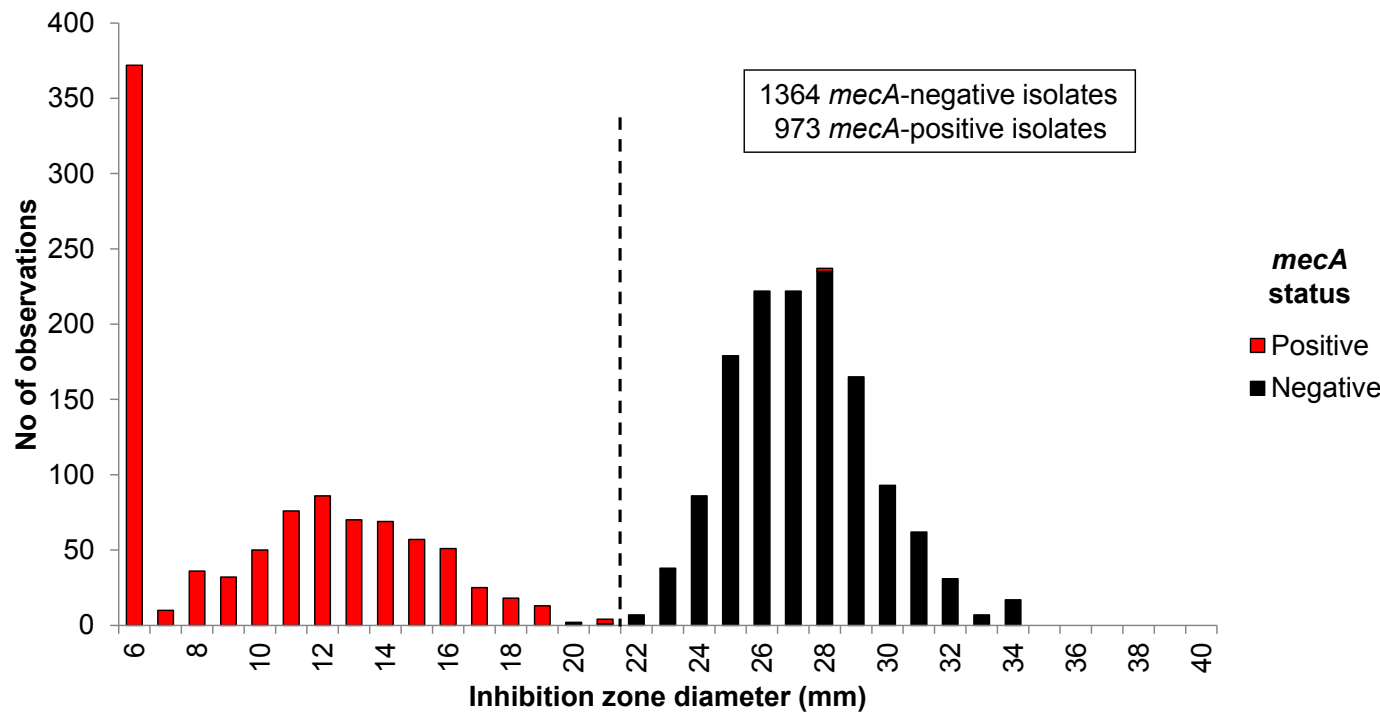
AMX : amoxicilline  
AMC : amox-ac. clavulanique  
FOX : céfoxitine  
OXA : oxacilline



# Pourquoi la cefoxitine ?

- ◆ Permet une bonne discrimination entre les populations **SASM** et **SARM**

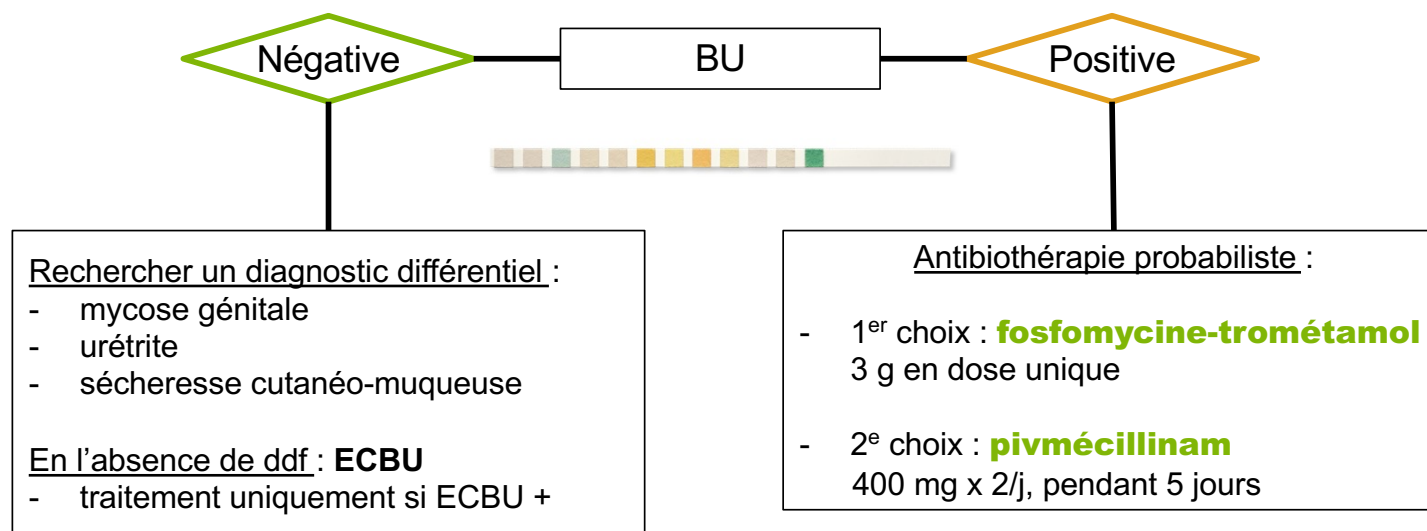
Cefoxitin 30 µg vs. *mecA* status  
*S. aureus* from 11 published studies



