



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 2021  
V.1.0 Avril

**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 :**

Guillaume AUBIN, François CARON,  
Vincent CATTOIR, Luc DUBREUIL,  
Sylvain GOUTELLE, Katy JEANNOT,  
Raphaël LEPEULE, Gérard LINA,  
Hélène MARCHANDIN, Audrey MERENS,  
Marie-Cécile PLOY, Frédéric SCHRAMM,  
Emmanuelle VARON.

## LICENCE D'UTILISATION ET PRÉCAUTIONS D'USAGE

La Société Française de Microbiologie décline toute responsabilité, de quelque nature qu'elle soit, pouvant résulter d'une négligence ou d'une mauvaise utilisation de tous produits, instruments, techniques ou concepts présentés dans ce livre.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'oeuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 11 mars 1957, article 40 et 41 et Code Pénal, article 425).

Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au Centre français d'exploitation du droit de copie-CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, Tél : 01 44 07 47 70.

© Société Française de Microbiologie

La Loi du 11 mars 1957 interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit, sans le consentement de l'auteur ou ses ayants droits, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

Toute référence à un chapitre du CASFM / EUCAST se mentionne de la façon suivante :

Société Française de Microbiologie

Titre du chapitre. In : CASFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed ; 2021 : p.XX-XX.

Les membres du CASFM / EUCAST déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt direct susceptible de porter atteinte aux données publiées dans cet ouvrage ou incompatibles avec les objectifs de la Société Française de Microbiologie.

### SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE

36, avenue Jean Moulin 75014 Paris

Tél. 09 63 04 70 73

Fax. 01 45 67 46 98

[www.sfm-microbiologie.org](http://www.sfm-microbiologie.org)

[secretariat@sfm-microbiologie.org](mailto:secretariat@sfm-microbiologie.org)

## SOMMAIRE

<b>1. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES</b>	<b>7</b>
1. 1. Préparation des milieux utiles aux méthodes CA-SFM / EUCAST pour la diffusion en milieu gélosé et la détermination des CMI par microdilution en milieu liquide	7
1.1.1. Diffusion en gélose : milieux	7
1.1.2. Détermination des CMI en milieu liquide (microdilution) : milieux	8
1. 2. Conditions techniques générales pour les méthodes de diffusion	9
1. 3. Contrôle de qualité interne	16
1.3.1. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 (NCTC 12973, CIP 103429)	19
1.3.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 (NCTC 12977, CIP 104340). (Souche de sensibilité diminuée à la pénicilline)	20
1.3.3. <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 (NCTC 12697, CIP 103214)	21
1.3.4. <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 (NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539)	22
1.3.5. <i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33560 (NCTC 11351, CIP702)	23
1.3.6. <i>Helicobacter pylori</i> CCUG 17874	23
1.3.7. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (NCTC 12241, CIP 76.24)	23
1.3.8. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 (NCTC 12903, CIP 76110)	25
1.3.9. <i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 (NCTC 11954, CIP 102181)	25
1.3.10. <i>Escherichia coli</i> NCTC 13846 ( <i>mcr-1</i> positif)	26
1.3.11. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603 (NCTC 13368, CIP 102181)	26
1.3.12. <i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 12493	26
1.3.13. <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299, NCTC 13379, CIP 104676	26
1.3.14. <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247, NCTC 12699, CIP 104604	26
1.3.15. <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	27
<b>2. RESISTANCES NATURELLES AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPALES ESPECES BACTERIENNES D'INTERET MEDICAL</b>	<b>28</b>
2. 1. Bacilles à Gram négatif non exigeants	28
2.1.1. <i>Enterobacterales</i>	28
2.1.2. <i>Aeromonas</i>	28
2.1.3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires	29
2. 2. Bacilles à Gram négatif exigeants	29
2. 3. Coques à Gram positif	29
2. 4. Bacilles à Gram positif	30
2. 5. Coques à Gram négatif	30
2. 6. Bactéries anaérobies strictes	30
<b>3. DEFINITION DES CATEGORIES CLINIQUES</b>	<b>31</b>
<b>4. CONCENTRATIONS CRITIQUES PK/PD, NON RELIÉES À UNE ESPECE</b>	<b>32</b>
<b>5. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES POUR L'INTERPRETATION DES CMI ET DES DIAMÈTRES CRITIQUES DES ZONES D'INHIBITION</b>	<b>37</b>
5. 1. <i>Enterobacterales</i>	38
5. 2. <i>Pseudomonas</i> spp.	48
5. 3. <i>Acinetobacter</i> spp.	52
5. 4. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	56
5. 5. <i>Burkholderia cepacia</i>	58
5. 6. <i>Burkholderia pseudomallei</i>	59
5. 7. <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	61
5. 8. <i>Staphylococcus</i> spp.	63
5. 9. <i>Enterococcus</i> spp.	72
5. 10. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	79
5. 11. Streptocoques des groupes A, B, C ou G	85
5. 12. Autres streptocoques	91
5. 13. <i>Listeria monocytogenes</i>	97
5. 14. <i>Corynebacterium</i> spp.	99

5. 15. <i>Bacillus</i> spp.	101
5. 16. <i>Aerococcus</i> spp.	103
5. 17. <i>Haemophilus</i> spp.	104
5. 18. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	110
5. 19. <i>Neisseria meningitidis</i>	112
5. 20. <i>Moraxella catarrhalis</i>	113
5. 21. <i>Pasteurella</i> spp.	117
5. 22. <i>Helicobacter pylori</i>	119
5. 23. <i>Campylobacter</i> spp.	121
5. 24. <i>Kingella</i> spp.	123
5. 25. <i>Aeromonas</i> spp.	125
5. 26. Anaérobies stricts (toutes les espèces)	126
5. 27. <i>Bacteroides</i> du groupe fragilis ( <i>Bacteroides</i> et <i>Parabacteroides</i> )	127
5. 28. Anaérobies stricts à Gram négatif à l'exception des <i>Bacteroides</i> du groupe fragilis	130
5. 29. Anaérobies stricts à Gram positif	133
<b>MYCOBACTERIES</b>	<b>135</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>156</b>
La Concentration Critique Epidémiologique ou E-COFF ou cut-off épidémiologique	
<b>ANNEXE 2</b>	<b>157</b>
Comment appréhender la Zone d'Incertitude Technique (ZIT) de l'antibiogramme ?	
<b>ANNEXE 3</b>	<b>159</b>
Nouvelle catégorisation clinique : propositions de présentation des antibiogrammes Couples antibiotiques-bactéries sans concentrations critiques cliniques : propositions de présentation des antibiogrammes	
<b>ANNEXE 4</b>	<b>161</b>
Antibiogramme direct par dilution à partir de flacons d'hémocultures positives	
<b>ANNEXE 5</b>	<b>162</b>
Méthode de détermination rapide de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques directement à partir des flacons d'hémoculture positifs (DRSA)	
<b>ANNEXE 6</b>	<b>173</b>
Antibiogramme ciblé pour les ECBU à <i>Enterobacterales</i>	
<b>ANNEXE 7</b>	<b>176</b>
Posologie standard et forte posologie : propositions européennes et CA-SFM	
<b>ANNEXE 8</b>	<b>183</b>
Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération et l'aztréonam vis-à-vis des <i>Enterobacterales</i>	
<b>ANNEXE 9</b>	<b>185</b>
Algorithme phénotypique de criblage des souches d' <i>Enterobacterales</i> productrices de carbapénémases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes : recommandations (2015) du CASFM/EUCAST	
<b>ANNEXE 10</b>	<b>187</b>
ALERTES de l'EUCAST relatives aux produits et méthodes destinés à la détermination de la sensibilité aux antibiotiques	
<b>ANNEXE 11</b>	<b>188</b>
Sélection sous traitement antibiotique de mutants résistants au sein d'une population initialement sensible : couples (une espèce bactérienne et un antibiotique) « à risque »	

## AVANT-PROPOS

Les années 2019-2020 ont été celles de modifications majeures qui impactent considérablement notre (nos) façon(s) habituelle(s) de rapporter nos antibiogrammes.

Il existe toujours 3 catégories cliniques : deux catégories sensibles – sensible à dose standard (S) et sensible à forte exposition (I) – et une catégorie résistante – (R). La nouvelle définition de la catégorie I, dont la terminologie proposée par l'EUCAST est « sensible à forte exposition », indique que la probabilité de succès thérapeutique est élevée lorsque l'exposition à l'antibiotique est augmentée. L'exposition est augmentée soit en augmentant la dose, soit si l'antibiotique est fortement concentré au site infectieux. La dose totale peut être augmentée en administrant des doses individuelles plus importantes de la molécule à chaque prise et/ou en raccourcissant l'intervalle entre les prises (en augmentant le nombre de prises). L'exposition à l'antibiotique peut aussi être augmentée en modifiant le mode d'administration (administration IV à la place d'une administration orale, perfusion prolongée à la place d'une perfusion courte, voire perfusion continue). La forte exposition peut également résulter des propriétés pharmacocinétiques intrinsèques de l'antibiotique (concentration spécifique de l'antibiotique au site infectieux). Dans un souci de simplification et de compréhension, les termes « sensible à forte dose » ou « sensible à forte posologie » peuvent être utilisés systématiquement en lieu et place du terme « sensible à forte exposition », dès lors que des commentaires appropriés accompagnent le résultat (notamment pour les antibiogrammes effectués dans le cadre des infections urinaires, afin de préciser que, tout en étant catégorisé I « sensible à forte dose » ou « sensible à forte posologie », un traitement à dose standard peut être efficace puisque l'antibiotique, est fortement concentré au site infectieux). À titre d'exemple, un modèle de réponse (incluant la nouvelle catégorisation clinique et des suggestions pour les commentaires) est proposé en annexe 3.

Les phénotypes sauvages de certaines espèces bactériennes ne sont sensibles à certains antibiotiques qu'à forte dose (voir p37). Pour être sûr de catégoriser ces phénotypes *a minima* « sensibles à forte dose », les concentrations critiques basses de ces couples antibiotiques-bactéries ont été arbitrairement fixées à une valeur très basse,  $S \leq 0,001$  mg/L, correspondant à un diamètre arbitraire de  $\geq 50$  mm, obligeant ainsi à les rendre « I = sensible à forte posologie » lorsqu'ils ne sont pas R (annexe 3).

Il est de la responsabilité du biologiste d'appliquer cette nouvelle catégorisation clinique et de l'intégrer aux rendus des résultats en ayant pris soin d'en informer les cliniciens de son établissement au préalable.

Pour la mise en œuvre « technique » des nouvelles recommandations dans les systèmes informatiques des laboratoires, il faut noter que les lettres S/I/R sont toujours utilisées dans les différents SIL ou dans les logiciels embarqués des automates : la nouveauté est que seules les significations changent, et donc la formulation sur le compte-rendu.

La nouvelle définition de la catégorie I permet ainsi de promouvoir l'utilisation des molécules catégorisées « I = sensible à forte exposition » et d'éviter l'utilisation systématique des seules molécules catégorisées S (par exemple souvent les carbapénèmes) pour les antibiogrammes de souches multi-résistantes.

La notion de Zone d'Incertitude Technique (ZIT) (introduite dans la version 2020 du CA-SFM dans ses tableaux de concentrations – diamètres critiques), maintenant clairement distincte et gérée de façon indépendante de la catégorisation clinique, est désormais placée sous la seule responsabilité du laboratoire. La définition de la ZIT et les propositions de gestion des résultats bruts situés en ZIT figurent en annexe 2. À noter que la ZIT ne concerne que quelques rares couples antibiotiques-bactéries (qui plus est sur des plages restreintes de CMI ou diamètres et généralement proches des breakoints) et s'applique aussi bien à l'antibiogramme par diffusion / dilution qu'à la détermination des CMI.

Compte tenu des délais nécessaires aux développements techniques et informatiques afférents (notamment dans les SIL) pour la mise en place des nouvelles définitions des catégories cliniques et de la ZIT, la date butoir de mise en application ne peut être définie actuellement. Concernant la

ZIT, il est néanmoins souhaitable, dans un contexte d'infection sévère, d'informer les cliniciens de l'incertitude pesant sur un résultat le cas échéant.

Pour un couple antibiotique/bactérie, l'E-COFF est la CMI la plus élevée que peut prendre une souche sauvage, c'est-à-dire dépourvue de mécanisme de résistance acquise phénotypiquement détectable. Dans cette nouvelle version des recommandations, certaines concentrations critiques sont basées sur les E-COFFs. Elles servent ainsi à différencier les souches avec ou sans mécanisme de résistance acquise. Ces E-COFFs ne préjugent pas obligatoirement d'une sensibilité « clinique », cependant ils peuvent être utiles dans certaines situations, par exemple pour envisager l'antibiotique en question comme partenaire en association (annexe 1).

Par la mise en place et l'acceptation de ces changements, le microbiologiste clinique contribue à l'optimisation de l'utilisation des antibiotiques en collaboration avec les cliniciens.

Pour information, l'EUCAST propose une réalisation rapide de l'antibiogramme direct sur bouillons d'hémoculture impliquant des conditions techniques très strictes et ne permettant de rendre rapidement que quelques molécules (le mode opératoire EUCAST figure en annexe 5). Celle-ci ne dispense pas de réaliser en parallèle un antibiogramme direct par dilution à partir des flacons d'hémoculture (instructions en annexe 4), voire un antibiogramme classique réalisé à partir de colonies bactériennes isolées sur milieu gélosé.

Composition du CA-SFM :

Cette année 2021 est également l'occasion de procéder au renouvellement d'un certain nombre de membres du CA-SFM arrivés au terme de leurs mandats. Ainsi ont cédé leur place fin 2020 : Patrick Plesiat, Jean-Pierre Bru, Claude-James Soussy.

Luc Dubreuil, Christian Cattoen, François Caron et François Jehl céderont leur place courant ou fin 2021. Nous avons le plaisir de saluer les entrées de Guillaume Aubin, Sylvain Goutelle, Katy Jeannot, Raphael Lepeule, Hélène Marchandin et Frédéric Schramm. Nous nous réjouissons de leur arrivée et leur souhaitons la bienvenue.

Avril 2021  
François JEHL et Christian CATTOEN

Le CA-SFM remercie chaleureusement les experts sollicités pour cette version des recommandations :

- Philippe Lehours, CNR *Helicobacter-Campylobacter*
- Muhamed-Kheir Taha, CNR Méningocoques



## 1. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES

### 1. 1. Préparation des milieux utiles aux méthodes CA-SFM / EUCAST pour la diffusion en milieu gélosé et la détermination des CMI par microdilution en milieu liquide

#### 1.1.1. Diffusion en gélose : milieux

#### Gélose Mueller-Hinton (MH) et gélose MH au sang de cheval défibriné et additionnée de $\beta$ -NAD (MH-F).

La gélose MH est employée lors de la méthode de diffusion en gélose pour les bactéries autres que celles à croissance lente.

La gélose MH-F additionnée de 5% de sang de cheval défibriné mécaniquement et de 20 mg/L de  $\beta$ -NAD, est employée pour les bactéries à croissance lente (voir tableau 1).

Les géloses peuvent être achetées prêtes à l'emploi dans le commerce ou être préparées localement comme suit:

Réactifs	
1.	Poudre pour gélose MH du commerce.
2.	Sang de cheval défibriné mécaniquement.
3.	$\beta$ -nicotinamide adénine dinucléotide ( $\beta$ -NAD), pureté $\geq 98\%$ .

Préparation de la solution mère de $\beta$ -NAD	
1.	Dissoudre le $\beta$ -NAD dans de l'eau déionisée stérile afin d'obtenir une concentration de 20 mg/mL.
2.	La filtration stérilisante de la solution mère est réalisée à l'aide d'une membrane de 0,2 $\mu$ m.
3.	La solution mère filtrée se conserve en aliquotes à $-20^{\circ}\text{C}$ , décongelées au fur et à mesure des besoins. Ne pas recongeler les solutions inutilisées.

Préparation des géloses	
1.	Préparer et autoclaver la gélose MH en fonction des recommandations du fabricant.
2.	Ramener la température à $42-45^{\circ}\text{C}$ .
3.	Pour préparer la gélose MH-F, ajouter stérilement 50 mL de sang de cheval défibriné et 1 mL de la solution mère de $\beta$ -NAD par litre de milieu. Bien agiter et répartir immédiatement.
4.	Répartir le milieu en boîtes de Petri stériles de façon à obtenir une épaisseur de $4\text{ mm} \pm 0,5\text{ mm}$ (soit environ 25 mL par boîte de Petri de 90 mm de diamètre, 31 mL par boîte de Petri de 100 mm de diamètre, 71 mL par boîte de Petri de 150 mm de diamètre, 40 mL par boîte de Petri carrée de 120 mm de côté).
5.	Laisser la gélose prendre avant de déplacer les boîtes.
6.	La surface de la boîte doit être sèche avant utilisation. Le séchage des boîtes dépend des conditions de stockage et des moyens de séchage. Ne pas dessécher la gélose.

Conservation des géloses	
1.	Stocker les géloses préparées au laboratoire à $2-8^{\circ}\text{C}$ .
2.	En cas de fabrication au laboratoire, les conditions de séchage, de conservation des boîtes et de durée de vie à la paillasse devront être déterminées dans le cadre du programme d'assurance qualité.
3.	Les boîtes achetées dans le commerce seront conservées selon les indications du fabricant et employées avant la limite de péremption.

Contrôle de qualité	
1.	Employer une électrode de contact pour vérifier que le pH se situe entre 7,2 et 7,4.
2.	Contrôler l'épaisseur de la gélose $4\text{ mm} \pm 0,5\text{ mm}$ .
3.	Vérifier que le milieu permet une bonne croissance de(s) souche(s) du contrôle de qualité proposées.
4.	Vérifier que les diamètres des zones d'inhibition sont bien dans les limites requises pour chacune des associations antibiotique/bactérie.

### 1.1.2. Détermination des CMI en milieu liquide (microdilution) : milieux

**Bouillon Mueller-Hinton (MH) ajusté en cations divalents et bouillon MH au sang de cheval et additionné de  $\beta$ -NAD (bouillon MH-F).**

Le bouillon MH, ajusté en cations divalents, est employé lors de la méthode de dilution en milieu liquide (microdilution) pour les bactéries autres que celles à croissance lente selon la norme ISO 20776-1, 2019.

Le bouillon MH-F, bouillon MH additionné de 5% de sang de cheval lysé et de 20 mg/L  $\beta$ -NAD, est employé pour les bactéries à croissance lente ((voir tableau 1).

Le bouillon MH-F est préparé comme suit :

Réactifs	
1.	Bouillon MH du commerce ajusté en cations divalents.
2.	Sang de cheval lysé à 50%.
3.	$\beta$ -Nicotinamide adénine dinucléotide ( $\beta$ -NAD), pureté $\geq$ 98%.

Préparation du sang de cheval lysé à 50%.	
1.	Diluer stérilement le sang de cheval défibriné mécaniquement avec de l'eau déionisée stérile à parties égales.
2.	Congeler le sang une nuit à -20°C et décongeler. Répéter le cycle jusqu'à ce que les cellules soient complètement lysées (trois cycles sont souvent suffisants mais la norme ISO 20776-1 stipule que 7 cycles sont parfois nécessaires).
3.	Clarifier le sang de cheval lysé à 50% par centrifugation à 12000 x g pendant 20 min. pour enlever les membranes cellulaires.
4.	La solution mère filtrée se conserve en aliquotes à -20°C qui seront décongelées au fur et à mesure des besoins. Ne pas recongeler les fractions inutilisées.

Préparation de la solution mère de $\beta$ -NAD	
1.	Dissoudre le $\beta$ -NAD dans de l'eau déionisée stérile afin d'obtenir une concentration de 20 mg/mL.
2.	La filtration stérilisante de la solution mère est réalisée à l'aide d'une membrane de 0,2 $\mu$ m.
3.	La solution mère filtrée se conserve en aliquotes à -20°C qui seront décongelées au fur et à mesure des besoins. Ne pas recongeler les fractions inutilisées.

Préparation du bouillon MH-F	
1.	Préparer et autoclaver le bouillon MH ajusté en cations selon les recommandations du fabricant mais avec 100 mL en moins d'eau déionisée pour tenir compte de l'addition ultérieure de sang de cheval lysé.
2.	Ramener la température du milieu jusqu'à 42-45°C.
3.	Ajouter stérilement 100 mL de sang de cheval lysé à 50% et 1 mL de la solution mère de $\beta$ -NAD pour un litre de bouillon ; bien mélanger.
4.	Répartir le bouillon MH-F en tubes stériles avec bouchon à vis.

Conservation du bouillon MH-F	
1.	Le bouillon MH-F est conservé à la température de 4-8°C.
2.	Les conditions de conservation et la durée d'utilisation devront être déterminées dans le cadre du programme d'assurance qualité. En général, la date de péremption des milieux est de l'ordre de 6 mois.

Contrôle de qualité	
1	Vérifier que le pH est compris entre 7,2 et 7,4.
2	Vérifier que le milieu permet une bonne croissance de(s) souche(s) du contrôle de qualité des bactéries proposées.
3	Vérifier que les valeurs des CMI sont bien dans les limites requises pour chacune des associations antibiotique/bactérie.



## 1. 2. Conditions techniques générales pour les méthodes de diffusion

Abréviations et terminologie	
ATCC	American Type Culture Collection <a href="http://www.atcc.org">http://www.atcc.org</a>
BLNAR	Résistance à l'ampicilline sans production de $\beta$ -Lactamase
CCUG	Culture Collection University of Göteborg <a href="http://www.ccug.se">http://www.ccug.se</a>
CECT	Colección Española de Cultivos Tipo <a href="http://www.cect.org">http://www.cect.org</a>
CIP	Collection de souches de l'Institut Pasteur <a href="http://www.cabri.org/CABRI/srs-doc/cip_bact.info.html">http://www.cabri.org/CABRI/srs-doc/cip_bact.info.html</a>
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DSM	Bacterial cultures from Deutsche Stammsammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) have DSM numbers <a href="http://www.dsmz.de/index.htm">http://www.dsmz.de/index.htm</a>
BLSE	$\beta$ -lactamase à spectre étendu
EP	En préparation
EPI	Eléments de preuve insuffisants
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing <a href="http://www.eucast.org">http://www.eucast.org</a>
MH	Gélose ou <b>bouillon</b> de Mueller-Hinton
MH-F	Gélose ou <b>bouillon</b> de Mueller-Hinton pour bactéries à croissance lente (MH additionné de 5% de sang de cheval défibriné et de 20 mg/L de $\beta$ -NAD)
NA	Non applicable
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (possédant le gène <i>mecA</i> ou <i>mecC</i> )
NCTC	National Collection of Type Cultures <a href="http://www.hpacultures.org.uk">http://www.hpacultures.org.uk</a>
$\beta$ -NAD	$\beta$ -nicotinamide adénine dinucléotide
Solution salée	Solution saline d'environ 0,9% de NaCl
UFC	Unités formant colonies
ZIT	Zone d'incertitude technique

<b>1.</b>	<b>Introduction</b>
	<p>La méthode de diffusion est l'une des plus anciennes approches de détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques et demeure l'une des méthodes les plus utilisées en routine. Elle convient pour la majorité des bactéries pathogènes incluant les bactéries à croissance lente ; elle permet une variété dans le choix des antibiotiques et ne requiert aucun matériel particulier. Comme la plupart des techniques de diffusion en gélose, la méthode de l'EUCAST est standardisée, se fonde sur les principes définis dans le rapport de l'International Collaborative Study of Antimicrobial Susceptibility Testing (1972) mais aussi sur l'expérience des experts du monde entier.</p> <p>Les diamètres critiques de la méthode EUCAST sont établis en fonction des concentrations critiques européennes publiées par l'EUCAST et accessibles gratuitement sur le site de l'EUCAST (<a href="http://www.eucast.org">http://www.eucast.org</a>).</p> <p>Comme dans toute méthode, les techniques décrites doivent être suivies sans aucune modification de façon à obtenir des résultats corrects.</p>

<b>2.</b>	<b>Préparation des milieux et stockage</b>
2.1	Préparer la gélose de MH selon les indications du fabricant en ajoutant, pour les bactéries à croissance lente, les suppléments pour la gélose au sang MH-F comme indiqué dans le tableau 1. La préparation et l'addition des suppléments sont décrits en détail : <a href="https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/media_preparation/">https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/media_preparation/</a> .
2.2	L'épaisseur de la gélose doit être de 4 mm ± 0,5 mm (approximativement 25 mL pour une boîte de 90 mm de diamètre, 31 mL pour une boîte de 100 mm de diamètre, 71 mL pour une boîte de 150 mm de diamètre et 40 mL pour une boîte carrée de 120 mm de côté).
2.3	La surface de la gélose doit être séchée avant emploi. Les conditions de séchage et de conservation des milieux fabriqués au laboratoire sont fonction de l'équipement du laboratoire et doivent être déterminées localement. Les boîtes ne doivent pas être desséchées.
2.4	Conserver les boîtes préparées au laboratoire à 4-8°C. Si elles sont conservées au-delà de 7 jours, les conserver en sachet plastique scellé.
2.5	Les conditions de séchage et de conservation des milieux fabriqués au laboratoire doivent être déterminées localement dans le cadre du programme d'assurance qualité.
2.6	Il convient de suivre les recommandations du fabricant pour le mode de conservation des géloses prêtes à l'emploi. Les utiliser avant péremption.

<b>Tableau 1</b>	
<b>Milieux de détermination la sensibilité des bactéries aux antibiotiques</b>	
<b>Organisme</b>	<b>Milieu</b>
<i>Enterobacterales</i>	Gélose MH
<i>Pseudomonas</i> spp.	Gélose MH
<i>Acinetobacter</i> spp.	Gélose MH
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Gélose MH
<i>Burkholderia cepacia</i> et <i>B. pseudomallei</i>	Gélose MH
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Gélose MH
<i>Staphylococcus</i> spp.	Gélose MH
<i>Enterococcus</i> spp.	Gélose MH
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gélose MH-F <sup>1</sup>
Streptocoques des groupes A, B, C, G	Gélose MH-F <sup>1</sup>
Streptocoques du groupe viridans	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Corynebacterium</i> spp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>

**Tableau 1**  
**Milieux de détermination la sensibilité des bactéries aux antibiotiques**

Organisme	Milieu
<i>Bacillus</i> spp.	Gélose MH
<i>Aerococcus</i> spp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Haemophilus</i> spp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gélose chocolat Polyvitex ®
<i>Neisseria meningitidis</i>	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Pasteurella</i> spp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>	Gélose MH additionnée de 10% de sang de cheval ou à défaut gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Campylobacter</i> spp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Kingella</i> spp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Aeromonas</i> spp.	Gélose MH
Anaérobies	Gélose Brucella additionnée de vitamine K1 (1 mg/L), hémine (5 mg/L) et de 5% de sang de mouton.

<sup>1</sup> MH + 5% sang de cheval défibriné mécaniquement + 20 mg/L β-NAD.

<b>3.</b>	<b>Préparation de l'inoculum</b>
3.1	A partir d'une culture visible, réaliser une suspension bactérienne en solution salée pour atteindre une turbidité équivalente à celle de l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland (Tableau 2), ce qui correspond à un inoculum d'environ 1 à 2 x10 <sup>8</sup> UFC/mL pour <i>Escherichia coli</i> . Pour ce faire, prélever plusieurs colonies de même morphologie (si possible) afin d'éviter de sélectionner un variant atypique. Mettre ces colonies en suspension en milieu salé avec une öse stérile ou un écouvillon en coton. Cette méthode convient pour toutes les bactéries y compris à croissance lente. Cette technique, qui reprend <i>in extenso</i> les recommandations EUCAST, et qui ne répond certainement pas à certaines situations d'urgence, n'exclut pas la possibilité de réalisation d'un antibiogramme direct sur la primo-culture sans repiquage pour des prélèvements (LCR, Hémo-culture..) réalisés dans des situations d'urgence.
3.2	La suspension bactérienne est standardisée à l'aide du témoin 0,5 McFarland. Un inoculum lourd engendre des diamètres plus petits et inversement.
3.2.1	Il est recommandé d'employer un spectrophotomètre pour ajuster l'inoculum. Cet appareil doit être calibré contre un étalon de la gamme de McFarland selon les recommandations du fabricant.
3.2.2	On peut également comparer à l'œil nu la turbidité de la suspension bactérienne à celle de l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland. Dans ce cas agiter vigoureusement l'étalon de turbidité sur un Vortex <sup>R</sup> avant usage (certains étalons commerciaux sont gélifiés et ne doivent pas être agités; suivre les recommandations du fabricant). Pour faciliter la comparaison des deux échantillons, se placer face à un fond blanc avec des lignes noires.
3.2.3	Pour <i>S. pneumoniae</i> on préfère partir d'une gélose au sang et atteindre McFarland 0,5. <b>Si prélevé sur gélose chocolat, il faut ajuster à McF = 1.</b>
3.2.4	Pour ajuster la densité bactérienne au tube 0,5 McFarland, ajouter soit la solution salée soit les bactéries.
3.2.5	A partir d'une culture de 24h sur gélose Columbia additionnée de 5% de sang, ou gélose Brucella additionnée de vitamine K1 (1 mg/L), d'hémine (5 mg/L) et de 5% de sang de mouton, préparer une suspension en bouillon Brucella ou Schaedler équivalente au standard McFarland 0,5 pour la méthode de dilution (~ 10 <sup>7</sup> UFC/mL) ou McFarland 1 (pour les bactéries anaérobies) (~ 10 <sup>8</sup> UFC/mL) pour la méthode de diffusion. La régénération des bouillons par passage 10 minutes au bain-marie bouillant (environ 100°C) est essentielle pour les anaérobies à croissance lente (ex: <i>Actinomyces</i> ) ou exigeants (ex: <i>Porphyromonas</i> ); cela exclut notamment les <i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i> , <i>Clostridium perfringens</i> et <i>Clostridioides difficile</i> .
3.2.6	Pour <i>H. pylori</i> , McFarland = 3.

**Tableau 2**  
**Préparation de l'étalon de turbidité McFarland 0,5**

1	Ajouter 0,5 mL d'une solution à 0,048 mol/L de BaCl <sub>2</sub> (1,175% p/v BaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O) à 99,5 mL d'une solution 0,18 mol/L (0,36 N) de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1% v/v) et agiter vigoureusement.
2	Vérifier la densité de la suspension à l'aide d'un spectrophotomètre avec un faisceau de 1 cm et des cuvettes assorties. L'absorbance à 625 nm doit être comprise entre 0,08 et 0,13.
3	Distribuer la suspension dans des tubes de même taille que ceux utilisés pour ajuster l'inoculum. Sceller les tubes.
4	Une fois scellés, conserver ces tubes à température ambiante et à l'abri de la lumière.
5	Avant usage, mélanger vigoureusement le tube à l'aide d'un Vortex.
6	Renouveler l'étalon ou vérifier son absorbance après 6 mois de conservation.
7	Il convient de vérifier les étalons achetés dans le commerce en s'assurant que l'absorbance se situe dans les limites fixées.

<b>4.</b>	<b>Inoculation des géloses</b>
4.1	L'inoculum bactérien doit idéalement être employé dans les 15 min. qui suivent sa préparation. Son emploi doit être fait au plus tard dans les 60 min. qui suivent sa préparation.
4.2	Plonger un écouvillon en coton stérile dans la suspension bactérienne et éliminer l'excès de liquide en tournant l'écouvillon sur les parois du tube. Il est important de rejeter l'excès de liquide pour éviter une sur-inoculation des boîtes, en particulier pour les bactéries à Gram négatif.
4.3	Écouvillonner sur la totalité de la surface de la gélose dans trois directions ou en utilisant un ensemencement rotatif. <b>L'inoculum doit être réparti de façon homogène sur toute la surface de la gélose en prenant soin de ne pas laisser d'espace entre les stries.</b>
4.4	Déposer les disques. Si les boîtes sont abandonnées à la température du laboratoire trop longtemps avant le dépôt des disques, la bactérie peut commencer à croître conduisant à une fausse diminution de la taille des zones d'inhibition. <b>Si plusieurs boîtes doivent être ensemencées avec le même inoculum, il est nécessaire de recharger correctement l'écouvillon entre chaque boîte comme indiqué au point 4.2.</b>

<b>5.</b>	<b>Dépôt des disques imprégnés d'antibiotique</b>
5.1	Les charges des disques sont indiquées dans les tableaux où figurent les concentrations critiques et le contrôle de qualité.
5.2	Déposer les disques fermement à la surface de la gélose inoculée et séchée. Le contact avec la surface doit être étroit. Les disques une fois déposés ne peuvent être déplacés car la diffusion des antibiotiques est très rapide.
5.3	Le nombre de disques déposés par boîte est limité du fait du chevauchement des zones d'inhibition et pour limiter les interférences entre les antibiotiques. Il est important que les diamètres des zones d'inhibition soient mesurables. Le nombre maximum de disques est fonction de la bactérie et des antibiotiques car certains entraînent pour des souches sensibles, des zones très larges. Un maximum de six disques convient pour les boîtes de 90 mm de diamètre, douze (ou seize) pour celles de 150 mm de diamètre et seize pour les boîtes carrées de 120 mm de côté. Les disques d'érythromycine et de clindamycine doivent être placés à une distance de 12-20 mm bord à bord afin de détecter la résistance inductible aux lincosamides, chez les staphylocoques et les streptocoques.
5.4	La décharge des disques conduit à des zones d'inhibition réduites et constitue une source d'erreur habituelle. D'où :
5.4.1	Conserver les disques, y compris ceux en cartouches dans des conteneurs fermés avec un dessiccateur et à l'abri de la lumière (certains agents comme le métronidazole, le chloramphénicol et les fluoroquinolones sont inactivés en cas d'exposition prolongée à la lumière).
5.4.2	Conserver les disques selon les recommandations du fabricant.
5.4.3	Placer le matériel pour les tests à une température inférieure à 8°C.
5.4.4	Pour éviter la condensation, laisser les disques <b>ou les containers des distributeurs</b> revenir à la température ambiante avant de les ouvrir.
5.4.5	Ne pas utiliser de disques périmés.

<b>6.</b>	<b>Incubation des boîtes de Petri</b>
6.1	Les incuber idéalement dans les 15 min. qui suivent le dépôt des disques, sans dépasser <b>60 min.</b> Si elles sont abandonnées à température ambiante après dépôt des disques, la pré-diffusion des antibiotiques engendrera des zones d'inhibition faussement agrandies.
6.2	Incuber les boîtes comme indiqué dans le Tableau 3.
6.3	Pour les glycopeptides et certaines souches d'entérocoques les colonies résistantes n'apparaissent qu'après une période de 24 h pleine d'incubation. Il est possible d'effectuer la lecture après 16 à 24 h et de répondre quand la souche est résistante, <b>mais il est nécessaire de réincuber les géloses des isolats apparaissant sensibles et d'effectuer la lecture après au moins 24h.</b> À noter que la détection de certaines souches <i>vanB</i> peut nécessiter une incubation prolongée à 48 heures.
6.4	Pour le linézolide et les entérocoques et les staphylocoques, la résistance inductible peut nécessiter une incubation prolongée à 48 h pour être détectée.
6.5	Pour les anaérobies, lire à <b>20 ± 4h d'incubation si la pousse est suffisante, sinon prolonger l'incubation d'une journée (effectuer la seconde lecture après 48 ± 4h d'incubation).</b> Pour la clindamycine et le métronidazole, la détection de la résistance inductible peut nécessiter une incubation prolongée avec une lecture à 48 ± 4h, même si la pousse est suffisante après 16 à 24h d'incubation.

**Tableau 3**  
**Conditions d'incubation**

<b>Organisme</b>	<b>Conditions d'incubation</b>
<i>Enterobacterales</i>	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Pseudomonas</i> spp.	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Acinetobacter</i> spp.	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Burkholderia cepacia</i>	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Staphylococcus</i> spp.	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Enterococcus</i> spp.	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
Streptocoques des groupes A, B, C, G	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
Streptocoques du groupe viridans	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Listeria monocytogenes</i>	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Corynebacterium</i> spp.	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Bacillus</i> spp.	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Aerococcus</i> spp.	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Haemophilus</i> spp.	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h et, si la croissance est insuffisante, après 36-48h
<i>Neisseria meningitidis</i>	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Moraxella catarrhalis</i>	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Pasteurella</i> spp.	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Helicobacter pylori</i>	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en micro-aérobiose 48 à 72 h
<i>Campylobacter</i> spp.	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en micro-aérobiose 24 h à 48 h
<i>Kingella</i> spp.	35±2°C en présence de concentration proche de 5% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Aeromonas</i> spp.	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
Anaérobies	35±2°C en anaérobiose 48 h

<b>7.</b>	<b>Lecture des boîtes après incubation</b>
7.1	Un inoculum et un ensemencement corrects doivent conduire à une culture confluente.
7.2	La culture doit être répartie sur toute la surface de la gélose de façon à obtenir des zones d'inhibition circulaires.
7.3	La présence de colonies isolées indique que l'inoculum est trop faible. Refaire le test.
7.4	Vérifier que les diamètres des zones d'inhibition sont dans les limites du contrôle de qualité.

<b>8.</b>	<b>Mesure des zones d'inhibition et catégorisation clinique</b>
8.1	La bordure de la zone d'inhibition doit être lue à l'œil nu et au niveau de la complète inhibition de la culture (sauf cas particulier, voir infra), la boîte étant placée à environ 30 cm de l'œil.
8.2	Ne pas tenir les boîtes face à une lampe (lumière transmise) ni employer une loupe grossissante (sauf cas particulier, voir infra).
8.3	Mesurer les diamètres des zones d'inhibition au millimètre le plus proche avec une règle, un pied à coulisse ou un système de lecture automatisé.
8.4	Interpréter les diamètres des zones d'inhibition par référence aux tableaux où figurent les concentrations critiques.
8.5	Si des modèles sont employés pour interpréter les diamètres des zones d'inhibition, les boîtes de Petri doivent être placées sur le modèle et les zones d'interprétation sur le modèle doivent correspondre aux concentrations critiques CASFM / EUCAST. Vérifier que les concentrations critiques employées correspondent bien à la dernière version CASFM / EUCAST. Un programme de préparation des modèles s'obtient gratuitement en ligne : <a href="https://www.bsac.org.uk/susceptibility/template-program/">https://www.bsac.org.uk/susceptibility/template-program/</a>
8.6	Recommandations particulières de lecture : En cas de double zone ou si présence de colonies dans les halos d'inhibition, vérifier la pureté et refaire le test si nécessaire ; si la culture est pure, la présence de colonies dans le halo d'inhibition doit être prise en compte pour la mesure du diamètre.
8.6.1	Pour les sulfamides, le triméthoprimé et le triméthoprimé-sulfaméthoxazole, un antagonisme, dû au milieu, peut conduire à la présence de fines colonies minuscules jusqu'au contact du disque. Ce type de culture doit être ignoré et le diamètre de la zone d'inhibition mesuré là où la bordure est nette. Pour <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia pseudomallei</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i> et le triméthoprimé-sulfaméthoxazole, une culture substantielle peut apparaître dans la zone d'inhibition. Ignorer cette culture et ne considérer que la zone d'inhibition. Pour <i>Aeromonas</i> spp. et le triméthoprimé-sulfaméthoxazole, lire la zone franche d'inhibition et ne pas tenir compte d'une pousse à l'intérieur du halo ; cependant, si une double zone d'inhibition est présente et que la bordure interne du halo d'inhibition est franche, lire le diamètre du halo au niveau de cette bordure interne.
8.6.2	Pour les <i>Enterobacterales</i> avec amoxicilline, ampicilline, amoxicilline-acide clavulanique, ampicilline-sulbactam, une double zone d'inhibition peut être observée avec certains lots de MH : ignorer cette zone de croissance interne et mesurer le diamètre du halo d'inhibition au niveau de la bordure externe.
8.6.3	Pour les <i>Enterobacterales</i> avec le mécillinam et la témocilline, ignorer les colonies à l'intérieur du halo d'inhibition.
8.6.4	Pour <i>Proteus</i> spp., ignorer le voile lié au « swarming » et lire l'inhibition de la croissance.
8.6.5	Pour les staphylocoques et la pénicilline G, examiner la bordure en lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). Pour les souches dont le diamètre de la zone d'inhibition est supérieur au diamètre critique : répondre sensible si la bordure du halo d'inhibition est floue, mais répondre résistant si la bordure du halo est nette.
8.6.6	Pour <i>S.aureus</i> , si la bordure du halo autour du disque de cefoxitine n'est pas parfaitement nette, ou si la présence de colonies semble visible dans le halo d'inhibition lors de la lecture en lumière incidente, rechercher attentivement, en lumière transmise, la présence de colonies dans la zone d'inhibition. Si la culture est pure, il s'agit probablement d'une résistance hétérogène à la méticilline.
8.6.7	Pour les staphylocoques, les entérocoques et le linézolide, lire au dos de la boîte placée face à la lumière (lumière transmise).