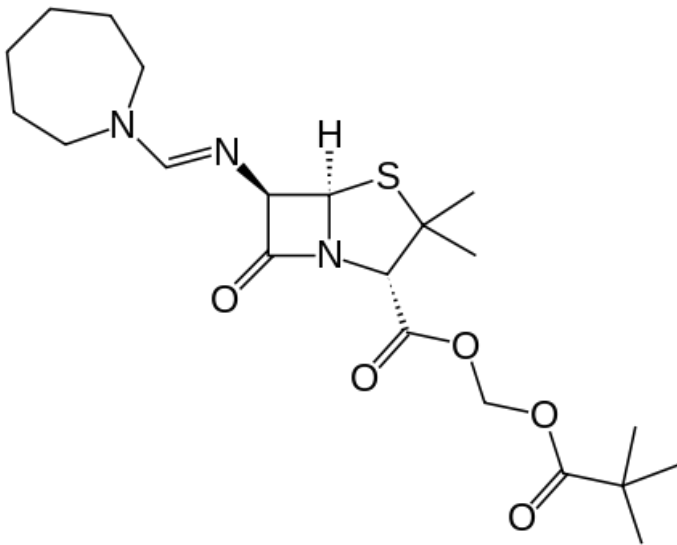
# Cystite aiguë simple : prise en charge



Recommandations 2014  
MàJ 2018



# le pivmecillinam



Pivmecillinam (Selexid®)

Pivaloyloxymethylester de l'acide 6 amidino-pénicillanique (mecillinam)

Bloque la **synthèse de la paroi** des bactéries à Gram négatif en se fixant électivement sur l'enzyme PLP2 de ces micro-organismes.

spectre antibactérien : notamment **bacilles à Gram négatif** de la famille des **Enterobacterales**

**Très forte concentration dans les urines** favoriserait son activité sur les **bactéries à Gram positif responsable d'IU**, notamment ***S. saprophyticus*** (normalement R)<sup>(1)(2)</sup>

(1) Jansåker *et al.*, *Antibiotics* 2019

(2) Lodise, *Clin Infect Dis* 2025

# Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml

Antibiogramme :

Ampicilline

R

Cefoxitine

S

**Gentamicine**

S

Clindamycine

S

Erythromycine

S

Quinupristine/dalfopristine

S

Levofloxacin

SFP

Linézolide

S

Ac. fusidique

R

Cotrimoxazole

S

Rifampicine

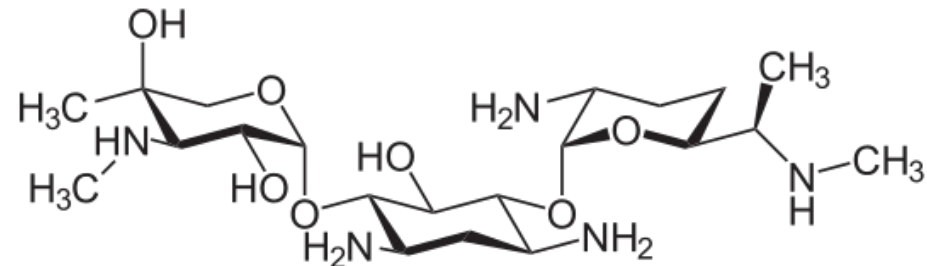
S

Fosfomycine

R



**uniquement injectable** en  
association dans les  
**infections graves**



# Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml

Antibiogramme :

Ampicilline

R

Cefoxitine

S

Gentamicine

S

**Clindamycine**

S

**Erythromycine**

S

**Quinu./dalfopristine**

S

Levofloxacin

SFP

Linézolide

S

Ac. fusidique

R

Cotrimoxazole

S

Rifampicine

S

Fosfomycine

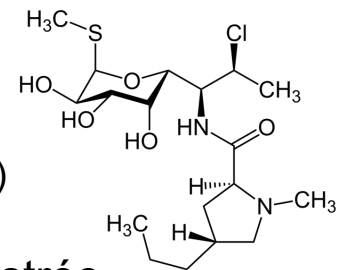
R



**macrolides** : aucune utilité dans les infections urinaires

**RCP clindamycine** : principalement **éliminée par la bile**  
(concentrations 2 à 6 fois > concentrations sanguines)

excrétion urinaire **6,4 %** de la dose administrée



# Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml

Antibiogramme :

Ampicilline  
Cefoxitine  
Gentamicine  
Clindamycine  
Erythromycine  
Quinupristine/dalfopristine  
**Levofloxacin**  
Linézolide  
Ac. fusidique  
Cotrimoxazole  
Rifampicine  
Fosfomycine

R  
S  
S  
S  
S  
S  
SFP  
S  
R  
S  
S  
R



**équivalence:** valable pour toutes les  
**fluoro**quinolones, principalement :

- Ofloxacin
- Ciprofloxacin
- Levofloxacin



⚠ **formes monodoses**  
hors recommandations

**sélection de mutants résistants +++**

# Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml

Antibiogramme :

Ampicilline  
Cefoxitine  
Gentamicine  
Clindamycine  
Erythromycine  
Quinupristine/dalfopristine  
Levofloxacin  
**Linézolide**  
Ac. fusidique  
Cotrimoxazole  
**Rifampicine**  
Fosfomycine

R

S

S

S

S

S

SFP

S

R

S

S

R



**aucune place dans  
cette indication**



# Retour au cas

Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus* 10<sup>3</sup> UFC/ml

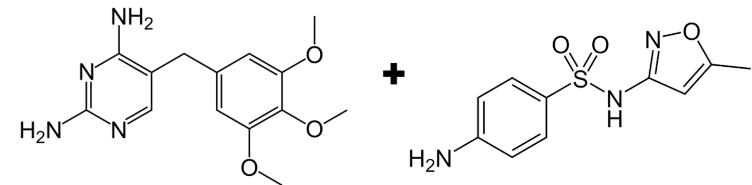


Antibiogramme :

Ampicilline  
Cefoxitine  
Gentamicine  
Clindamycine  
Erythromycine  
Quinupristine/dalfopristine  
Levofloxacin  
Linézolide  
Ac. fusidique  
**Cotrimoxazole**  
Rifampicine  
Fosfomycine

R  
S  
S  
S  
S  
S  
SFP  
S  
R  
S  
S  
R

association **triméthoprimé** et **sufaméthoxazole**



**bonne alternative thérapeutique**

possibilité d'utiliser le triméthoprimé seul ?