8.6.8	Pour les entérocoques et la vancomycine, examiner attentivement la bordure de la zone d'inhibition, boîte face à la lumière (lumière transmise). Des bordures au contour peu net ou des colonies dans la zone d'inhibition constituent parfois le seul signal évocateur d'une résistance à la vancomycine. Poursuivre l'investigation.
8.6.9	Pour les streptocoques <b>hémolytiques</b> sur gélose MH-F, ne pas lire la zone d'hémolyse mais la zone d'inhibition. La zone de <b>β-hémolyse</b> est généralement distincte de la zone de croissance, tandis que pour les streptocoques α-hémolytiques les deux coïncident fréquemment.
8.6.10	Pour la fosfomycine, la présence de colonies dans la zone d'inhibition ne doit pas être prise en compte.
8.6.11	Pour <i>Haemophilus</i> spp. et les β-lactamines, ne pas tenir compte d'une éventuelle pousse autour du disque au sein d'une zone d'inhibition nette par ailleurs : ignorer cette pousse et effectuer la mesure au niveau de la zone franche d'inhibition.

<b>9.</b>	<b>Contrôle de qualité</b>
9.1	Utiliser les souches du contrôle pour apprécier la performance globale du test (Tableau 4). Les souches recommandées sont des souches sensibles, mais des souches résistantes peuvent être également employées pour confirmer que la méthode détecte un mécanisme de résistance connu (Tableau 5). Ces souches s'achètent soit dans les collections soit dans le commerce.
9.2	Conserver les souches dans des conditions qui maintiennent à la fois leur vitalité et leurs caractéristiques. Une méthode pratique consiste à les conserver en <b>cryotubes</b> à billes à -70°C en bouillon glycérolé (ou équivalent commercial). Les bactéries à croissance rapide peuvent être conservées à -20°C. Deux tubes de chaque souche de contrôle doivent être conservés, l'un est le tube « en cours » (en service) l'autre est le tube « archivé » pour fournir ultérieurement un nouveau tube en cours si besoin.
9.3	Une fois par semaine, décongeler une bille du tube en cours, l'ensemencer sur un milieu non sélectif et vérifier la pureté. <b>De manière à disposer tous les jours d'une subculture fraîche, préparer chaque jour de la semaine un repiquage de la souche : pour les bactéries standard, prélever les colonies à partir de la primoculture (celle obtenue après décongélation de la souche) ; pour les bactéries à croissance lente qui ne survivront pas sur boîtes au-delà de 5 à 6 jours, le repiquage quotidien de la souche doit être effectué à partir de la subculture préparée la veille. Lorsque le tube « en cours » est vide, repiquer une bille du tube « archive » pour préparer de nouveaux tubes « en cours » à partir de la subculture obtenue.</b> <b>Lors des étapes de subculture, utiliser plusieurs colonies pour effectuer les repiquages afin d'éviter le risque de sélection de mutants.</b>
9.4	Les limites acceptables sont indiquées dans les paragraphes du point 1.3.
9.5	Le contrôle a lieu quotidiennement jusqu'à ce que la performance soit satisfaisante (pas plus d'un test sur 20 en dehors des limites) ; se référer ensuite aux recommandations de la SFM (QUAMIC).
9.6	Si les milieux sont préparés localement, en plus du contrôle de routine, il convient de tester tout nouveau lot de gélose et de s'assurer que les zones d'inhibition sont dans les limites requises.
9.7	Pour réaliser le contrôle de qualité, utiliser une subculture fraîche de la souche de contrôle qualité et réaliser l'antibiogramme en suivant les mêmes instructions que celles qui s'appliquent pour les souches à tester en routine.

### 1. 3. Contrôle de qualité interne

Tableau 4 Souches du contrôle de qualité en routine			
Contrôle de qualité principal <sup>1</sup>		Contrôle de qualité complémentaire pour les antibiotiques non couverts par le contrôle de qualité principal	
Organisme	Souche (caractéristiques)	Antibiotique	Souche
<i>Enterobacterales</i> <sup>2</sup>	<i>E. coli</i> ATCC 25922 (sensible)	Colistine (CMI)	<i>E. coli</i> NCTC 13846 ( <i>mcr-1</i> )
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 (sensible)	Pipéracilline (diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Ticarcilline (diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Colistine (CMI)	<i>E. coli</i> NCTC 13846 ( <i>mcr-1</i> )
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 (sensible)	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Colistine (CMI)	<i>E. coli</i> NCTC 13846 ( <i>mcr-1</i> )
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922 (sensible)		
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922	Doxycycline (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Tétracycline (diamètre)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (faible producteur de $\beta$ -lactamase)	Roxithromycine (CMI)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (sensible)	Amoxicilline (CMI)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (sensibilité diminuée à la Pénicilline G)	Téicoplanine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Minocycline (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Roxithromycine (CMI)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
<i>Streptococcus</i> des groupes A, B, C et G	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (sensibilité diminuée à la Pénicilline G)	Téicoplanine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Minocycline (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Triméthoprimé (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Roxithromycine (CMI)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
<i>Autres Streptocoques</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (sensibilité diminuée à la Pénicilline G)	Téicoplanine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (sensibilité diminuée à la Pénicilline G)		
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Ciprofloxacine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Gentamicine (CMI, diamètre)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Bacillus</i> spp.	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	Imipénème (CMI, diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Méropénème (CMI, diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Vancomycine (diamètre)	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212
<i>Aerococcus</i> spp.	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Ciprofloxacine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 (sensible)		

Tableau 4 (suite) Souches du contrôle de qualité en routine			
Contrôle de qualité principal <sup>1</sup>		Contrôle de qualité complémentaire pour les antibiotiques non couverts par le contrôle de qualité principal	
Organisme	Souche (caractéristiques)	Antibiotique	Souche
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 (sensible)		
<i>Pasteurella</i> spp.	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 (sensible)	Pénicilline G (CMI)	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> CCUG 178742		
<i>Campylobacter</i> spp.	<i>C. jejuni</i> ATCC 33560 (sensible)	Ciprofloxacine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Erythromycine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Tétracycline (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Kingella kingae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	Pénicilline G (CMI)	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Aeromonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	Triméthoprim- sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741		

<sup>1</sup> Le contrôle de qualité des associations  $\beta$ -lactamines / inhibiteurs de  $\beta$ -lactamase combine l'utilisation d'une souche sensible et d'une souche productrice de  $\beta$ -lactamase.

<sup>2</sup> De récents changements taxonomiques ont restreint la définition de la famille des *Enterobacteriaceae*. Certains genres de la famille appartiennent dorénavant à d'autres familles incluses dans l'ordre des *Enterobacterales*.

Tableau 5 Souches complémentaires du contrôle de qualité pour la détection de mécanismes de résistance spécifiques et le contrôle des inhibiteurs		
Organisme	Souche	Caractéristiques de la souche
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218 NCTC 11954 CIP 102181 DSM 5923 CCUG 30600 CECT 943	$\beta$ -lactamase TEM-1, résistant à l'ampicilline.
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 13846	<i>mcr-1</i> positive.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 700603 NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787	BLSE (SHV-18).
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC BAA-2814	KPC-3, SHV-11, TEM-1
<i>Staphylococcus aureus</i>	NCTC 12493 CCUG 67181	Hétérorésistante à l'oxacilline, <i>mecA</i> .
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 51299 NCTC 13379 CIP 104676 DSM 12956 CCUG 34289	Résistante à haut niveau aux aminosides et à la vancomycine ( <i>vanB</i> ).
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247 NCTC 12699 CIP 104604 DSM 9999 CCUG 26214	Résistante à l'ampicilline par mutation des PLP sans production de $\beta$ -lactamase (BLNAR).

Tableau 6 Référencement des souches de contrôle de qualité dans les collections nationales et internationales			
Organisme	Caractéristiques de la souche	Référencement ATCC	Référencement dans les autres collections
<i>Escherichia coli</i>	Sensible	ATCC 25922	NCTC 12241 CIP 7624 DSM 1103 CCUG 17620 CECT 434
	β-lactamase TEM-1	ATCC 35218	NCTC 11954 CIP 102181 DSM 5923 CCUG 30600 CECT 943
	<i>mcr-1</i> positive		NCTC 13846
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	BLSE (SHV-18)	ATCC 700603	NCTC 13368 CCUG 45421 CECT 7787
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sensible	ATCC 27853	NCTC 12903 CIP 76110 DSM 1117 CCUG 17619 CECT 108
<i>Staphylococcus aureus</i>	Faible production de β-lactamase	ATCC 29213	NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569 CCUG 15915 CECT 794
	Hétérorésistante à l'oxacilline, <i>mecA</i>		NCTC 12493
<i>Enterococcus faecalis</i>	Sensible	ATCC 29212	NCTC 12697 CIP 103214 DSM 2570 CCUG 9997 CECT 795
	Résistante à haut niveau aux aminosides et à la vancomycine ( <i>vanB</i> )	ATCC 51299	NCTC 13379 CIP 104676 DSM 12956 CCUG 34289
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sensibilité diminuée à la Pénicilline G	ATCC 49619	NCTC 12977 CIP 104340 DSM 11967 CCUG 33638
<i>Haemophilus influenzae</i>	Sensible	ATCC 49766	NCTC 12975 CIP 103570 DSM 11970 CCUG 29539
	Résistante à l'ampicilline par mutation des PLP sans production de β-lactamase (BLNAR)	ATCC 49247	NCTC 12699 CIP 104604 DSM 9999 CCUG 26214
<i>Campylobacter jejuni</i>	Sensible	ATCC 33560	NCTC 11351 CIP 702 DSM 4688 CCUG 11284
<i>Helicobacter pylori</i>	Sensible		CCUG 178742

### 1.3.1. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (NCTC 12973, CIP 103429)

(Souche faiblement productrice de bêta-lactamase)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide fusidique	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Amikacine	2	1-4	30	21	18-24
Ampicilline	-	-	2	18	15-21
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1-2</sup>	Note <sup>1-2</sup>	Note <sup>1-2</sup>	2-1	22	19-25
Azithromycine	1	0,5-2	-	-	-
Céfoxitine	2	1-4	30	27	24-30
Ceftaroline	0,25	0,125-0,5	5	27	24-30
Ceftobiprole	0,25-0,5	0,125-1	5	25	22-28
Chloramphénicol	4-8	2-16	30	24	20-28
Ciprofloxacine	0,25	0,125-0,5	5	24	21-27
Clarithromycine	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Clindamycine	0,125	0,06-0,25	2	26	23-29
Dalbavancine <sup>3</sup>	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Daptomycine <sup>4</sup>	0,25-0,5	0,125-1	-	-	-
Doxycycline	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Eravacycline	0,03-0,06	0,016-0,125	20	23	20-26
Erythromycine	0,5	0,25-1	15	26	23-29
Fosfomycine <sup>5</sup>	1-2	0,5-4	200	29	25-33
Gentamicine	0,25-0,5	0,125-1	10	22	19-25
Léfamuline	0,125	0,06-0,25	5	26	23-29
Lévofloxacine	0,125-0,25	0,06-0,5	5	26	23-29
Linézolide	2	1-4	10	24	21-27
Minocycline	0,125-0,25	0,06-0,5	30	26	23-29
Moxifloxacine	0,03-0,06	0,016-0,125	5	28	25-31
Mupirocine	0,125	0,06-0,25	200	34	31-37
Nétilmicine	≤0,25	-	10	23	20-26
Nitrofurantoïne	16	8-32	100	20	17-23
Norfloxacine	1	0,5-2	10	21	18-24
Ofloxacine	0,25-0,5	0,125-1	5	24	21-27
Oritavancine <sup>3</sup>	0,03-0,06	0,016-0,125	-	-	-
Pénicilline G	0,5-1	0,25-2	1 unité	15	12-18
Quinupristine Dalfopristine	0,5	0,25-1	15	24	21-27
Rifampicine	0,008	0,004-0,016	5	33	30-36
Tédizolide	0,25-0,5	0,125-1	2	22	19-25
Téicoplanine	0,5	0,25-1	-	-	-
Télavancine <sup>3</sup>	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Téli-thromycine	0,125	0,06-0,25	15	EP	EP
Tétracycline	0,25-0,5	0,125-1	30	27	23-31
Tigécycline <sup>6</sup>	0,06-0,125	0,03-0,25	15	22	19-25
Tobramycine	0,25-0,5	0,125-1	10	23	20-26

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Triméthoprime	2	1-4	5	25	22-28
Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	≤0,5/9,5	-	1,25-23,75	29	26-32
Vancomycine	1	0,5-2	-	-	-

<sup>1</sup> *E. coli* ATCC 35218 peut être utilisé pour le contrôle de qualité de l'inhibiteur.

<sup>2</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

<sup>3</sup> La CMI doit être déterminée en présence de polysorbate-80 (0,002% - méthode de dilution en milieu liquide). Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées.

<sup>4</sup> La CMI doit être déterminée en présence de Ca<sup>2+</sup> (50 mg/L - méthode de dilution en milieu liquide). Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées.

<sup>5</sup> La méthode de référence pour la mesure de la CMI est la méthode de dilution en milieu gélosé en milieu supplémenté de glucose-6-phosphore (25 mg/L).

<sup>6</sup> Utiliser un milieu préparé le jour même pour la détermination de la CMI en microdilution.

### 1.3.2. *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (NCTC 12977, CIP 104340)

Souche de sensibilité diminuée à la pénicilline

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Amoxicilline	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Ampicilline	0,125	0,06-0,25	2	28	25-31
Azithromycine	0,125	0,06-0,25	-	-	-
Céfaclor	2	1-4	30	28	25-31
Céfépime	0,06-0,125	0,03-0,25	30	34	31-37
Céfotaxime	0,06	0,03-0,125	5	31	28-34
Cefpodoxime	0,06	0,03-0,125	10	32	29-35
Ceftaroline	0,016	0,008-0,03	-	-	-
Ceftobiprole	0,08-0,016	0,004-0,03	-	-	-
Ceftriaxone	0,06	0,03-0,125	30	35	32-38
Céfuroxime	0,5	0,25-1	30	31	28-34
Chloramphénicol	4	2-8	30	27	24-30
Ciprofloxacine	-	-	5	25	22-28
Clarithromycine	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Clindamycine	0,06	0,03-0,125	2	25	22-28
Dalbavancine <sup>1</sup>	0,016	0,008-0,03	-	-	-
Daptomycine <sup>2</sup>	0,125-0,25	0,06-0,5	-	-	-
Delafloxacine	0,008	0,004-0,016	-	-	-
Doripénème	0,06	0,03-0,125	10	34	31-37
Doxycycline	0,03-0,06	0,016-0,125	-	-	-
Eravacycline	0,008-0,016	0,004-0,03	20	27	24-30
Ertapénème	0,06-0,125	0,03-0,25	10	31	28-34
Erythromycine	0,06	0,03-0,125	15	29	26-32
Imipénème	0,06	0,03-0,125	10	38	34-42
Lévofloxacine	1	0,5-2	5	24	21-27
Linézolide	0,5-1	0,25-2	10	26	23-29
Méropénème	0,06-0,125	0,03-0,25	10	34	30-38
Minocycline	-	-	30	28	25-31
Moxifloxacine	0,125	0,06-0,25	5	27	24-30
Nitrofurantoïne	8	4-16	100	28	25-31



Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Norfloxacine	4	2-8	10	21	18-24
Ofloxacine	2	1-4	5	21	18-24
Oritavancine <sup>1</sup>	0,002	0,001-0,004	-	-	-
Oxacilline <sup>3</sup>	-	-	1	11	8-14
Pénicilline G	0,5	0,25-1	1 unité	19	16-22
Rifampicine	0,03	0,016-0,06	5	29	26-32
Tédizolide	0,25	0,125-0,5	2	22	19-25
Téicoplanine	-	-	30	21	18-24
Télithromycine	0,008-0,016	0,004-0,03	15	30	27-33
Tétracycline	0,125-0,25	0,06-0,5	30	31	28-34
Tigécycline <sup>4</sup>	0,03-0,06	0,016-0,125	15	27	24-30
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	0,25/4,75-0,5/9,5	0,125/2,4-1/19	1,25-23,75	22	18-26
Vancomycine	0,25	0,125-0,5	5	20	17-23

<sup>1</sup> La CMI doit être déterminée en présence de polysorbate-80 (0,002% - méthode de dilution en milieu liquide). Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées.

<sup>2</sup> La CMI doit être déterminée en présence de Ca<sup>2+</sup> (50 mg/L - méthode de dilution en milieu liquide). Suivre les recommandations du fabricant pour les méthodes commercialisées.

<sup>3</sup> *S. aureus* ATCC 29213 peut être utilisé pour le contrôle de qualité du disque d'oxacilline (cible 22 mm - limites acceptables - 19-25 mm).

<sup>4</sup> Utiliser un milieu préparé le jour même pour la détermination de la CMI en microdilution.

### 1.3.3. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (NCTC 12697, CIP 103214)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Ampicilline	1	0,5-2	2	18	15-21
Ciprofloxacine	0,5-1	0,25-2	5	22	19-25
Eravacycline	0,03	0,016-0,06	20	23	20-26
Gentamicine	8	4-16	30 <sup>1</sup>	15	12-18
Imipénème	1	0,5-2	10	27	24-30
Lévofloxacine	0,5-1	0,25-2	5	22	19-25
Linézolide	2	1-4	10	22	19-25
Nitrofurantoïne	8	4-16	100	21	18-24
Norfloxacine	4	2-8	10	19	16-22
Quinupristine dalfopristine	4	2-8	15	14	11-17
Streptomycine	-	-	300 <sup>1</sup>	17	14-20
Téicoplanine	0,5	0,25-1	30	18	15-21
Tigécycline <sup>2</sup>	0,06	0,03-0,125	15	23	20-26
Triméthoprim	0,25	0,125-0,5	5	28	24-32
Timéthoprim-sulfaméthoxazole	≤0,5/9,5	-	1,25-23,75	30	26-34
Vancomycine	2	1-4	5	13	10-16

<sup>1</sup> Disque pour le dépistage de la résistance haut niveau aux aminosides chez les entérocoques.

<sup>2</sup> Utiliser un milieu préparé le jour même pour la détermination de la CMI en microdilution.

### 1.3.4. *Haemophilus influenzae* ATCC 49766 (NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide nalidixique	-	-	30	30	26-32
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1,2</sup>	0,25	0,125-0,5	2-1	20	17-23
Amoxicilline	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Ampicilline	0,125	0,06-0,25	2	22	19-25
Ampicilline-sulbactam <sup>1,3</sup>	0,125	0,06-0,25	-	-	-
Azithromycine	1	0,5-2	-	-	-
Céfépime	0,06	0,03-0,125	30	33	30-36
Céfixime	0,03	0,016-0,06	5	32	29-35
Céfotaxime	0,008	0,004-0,016	5	33	29-37
Cefpodoxime	0,06	0,03-0,125	10	33	30-36
Ceftaroline	0,008	0,004-0,016	-	-	-
Ceftolozane-tazobactam <sup>4,5</sup>	Note <sup>6</sup>	Note <sup>6</sup>	30-10	27	24-30
Ceftibutène	0,03	0,016-0,06	30	34	31-37
Ceftriaxone	0,004	0,002-0,008	30	38	34-42
Céfuroxime	0,5	0,25-1	30	30	26-34
Chloramphénicol	0,5	0,25-1	30	34	31-37
Ciprofloxacine	0,008	0,004-0,016	5	36	32-40
Clarithromycine	8	4-16	-	-	-
Doripénème	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Doxycycline	0,5	0,25-1	-	-	-
Ertapénème	0,03	0,016-0,06	10	30	27-33
Erythromycine	4	2-8	15	13	10-16
Imipénème	0,5	0,25-1	10	27	24-30
Lévofloxacine	0,016	0,008-0,03	5	35	31-39
Méropénème	0,06	0,03-0,125	10	31	27-35
Minocycline	0,25	0,125-0,5	30	29	26-32
Moxifloxacine	0,016	0,008-0,03	5	33	30-36
Ofloxacine	0,03	0,016-0,06	5	34	31-37
Pénicilline G	-	-	1 unité	18	15-21
Rifampicine	0,5	0,25-1	5	24	21-27
Roxithromycine	8	4-16	-	-	-
Télithomycine	2	1-4	15	17	14-20
Tétracycline	0,5	0,25-1	30	31	28-34
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	0,03	0,016-0,06	1,25-23,75	31	27-35

<sup>1</sup> *E. coli* ATCC 35218 (CMI) et *S. aureus* ATCC 29213 (diamètres) peuvent être utilisés pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>2</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

<sup>3</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du sulbactam est de 4 mg/L.

<sup>4</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

<sup>5</sup> *E. coli* ATCC 35218 ou *K. pneumoniae* ATCC 700603 peuvent être utilisés pour le contrôle de qualité de l'inhibiteur.

<sup>6</sup> *E. coli* ATCC 25922 peut être utilisé pour le contrôle de qualité du ceftolozane.

### 1.3.5. *Campylobacter jejuni* ATCC 33560 (NCTC 11351, CIP702)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Ampicilline*	2	1-4	10	28	23-32
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1*</sup>	0,5	0,25-1	20-10	38	34-42
Gentamicine*	0,25	0,125-0,5	10	33	31-35
Ciprofloxacine	0,06*	0,03-0,125*	5	38	34-42
Erythromycine	0,5*	0,25-1*	15	31	27-35
Tétracycline	0,5*	0,25-1*	30	34	30-38

\* Proposition du Centre National de Référence des *Campylobacter*.

<sup>1</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

### 1.3.6. *Helicobacter pylori* CCUG 17874

Antibiotiques	CMI (mg/L)	
	Cible	Limites acceptables
Clarithromycine	0,025	0,0125-0,05
Lévofloxacine	0,125	0,06-0,25
Rifampicine	0,125	0,06-0,25
Tétracycline	0,06	0,03-0,125

Recommandations spécifiques CA-SFM / EUCAST sur proposition du Groupe d'Etude Français des *Helicobacter*.

### 1.3.7. *Escherichia coli* ATCC 25922 (NCTC 12241, CIP 76.24)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Acide nalidixique	2	1-4	<b>30</b>	25	22-28
Amikacine	1-2	0,5-4	<b>30</b>	22-23	19-26
Amoxicilline	4	2-8	<b>20</b>	21	18-24
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1,2</sup>	4	2-8	<b>20-10</b>	21	18-24
Ampicilline	4	2-8	<b>10</b>	18-19	15-22
Ampicilline-sulbactam <sup>2,3</sup>	2	1-4	<b>10-10</b>	21-22	19-24
Aztréonam	0,125	0,06-0,25	<b>30</b>	32	28-36
Céfadroxil	-	-	<b>30</b>	17	14-20
<b>Céfazoline</b>	<b>2</b>	<b>1-4</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	<b>21-27</b>
Céfalexine	8	4-16	<b>30</b>	18	15-21
Céfépime	0,03-0,06	0,016-0,125	<b>30</b>	34	31-37
<b>Céfidérocol<sup>13</sup></b>	<b>0,125-0,25</b>	<b>0,06-0,5</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>24-30</b>
Céfixime	0,5	0,25-1	<b>5</b>	23	20-26
Céfotaxime	0,06	0,03-0,125	<b>5</b>	28	25-31
Céfoxitine	4	2-8	<b>30</b>	26	23-29
Cefpodoxime	0,5	0,25-1	<b>10</b>	25-26	23-28
Ceftaroline	0,06	0,03-0,125	<b>5</b>	27	24-30
Ceftazidime	0,125-0,25	0,06-0,5	<b>10</b>	26	23-29
Ceftazidime-avibactam <sup>4,5</sup>	0,125-0,25	0,06-0,5	<b>10-4</b>	27	24-30
Ceftibutene	0,25	0,125-0,5	<b>30</b>	31	27-35

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Ceftobiprole	0,06	0,03-0,125	5	28	25-31
Ceftolozane-tazobactam <sup>2,4,6</sup>	0,25	0,125-0,5	30-10	28	24-32
Ceftriaxone	0,06	0,03-0,125	30	32	29-35
Céfuroxime	4	2-8	30	23	20-26
Chloramphénicol	4	2-8	30	24	21-27
Ciprofloxacine	0,008	0,004-0,016	5	33	29-37
Colistine <sup>7</sup>	0,5-1	0,25-2	-	-	-
Delafloxacine	0,016	0,008-0,03	-	-	-
Doripénème	0,03	0,016-0,06	10	31	27-35
Eravacycline	0,06	0,03-0,125	20	21	18-24
Ertapénème	0,008	0,004-0,016	10	32-33	29-36
Fosfomycine <sup>8</sup>	1	0,5-2	200	30	26-34
Gentamicine	0,5	0,25-1	10	22-23	19-26
Imipénème	0,125	0,06-0,25	10	29	26-32
Imipénème-rélébactam <sup>9,10</sup>	0,125	0,06-0,25	10-25	30	27-33
Lévofloxacine	0,016-0,03	0,008-0,06	5	33	29-37
Méicillinam <sup>8</sup>	0,06-0,125	0,03-0,25	10	27	24-30
Méropénème	0,016-0,03	0,008-0,06	10	31-32	28-35
Méropénème-vaborbactam <sup>10, 11</sup>	0,016-0,03	0,008-0,06	-	-	-
Moxifloxacine	0,016-0,03	0,008-0,06	5	31-32	28-35
Nétilmicine	-	≤0,5-1	10	21	18-24
Nitrofurantoïne	8	4-16	100	20	17-23
Nitroxoline	4	2-8	30	21	18-24
Norfloxacine	0,06	0,03-0,125	10	31-32	28-35
Ofloxacine	0,03-0,06	0,016-0,125	5	31	29-33
Péfloxacine	-	-	5	29	26-32
Pipéracilline	2	1-4	30	24	21-27
Pipéracilline-tazobactam <sup>2,4,6</sup>	2	1-4	30-6	24	21-27
Temocilline	16	8-32	30	19	16-22
Ticarcilline	8	4-16	75	27	24-30
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1,2</sup>	8	4-16	75-10	27	24-30
Tigécycline <sup>12</sup>	0,06-0,125	0,03-0,25	15	23-24	20-27
Tobramycine	0,5	0,25-1	10	22	18-26
Triméthoprime	1	0,5-2	5	24-25	21-28
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	≤0,5/9,5	-	1,25-23,75	26	23-29

<sup>1</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

<sup>2</sup> *E. coli* ATCC 35218 (producteur de bêta-lactamase TEM-1) peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>3</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du sulbactam est de 4 mg/L.

<sup>4</sup> *K. pneumoniae* ATCC 700603 peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>5</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L.

<sup>6</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

<sup>7</sup> La méthode de référence pour la mesure de la CMI est la méthode de dilution en milieu liquide. Réaliser le contrôle de qualité avec une souche sensible (*E. coli* ATCC 25922 ou *P. aeruginosa* ATCC 27853) et la souche résistante *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positive). Pour *E. coli* NTCC 13846 (CCUG 70662, DSM 105182), la valeur cible pour la CMI de la colistine est 4 mg/L et ne peut être qu'occasionnellement 2 ou 8 mg/L.

<sup>8</sup> La méthode de référence pour la mesure de la CMI est la méthode de dilution en milieu gélosé.

<sup>9</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du relebactam est de 4 mg/L.

<sup>10</sup> *K. pneumoniae* ATCC BAA-2814 peut être utilisé pour le contrôle de qualité du relebactam.

<sup>11</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du vaborbactam est de 8 mg/L.

<sup>12</sup> Utiliser un milieu préparé le jour même pour la détermination de la CMI en microdilution.

<sup>13</sup> La détermination de la CMI en microdilution doit être réalisée en bouillon Mueller-Hinton dépleted en fer et en suivant les instructions précises sur le site de l'EUCAST.

### 1.3.8. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (NCTC 12903, CIP 76110)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Amikacine	2	1-4	30	22-23	18-26 20-26
Aztréonam	4	2-8	30	26	23-29
Céfépime	1-2	0,5-4	30	28	25-31
Céfiderocol <sup>7</sup>	0,125-0,25	0,06-0,5	30	26	23-29
Ceftazidime	2	1-4	10	24	21-27
Ceftazidime-avibactam <sup>1,2</sup>	1-2	0,5-4	10-4	24	21-27
Ceftolozane-tazobactam <sup>1,3,4</sup>	0,5	0,25-1	30-10	28	25-31
Ciprofloxacine	0,25-0,5	0,125-1	5	29	25-33
Colistine <sup>5</sup>	1-2	0,5-4	-	-	-
Doripénème	0,25	0,125-0,5	10	31-32	28-35
Fosfomycine	4	2-8	-	-	-
Gentamicine	1	0,5-2	10	20	17-23
Imipénème	2	1-4	10	24	20-28
Imipénème-relebactam	0,5	0,25-1	10-25	28-29	26-31
Lévofloxacine	1-2	0,5-4	5	22-23	19-26
Méropénème	0,5	0,25-1	10	30	27-33
Nétilmicine	2	0,5-8	10	18	15-21
Pipéracilline	2-4	1-8	-	-	-
Pipéracilline-tazobactam <sup>1,3,4</sup>	2-4	1-8	30-6	26	23-29
Ticarcilline	16	8-32	-	-	-
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>4,6</sup>	16	8-32	75-10	24	20-28
Tobramycine	0,5	0,25-1	10	23	20-26

<sup>1</sup> *K. pneumoniae* ATCC 700603 peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>2</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L.

<sup>3</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

<sup>4</sup> *E. coli* ATCC 35218 (producteur de bêta-lactamase TEM-1) peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>5</sup> La méthode de référence pour la mesure de la CMI est la méthode de dilution en milieu liquide. Réaliser le contrôle de qualité avec une souche sensible (*E. coli* ATCC 25922 ou *P. aeruginosa* ATCC 27853) et la souche résistante *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positive). Pour *E. coli* NTCC 13846 (CCUG 70662, DSM 105182), la valeur cible pour la CMI de la colistine est 4 mg/L et ne peut être qu'occasionnellement 2 ou 8 mg/L.

<sup>6</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

<sup>7</sup> La détermination de la CMI en microdilution doit être réalisée en bouillon Mueller-Hinton dépleted en fer et en suivant les instructions précises sur le site de l'EUCAST.

### 1.3.9. *Escherichia coli* ATCC 35218 (NCTC 11954, CIP 102181)

producteur de bêta-lactamases type TEM-1 (non BLSE)

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1</sup>	8-16	4-32	20-10	19-20	17-22
Ampicilline	-	-	10	6	-
Ampicilline-sulbactam <sup>2</sup>	32-64	16-128	10-10	16	13-19
Ceftolozane-tazobactam <sup>3,4</sup>	0,125	0,06-0,25	30-10	28	25-31
Pipéracilline	-	-	30	12	9-15
Pipéracilline-tazobactam <sup>3,4</sup>	1	0,5-2	30-6	24	21-27
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1</sup>	16	8-32	75-10	23	21-25

<sup>1</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

<sup>2</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du sulbactam est de 4 mg/L.

<sup>3</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

<sup>4</sup> *K. pneumoniae* ATCC 700603 peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

### 1.3.10. *Escherichia coli* NCTC 13846

*mcr-1* positif

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Colistine	4	2-8	-	-	-

### 1.3.11. *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (NCTC 13368)

producteur de BLSE, SHV-18

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible / interprétation	Limites acceptables
Aztréonam	-	-	30	R	9-17
Céfotaxime	-	-	5	I ou R	12-18
Cefpodoxime	-	-	10	R	9-16
Ceftazidime	-	-	10	I ou R	6-12
Ceftazidime-avibactam <sup>1</sup>	0,5-1	0,25-2	10-4	21	18-24
Ceftolozane-tazobactam <sup>2</sup>	1	0,5-2	30-10	21	17-25
Ceftriaxone	-	-	30	I ou R	16-22
Pipéracilline-tazobactam <sup>2</sup>	16	8-32	30-6	17	14-20

<sup>1</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L.

<sup>2</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

### 1.3.12. *Staphylococcus aureus* NCTC 12493

SARM, *mecA*<sup>+</sup>

Antibiotiques	Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
		Interprétation	Limites acceptables
Céfoxitine	30	R	14-20

### 1.3.13. *Enterococcus faecalis* ATCC 51299 (NCTC 13379, CIP 104676)

Résistant haut niveau à la gentamicine

Vancomycine R, *vanB*<sup>+</sup>

Antibiotiques	Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
		Interprétation	Limites acceptables
Gentamicine	30	R	6
Streptomycine	300	R	6
Téicoplanine	30	S	16-20
Vancomycine	5	R	6-12

### 1.3.14. *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 (NCTC 12699, CIP 104604)

Bêta-lactamase négatif, ampicilline R (BLNAR) par mutation des PLP

Antibiotiques	Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
		Interprétation	Limites acceptables
Ampicilline	2	R	6-12
Pénicilline G	1 unité	R	6-9



### 1.3.15. *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741

Souche de QC du CLSI uniquement pour les CMI

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm) <sup>3</sup>	
	Cible	Limites acceptables		Cible / interprétation	Limites acceptables
Pénicilline G	32	16-64	-	-	-
Amoxicilline	16-32	16-32	-	-	-
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1</sup>	1	0,5-2	-	-	-
Pipéracilline-tazobactam <sup>2</sup>	8	4-32	-	-	-
Céfoxitine	16	4-32	-	-	-
Ertapénème	1	0,5-2	-	-	-
Imipénème	0,06	0,06-0,5	-	-	-
Meropénème	0,125-0,25	0,06-0,5	-	-	-
Moxifloxacine	2	1-4	-	-	-
Clindamycine	2-4	2-8	-	-	-
Linézolide	4	2-8	-	-	-
Tigécycline	0,5	0,25-1	-	-	-
Métronidazole	0,5	0,5-2	-	-	-
Chloramphénicol	8	4-16	-	-	-

<sup>1</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.

<sup>2</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

<sup>3</sup> Pour les diamètres d'inhibition, les valeurs attendues sont en cours d'évaluation.

## 2. RESISTANCES NATURELLES AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPALES ESPECES BACTERIENNES D'INTERET MEDICAL

La résistance naturelle est caractéristique d'une espèce bactérienne. Elle délimite le spectre naturel de l'antibiotique et constitue une aide à l'identification. La résistance naturelle se traduit habituellement par des CMI supérieures à la concentration critique **haute** (C) de l'antibiotique concerné. Les quelques souches apparemment sensibles aux antibiotiques auxquels l'espèce est naturellement résistante devraient donc être interprétées « R ».

### 2.1. Bacilles à Gram négatif non exigeants

Pénicilline G, oxacilline, macrolides (**avec certaines exceptions**<sup>1</sup>), kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipoglycopeptides, rifampicine.

<sup>1</sup> L'azithromycine peut être utilisée pour le traitement des infections à *Salmonella* et à *Shigella*.

#### 2.1.1. Enterobacterales

Espèces	AM	AMIB	TIC/ PIP	C1G	FOX	CXM	GEN	TOB	TET	TIG	COL	NIT
<i>C. freundii</i> , <i>C. braakii</i> , <i>C. murliniae</i> , <i>C. werkmanii</i> , <i>C. youngae</i>	R	R		R	R							
<i>C. amalonaticus</i> , <i>C. sedlakii</i> , <i>C. farmeri</i> , <i>C. rodentium</i> , <i>C. koseri</i>	R		R	R		R						
<i>K. aerogenes</i>	R	R		R	R							
<i>E. cloacae</i> complex	R	R		R	R						R*	
<i>E. hermannii</i>	R		R									
<i>H. alvei</i> , <i>H. paraalvei</i>	R	R		R							R	
<i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp.,	R		R									
<i>M. morgani</i>	R	R		R					R	R	R	R
<i>P. mirabilis</i>									R	R	R	R
<i>P. vulgaris</i> , <i>P. penneri</i>	R			R		R			R	R	R	R
<i>P. rettgeri</i>	R	R		R		R			R	R	R	R
<i>P. stuartii</i>	R	R		R		R	R	R	R	R	R	R
<i>S. marcescens</i>	R	R		R	R	R		R	R <sup>1</sup>		R	R
<i>Y. enterocolitica</i>	R	R	R	R	R							

R, résistant ; R\*, résistance hétérogène observée dans plusieurs sous-groupes phylogénétiques ; AM, aminopénicillines ; AMIB, aminopénicillines-inhibiteur de bêta-lactamase ; TIC, ticarcilline ; PIP, piperacilline ; C1G, céphalosporine de première génération : céfazoline, céfalotine, céfalexine, céfadroxil ; FOX, ceftioxime ; CXM, céfuroxime ; GEN, gentamicine ; TOB, tobramycine ; TET, tétracyclines ; TIG, tigécycline ; COL, colistine ; NIT, nitrofurantoïne.

<sup>1</sup> R tétracycline et doxycycline mais pas minocycline et tigécycline.

#### 2.1.2. Aeromonas

Aminopénicillines (sauf *Aeromonas trota*), céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> génération (sauf *Aeromonas veronii*), ertapénème.

### 2.1.3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires

Espèces*	AM AMIB	TIC	TCC	PIP	PIT	C1- C2 CTA, CTR	CAZ	CEP	AZT	ERT	IMP	MER	AMI	FQ	CHL	TMP	TRS	FOS	PMB
<i>A. baumannii</i>	R					R			R	R					R	R		R	
<i>A. xylosoxidans</i>	R					R		R	R	R						R			
<i>B. cepacia</i> complex	R	R				R			R	R			R	R	R	R		R	R
<i>Elizabethkingia</i> <i>meningoseptica</i>	R	R	R			R	R	R	R	R	R	R							R
<i>O. anthropi</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R					R	R		R	
<i>P. aeruginosa</i>	R					R			R						R	R	R		
<i>S. maltophilia</i>	R	R		R	R	R			R	R	R	R	R**			R		R	R

\*Dans ce tableau, une espèce a été considérée comme naturellement résistante lorsque l'antibiotique n'était pas actif pour plus de 90% des souches.

\*\* La résistance intrinsèque aux aminosides est observée uniquement après incubation à 30°C.

R, résistant ; AM, aminopénicillines ; AMIB, aminopénicillines-inhibiteur de bêta-lactamase ; TIC, ticarcilline ; TCC, ticarcilline-acide clavulanique ; PIP, pipéracilline ; PIT, pipéracilline-tazobactam ; C1-C2G, céphalosporines 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> génération ; CTA, céfotaxime ; CTR, ceftriaxone ; CAZ, ceftazidime ; CEP, céfépime ; AZT, aztréonam ; ERT, ertapémène ; IMP, imipénème ; MER, mérépénème ; AMI, aminosides ; FQ, fluoroquinolones ; CHL, chloramphénicol ; TMP, triméthoprime ; TRS, triméthoprime-sulfaméthoxazole ; FOS, fosfomycine ; COL, colistine.

### 2. 2. Bacilles à Gram négatif exigeants

Espèces	FUS	C1-4G	LINC	STR	TMP	NAL	GLY	PMB
<i>Haemophilus</i> spp.	R		R				R	
<i>M. catarrhalis</i>			R		R		R	
<i>Neisseria</i> spp.			R		R		R	R
<i>Campylobacter</i> spp. (excepté <i>C. ureolyticus</i> , espèce anaérobie stricte)	R	R		R	R		R	R
<i>C. fetus</i> , <i>C. lari</i>	R	R		R	R	R	R	R

R, résistant ; FUS, acide fucidique ; C1-4G céphalosporine de 1<sup>ère</sup> à 4<sup>ème</sup> génération ; LINC, lincosamides ; STR, streptogramines ; TMP, triméthoprime ; NAL, acide nalidixique ; GLY, glycopeptides et lipoglycopeptides ; PMB, polymyxine B.

### 2. 3. Coques à Gram positif

Espèces	MEC AZT CAZ	NAL	PEF	FUS	OXA	C1- 4G	ERT	LINC	STR	VAN	TEC	FOS	NOV	SUF	PMB
Cocci Gram positif	R	R													R
<i>S. saprophyticus</i>	R	R		R								R	R		R
<i>S. cohnii</i>	R	R						R					R		R
<i>S. xylosum</i>	R	R						R					R		R
<i>S. capitis</i>	R	R										R			R
<i>Streptococcus</i> spp.	R	R	R	R											R
<i>Enterococcus</i> spp.	R	R	R	R	R	R	R							R	R
<i>E. faecalis</i> , <i>E. avium</i>	R	R	R	R	R	R*	R	R	R					R	R
<i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R				R	R
<i>Leuconostoc</i> spp., <i>Pediococcus</i> spp.	R	R								R	R				R
<i>Micrococcus</i> spp.	R	R													R

R, résistant ; MEC, Mécilline ; AZT, aztréonam ; CAZ, ceftazidime ; NAL, acide nalidixique ; PEF, péfloxacin ; FUS, acide fusidique ; OXA, oxacilline ; C1-4G, céphalosporines de 1<sup>ère</sup> à 4<sup>ème</sup> génération ; ERT, ertapémène ; LINC, lincosamides ; STR, streptogramines ; VAN, vancomycine ; TEC, Tétracycline ; FOS, fosfomycine ; NOV, novobiocine ; SUF, sulfamides ; PMB, polymyxine B.