# Que faire pour éviter la **DIAPY 13** ?

- ◆ **Reprendre toutes les RCP de tous les ATB**

- ◆ et les apprendre **par cœur**

- ◆ demander à tous mes correspondants de **faire pareil**



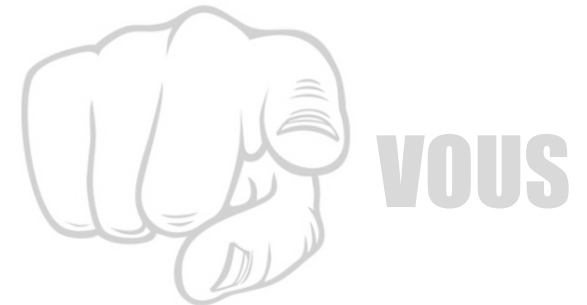
**VOUS**

# Que faire pour éviter la **DIAPY** 13 ?

- ◆ Reprendre toutes les RCP de tous les ATB

- ◆ et les apprendre **par cœur**

- ◆ demander à tous mes correspondants de **faire pareil**



- ◆ **Développer les antibiogrammes ciblés**

- ◆ choix de molécules **circonscrites à l'indication**

- ◆ projet en cours pour les **IU à *Escherichia coli***



# Antibiogramme ciblé : cékoidon ?

- 💧 **Développé pour les infections urinaires à *Escherichia coli***
  - 💧 **rendu partiel** du résultat de l'antibiogramme
  - 💧 prend en compte la **pathologie urinaire**, le **sexe**, et l'**âge** du patient ainsi que le **phénotype de résistance**
  - 💧 but : « **épargner les antibiotiques critiques** »



# Antibiotiques critiques



Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral ET en établissements de santé  
- Comité des référentiels de la SPILF –  
Janvier 2022

Réponse à la saisine DGS D. 21-006497 (Annexe 1)

## I. Introduction :

Le bon usage des antibiotiques (ATB) repose entre-autre sur une utilisation rationnelle des ATB disponibles. Cette utilisation doit tenir compte des capacités de sélection de résistances bactériennes.

Dans cet objectif l'OMS a publié une liste des ATB essentiels assortie d'une évaluation tenant compte de leur impact écologique (catégorisation AWaRe de l'OMS) (1, 2).

Cette liste a été adaptée au contexte local au Royaume-Uni, par Public Health England (3).

En France une liste des « antibiotiques critiques » avait été élaborée en 2013, puis mise à jour en 2015 (4) par l'ANSM.

L'objet de la saisine de la DGS est une actualisation de cette liste par la SPILF.

## II. Méthode :

Ce travail a été réalisé par le groupe des recommandations de la SPILF. Ce groupe est organisé de façon multidisciplinaire : infectiologues, microbiologistes, réanimateurs et pédiatres (cf Annexe 2)

Tableau 1 : Antibiotiques pouvant être prescrit par des professionnels exerçant en dehors d'un établissement de santé

Groupe I Molécules à utilisation préférentielle	Groupe II Molécules à indication restreintes
<b>Pénicillines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline</li> <li>- Amoxicilline</li> <li>- Pivmécillinam</li> <li>- Cloxacilline</li> <li>- Oxacilline</li> </ul>	<b>Pénicillines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicilline/ac. clavulanique</li> </ul>
<b>Macrolides et apparentés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine</li> <li>- Spiramycine, Spiramycine/métronidazole</li> <li>- Clindamycine</li> <li>- Pristinamycine</li> </ul>	<b>Céphalosporines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Céfadroxil, céfalexine</li> <li>- Céfator, Céfuroxime-axétil</li> <li>- Cefixime, Cefpodoxime-proxétil</li> <li>- Ceftriaxone</li> </ul>
<b>Cyclines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxycycline, Tétracycline, Minocycline</li> </ul>	<b>Fluoroquinolones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciprofloxacine, lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine</li> </ul>
<b>Aminoglycosides</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentamicine, Tobramycine</li> </ul>	<b>Macrolides et apparentés</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azithromycine</li> </ul>
<b>Anti-anaérobies</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole</li> </ul>	<b>Divers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide fusidique</li> <li>- Thiamphénicol</li> <li>- Rifabutine, Rifampicine</li> </ul>
<b>Divers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fosfomycine-trométamol</li> <li>- Nitrofurantoïne</li> <li>- Sulfadiazine</li> <li>- Cotrimoxazole, Triméthoprime</li> </ul>	

# Antibiotiques critiques



Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral ET en établissements de santé  
- Comité des référentiels de la SPILF –  
Janvier 2022

Réponse à la saisine DGS D. 21-006497 (Annexe 1)

## I. Introduction :

Le bon usage des antibiotiques (ATB) repose entre-autre sur une utilisation rationnelle des ATB disponibles. Cette utilisation doit tenir compte des capacités de sélection de résistances bactériennes.

Dans cet objectif l'OMS a publié une liste des ATB essentiels assortie d'une évaluation tenant compte de leur impact écologique (catégorisation AWARe de l'OMS) (1, 2).

Cette liste a été adaptée au contexte local au Royaume-Uni, par Public Health England (3).

En France une liste des « antibiotiques critiques » avait été élaborée en 2013, puis mise à jour en 2015 (4) par l'ANSM.

L'objet de la saisine de la DGS est une actualisation de cette liste par la SPILF.

## II. Méthode :

Ce travail a été réalisé par le groupe des recommandations de la SPILF. Ce groupe est organisé de façon multidisciplinaire : infectiologues, microbiologistes, réanimateurs et pédiatres (cf Annexe 2)

Tableau 2 : Antibiotiques pouvant être prescrits par des professionnels exerçant dans un établissement de santé

Groupe I Molécules à utilisation préférentielle	Groupe II Molécules à indication restreintes	Groupe III Molécules réservées
<b>Pénicillines</b> - Benzathine-benzylpénicilline, Benzylpénicilline, Phénoxyéthylpénicilline, Procaine-benzylpénicilline - Amoxicilline - Amoxicilline/ac clavulanique - Pivmécillinam - Témocilline - Piperacilline - Cloxacilline - Oxacilline	<b>Pénicillines</b> - Ticarcilline /ac clavulanique - Piperacilline/tazobactam	<b>Céphalosporines</b> - Cefazidime/avibactam - Cefotiozane/tazobactam - Céfiderocol
<b>Céphalosporines</b> - Céfadroxil, céfalexine - Céfaclor, céfuroxime-axétile - Cefixime, cefpodoxime-proxétile	<b>Céphalosporines</b> - Céfoxitine - Cefixime, Cefpodoxime-proxétile - Céfotaxime, Ceftriaxone, Cefotaxime - Céfépime - Ceftaroline-fosamil, Cefpodoxime-médocartil	<b>Carbapénèmes</b> - Ertapénème, Imipénème/cilastatine, Méropénème - Imipénème/cilastatine/rélebactam - Méropénème/vaborbactam
<b>Monobactam</b> - Aztréonam	<b>Fluoroquinolones</b> - Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Loméfloxacine, Moxifloxacine, Norfloxacine, Ofloxacine	<b>Fluoroquinolones</b> - Delafloxacine
<b>Macrolides et apparentés</b> - Clarithromycine, Erythromycine, Josamycine, Roxithromycine, Spiramycine - Spiramycine/métronidazole - Azithromycine - Clindamycine - Pristinamycine	<b>Glycopeptides et dérivés</b> - Daptomycine	<b>Glycopeptides et dérivés</b> • Dalbavancine*
<b>Cyclines</b> • Doxycycline, Tétracycline, Minocycline	<b>Oxazolidinones</b> - Linezolid, Tedioleide	<b>Cyclines</b> - Tygécycline
<b>Aminoglycosides</b> - Amikacine, Gentamicine, Tobramycine	<b>Divers</b> - Acide fusidique - Thiamphénicol - Rifabutine, Rifampicine	<b>Divers</b> - Colistine - Fosfomycine - Streptomycine
<b>Glycopeptides et dérivés</b> - Teicoplanine, vancomycine		
<b>Anti-anaérobies</b> - Métronidazole, Ornidazole, Tinidazole		
<b>Divers</b> - Fosfomycine-trométamol - Nitrofurantoïne - Sulfadiazine - Cotrimoxazole, Triméthoprime - Fidaxomicine		