\*Sauf ceftobiprole et *E. faecalis*.

## 2. 4. Bacilles à Gram positif

Espèces	MEC AZT CAZ	PG AM CP	OXA	C1- 4G	AMI	NAL	FQ	MAC	LINC	STR	VAN	TEC	FOS	RIF	TRI	SUF	COL PMB
<i>Corynebacterium</i> spp.	R					R							R				R
<i>C. urealyticum</i> , <i>C. jeikeium</i>	R		R	R	R	R		R	R				R			R	R
<i>L. monocytogenes</i>	R		R	R		R			R				R				R
<i>E. rhusiopathiae</i>	R					R					R	R					R
<i>R. equi</i>	R					R			R	R							R
<i>Lactobacillus</i> spp.	R					R										R	R
<i>Lactobacillus</i> hétérofermentaires	R					R					R	R				R	R
<i>Bacillus cereus</i>	R	R		R		R											R
<i>Nocardia</i> <i>asteroides</i> , <i>Nocardia farcinica</i>	R					R	R				R			R	R		R

R, résistant ; MEC, Mécillnam ; AZT, aztréonam ; CAZ, ceftazidime ; PG, pénicilline G ; AM, aminopénicillines ; CP, carboxypénicillines ; OXA, oxacilline ; C1-4 G, céphalosporines de 1<sup>ère</sup> à 4<sup>ème</sup> génération (sauf ceftobiprole) ; AMI, aminosides ; NAL, acide nalidixique ; FQ, fluoroquinolones ; MAC, macrolides ; LINC, lincosamides ; STR, streptogramines ; VAN, vancomycine ; TEC, Tétracycline ; FOS, fosfomycine ; RIF, rifampicine ; TRI, triméthoprime ; SUF, sulfamides ; COL, colistine ; PMB, polymyxine B.

## 2. 5. Coques à Gram négatif

*Neisseria* spp. : triméthoprime, glycopeptides.

*Neisseria meningitidis* - *Neisseria gonorrhoeae* : lincosamides, colistine, polymyxine B.

*Moraxella catarrhalis* : lincosamides, triméthoprime, glycopeptides.

*Moraxella* spp. : triméthoprime.

## 2. 6. Bactéries anaérobies strictes

Aminosides, (sauf *Campylobacter ureolyticus* sensible gentamicine et amikacine), aztréonam (sauf *Fusobacterium* et *C. ureolyticus*), fosfomycine (sauf *Fusobacterium* spp.), triméthoprime, quinolones.

*Anaerobiospirillum* spp. : clindamycine.

*Anaerobiospirillum succiniciproducens* : clindamycine, métronidazole.

*Bacteroides* du groupe *fragilis* : aminopénicillines, céphalosporines 1<sup>ère</sup> génération, céfamandole, céfuroxime, colistine, polymyxine B, glycopeptides.

*Bilophila wadsworthia* : macrolides (bas niveau).

*Prevotella* spp. : acide fusidique, glycopeptides.

*Prevotella baroniae* : métronidazole bas niveau.

*Prevotella bivia* : ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.

*Porphyromonas* spp. : colistine, polymyxine B.

*Fusobacterium* spp. : macrolides (bas niveau).

*Fusobacterium mortiferum* : rifampicine.

*Fusobacterium varium* : ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, rifampicine.

*Fusobacterium ulcerans* : ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine.

*Fusobacterium canifelinum* : fluoroquinolones dont moxifloxacine.

*Sutterella wadsworthensis* : pipéracilline-tazobactam.

*Clostridium* spp. - *Eubacterium* spp. - *Peptostreptococcus* spp. : colistine, polymyxine B.

*Clostridium aldenense*, *Clostridium boltae*, *Clostridium citroniae* : fluoroquinolones dont moxifloxacine.

*Clostridium clostridioforme* : tétracycline, dalbavancine, ramoplanine, fluoroquinolones dont moxifloxacine.

*Clostridioides difficile* : céphalosporines.

*Clostridium innocuum* : céfoxitine, vancomycine (bas niveau), daptomycine.

*Clostridium lavalense* : vancomycine (*vanB*).

*Clostridium ramosum* : céfoxitine, lévofloxacine, et bas niveau pour vancomycine, linézolide et ramoplanine.

*Hungatella hathewayi* (ex *C. hathewayi*) : céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération, fluoroquinolones dont moxifloxacine.

*Actinomyces* spp. - *Propionibacterium* spp., *Cutibacterium* spp., *Acidipropionibacterium* spp.,

*Pseudopropionibacterium* spp. : céphalosporines 1<sup>ère</sup> génération, nitroimidazoles.

*Mobiluncus* spp. : nitroimidazoles.

*Ruminococcus gauvreauii* : vancomycine, tétracycline (*vanD*).

*Veillonella* spp. : pipéracilline, macrolides (bas niveau), glycopeptides.

### 3. DEFINITION DES CATEGORIES CLINIQUES

Trois catégories cliniques ont été retenues pour l'interprétation des tests de sensibilité *in vitro* : Sensible à posologie standard (S), Résistant (R) et Sensible à forte posologie («I», sigle maintenu par l'EUCAST).

**1. Souches sensibles à posologie standard** : 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.

**2. Souches résistantes** : 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.

#### **3. La catégorie «I» sensible à forte posologie**

Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée (ou le diamètre) est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute (raisonnement identique pour les diamètres vis-à-vis des diamètres critiques correspondants). La probabilité de succès thérapeutique est forte uniquement dans le cas d'un traitement par voie systémique avec une posologie forte, telles celles qui sont présentées dans l'annexe 7, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection.

**4. Une concentration critique «  $S \leq 0,001$  mg/L » (et un diamètre critique correspondant «  $S \geq 50$  mm ») sont des valeurs arbitrairement choisies « hors échelle » pour certains couples antibiotiques-bactéries, pour être sûr de les catégoriser à minima I « sensible à forte dose » lorsqu'ils ne sont pas catégorisés R. Il s'agit de couples antibiotiques-bactéries particuliers pour lesquels les souches sauvages (dépourvues de tout mécanisme de résistance acquis) ne sont sensibles qu'à forte dose.**

#### 4. CONCENTRATIONS CRITIQUES PK/PD, NON RELIÉES À UNE ESPECE (voir annexes 3 et 7)

Ces concentrations critiques ne doivent pas être utilisées :

- quand il existe des concentrations critiques d'espèces, telles que des valeurs chiffrées dans les tableaux,
- ou lorsqu'apparaît "-"

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Benzylpénicilline (pénicilline G)	0,25	2	1. Concentration du sulbactam fixée à 4 mg/L. 2. Concentration de l'acide clavulanique fixée à 2 mg/L. 3. Concentration du tazobactam fixée à 4 mg/L.
Ampicilline	2	8	
Ampicilline-sulbactam	2 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	
Amoxicilline	2	8	
Amoxicilline-acide clavulanique	2 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>	
Pipéracilline	4 8	16	
Pipéracilline-tazobactam	4 8 <sup>3</sup>	16 <sup>3</sup>	
Ticarcilline	8	16	
Ticarcilline-acide clavulanique	8	16	
Témocilline	EPI	EPI	
Phénoxy méthylpénicilline	EPI	EPI	
Oxacilline	EPI	EPI	
Cloxacilline	EPI	EPI	
Dicloxacilline	EPI	EPI	
Flucloxacilline	EPI	EPI	
Mécillinam oral (pivmécillinam)	EPI	EPI	



Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Céfaclor	EPI	EPI	1. La mesure des CMI par microdilution en milieu liquide doit être réalisée avec du bouillon de Mueller-Hinton déplété en fer. Pour les conditions de test et de lecture : <a href="http://www.eucast.org/guidance/document/">http://www.eucast.org/guidance document/</a> . 2. Cibles PK/PD pour les bactéries à Gram négatif. 3. Concentration de l'avibactam fixée à 4 mg/L. 4. Concentrations critiques basées sur les données du ceftolozane. 5. Concentration du tazobactam fixée à 4 mg/L.
Céfadroxil	EPI	EPI	
Céfalexine	EPI	EPI	
Céfazoline	1	2	
Céfépime	4	8	
Céfidérocol	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	
Céfixime	EPI	EPI	
Céfotaxime	1	2	
Céfoxitine	EPI	EPI	
Cefpodoxime	EPI	EPI	
Ceftaroline	0,5 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>	
Ceftazidime	4	8	
Ceftazidime-avibactam	8 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>	
Ceftibuten	EPI	EPI	
Ceftobiprole	4	4	
Ceftolozane-tazobactam	4 <sup>4,5</sup>	4 <sup>4,5</sup>	
Ceftriaxone	1	2	
Céfuroxime iv	4	8	
Céfuroxime oral	EPI	EPI	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Ertapénème	0,5	0,5	1. Concentration de relebactam fixée à 4 mg/L. 2. Concentration de vaborbactam fixée à 8 mg/L.
Doripénème	1	2	
Imipénème	2	4	
Imipénème-relebactam	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	
Méropénème	2	8	
Méropénème-vaborbactam	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>	

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Aztréonam	4	8	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Ciprofloxacine	0,25	0,5	
Délafloracine	EPI	EPI	
Lévofloxacine	0,5	1	
Moxifloxacine	0,25	0,25	
Acide nalidixique	EPI	EPI	
Norfloxacine	EPI	EPI	
Ofloxacine	0,25	0,5	

Aminoglycosides	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Amikacine	1	1	
Gentamicine	0,5	0,5	
Nétilmicine	EPI	EPI	
Tobramycine	0,5	0,5	

Glycopeptides	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Dalbavancine	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>	1. Pour déterminer la CMI par dilution en milieu liquide, le milieu doit être supplémenté en polysorbate-80 à la concentration finale de 0,002%. 2. Les concentrations critiques PK/PD sont basées sur <i>S. aureus</i> .
Oritavancine	0,125 <sup>1,2</sup>	0,125 <sup>1,2</sup>	
Téicoplanine	EPI	EPI	
Telavancine	EPI	EPI	
Vancomycine	EPI	EPI	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Doxycycline	EPI	EPI	1. Utiliser un milieu préparé le jour même pour la détermination de la CMI en microdilution.
Minocycline	EPI	EPI	
Tétracycline	EPI	EPI	
Eravacycline	EPI	EPI	
Tigécycline	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>	

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Azithromycine	EPI	EPI	
Clarithromycine	EPI	EPI	
Erythromycine	EPI	EPI	
Roxithromycine	EPI	EPI	
Télithromycine	EPI	EPI	
Clindamycine	EPI	EPI	
Quinupristine-dalfopristine	EPI	EPI	

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Notes
	S ≤	R >	
Chloramphénicol	EPI	EPI	
Colistine	EPI	EPI	
Daptomycine	EPI	EPI	
Fosfomycine iv	EPI	EPI	
Fosfomycine orale	8	8	
Acide fusidique	EPI	EPI	
Léfamuline	0,25	0,25	
Linézolide	2	2	
Métronidazole	EPI	EPI	
Mupirocine	EPI	EPI	
Nitrofurantoïne	EPI	EPI	
Rifampicine	EPI	EPI	
Spectinomycine	EPI	EPI	
Sulfamides	EPI	EPI	
Tédizolide	EPI	EPI	
Triméthoprim	EPI	EPI	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	EPI	EPI	

## 5. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES POUR L'INTERPRETATION DES CMI ET DES DIAMÈTRES CRITIQUES DES ZONES D'INHIBITION

### NOTES

1. Les tableaux CA-SFM / EUCAST des concentrations critiques cliniques contiennent également les diamètres des zones d'inhibition correspondantes.
2. Les concentrations critiques PK/PD (non reliées à une espèce) sont listées séparément dans les pages précédentes.
3. Les exposants sous forme de chiffres sont relatifs aux concentrations critiques. Les exposants sous forme de lettres sont relatifs aux diamètres critiques.
4. Un diamètre critique exprimé « $S \geq 50$  mm» est un diamètre critique arbitrairement choisi «hors échelle» afin de correspondre à des situations de concentrations critiques pour lesquelles les souches sauvages sont catégorisées sensibles à forte posologie (c'est à dire qu'il n'existe pas de souches pleinement sensibles). Une concentration critique « $S \leq 0,001$  mg/L » (et un diamètre critique correspondant « $S \geq 50$  mm ») sont des valeurs arbitrairement choisies « hors échelle » pour certains couples antibiotiques-bactéries, pour être sûr de les catégoriser à minima I « sensible à forte dose » lorsqu'ils ne sont pas catégorisés R. Il s'agit de couples antibiotiques-bactéries particuliers pour lesquels les souches sauvages (dépourvues de tout mécanisme de résistance acquis) ne sont sensibles qu'à forte dose. Afin de simplifier les tableaux CA-SFM / EUCAST, la catégorie « I » n'est pas listée. Elle est interprétée comme étant la valeur entre les concentrations critiques « S » et « R ». Par exemple, pour des concentrations critiques présentées  $S \leq 1$  mg/L et  $R > 8$  mg/L, la catégorie « I » est 2-8 (techniquement  $>1-8$ ). Pour des diamètres critiques présentés  $S \geq 22$  mm et  $R < 18$  mm, la catégorie « I » est 18-21 mm. Pour certains antibiotiques, il n'y a qu'une seule concentration critique, donc il n'existe pas de catégorie « I ».
5. Pour les couples *Stenotrophomonas maltophilia* et triméthoprim-sulfaméthoxazole, *Aeromonas* et triméthoprim-sulfaméthoxazole, *B. pseudomallei* et triméthoprim-sulfaméthoxazole, *Haemophilus* spp. et  $\beta$ -lactamines, *S. aureus* et pénicilline G, ainsi que entérocoque et vancomycine, il est important de suivre les instructions de lecture spécifiques nécessaires à une interprétation correcte de la diffusion en milieu gélosé. Des photographies avec des exemples de lecture sont présentées à la fin des tableaux de concentrations critiques correspondants. Pour les instructions de lecture générales et d'autres instructions spécifiques, se référer au Guide de Lecture CA-SFM / EUCAST.
6. «-» indique qu'il n'est pas recommandé de tester la sensibilité dans la mesure où l'espèce est peu sensible à un traitement avec cet antibiotique.
7. «EPI»: éléments de preuve insuffisants, signifie que les preuves de sensibilité de l'espèce en question manquent pour envisager une utilisation en clinique. Une CMI accompagnée d'un commentaire peut apparaître mais sans catégorisation clinique S ou R.
8. Les listes standards et complémentaires sont présentées à titre indicatif ; elle doivent être adaptées en fonction des pathologies.

## 5. 1. Enterobacterales

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1) ; pour le mécillinam et la fosfomycine, la méthode de référence est la dilution en milieu gélosé).</p> <p>Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton (conditions spécifiques pour le céfidérocol).</p> <p>Inoculum: 5x10<sup>5</sup> CFU/mL.</p> <p>Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.</p> <p>Lecture: en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.</p> <p>Milieu de culture : gélose Mueller-Hinton.</p> <p>Inoculum : 0,5 McFarland.</p> <p>Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Ampicilline ou Amoxicilline</p> <p>Amoxicilline-acide clavulanique</p> <p>Ticarcilline</p> <p>Ticarcilline-acide clavulanique<sup>1</sup></p> <p>Témocilline<sup>1</sup></p> <p>Pipéracilline</p> <p>Pipéracilline-tazobactam</p> <p>Cefadroxil ou céfalexine</p> <p>Céfoxitine</p> <p>Céfotaxime ou ceftriaxone</p> <p>Ceftazidime</p> <p>Céfépime</p> <p>Céfixime</p> <p>Imipénème ou méropénème</p> <p>Ertapénème</p> <p>Amikacine</p> <p>Gentamicine</p> <p>Acide nalidixique</p> <p>Lévofloxacine</p> <p>Ciprofloxacine</p> <p>Triméthoprim</p> <p>Cotrimoxazole</p> <p>Nitrofurantoïnes</p> <p>Fosfomycine</p>	<p>Céfuroxime</p> <p>Ceftazidime-avibactam</p> <p>Ceftotolozane-tazobactam</p> <p>Méropénème-vaborbactam</p> <p>Aztéonam</p> <p>Nétilmicine</p> <p>Tobramycine</p> <p>Péfloxacine (<i>Salmonella</i>)</p> <p>Ofloxacine ou norfloxacine</p> <p>Chloramphénicol</p> <p>Eravacycline</p> <p>Tigécycline</p> <p>Nitroxoline</p> <p>Colistine</p> <p>Azithromycine (<i>Salmonella</i> et <i>Shigella</i>)</p> <p>Délafloxacine</p> <p>Céfidérocol</p> <p>Imipénème-relebactam</p>

<sup>1</sup> Utile pour l'algorithme de détection des carbapénémases.

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Les <i>Enterobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées «sensibles» aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une <i>Entérobactérale</i> productrice de BLSE, il y a lieu de mesurer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection du tractus urinaire.</p> <p>Catégoriser «résistant» un isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «sensible à forte posologie» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v.3.2 juin 2019). Les β-lactamases hydrolysant la ticarcilline hydrolysent également la pipéracilline, mais la résistance peut être moins évidente si l'expression de la β-lactamase est faible (principalement observée chez <i>Klebsiella</i> spp. et <i>E. coli</i>). Cette règle ne s'applique pas aux associations pénicillines-inhibiteurs de β-lactamases.</p>								
Ampicilline	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		10	14 <sup>A,B</sup>	14 <sup>A,B</sup>		<p>1/A. Les souches sauvages d'<i>Enterobacterales</i> du groupe I (<i>E. coli</i>, <i>P. mirabilis</i>, <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.) sont sensibles à l'amoxicilline.</p> <p>B. Ignorer la pousse fine dans la zone d'inhibition. Une double zone d'inhibition peut être observée avec certains lots de MH : ignorer cette zone de croissance interne et mesurer le diamètre du halo d'inhibition au niveau de la bordure externe.</p> <p>2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en sulbactam est fixée à 4 mg/L.</p> <p>3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.</p> <p>4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.</p> <p>C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition. <del>pour les isolats de l'espèce <i>E. coli</i>.</del></p> <p>5. La dose 2 g x 2 peut être utilisée dans le traitement des IU non compliquées dues à des bactéries hébergeant des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines.</p> <p>6. La méthode de référence pour déterminer la CMI du mécillinam est la dilution en milieu gélosé.</p>
Ampicilline-sulbactam	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>		10-10	14 <sup>B</sup>	14 <sup>B</sup>		
Amoxicilline	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		20	19 <sup>A,B</sup>	19 <sup>A,B</sup>		
Amoxicilline-acide clavulanique	8 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>		20-10	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	19-20	
Amoxicilline-acide clavulanique (infections urinaires non compliquées uniquement)	32 <sup>3</sup>	32 <sup>3</sup>		20-10	16 <sup>B</sup>	16 <sup>B</sup>		
Pipéracilline	8	46 8		30	20	17 20		
Pipéracilline-tazobactam	8 <sup>4</sup>	46 8 <sup>4</sup>	16	30-6	20	17 20	17-19	
Ticarcilline	8	16		75	23	20		
Ticarcilline-acide clavulanique	8 <sup>3</sup>	16 <sup>3</sup>		75-10	23	20		
Témocilline <sup>5</sup>	8 0,001	8 16		30	20 50 <sup>C</sup>	20 17 <sup>C</sup>		
Mécillinam oral (infections urinaires non compliquées uniquement) <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8 <sup>6</sup>	8 <sup>6</sup>		10	15 <sup>C</sup>	15 <sup>C</sup>		



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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Si une <i>Enterobacterales</i> du groupe III est sensible <i>in vitro</i> au céfotaxime, à la ceftriaxone ou à la ceftazidime, indiquer que l'utilisation en monothérapie du céfotaxime, de la ceftriaxone ou de la ceftazidime est déconseillée car elle expose au risque de sélection de mutants résistants (voir annexe 11). La sélection de mutants résistants aux céphalosporines par dérégulation de la céphalosporinase naturelle peut survenir durant le traitement. L'utilisation d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération en association avec un aminoside pourrait également conduire à un échec thérapeutique par la sélection de mutants en cas de foyer profond où les aminosides ne diffusent pas. Une association aux fluoroquinolones a cependant été rapportée comme pouvant éviter cette sélection de mutants résistants aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération. Le risque de sélection est absent ou très diminué avec les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération (céfépime, ceftiprome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production. Les concentrations critiques des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération ont été définies en sorte que la très grande majorité des isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique tels que les BLSE et les céphalosporinases hyperproduites chez les <i>Enterobacterales</i> seront catégorisées « sensibles à fortes posologies » ou « résistantes » à ces molécules ce qui dispense de tout recours à l'interprétation des résultats pour des raisons thérapeutiques. Certains isolats bactériens qui produisent des BLSE sont catégorisés « sensibles à dose standard » aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Cependant, la détection des BLSE reste indispensable pour des objectifs autres que thérapeutiques (épidémiologie, mesures d'hygiène et d'isolement, par exemple).</p> <p>La présence d'une BLSE peut être confirmée par des méthodes quantitatives ou qualitatives.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les méthodes quantitatives peuvent consister en : <ul style="list-style-type: none"> <li>la mesure d'une augmentation de 5 mm du diamètre de la zone d'inhibition d'un disque de céfotaxime (5 ou 30 mg), ceftazidime (10 ou 30 mg) et céfépime combiné(s) à l'acide clavulanique comparativement à la zone d'inhibition autour de ce(s) même(s) disque(s) utilisé(s) sans acide clavulanique.</li> <li>la diminution d'au moins 3 dilutions de la CMI de ces céphalosporines mesurée en présence d'acide clavulanique. Toute synergie significative témoigne de la présence d'une BLSE et permet de distinguer ces enzymes de certaines β-lactamases plasmidiques non BLSE hyperproduites (OXA-1/30, SHV-1).</li> </ul> </li> <li>La méthode qualitative peut consister en l'utilisation de la méthode de la synergie entre deux disques sur l'antibiogramme standard c'est-à-dire un disque de céfotaxime, ceftazidime, céfépime et un disque contenant de l'acide clavulanique (ex. amoxicilline-acide clavulanique : AMC) distants de 30 mm des disques de céphalosporine. La présence d'une BLSE s'exprime par l'apparition d'une synergie en « bouchon de champagne ». Toutefois, si les isolats cliniques producteurs de BLSE ont aussi d'autres mécanismes de résistance aux β-lactamines comme l'hyperproduction de céphalosporinase, la détection de l'image de synergie peut être facilitée par le rapprochement des disques de céphalosporine de celui du disque contenant de l'acide clavulanique ou en pratiquant un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline (inhibiteur de céphalosporinase).</li> </ul> <p>Chez <i>K. oxytoca</i>, <i>P. vulgaris</i> et <i>P. penneri</i>, la présence d'une synergie significative entre une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération et un disque contenant de l'acide clavulanique peut résulter de l'hyperproduction de la β-lactamase naturelle chromosomique et beaucoup plus rarement d'une BLSE, surtout en l'absence de résistance acquise aux autres familles d'antibiotiques.</p> <p>Chez certaines espèces intrinsèquement très sensibles aux β-lactamines (<i>P. mirabilis</i>, <i>P. vulgaris</i>, <i>P. penneri</i>, <i>P. stuartii</i> et <i>P. rettgeri</i>), les BLSE s'expriment à bas niveau. Leur détection est facilitée par la recherche d'une synergie significative entre un disque d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération et un disque contenant de l'acide clavulanique placés à une distance de 40-45 mm ou par la mesure des CMI des céphalosporines en absence et en présence d'acide clavulanique.</p> <p>Une souche catégorisée « sensible à forte posologie » ou « résistante » au céfotaxime et/ou ceftriaxone et/ou ceftazidime et/ou aztréonam en l'absence de synergie entre ces molécules et l'acide clavulanique est évocatrice d'une souche hyperproductrice de céphalosporinase chromosomique (<i>Enterobacterales</i> du groupe III et <i>E. coli</i>) ou d'une céphalosporinase plasmidique (toutes espèces d'<i>Enterobacterales</i>). La réalisation d'un antibiogramme standard sur gélose Mueller-Hinton additionnée de 250 mg/L de cloxacilline permet de vérifier que la résistance observée est bien liée à ce type de mécanisme (restauration de la sensibilité aux molécules précitées lorsqu'il n'y a pas d'autre mécanisme de résistance aux β-lactamines) et de détecter une éventuelle β-lactamase à spectre étendu (BLSE) associée qui serait masquée par l'hyperproduction d'une céphalosporinase.</p>								

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Céfaclor	-	-			-	-		<p>1. La détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide doit être réalisée dans un bouillon de Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et conditions de lecture consultables sur le site de l'EUCAST).</p> <p>2. Le seuil épidémiologique (E-COFF) de la céfoxitine (isolat sauvage ≤ 8 mg/L) a une haute sensibilité mais une faible spécificité pour la détection des <i>Enterobacterales</i> produisant une céphalosporinase (AmpC), car l'activité de cet antibiotique est aussi affectée par les altérations de perméabilité.</p> <p>3. Les concentrations critiques sont établies à partir du Ceftolozane. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.</p> <p>4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de l'avibactam est fixée à 4 mg/L.</p>
Céfadroxil (infections urinaires non compliquées uniquement)	16	16		30	12	12		
Céfalexine (infections urinaires non compliquées uniquement)	16	16		30	14	14		
Céfépime	1	4		30	27	24		
Céfidérol	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		30	22	22	18-22	
Céfixime (infections urinaires non compliquées uniquement)	1	1		5	17	17		
Céfotaxime	1	2		5	20	17		
Céfotaxime (méningites)	1	1		5	20	20		
Céfoxitine	8	16		30	19	15		
Céfoxitine (dépistage) <sup>2</sup>	NA	NA		30	19	19		
Cefpodoxime (infections urinaires non compliquées uniquement)	1	1		10	21	21		
Ceftaroline	0,5	0,5		5	23	23	22-23	
Ceftobiprole	0,25	0,25		5	23	23		
Ceftolozane-tazobactam <sup>2</sup>	2	2		30-10	23 22	23 22	19-21	
Ceftazidime	1	4		10	22	19		
Ceftazidime-avibacta <sup>3</sup>	8	8		10-4	13	13		
Ceftibuten (cystites)	1	1		30	23	23		
Ceftriaxone	1	2		30	25	22		
Ceftriaxone (méningites)	1	1		30	25	25		
Céfuroxime iv <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	0,001	8		30	50	19		
Céfuroxime oral (infections urinaires non compliquées uniquement) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8	8		30	19	19		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Les concentrations critiques des carbapénèmes ont été définies de sorte que les isolats cliniques producteurs de mécanismes de résistance importants sur le plan clinique incluant la majorité des carbapénémases chez les <i>Enterobacterales</i> sont catégorisés « sensibles à forte posologie » ou « résistants » à ces molécules. Toutefois, certains isolats d'<i>Enterobacterales</i> producteurs de carbapénémases (EPC) sont catégorisés « sensibles à dose standard » aux carbapénèmes et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une carbapénémase n'interfère pas sur la catégorisation de ces EPC. La détection des carbapénémases est cependant recommandée sur le plan épidémiologique pour surveiller et contrôler leur diffusion.</p> <p>Il faut donc considérer comme SUSPECTE d'EPC toute souche de SENSIBILITE DIMINUEE (« I » : sensible à forte posologie/R) à au moins l'une des carbapénèmes. La détection des EPC par de simples tests phénotypiques n'est pas aisée car le niveau de résistance aux carbapénèmes est variable et peut parfois être à la limite du seuil de sensibilité. L'ertapénème est le carbapénème qui possède la meilleure sensibilité pour la détection des EPC. Ainsi, toute souche possédant une diminution de sensibilité à l'ertapénème [un diamètre d'inhibition (disque 10 µg) &lt; 25 mm par test de diffusion en gélose] peut être soumise à l'algorithme de screening des souches productrices de carbapénémase (annexe 9).</p> <p>Les souches suspectes d'EPC selon cet algorithme doivent être soumises à un test de confirmation de production de carbapénémase.</p> <p>Parmi les tests de confirmation, le Hodge test n'est plus recommandé car difficile à standardiser : présence de faux-positifs et de faux-négatifs. Parmi les autres tests de confirmation actuellement disponibles certains, parmi lesquels des tests enzymatiques, peuvent présenter des problèmes de sensibilité (non détection des OXA-48-like qui sont les carbapénémases les plus fréquentes en France).</p>								
Ertapénème	0,5	0,5		10	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		<p>A. Déterminer la CMI de l'ertapénème en cas de résistance à l'ertapénème selon la méthode de diffusion en gélose.</p> <p>1. Un bas niveau de résistance est commun aux <i>Morganellaceae</i> impose l'utilisation de fortes posologies.</p> <p>2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de relebactam est fixée à 4 mg/L.</p> <p>3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de vaborbactam est fixée à 8 mg/L.</p>
Imipénème	2	4		10	22	47 19		
Imipénème <sup>1</sup> <i>Morganellaceae</i>	0,001	4		10	50	47 19		
Imipénème-relebactam, <i>Enterobacterales</i> sauf <i>Morganellaceae</i>	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>		10-25	22	22		
Méropénème	2	8		10	22	16		
Méropénème (méningites)	2	2		10	22	22		
Méropénème-vaborbactam	8 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>		EP	EP	EP		

Monobactames	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Aztréonam <sup>1</sup>	1	4		30	26	21		1. Les concentrations critiques de l'aztréonam ont été définies de sorte que les isolats cliniques d' <i>Enterobacterales</i> producteurs de mécanismes de résistance importants, incluant les BLSE, sont catégorisés « I » sensibles à forte posologie ou « résistants ». Toutefois certains isolats d' <i>Enterobacterales</i> qui produisent des BLSE sont catégorisés « sensibles à dose standard » à l'aztréonam et doivent être rapportés comme tels ; la présence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de ces isolats cliniques. La détection des BLSE est cependant recommandée sur le plan épidémiologique pour surveiller et contrôler leur diffusion.

Fluoroquinolones <i>Enterobacterales</i> (à l'exception du genre <i>Salmonella</i> )	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
À l'exception du genre <i>Salmonella</i> , toute souche de la famille des <i>Enterobacterales</i> catégorisée résistante à la ciprofloxacine doit également être catégorisée résistante vis-à-vis de toutes les autres fluoroquinolones ; pour les souches non résistantes à la ciprofloxacine, les autres fluoroquinolones doivent être évaluées séparément en raison de différences d'activité intrinsèque (EUCAST expert rules v. 3.2). Les résistances requièrent l'acquisition d'au moins deux mutations dans les gènes <i>gyrA</i> ou <i>gyrB</i> plus <i>parC</i> . Exceptionnellement, la production de l'enzyme AAC(6')-Ib-cr peut affecter la ciprofloxacine sans altérer la lévofloxacine, mais les concentrations et diamètres critiques actuels ne permettent pas de détecter cette différence.								
Acide nalidixique (dépistage)	NA	NA			NA	NA		1/A. Le disque de péfloxaciné à 5 µg utilisé pour le dépistage de la résistance aux fluoroquinolones chez <i>Salmonella</i> spp. peut également être utilisé pour la détection des bas niveaux de résistance aux fluoroquinolones des entérobactéries suivantes : <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , et <i>Shigella</i> spp. Si le diamètre autour du disque de péfloxaciné est ≥ 24 mm, les souches sont dépourvues de mécanismes de résistance aux fluoroquinolones. Si le diamètre autour du disque de péfloxaciné est < 24 mm et que les autres fluoroquinolones testées sont catégorisées « sensibles à dose standard », il n'y a pas lieu de modifier leur catégorisation clinique, mais le compte-rendu peut faire l'objet d'un commentaire indiquant la présence d'un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones et le risque de sélection de mutants résistants.  B. La méthode par diffusion n'a pas encore été développée pour cette molécule : réaliser le test par la mesure de la CMI.
Ciprofloxacine	0,25	0,5	0,5	5	25	22	22-24	
Péfloxaciné (dépistage) <sup>1</sup> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , et <i>Shigella</i> spp.	NA	NA		5	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Délafloraciné, <i>E. coli</i>	0,125	0,125			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Lévofloxacine	0,5	1		5	23	19		
Moxifloxacine	0,25	0,25		5	22	22		
Norfloxacine (infections urinaires non compliquées uniquement)	0,5	0,5		10	22	22		
Ofloxacine	0,25	0,5		5	24	22		

Fluoroquinolones <i>Salmonella</i> spp.	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Pour les souches du genre <i>Salmonella</i> , si la ciprofloxacine est catégorisée résistante, les autres fluoroquinolones doivent être évaluées séparément en raison de différences d'activité intrinsèque, avec un commentaire indiquant le risque potentiel d'échec clinique lié à l'utilisation des fluoroquinolones (EUCAST expert rules v. 3.2). Des échecs cliniques de traitement par fluoroquinolones ont été décrits pour les souches ayant acquis une ou plusieurs mutations dans le gène <i>gyrA</i> (ces données concernent principalement la ciprofloxacine).								
Acide nalidixique (dépistage)	NA	NA			NA	NA		1. Des données cliniques montrent une faible efficacité de la ciprofloxacine dans les infections systémiques causées par les souches de <i>Salmonella</i> spp. présentant un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones (CMI > 0,06 mg/L). Les données disponibles concernent principalement <i>Salmonella</i> Typhi, mais des cas ont été également rapportés avec d'autres sérotypes de <i>Salmonella</i> .  A. À l'exception des souches de <i>Salmonella</i> spp. isolées d'infection entérique, l'activité de la ciprofloxacine ne peut être évaluée que par la mesure directe de la CMI ou par l'utilisation du disque de péfloxacin (voir Note B), car la méthode de diffusion ne permet pas la détection des bas niveaux de résistance de <i>Salmonella</i> à la ciprofloxacine (dans ce contexte, la détection des mécanismes de résistance aux fluoroquinolones par la mesure directe de la CMI de la ciprofloxacine ou par le dépistage basé sur le disque de péfloxacin est plus sensible qu'avec l'acide nalidixique ou les autres fluoroquinolones). B. Si le diamètre autour du disque de péfloxacin est ≥ 24 mm, les souches de <i>Salmonella</i> spp. peuvent être catégorisées « sensibles à dose standard » pour la ciprofloxacine, quel que soit leur site d'isolement. Si le diamètre autour du disque de péfloxacin est < 24 mm, les souches de <i>Salmonella</i> spp. peuvent être catégorisées « résistantes » à la ciprofloxacine, mais uniquement s'il ne s'agit pas d'une souche isolée d'infection entérique.
Ciprofloxacine (souches isolées d'infection entérique)	0,25	0,5	0,5	5	25	22	22-24	
Ciprofloxacine <sup>1</sup> (hors souches d'infection entérique)	0,06	0,06			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
Péfloxacin (dépistage) <sup>1</sup>	NA	NA		5	24 <sup>B</sup>	24 <sup>B</sup>		
Lévofloxacine	0,5	1		5	23	19		
Moxifloxacine	0,25	0,25		5	22	22		
Norfloxacine (infections urinaires non compliquées uniquement)	0,5	0,5		10	22	22		
Ofloxacine	0,25	0,5		5	24	22		

Aminosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Chez <i>Providencia stuartii</i>, après vérification de l'identification, interpréter en «résistant» les résultats «sensibles» à la gentamicine et à la tobramycine (résistance naturelle par production d'une AAC (2')-I).</p> <p>Chez <i>Serratia marcescens</i>, après vérification de l'identification, interpréter en «résistant» les résultats «sensibles» à la tobramycine et à l'amikacine (résistance naturelle par production d'une AAC (6')-1c).</p> <p>Chez <i>Salmonella</i> spp., interpréter en «résistant» tout résultat «sensible» aux aminosides testés (EUCAST expert rules v.3.2 juin 2019).</p> <p>Les phénotypes suivants : gentamicine «résistant», tobramycine «sensible», et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «résistant» et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «sensible» et amikacine «résistant» ou gentamicine «sensible», tobramycine «résistant», et amikacine «résistant» demeurent improbables. Vérifier l'identification et l'antibiogramme, ainsi que l'interprétation.</p>								
Amikacine	8	8		30	18	18		Concentrations critiques valables uniquement pour les fortes posologies. Pour les infections systémiques, les valeurs de concentrations critiques proposées correspondent aux E-COFFs qui distinguent les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Pour les infections urinaires, il s'agit de vraies concentrations critiques.
Gentamicine	2	2		10	17	17		
Nétilmicine	EPI	EPI			EPI	EPI		
Tobramycine	2	2		10	47 16	47 16		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Azithromycine <sup>1</sup>	46 -	-			-	-		1. L'azithromycine a été utilisée, malgré sa résistance naturelle, dans le traitement des infections causées par <i>Salmonella</i> Typhi (CMI ≤ 16 mg/L vis-à-vis des isolats sauvages) et <i>Shigella</i> spp. Les isolats sauvages de ces espèces présentent des CMI ≤ 16 mg/L, et les diamètres d'inhibition correspondants sont ≥ 12 mm avec le disque d'azithromycine chargé à 15 µg

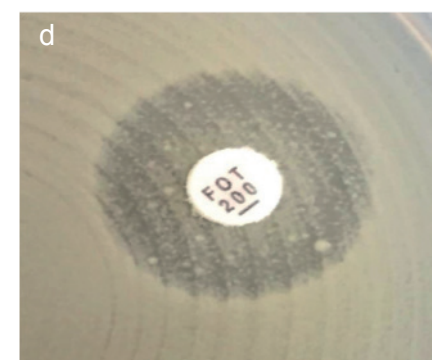
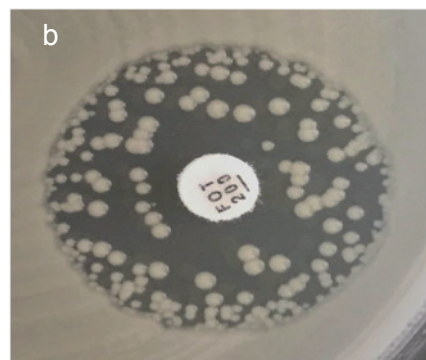
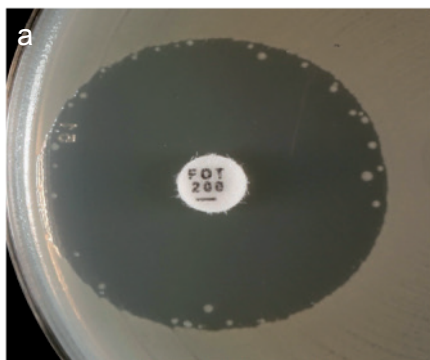


Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Eravacycline <i>E. coli</i>	0,5	0,5		20	17	17		A. Les diamètres critiques sont validés pour <i>E. coli</i> seulement. Pour les autres <i>Enterobacterales</i> , l'activité de la tigécycline est variable, il convient de déterminer la CMI. 1. Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdillution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.
Tigécycline <i>E. coli</i> et <i>C. koseri</i>	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		15	18 <sup>A</sup>	18 <sup>A</sup>		

Autres antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Chloramphénicol	8	8		30	17	17		
Colistine	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique. Déterminer la CMI par dilution en milieu liquide (la micro-dilution est la méthode de référence). Les autres méthodes ne doivent plus être utilisées pour cet antibiotique.
Fosfomycine IV	32	32		200	24 21 <sup>B</sup>	24 21 <sup>B</sup>		B. La résistance acquise à la fosfomycine est homogène. La présence de colonies dans la zone d'inhibition ne doit pas être prise en compte (voir photo ci-dessous). 2. Interprétation valable pour l'association fosfomycine-trométamol. <b>La méthode de référence pour déterminer la CMI de la fosfomycine est la dilution en milieu gélosé en présence de 25 mg/L de glucose-6-phosphate.</b>
Fosfomycine orale (infections urinaires non compliquées uniquement)	32 8 <sup>2</sup>	32 8 <sup>2</sup>		200	24 <sup>B</sup>	24 <sup>B</sup>		
Nitrofurantoïne (infections urinaires non compliquées uniquement)	64	64		100	11	11		
Nitroxoline (infections urinaires non compliquées uniquement)	16	16		30	15	15		
Triméthoprime (infections urinaires non compliquées uniquement)	4	4		5	15	15		



Autres antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Triméthoprimé-sulfaméthoxazole <sup>3,4</sup>	2 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>		1,25-23,75	14	11		3. Le ratio triméthoprimé-sulfaméthoxazole est 1:19. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprimé. 4. Interprétation valable pour les autres associations triméthoprimé-sulfamide. Les souches isolées d'infections urinaires et catégorisées «sensibles» au triméthoprimé doivent être catégorisées «sensibles» à l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).



Exemples de diamètres d'inhibition autour de la fosfomycine.  
a-c) ignorer les colonies dans la zone d'inhibition et lire le diamètre externe.  
d) rapporter comme absence de diamètre d'inhibition.