# Antibiogramme ciblé : cékoidon ?

## ♦ Développé pour les infections urinaires à *Escherichia coli*

- ♦ **rendu partiel** du résultat de l'antibiogramme
- ♦ prend en compte la **pathologie urinaire**, le **sexe**, et l'**âge** du patient ainsi que le **phénotype de résistance**
- ♦ but : « **épargner les antibiotiques critiques** »

Plus de :



conformités au **recommandations**



prescription d'antibiotiques à **spectre étroit**



optimisation de la **réévaluation** à 48-72 h



sensibilisation pour un **bon usage des antibiotiques**





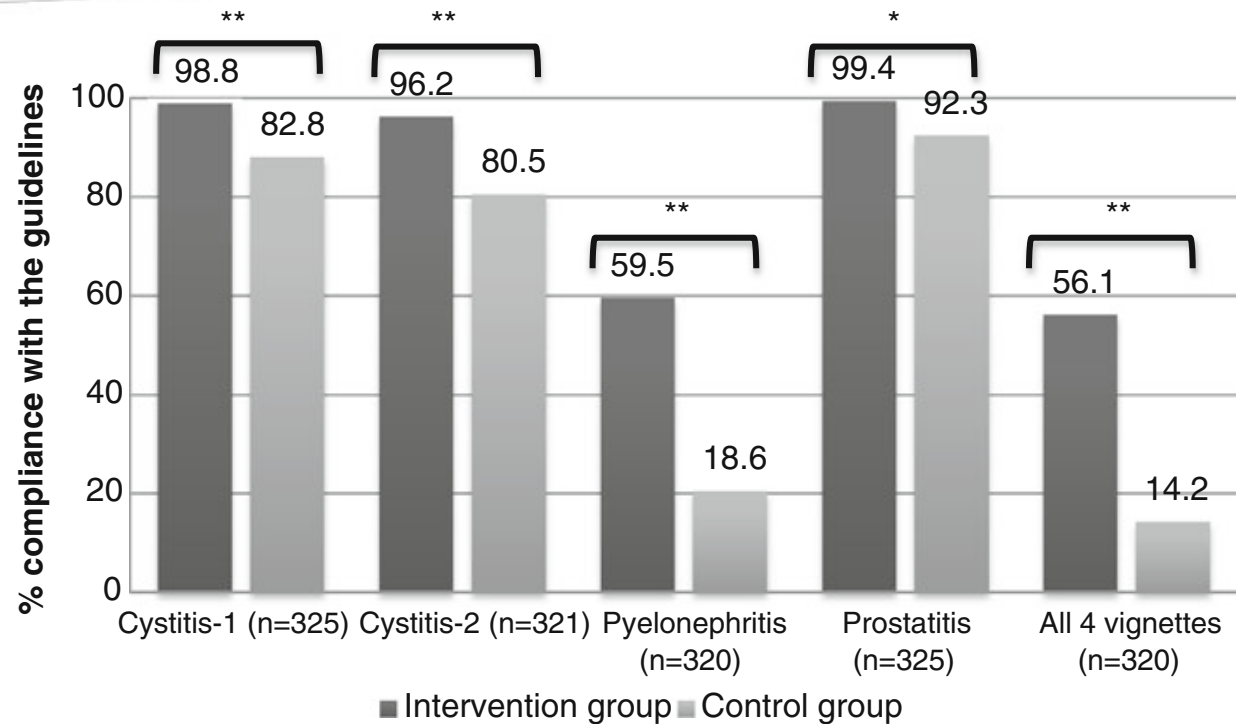
# Influence des résultats du laboratoire de microbiologie

## ♦ Enquête auprès des internes de MG de 3 CHU

- ♦ Nice
- ♦ Dijon
- ♦ Saint Étienne

## ♦ 4 cas cliniques d'IU

- ♦ groupe **contrôle** avec ATBgmme **standard**
- ♦ groupe d'**intervention** avec ATBgmme **ciblé**



# Ce qui pourrait donner pour notre cas...

## Examen microscopique :

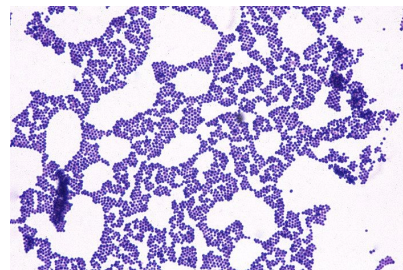
Leucocytes :  $> 1000 /\text{mm}^3$

Hématies :  $35 /\text{mm}^3$

Bactéries : nombreuses

## Culture sur milieux spécifiques :

*Staphylococcus saprophyticus*  $10^3$  UFC/ml



## Antibiogramme :

		<u>Choix :</u>
Amoxicilline	<b>R</b>	
Pivmécillinam ou co-amoxiclav	<b>S</b>	3 (ou 1?)
Lévofloxacine*	<b>SFP</b>	
Ciprofloxacine*	<b>SFP</b>	
Cotrimoxazole	<b>S</b>	2
Fosfomycine	<b>R</b>	
Nitrofurantoïne	<b>S</b>	1

- non recommandées, uniquement sur avis d'un référent en antibiothérapie ou d'un infectiologue

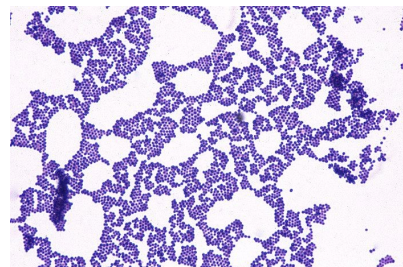
durée de traitement : **3 jours**  
(5 si SXT, 7 pour autres)

# Cas #2

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10<sup>8</sup> UFC/ml**



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

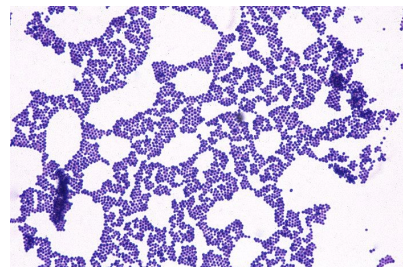
Peut-on poursuivre l'antibiothérapie initiale ?