**5. 2. *Pseudomonas spp.***

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1) ; <b>pour la fosfomycine, la méthode de référence est la dilution en milieu gélosé.</b></p> <p>Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton (<b>conditions spécifiques pour le céfidérocol</b>).</p> <p>Inoculum : 5x10<sup>5</sup> CFU/mL.</p> <p>Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.</p> <p>Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.</p> <p>Milieu : gélose de Mueller-Hinton.</p> <p>Inoculum : 0,5 McFarland.</p> <p>Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Ticarcilline Ticarcilline-acide clavulanique Pipéracilline Pipéracilline-tazobactam Ceftazidime Céfépime Ceftolozane-tazobactam Imipénème Méropénème Tobramycine Amikacine Ciprofloxacine Aztréonam Gentamicine</p>	<p>Nétilmicine Lévofloxacine Colistine Fosfomycine Ceftazidime-avibactam Méropénème-vaborbactam <b>Imipénème-relebactam</b> <b>Céfidérocol</b></p>

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Pipéracilline	0,001	16		<b>30</b>	50	18	18-19	1. Concentration fixe de tazobactam (4 mg/L). A. Un résultat «sensible» à la ticarcilline et non sensible pour l'association ticarcilline-acide clavulanique est dû à l'induction de la céphalosporinase par l'acide clavulanique (antagonisme). Il n'y a pas lieu de changer la catégorisation de la ticarcilline ni de l'association ticarcilline-acide clavulanique. 2. Concentration fixe d'acide clavulanique (2 mg/L).
Pipéracilline-tazobactam <sup>1</sup>	0,001 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>		<b>30-6</b>	50	18	18-19	
Ticarcilline <sup>A</sup>	0,001	16		<b>75</b>	50	18		
Ticarcilline-acide clavulanique	0,001 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>		<b>75-10</b>	50	18		

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
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	0,001	8		<b>30</b>	50	21		1. La détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide doit être réalisée dans un bouillon de Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et conditions de lecture consultables sur le site de l'EUCAST). 2. La concentration d'avibactam est 4 mg/L. 3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. 4. 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.
Céfidérocol	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>30</b>	22	22	14-22	
Ceftazidime	0,001	8		<b>10</b>	50	17		
Ceftazidime-avibactam	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>		<b>10-4</b>	17	17	16-17	
Ceftolozane-tazobactam <sup>A</sup>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>		<b>30-10</b>	24 23	24 23		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Une résistance isolée aux carbapénèmes correspond à une imperméabilité spécifique. Cette résistance n'est pas croisée avec les autres bêta-lactamines. Les recommandations pour la détection des carbapénémases sont en préparation.								
Ertapénème	-	-			-	-		1. Pour la mesure de la CMI, la concentration de relebactam est de 4 mg/L. 2. Pour la mesure de la CMI, la concentration de vaborbactam est de 8 mg/L.
Imipénème	0,001	4		10	50	20		
Imipénème-relebactam, <i>P. aeruginosa</i>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		10-25	22	22		
Méropénème	2	8		10	24	18		
Méropénème (méningites)	2	2		10	24	24		
Méropénème-vaborbactam <i>P. aeruginosa</i>	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>		EP	EP	EP		

Monobactames	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Aztréonam	0,001	16		30	50	18		<del>Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 4).</del>

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Ciprofloxacine	0,001	0,5		5	50	26		<del>Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2, voie orale ou 400 mg x 3 en iv).</del>
Lévofloxacine	0,001	1		5	50	22		<del>Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (500 mg x 2).</del>

Aminosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Concentrations critiques correspondant à une dose journalière unique d'aminoside administrée à forte posologie. Dans la majorité des cas, l'aminoside est associé à une β-lactamine.								
Amikacine	16	16		30	15	15		<del>Pseudomonas spp.: concentrations critiques valables uniquement à fortes posologies.</del> Pour les infections systémiques, les valeurs de concentrations critiques proposées correspondent aux E-COFFs qui distinguent les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance. Pour les infections urinaires, il s'agit de vraies concentrations critiques.
Gentamicine	EPI	EPI		10	EPI	EPI		
Nétilmicine	EPI	EPI		10	EPI	EPI		
Tobramycine	2	2		10	18	18		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Colistine <sup>1</sup>	2	2	4		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises, ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique. Déterminer la CMI par dilution en milieu liquide (la micro-dilution est la méthode de référence). Les autres méthodes ne doivent plus être utilisées pour cet antibiotique.
Fosfomycine iv <sup>2</sup>	EP	EP			EP	EP		2. Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches pour lesquelles la CMI de la fosfomycine est ≤ 128 mg/L (E-COFF) ou diamètres ≥ 12 mm, pourraient être traitées avec de la fosfomycine. Les souches qui présentent un diamètre de 6 mm autour du disque fosfomycine chargé à 200 µg sont catégorisées « résistantes ».

### 5. 3. Acinetobacter spp.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton (<b>conditions spécifiques pour le céfidérocol</b>).          Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.          Lecture: en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. Pour l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole. la CMI correspond à la concentration pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée à environ 80%.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : gélose de Mueller-Hinton.          Inoculum: 0,5 McFarland.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Ticarcilline            Ticarcilline-acide clavulanique            Pipéracilline            Pipéracilline-tazobactam            Céfotaxime ou ceftriaxone            Ceftazidime            Céfépime            Imipénème            Gentamicine            Tobramycine            Amikacine            Ciprofloxacine            Lévofloxacine</p>	<p>Méropénème            Nétilmicine            Cotrimoxazole            Tétracycline ou minocycline ou doxycycline            Colisitine  <b>Céfidérocol</b></p>

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

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Céfépime	8	16		30	18	15		A. Un diamètre d'inhibition ≥ 17 mm pour un disque chargé à 30 microgrammes de céfidérocol, correspond à des CMI inférieures aux valeurs des concentrations critiques PK/PD ≤ 2 mg/L.
Céfidérocol	EP	EP			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
Céfotaxime	8	32		30	23	15		
Ceftazidime	8	16		30	18	15		
Ceftriaxone	8	32		30	21	14		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Ertapénème	-	-			-	-		1. Ces deux associations ne présentent pas d'intérêt pour ce genre bactérien. 2. Pour la mesure de la CMI, la concentration de relebactam est de 4 mg/L.
Imipénème	2	4		10	24	21		
Imipénème-relebactam <sup>1</sup>	-	-			-	-		
Méropénème	2	8		10	21	15		
Méropénème (méningites)	2	2		10	21	21		
Méropénème-vaborbactam <sup>1</sup>	-	-			-	-		



Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.								
Ciprofloxacine	0,06-0,001	1		5	50	21		
Lévofloxacine	0,5	1		5	23	20		

Aminosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les concentrations critiques des aminosides sont basées sur une administration en dose unique journalière <b>de fortes posologies</b> .								
Amikacine	8	8		30	19	19		<del>Concentrations critiques valables uniquement à fortes posologies.</del>
Gentamicine	4	4		10	17	17		Pour les infections systémiques, les valeurs de concentrations critiques proposées correspondent aux E-COFFs qui distinguent les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance.
Nétilmicine	EPI	EPI		10	EPI	EPI		Pour les infections urinaires, il s'agit de vraies concentrations critiques.
Tobramycine	4	4		10	17	17		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Cependant, certaines souches résistantes ou sensibles à forte posologie à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline ou à la minocycline.								
Tétracycline	4	8		30	15	12		
Doxycycline	4	8		30	13	10		
Minocycline	4	8		30	16	13		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Colistine	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1. Interprétation valable pour la polymyxine B. A. Les diamètres d'inhibition ne permettent pas de détecter toutes les résistances acquises ce qui impose de déterminer la CMI en cas d'utilisation thérapeutique. Déterminer la CMI par dilution en milieu liquide (la micro-dilution est la méthode de référence). Les autres méthodes ne doivent plus être utilisées pour cet antibiotique.
Triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>2</sup>	2	4		<b>1,25-23,75</b>	14	11		2. Triméthoprim-sulfaméthoxazole dans le ratio 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim.

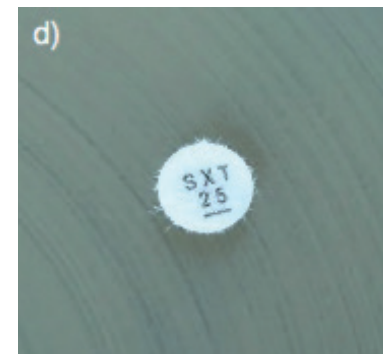
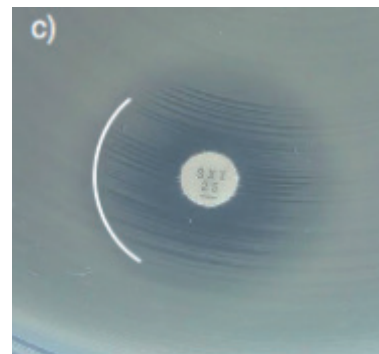
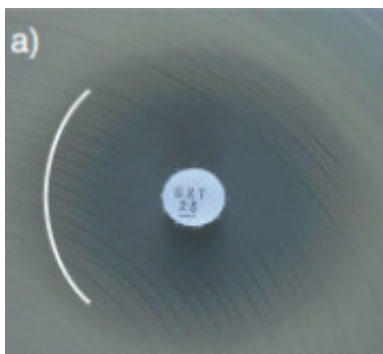
#### 5. 4. Stenotrophomonas maltophilia

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton (<b>conditions spécifiques pour le céfidérol</b>).          Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. Pour l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, la CMI correspond à la concentration pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée à environ 80%.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : gélose de Mueller-Hinton.          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
Cotrimoxazole Ticarcilline-acide clavulanique Ceftazidime Lévofloxacine Minocycline	<b>Céfidérol</b>

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
Céfidérol	EP <sup>1</sup>	EP <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. Un diamètre d'inhibition $\geq 20$ mm pour un disque chargé à 30 microgrammes de céfidérol correspond à des CMI inférieures aux valeurs des concentrations critiques PK/PD (2 mg/L). 1. La détermination de la CMI par microdilution en milieu liquide doit être réalisée dans un bouillon de Mueller-Hinton déplété en fer et une lecture spécifique doit être réalisée (instructions techniques et conditions de lecture consultables sur le site de l'EUCAST).

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu$ g)	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>1</sup>	0,001	4		<b>1,25-23,75</b>	50 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>		1. Rapport triméthoprim-sulfaméthoxazole de 1:19. Concentration critique correspondant au triméthoprim. Concentrations critiques valables uniquement à fortes posologies. A. Ne pas tenir compte des zones fantômes autour du disque (cf photos ci-dessous). <b>Les résistances sont rares et doivent être confirmées par détermination des CMI.</b>
Ticarcilline-acide clavulanique	<b>16</b>	<b>64</b>			-	-		Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
Ceftazidime	<b>8</b>	<b>16</b>			-	-		
Minocycline	<b>4</b>	<b>8</b>		<b>30</b>	<b>19</b>	<b>15</b>		
Lévofloxacine	<b>2</b>	<b>4</b>		<b>5</b>	<b>17</b>	<b>12</b>		



Exemples de zones d'inhibition autour du disque de triméthoprim-sulfaméthoxazole avec *Stenotrophomonas maltophilia*.

a-c) Une zone plus grande est visible autour du disque. **Prendre le bord de cette zone en considération et interpréter selon les diamètres critiques.**

d) Culture au contact du disque, pas de zone d'inhibition visible. Rendre la souche «résistante».

5. 5. *Burkholderia cepacia*

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton. Inoculum : 5x10<sup>5</sup> CFU/mL. Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. Pour l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, la CMI correspond à la concentration pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée à environ 80%.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé. Milieu : gélose de Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

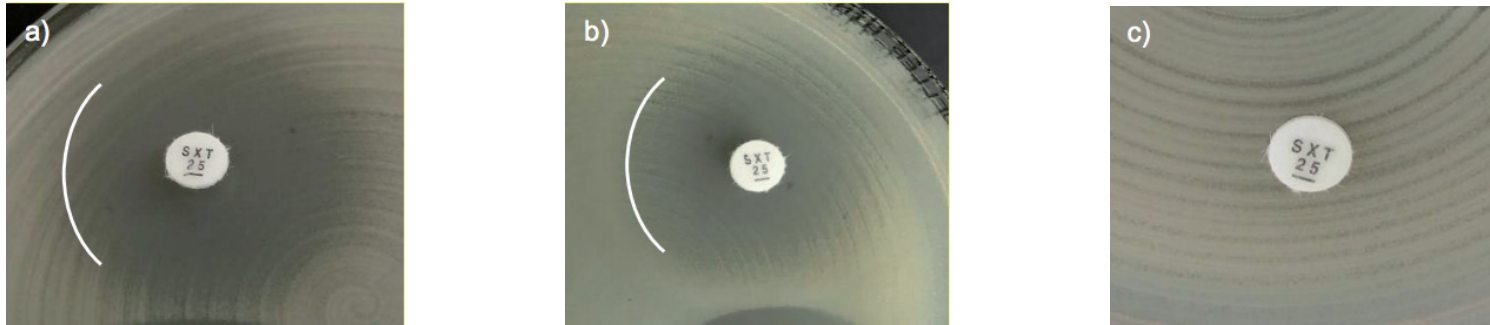
Liste standard	Liste complémentaire
<p>Ticarcilline-acide clavulanique Ceftazidime Méropénème Minocycline Lévofoxacine Triméthoprim-sulfaméthoxazole Chloramphénicol</p>	

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1</sup>	16	64			-	-		<p>1. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L. 2. Exclu pour les souches d'infections urinaires</p>
Ceftazidime	8	16		30	21	18		
Méropénème	4	8		10	20	16		
Minocycline	4	8		30	19	15		
Lévofoxacine	2	4			-	-		
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	2	2		1,25-23,75	16	16		
Chloramphénicol <sup>2</sup>	8	16						

## 5. 6. *Burkholderia pseudomallei*

Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton. Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.	Méthode par diffusion en milieu gélosé. Milieu : gélose de Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.
Contrôle de qualité : <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.	

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1</sup>	0.001	8		<b>20-10</b>	50	22		1. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.  A. La sensibilité à la doxycycline est déduite du test de dépistage à la tétracycline. 1: Le triméthoprim et le sulfaméthoxazole sont dans un rapport 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim. B. il peut apparaitre une croissance à l'intérieur de la zone d'inhibition. La densité de cette croissance peut varier d'un fin tapis bactérien jusqu'à une croissance dense (voir photos ci-dessous). Si il apparait un halo, ignorer la croissance dans ce halo d'inhibition et mesurer le diamètre du halo.
Ceftazidime	0.001	8		<b>10</b>	50	18		
Imipénème	2	2		<b>10</b>	29	29		
Méropénème	2	2		<b>10</b>	24	24		
Doxycycline	0.001	2			Note A	Note A		
Tétracycline (dépistage)	-	-		<b>30</b>	50	23		
Lévofloxacine								
Triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>1</sup>	0.001	4		<b>1,25-23,75</b>	50 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>		
Chloramphénicol	0.001	8		<b>30</b>	50	22		



Exemples de zones d'inhibition pour *Burkholderia pseudomallei* autour du disque de co-trimoxazole.

a,b) On peut distinguer une zone externe. Lire à partir du bord de la zone externe et interpréter selon les diamètres critiques.

c) La croissance se fait au contact du disque **ET absence de toute zone d'inhibition**. Rendre résistant.



## 5. 7. *Achromobacter xylosoxidans*

Détermination de la CMI par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1

Milieu de culture: bouillon de Mueller-Hinton

Inoculum:  $5 \times 10^5$  CFU/mL

Incubation: atmosphère normale,  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ ,  $20 \pm 4\text{H}$

Lecture: en l'absence d'indications particulières, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.

Méthode par diffusion en milieu gélosé

Milieu: Gélose de Mueller-Hinton

Inoculum: McFarland 0,5

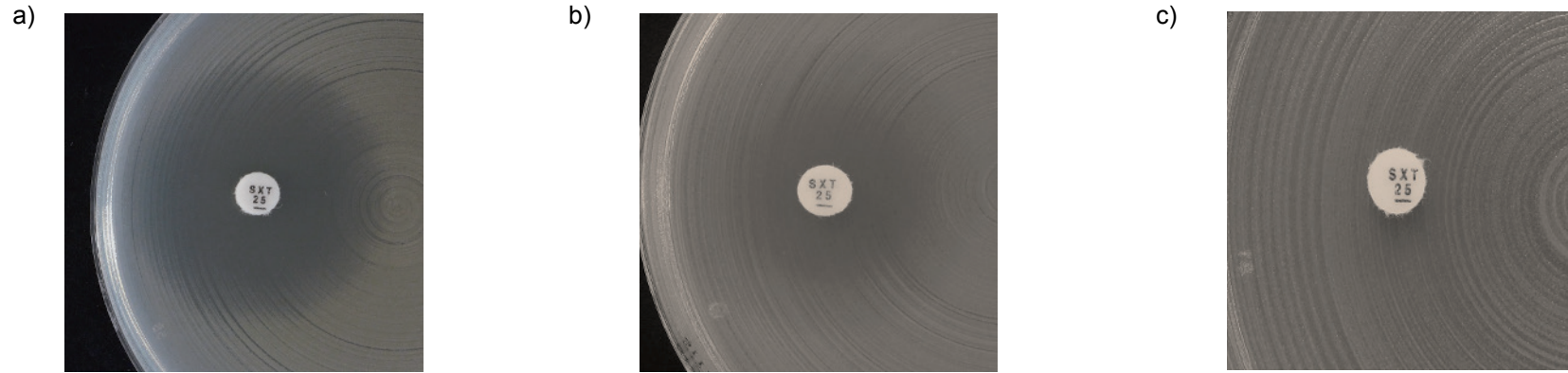
Incubation: Air,  $\pm 35 \pm 2^\circ\text{C}$ ,  $20 \pm 4\text{H}$

Contrôle de qualité : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Pour les antibiotiques non concernés par cette souche, voir chapitre 1.3 contrôle de qualité.

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
Pipéracilline-tazobactam	4 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>		30-6	26	26		1. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de tazobactam est fixée à 4 mg/L.

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
Méropénème	1	4		10	26	20		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>1</sup>	0,125	0,125		<b>1,25-23,75</b>	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>		1. Rapport triméthoprim-sulfaméthoxazole de 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim. A. Une croissance peut apparaître dans la zone d'inhibition (cf. photos ci-dessous). Ne pas tenir compte des zones fantômes autour du disque.



**Exemples de zones d'inhibition pour *Achromobacter xylosoxidans* et le triméthoprim-sulfaméthoxazole.**

a-b) Une grande zone extérieure est visible autour du disque. Prendre le bord de cette zone en considération et interpréter selon les diamètres critiques.

c) Culture au contact du disque **et** absence de zone d'inhibition. Interpréter résistant.