# Cas #2

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10<sup>8</sup> UFC/ml**



## Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

**ATTENTION : SARM !!**

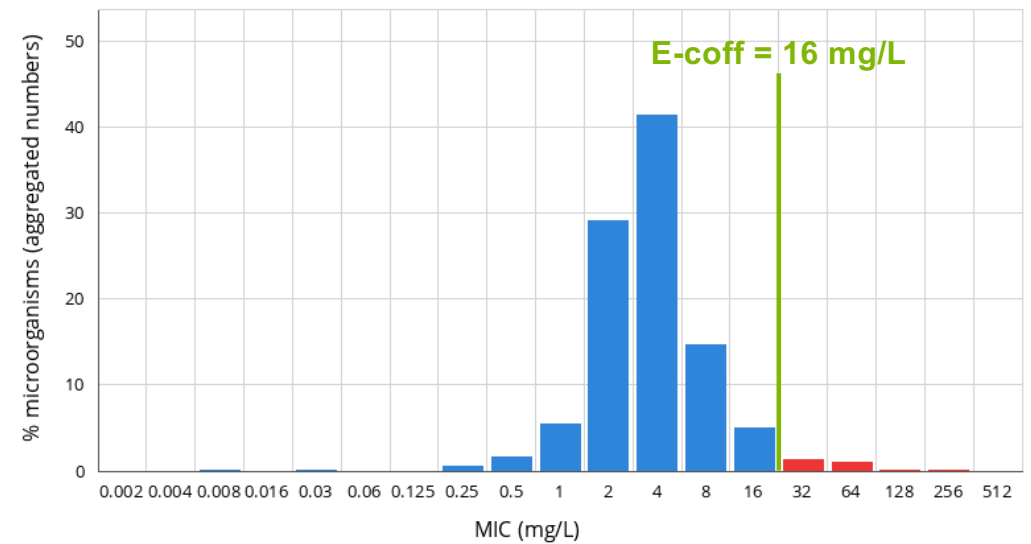
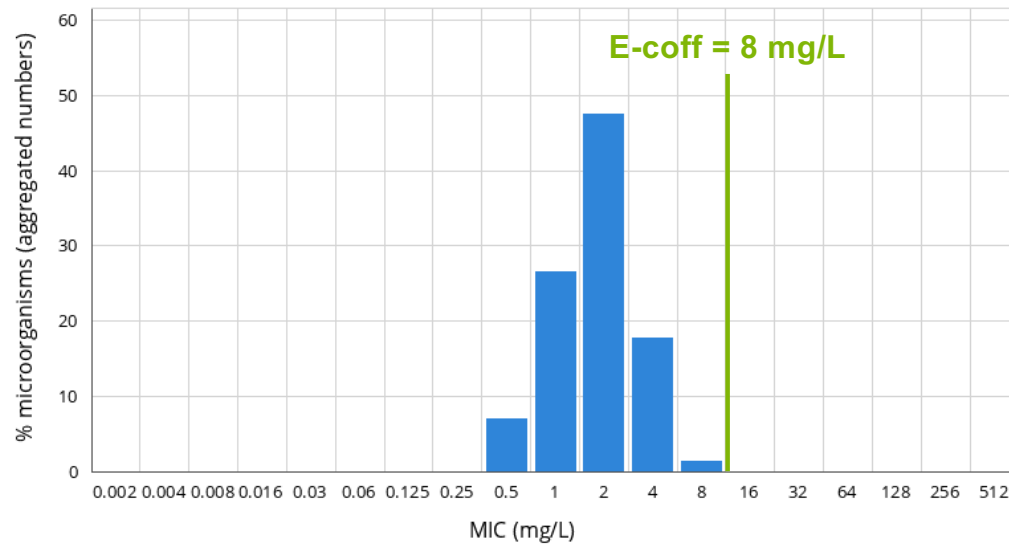
Si besoin en était, quel aminoside associeriez-vous ?

Tobramycine ?  
Amikacine ?

# Amikacine ?

**Kanamycine**

**Amikacine**



☒ **Kanamycine : meilleure séparation de la population sauvage**

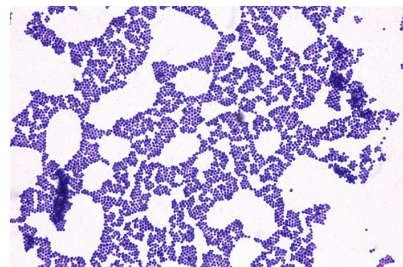


# Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10<sup>8</sup> UFC/ml**



## Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

**ATTENTION : SARM !!**

Si besoin en était, quel aminoside associeriez-vous ?

Tobramycine ?  
~~Amikacine ?~~

# Tobramycine ?

Phénotype	Mécanisme	Lecture			Inter-prétation
		Kan	Tob	Gen	Amk
K	APH(3')-III	R	S	S	R
KT	ANT(4')	R	R	S	R
KTG	AAC(6') + APH(2'')	R	R	R	R

R : résistance toujours détectée

R : peut apparaître S mais doit être rendu R

Kan : kanamycine  
Tob : tobramycine  
Gen : Gentamicine  
Amk : amikacine

APH : aminoside phospho-transférase  
ANT : aminoside nucléotidyl-transférase  
AAC : aminoside acétyl-transférase

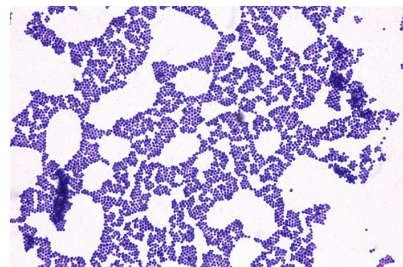


# Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10<sup>8</sup> UFC/ml**



## Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible Résistant
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

**ATTENTION : SARM !!**

Le patient vous signale que lors d'un épisode précédent il avait été traité par TAVANIC® et que « ça avait bien marché ».

Que faire ?

# *Staphylococcus aureus* et quinolones

## 💧 **Résistance naturelle aux quinolones « classiques »**

- 💧 Acide nalidixique, acide pipémidique, acide oxolinique, ...

## 💧 **Résistance aux fluoroquinolones par**

- 💧 **Mutation** isolée dans **ParC** (<1%) : résistance à bas niveau
- 💧 **Efflux** par hyperproduction de la **pompe NorA** (<1%) : CIP<sup>R</sup> et NOR<sup>R</sup>
- 💧 Une à plusieurs **mutations** dans **ParC** et **GyrA** (>98%) : **résistance croisée à toutes les fluoroquinolones**

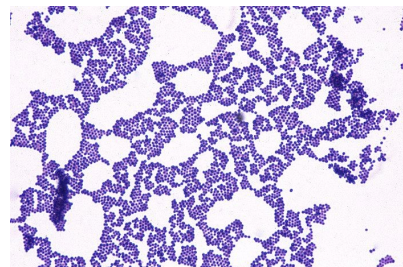
☒ **majorité des SARM sont résistants aux FQ**

# Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10<sup>8</sup> UFC/ml**



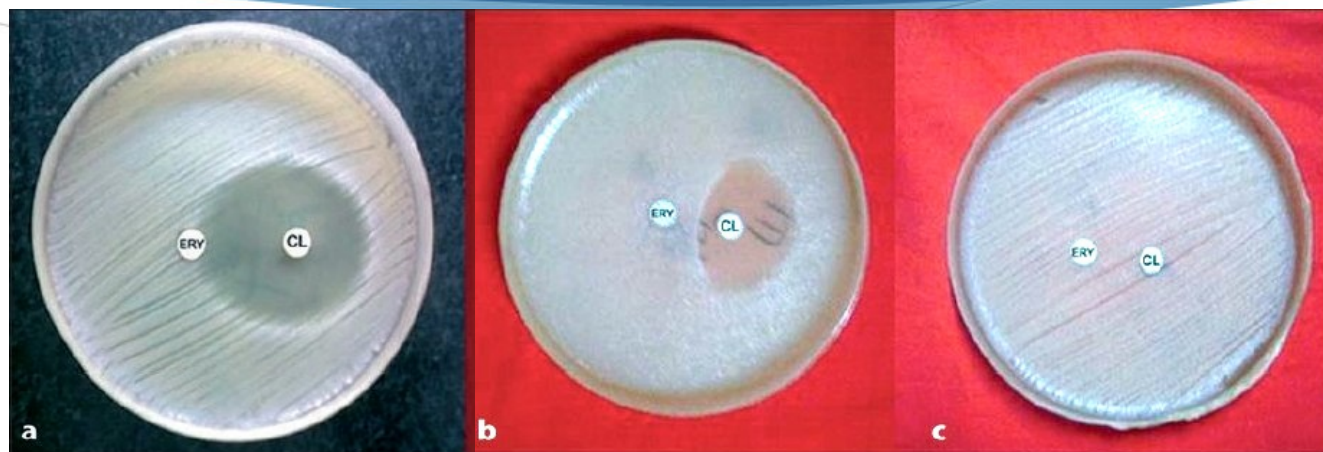
## Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible Résistant
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

**ATTENTION : SARM !!**

Après avoir mis votre patient sous vancomycine, quelle antibiothérapie de relais utiliser ?  
Macrolides ?

# Principaux types de résistance aux MLS chez *S. aureus*



**M**

**MLSB inducible**

**MLSB constitutif**

Phénotype	Gènes	Mécanisme de résistance	Phénotype conféré				
			Ery	Lin	S <sub>A</sub>	S <sub>B</sub>	S <sub>A</sub> +S <sub>B</sub>
Sensible	-	-	S	S	S	S	S
M	<i>msrA</i>	Efflux	R	S	S	S	S
MLSB inducible	<i>ermA, B et C</i>	Modification de cible	R	S*	S	R	S
MLSB constitutif			R	R	S	R	S

\* risque de sélection de mutants résistants à la clindamycine et à la spiramycine et d'échec clinique

Mécanisme	Macrolides			Lincosamides
	14	15	16	
MLS <sub>B</sub> ind.	R	R	S*	S*
MLS <sub>B</sub> const.	R	R	R	R

**Erythromycin A**

Desosamine

Cladinose

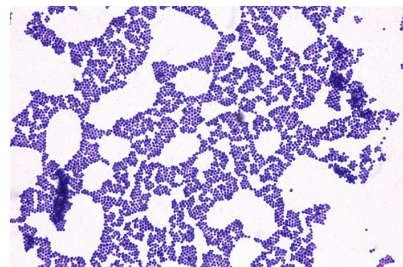


# Retour au cas

Un patient BPCO institutionnalisé vous est adressé par son médecin traitant pour suite de prise en charge d'une exacerbation de sa dyspnée avec expectorations franchement purulentes (verdâtres). Une antibiothérapie a été initiée par **amoxicilline-ac. clavulanique**. Les résultats de l'ECBC sont les suivants :

Culture sur milieux spécifiques :

***Staphylococcus aureus* 10<sup>8</sup> UFC/ml**



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Cefoxitine	Résistant
Kanamycine	Résistant
Tobramycine	Sensible Résistant
Gentamicine	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Sensible*
Pristinamycine	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Acide fusidique	Sensible
Cotrimoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

ATTENTION : SARM !!

\* risque de sélection de mutants résistants à la clindamycine et à la spiramycine et d'échec clinique

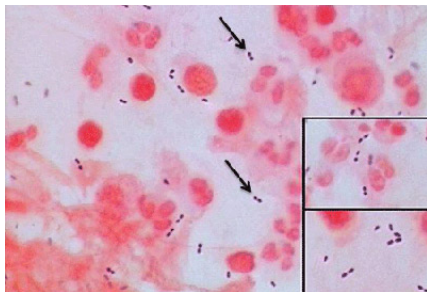


# Cas #3

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un antigène pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

***Streptococcus pneumoniae***



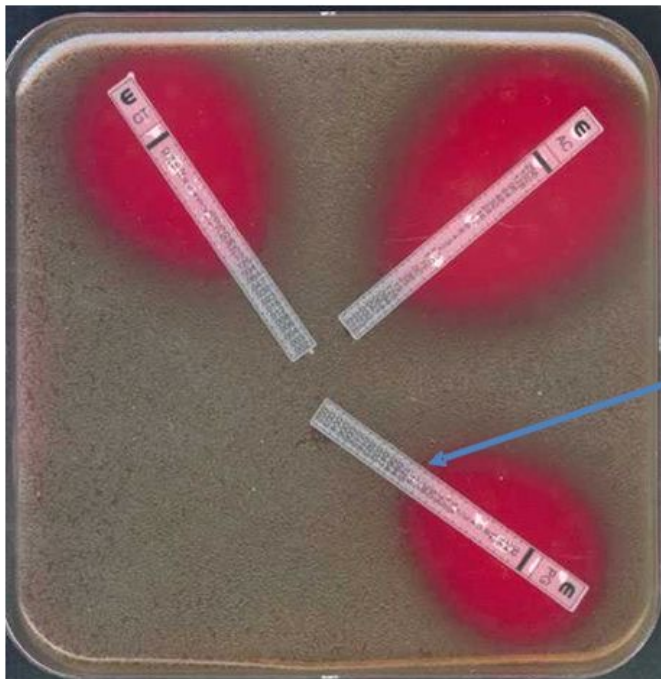
## Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	En cours
Amoxicilline	En cours
Cefotaxime	En cours
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Levofloxacine	En cours
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

Peut-on modifier l'antibiothérapie à ce stade ?

# Oxacilline : antibiotique marqueur des PSDP

## ♦ Si R : détermination des CMI des bêta-lactamines



Antibiotique	CMI (mg/L)	SIR
Pénicilline G	0,5	<b>R</b>
Amoxicilline	0,25	<b>S</b>
Cefotaxime	0,125	<b>S</b>

CMI Pénicilline G = 0,5 mg/l

(Pneum

→ C'est un pneumocoque de sensibilité diminuée aux pénicillines

Mutations sur la cible :  
Protéine Liant la Pénicilline (PLP)

# Traitement antibiotique après obtention des CMI



Bactérie, sensibilité	ATB	Durée totale
<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b> <u>CMI C3G <math>\leq 0,5</math> mg/l</u>	<b>si CMI AMX <math>\leq 0,5</math> mg/l :</b> Amoxicilline 200 mg/kg/j (en 4-6x) ou maintien C3G : - cefotaxime (CTX) 200 mg/kg/j - ceftriaxone (CRO) 75 mg/kg/j <b>si CMI AMX <math>&gt; 0,5</math> mg/l :</b> CTX 200 mg/kg/j ou CRO 75 mg/kg/j	10 jours
<u>CMI C3G <math>&gt; 0,5</math> mg/l</u>	CTX 300 mg/kg/j ou CRO 100 mg/kg/j	14 jours

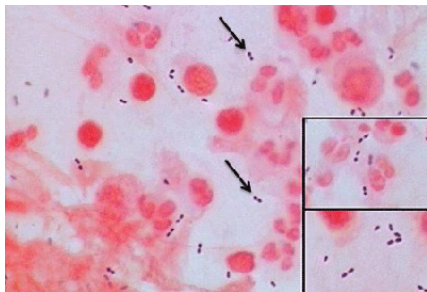
conférence de consensus de la SPILF, 2008 – actualisation 2017

# Cas #3

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un antigène pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

*Streptococcus pneumoniae*



## Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Amoxicilline	Sensible
Cefotaxime	Sensible
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Levofloxacine	En cours
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

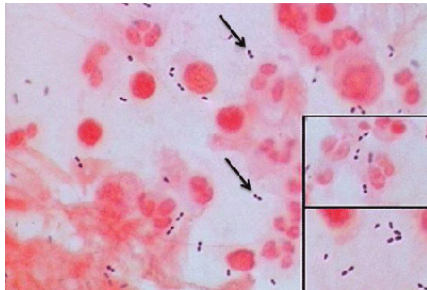
MLS<sub>B</sub> constitutif

# Cas #3

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un antigène pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

***Streptococcus pneumoniae***



Antibiogramme :

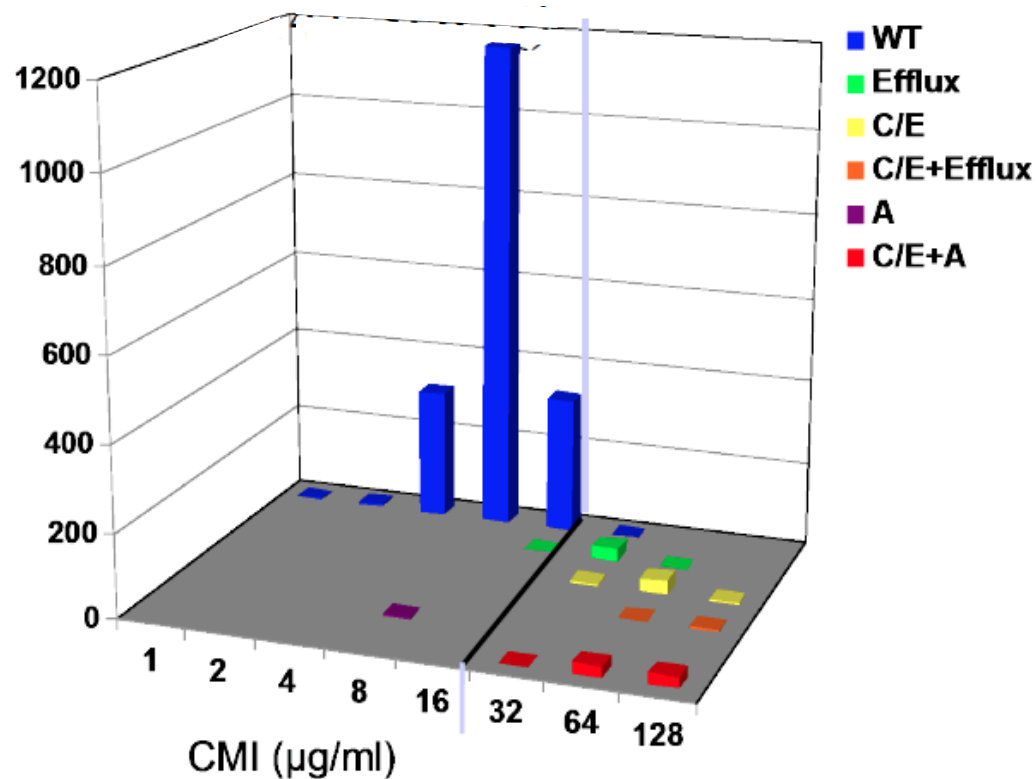
Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Amoxicilline	Sensible
Cefotaxime	Sensible
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacin	Résistant
Levofloxacin	En cours
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

Sensibilité FQ ?



# Norfloxacin : antibiotique marqueur

💧 Si non-S : risque élevé de sélection de mutants résistants



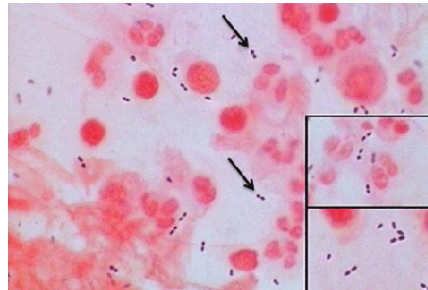


# Cas #3

Un patient vous est adressé depuis les Urgences pour suite de prise en charge d'une vraisemblable **méningite aiguë** à *Streptococcus pneumoniae* devant un LCS rapportant 3300 éléments dont 91% de PNN et un antigène pneumo positif. Le traitement est débuté par **100 mg/kg de ceftriaxone** en une injection. À l'arrivée dans le service, les résultats de la culture du LCS donnent :

Culture sur milieux spécifiques :

***Streptococcus pneumoniae***



## Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Pénicilline G	Résistant
Amoxicilline	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Oxacilline	Résistant
Erythromycine	Résistant
Clindamycine	Résistant
Pristinamycine	Sensible
Tétracycline	Sensible
Norfloxacine	Résistant
Levofloxacine	Sens. à forte posologie
Rifampicine	Sensible
Vancomycine	Sensible

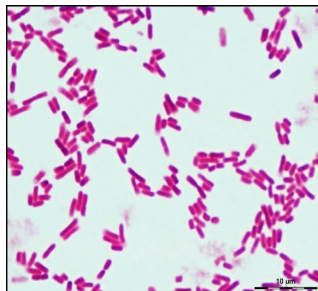
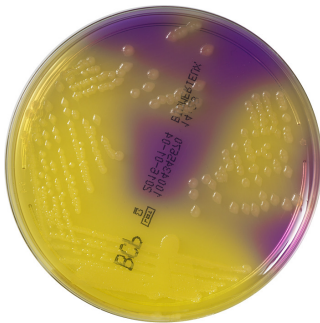
Quel traitement de 1<sup>re</sup> intention en cas d'allergie aux bêta-lactamines ?

# Cas #4

Mme Yvette, 66 ans, se présente aux urgences pour des douleurs intenses en fosse lombaire droite avec frissons intermittents. À l'examen,  $T^{\circ} = 39,7^{\circ}\text{C}$ , lombalgies droites accentuées par la percussion, BU avec nitrites et leuco +++ . L'ECBU rapporte :

Culture sur milieux spécifiques :

***Escherichia coli*** (10.7 UFC/mL dans les urines)



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Amoxicilline	Résistant
Amox.-ac. claculanique	Sensible
Ticarcline	Résistant
Ticar.-ac. clavulanique	Sensible à forte posologie
Pipéracilline	Résistant
Pipéra.-tazobactam	ZIT
Céfalotine	Résistant
Cefoxitine	Sensible
Cefixime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Sensible
Imipénème	Sensible

Mme Yvette est sortie sous Rocéphine<sup>®</sup>, l'antibiothérapie est-elle efficace ?

Quel est le mécanisme de résistance le plus probable ?

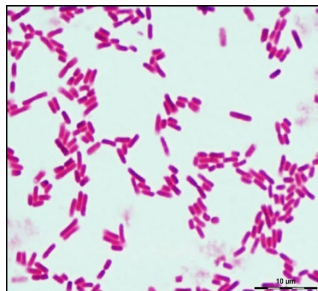
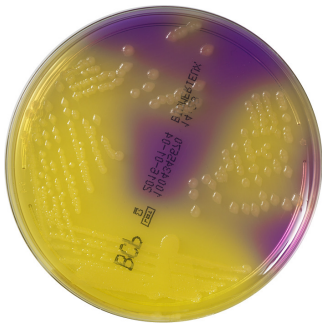


# Cas #4

Mme Yvette, 66 ans, se présente aux urgences pour des douleurs intenses en fosse lombaire droite avec frissons intermittents. À l'examen, T° = 39,7°C, lombalgies droites accentuées par la percussion, BU avec nitrites et leuco +++ . L'ECBU rapporte :

Culture sur milieux spécifiques :

***Escherichia coli*** (10.7 UFC/mL dans les urines)



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Amoxicilline	Résistant
Amox.-ac. claculanique	Sensible
Ticarcilline	Résistant
Ticar.-ac. clavulanique	Sensible à forte posologie
Pipéracilline	Résistant
Pipéra.-tazobactam	ZIT
Céfalotine	Résistant
Cefoxitine	Sensible
Cefixime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Sensible
Imipénème	Sensible

ATTENTION : BLSE

Peut-on utiliser le Céfépime ?

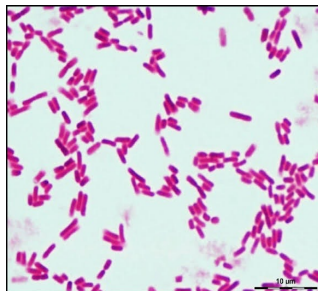
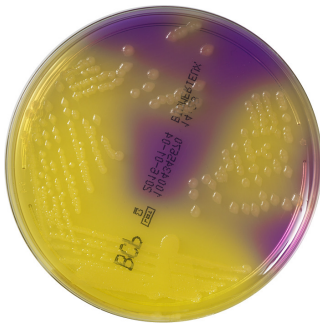


# Cas #4

Mme Yvette, 66 ans, se présente aux urgences pour des douleurs intenses en fosse lombaire droite avec frissons intermittents. À l'examen, T° = 39,7°C, lombalgies droites accentuées par la percussion, BU avec nitrites et leuco +++ . L'ECBU rapporte :

Culture sur milieux spécifiques :

***Escherichia coli*** (10.7 UFC/mL dans les urines)



Antibiogramme :

Antibiotique	Catégorisation clinique
Amoxicilline	Résistant
Amox.-ac. claculanique	Sensible
Ticarcilline	Résistant
Ticar.-ac. clavulanique	Sensible à forte posologie
Pipéracilline	Résistant
Pipéra.-tazobactam	ZIT
Céfalotine	Résistant
Cefoxitine	Sensible
Cefixime	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Cefotaxime	Résistant
Aztréonam	Résistant
Céfépime	Sensible Résistant
Imipénème	Sensible

ATTENTION : BLSE

C'EST

FINI!