## 5. 8. *Staphylococcus* spp.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).  Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton.  Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.  Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.  Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.  Milieu : gélose Mueller-Hinton.  Inoculum : 0,5 McFarland.  Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Céfoxitine (dépistage)  Gentamicine  Erythromycine  Clindamycine  Quinupristine-dalfopristine  Norfloxacin (dépistage)  Fluoroquinolone  Linézolide  Acide fusidique  Cotrimoxazole  Rifampicine</p>	<p>Pénicilline G  Oxacilline  Ceftaroline  Ceftobiprole  Vancomycine  Téicoplanine  Kanamycine  Tobramycine  Nétilmicine  Triméthoprim  Chloramphénicol  Tétracycline  Minocycline  Eravacycline  Tigécycline  Tédizolide  Nitrofurantoïne  Daptomycine  Mupirocine  Fosfomycine</p>

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Les souches productrices de pénicillinase sont résistantes à la pénicilline G, à la phénoxyéthylpénicilline, aux aminopénicillines, aux carboxypénicillines et aux ureidopénicillines. Les souches ne produisant pas de pénicillinase, sensibles à la céfoxitine (la céfoxitine étant utilisée pour la détection des souches résistantes à l'oxacilline) sont sensibles à ces antibiotiques. Les souches productrices de pénicillinase et sensibles à la céfoxitine sont sensibles à l'association pénicilline - inhibiteur de bêta-lactamase et aux pénicillines résistantes aux pénicillinases (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline et flucloxacilline), aux céphalosporines (sauf à la ceftazidime, ceftazidime-avibactam, cefixime, ceftibuten et ceftolozane-tazobactam) et aux carbapénèmes. Ces molécules sont utilisables dans les limites de l'AMM. Il est inutile de les tester en routine.</p> <p>Il n'existe pas de méthode fiable de détection de la production de pénicillinase pour les espèces autres que <i>S. aureus</i>. La sensibilité à la pénicilline ne doit pas être rendue pour les staphylocoques non-<i>aureus</i>.</p> <p>La résistance des staphylocoques aux isoxazolyl-pénicillines (oxacilline, cloxacilline) est recherchée à l'aide d'un disque de céfoxitine (30 µg) dans les conditions standards de l'antibiogramme. Il ne doit pas être tenu compte d'une éventuelle zone fantôme pour la lecture des diamètres d'inhibition.</p> <p>Les souches de staphylocoques résistantes à la céfoxitine ou possédant un gène <i>mec</i> additionnel (<i>mecA</i>, <i>mecC</i>) ou exprimant une PLP2 additionnelle (PLP2a) après induction par une bêta-lactamine, doivent être interprétées résistantes à toutes les bêta-lactamines (pénicillines associées ou non à un inhibiteur de bêta-lactamase, céphalosporines et carbapénèmes), sauf à la ceftaroline et au ceftobiprole qui possèdent une activité sur les staphylocoques résistants à l'oxacilline mais leur activité doit être testée séparément.</p>								
<b>Pénicilline G</b> <i>S. aureus</i>	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>		<b>1 unité</b>	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>		1/A. La méthode de diffusion en milieu gélosé est plus fiable que la détermination de la CMI pour la détection de souche productrice de pénicillinase, car elle visualise le diamètre d'inhibition ET l'aspect de la bordure (voir image ci-dessous). Si le diamètre est <26 mm la souche est résistante. Si le diamètre est ≥26 mm ET la bordure nette, la souche est résistante. Si le diamètre est ≥26 mm ET la bordure est floue, la souche est sensible. Le test chromogénique de détection de pénicillinase manque de sensibilité pour détecter de façon fiable la production de pénicillinase par les staphylocoques.
<b>Oxacilline</b> <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> et <i>S. saprophyticus</i>	2	2						B. Si le diamètre est ≥ 18 mm, la souche est <b>mecA</b> -negative et sensible à l'ampicilline, l'amoxicilline et la piperacilline (avec ou sans inhibiteur de bêta-lactamase). Si le diamètre est < 18 mm, la souche est résistante à l'ampicilline, l'amoxicilline et la piperacilline et il faut réaliser un test céfoxitine pour déterminer la sensibilité à la méticilline.
<b>Oxacilline</b> autres espèces	0,25	0,25						
Ampicilline (dépistage), <i>S. saprophyticus</i>	Note	Note		<b>2</b>	18 <sup>B</sup>	18 <sup>B</sup>		

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de celle à la céfoxitine, à l'exception de la ceftazidime, de la ceftazidime-avibactam, du céfixime, du ceftibuten et du ceftolozane-tazobactam qui ne doivent pas être utilisés pour le traitement des infections staphylococciques. La plupart des <i>S. aureus</i> résistants à la méticilline sont sensibles à la céftaroline et au ceftobiprole, mais leur activité doit être testée séparément.								
<b>Céfoxitine</b> (dépistage), <i>S. aureus</i> , et <i>S. non-aureus</i> autres que <i>S. epidermidis</i> .	Note <sup>1,2</sup>	Note <sup>1,2</sup>		30	22	22		1. <i>S. aureus</i> et <i>S. lugdunensis</i> caractérisés par des CMI de la céfoxitine >4 mg/L, et <i>S. saprophyticus</i> caractérisé par des CMI de la céfoxitine >8 mg/L sont résistants à la méticilline principalement du fait de la présence d'un gène <i>mec</i> additionnel. 2. Pour les staphylocoques autres que <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> et <i>S. saprophyticus</i> , la mesure de la CMI de la céfoxitine est moins performante que la méthode de diffusion. 3/A. Les souches de <i>S. aureus</i> sensibles à la méticilline sont sensibles à la ceftaroline. Il n'existe pas de donnée clinique sur l'efficacité du traitement des pneumonies en cas de CMI supérieure à 1 mg/L. Les souches catégorisées sensibles à forte posologie ou résistantes sont très rares et doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent. <i>S. aureus</i> dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous : les données de PK/PD suggèrent que les souches de CMI égales à 4 mg/l peuvent être traitées à forte posologie. 4/B. Les souches de <i>S. aureus</i> sensibles à la méticilline sont sensibles au ceftobiprole. Les souches catégorisées résistantes sont très rares et doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent.
<b>Céfoxitine</b> (dépistage), <i>S. epidermidis</i>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		30	25	25	25-27	
<b>Ceftaroline</b> , <i>S. aureus</i>	1 <sup>3</sup>	2 <sup>3</sup>	1	5	20 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	19-20	
<b>Ceftaroline</b> , <i>S. aureus</i> (pneumonie)	1	1	1	5	20	20	19-20	
<b>Ceftobiprole</b> , <i>S. aureus</i>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>4</sup>	2	5	17 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>	16-17	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La sensibilité des staphylocoques aux carbapénèmes est déduite de celle à la céfoxitine.								

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		10	17 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être rendues sensibles à forte posologie à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine et sensibles à la moxifloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine, chaque fluoroquinolone doit être testée individuellement et rendue telle qu'elle est catégorisée. Mais une souche résistante à la lévofloxacine ou à la moxifloxacine doit être répondue résistante à toutes les fluoroquinolones.
Ciprofloxacine <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	21 <sup>A</sup>		
Ciprofloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Lévofloxacine <i>S. aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>		
Lévofloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,001	1		5	50 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Moxifloxacine <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		5	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		
Moxifloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,25	0,25		5	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>		
Ofloxacine <i>S. aureus</i>	0,001	4		5	50 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>		
Ofloxacine <i>S. non-aureus</i>	0,001	4		5	50 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
Délafloxacine <i>S. aureus</i>	0,25	0,25			-	-		

Aminosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les concentrations critiques des aminosides sont établies sur la base d'une monodose journalière à forte posologie.								
Kanamycine <sup>1</sup> <i>S. aureus</i>	8	8		30	18	18		1. Interprétation valable pour l'amikacine. A. En cas d'indisponibilité du disque kanamycine 30 µg, les souches présentant un diamètre <12 mm autour d'un disque de kanamycine 30 UI (24 µg) pourront être caractérisées résistantes à l'amikacine. Pour les infections systémiques, les valeurs de concentrations critiques proposées correspondent aux E-COFFs qui distinguent les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance.
Kanamycine <sup>1</sup> <i>S. non-aureus</i>	8	8		30	22	22		
Kanamycine <sup>1</sup>	8	8		30 UI	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

Aminosides (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Gentamicine<sup>2</sup></b> <i>S. aureus</i>	1	1		<b>10</b>	18	18		2. Interprétation valable pour nétilmicine. Les souches résistantes à la gentamicine sont résistantes à l'ensemble des aminosides. 3. Les souches résistantes à la tobramycine sont résistantes à la kanamycine et à l'amikacine. <b>Pour les infections systémiques, les valeurs de concentrations critiques proposées correspondent aux E-COFFs qui distinguent les souches sauvages des souches ayant acquis un mécanisme de résistance.</b>
<b>Gentamicine<sup>2</sup></b> <i>S. non-aureus</i>	1	1		<b>10</b>	22	22		
<b>Nétilmicine</b> <i>S. aureus</i>	EPI	EPI		<b>10</b>	EPI	EPI		
<b>Tobramycine<sup>3</sup></b> <i>S. aureus</i>	1	1		<b>10</b>	18	18		
<b>Tobramycine<sup>3</sup></b> <i>S. non-aureus</i>	1	1		<b>10</b>	22	22		

Glycopeptides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>La méthode de référence pour la détermination des CMI des glycopeptides est la microdilution en milieu liquide (référence ISO 20776). La détermination de la sensibilité aux glycopeptides ne doit pas être réalisée par diffusion en milieu gélosé.</p> <p>Pour les utilisateurs d'automates, les souches pour lesquelles la CMI de la téicoplanine ET la CMI de la vancomycine sont ≤1mg/L peuvent être catégorisées sensibles aux glycopeptides. Il est recommandé de déterminer la CMI par microdilution en milieu liquide des souches pour lesquelles la CMI mesurée par un automate est &gt; 1 mg/L pour la téicoplanine OU pour la vancomycine.</p> <p>Les souches de <i>S. aureus</i> ayant une CMI vancomycine et/ou téicoplanine &gt; 1 mg/L par microdilution en milieu liquide peuvent être envoyées à un centre référent pour confirmation du caractère hétéroGISA/GISA (la méthode de référence permettant de confirmer ce phénotype étant l'analyse de population).</p>								



Glycopeptides (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Dalbavancine</b> <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1. Mesurer la CMI. Pour déterminer la CMI par micro-dilution, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration de 0,002%. Les souches sensibles à vancomycine sont sensibles à la dalbavancine, à l'oritavancine et à la télavancine. A. La méthode de diffusion (disque et gradient en bandelette) n'est pas utilisable car elle ne permet pas la différenciation entre les souches sensibles de celles de sensibilité diminuée aux glycopeptides.
<b>Oritavancine</b> <sup>1</sup> <i>S. aureus</i>	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Téicoplanine</b> <i>S. aureus</i>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Téicoplanine</b> <i>S. non-aureus</i>	4	4			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Télavancine</b> SARM <sup>1,2</sup>	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Vancomycine</b> <i>S. aureus</i>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Vancomycine</b> <i>S. non-aureus</i>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

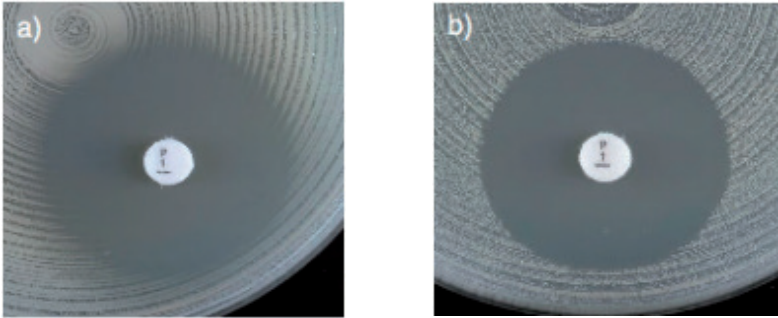
Macrolides, lincosamides, streptogramines et pleuromutilines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Erythromycine</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>15</b>	21 <sup>A</sup>	18 <sup>A</sup>		1/ A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
<b>Azithromycine</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Clarithromycine</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Roxithromycine</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Télithromycine</b>	IE	IE			IE	IE		
<b>Léfamuline (<i>S.aureus</i>)</b>	0,25	0,25		<b>5</b>	23	23		

Macrolides, lincosamides et streptogramines (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Clindamycine<sup>2</sup></b>	0,25	0,5		<b>2</b>	22 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>		2/ B. La résistance inducible à la clindamycine ne peut être détectée qu'en présence d'un macrolide. Elle est mise en évidence sur l'antibiogramme par une image d'antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine (D-test) ou en milieu liquide, en comparant les CMI d'un lincosamide en présence ou non d'érythromycine. En l'absence d'induction, répondre sensible à la clindamycine, spiramycine et lincomycine. En présence d'induction, répondre sensible à spiramycine, lincomycine et clindamycine avec le message suivant : de rares échecs cliniques ont été rapportés par sélection de mutants constitutifs résistants. En cas de résistance à la clindamycine, l'activité de la pristinamycine est diminuée.
<b>Lincomycine</b>	2	8			EP	EP		
<b>Quinupristine-dalfopristine</b>	1	2		<b>15</b>	21 <sup>C</sup>	18 <sup>C</sup>		C. La quinupristine-dalfopristine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à la pristinamycine. La sensibilité des souches détectées « I » forte posologie ou « résistantes » par diffusion doit être confirmée par la détermination de la CMI.
<b>Pristinamycine</b>	1	2			EP	EP		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>30</b>	22 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>		1/ A. Les souches sensibles à la tétracycline sont aussi sensibles à la doxycycline et la minocycline. Par contre, certaines souches résistantes à la tétracycline peuvent être sensibles à la minocycline et/ou la doxycycline. Pour les souches résistantes à la tétracycline, la sensibilité à la doxycycline doit être vérifiée si nécessaire par une mesure de la CMI. 2. Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation. Les souches ayant des CMI supérieures à la concentration critique sont très rares. Les souches présentant de tels résultats doivent être vérifiées puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent. B. Les diamètres critiques ne sont valides que pour les SASM. Pour les SARM, réaliser une CMI.
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Minocycline</b>	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>		
<b>Eravacycline</b> <i>S. aureus</i>	0,25	0,25		<b>20</b>	20	20		
<b>Tigécycline</b>	0,5 <sup>2</sup>	0,5		<b>15</b>	19	19		

Autres	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8		<b>30</b>	18	18		Interprétation valable pour thiamphénicol.
<b>Daptomycine</b>	1	1 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Détermination de la CMI. La CMI doit être mesurée en présence d'une concentration adaptée de calcium (50mg/L pour les techniques en milieu liquide, 25 à 40 mg/L en milieu gélosé). Les souches ayant des CMI au dessus de la concentration critique sont très rares. Les souches présentant de tels résultats doivent être vérifiées puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent. De telles souches doivent être considérées résistantes.
<b>Fosfomycine IV<sup>2</sup></b>	32	32		<b>200</b>	23 <sup>B</sup>	23 <sup>B</sup>		<b>La résistance acquise à la fosfomycine est homogène. La présence de colonies dans la zone d'inhibition ne doit pas être prise en compte.</b> 2. La méthode de référence pour la détermination de la CMI est la dilution en milieu gélosé en présence de glucoses-6-phosphate (25mg/L).
<b>Acide fusidique</b>	1	1		<b>10</b>	24	24		
<b>Linézolide</b>	4	4		<b>10</b>	21 <sup>B</sup>	21 <sup>B</sup>		B. Examiner la bordure de la zone d'inhibition à la lumière. La résistance inductible peut nécessiter une incubation prolongée à 48 heures pour être détectée.
<b>Tédizolide</b>	0,5	0,5		<b>2</b>	21 <sup>C</sup>	21 <sup>C</sup>		C. Les souches sensibles au linézolide sont aussi sensibles au tédizolide. Pour les souches résistantes au linézolide, la sensibilité au tédizolide doit être déterminée <del>par mesure de la CMI.</del>
<b>Mupirocine</b>	1 <sup>3</sup>	<b>256</b> 1 <sup>3</sup>		<b>200</b>	30 <sup>D</sup>	<del>48</del> 30 <sup>D</sup>		3/D. Concentrations critiques et diamètres correspondant à la décolonisation nasale de <i>S. aureus</i> . <b>La décolonisation est aussi efficace pour les souches intermédiaires que pour les souches sensibles mais avec un risque accru de recolonisation pour les souches intermédiaires.</b> Avec les souches résistantes à la mupirocine, la décolonisation à long terme est peu probable.
<b>Nitrofurantoïnes(cystite)</b>	64	64		<b>100</b>	13	13		
<b>Rifampicine</b>	0,06	0,5		<b>5</b>	26	23		
<b>Triméthoprime (cystite)</b>	<b>4</b> <b>2</b>	4		<b>5</b>	<b>14</b> <b>17</b>	14		
<b>Triméthoprime-sulfaméthoxazole<sup>4</sup></b>	2	4		<b>1,25-23,75</b>	17	14		4. Interprétation valable pour les autres associations triméthoprime-sulfamide. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprime.

Exemples de zones d'inhibition de *Staphylococcus aureus* avec la pénicilline G.



- a) Diamètre  $\geq 26$  mm avec une bordure floue. Souche sensible.
- b) Diamètre  $\geq 26$  mm avec une bordure nette. Souche résistante.

### 5. 9. Enterococcus spp.

En cas d'endocardite, se référer aux recommandations nationales ou internationales

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton. Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL. Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé. Milieu : Gélose de Mueller-Hinton. Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math> (24h minimum pour les glycopeptides).</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Ampicilline Gentamicine Vancomycine Téicoplanine Nitrofurantoïne</p>	<p>Imipénème Streptomycine Erythromycine Quinupristine-dalfopristine Norfloxacine (dépistage) Fluoroquinolone Triméthoprim Cotrimoxazole Eravacyline Tigécycline Linézolide Fosfomycine Daptomycine Chloramphénicol Rifampicine</p>

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les souches de <i>Enterococcus</i> résistantes à l'ampicilline sont résistantes aux autres β-lactamines, y compris les carbapénèmes.								
<b>Pénicilline G</b>	-	-			-	-		1. En cas de résistance à l'ampicilline, rendre résistant aux uréidopénicillines et aux carbapénèmes. La résistance est due à des modifications de la PLP5 qui présente une affinité diminuée pour les β-lactamines. De très rares souches productrices de pénicillinases ont été décrites. 2/A. Les sensibilités à l'amoxicilline et à la pipéracilline (avec ou sans inhibiteur de β-lactamase) peuvent être déduites de celle de l'ampicilline.
<b>Ampicilline<sup>1</sup></b>	4	8		<b>2</b>	10	8		
<b>Amoxicilline<sup>2</sup></b>	4	8			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Pipéracilline<sup>2</sup></b>					Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Toutes les espèces d' <i>Enterococcus</i> sont naturellement résistantes aux céphalosporines, à l'exception du ceftobiprole vis-à-vis de <i>E. faecalis</i> .								

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Ertapénème</b>	-	-			-	-		
<b>Imipénème</b>	0,001	8 4		<b>10</b>	50	48 21		
<b>Méropénème</b>	-	-			-	-		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Norfloxacine</b> (dépistage)	NA	NA		<b>10</b>	12 <sup>A</sup>	12 <sup>A</sup>		A. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être rendues sensibles à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine, chaque fluoroquinolone doit être testée individuellement. <b>1. La résistance à la moxifloxacine peut être déterminée par le disque de norfloxacine. Une CMI égale ou inférieure à l'E-COFF (1 mg/L) témoigne de l'absence de résistance à la moxifloxacine.</b>
<b>Lévofloxacine</b> (cystites non compliquées et prostatites)	4	4		<b>5</b>	15	15		
<b>Moxifloxacine</b> <sup>1</sup>	-	-			-	-		



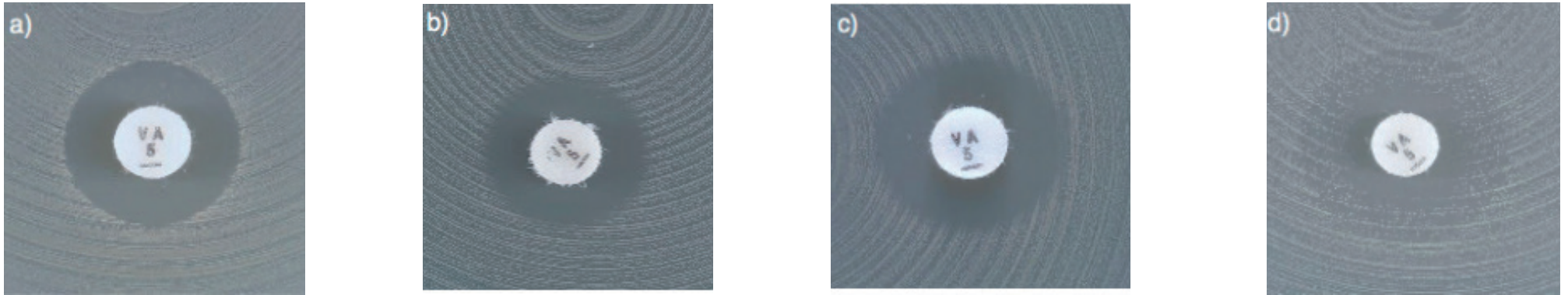
Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les entérocoques présentent une résistance de bas niveau aux aminosides. Cependant, l'association avec des inhibiteurs de la paroi bactérienne (pénicillines, glycopeptides) est synergique et bactéricide vis-à-vis des souches sensibles à ces antibiotiques et ne présentant pas une résistance de haut niveau aux aminosides. L'espèce <i>E. faecium</i> produit une enzyme chromosomique, AAC(6')-II, qui abolit la synergie entre pénicillines/glycopeptides et aminosides (sauf gentamicine et streptomycine).								
<b>Amikacine</b> <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Test négatif : Les souches avec une CMI de la gentamicine ≤128 mg/L ou une zone d'inhibition ≥8 mm sont considérées sauvages avec une résistance naturelle de bas niveau. Pour les autres aminosides, le profil de résistance peut être différent. Une synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est attendue si la souche est sensible à ces classes d'antibiotiques. Test positif : Les souches avec une CMI de la gentamicine >128 mg/L ou une zone d'inhibition <8 mm sont considérées hautement résistantes à la gentamicine et aux autres aminosides, excepté la streptomycine qui doit être testée séparément si nécessaire (voir commentaire 3/B). Il n'y a pas de synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides. 2/B. Les souches présentant une résistance de haut niveau à la gentamicine ne sont pas nécessairement résistantes à haut niveau à la streptomycine. Test négatif : Les souches avec une CMI de la streptomycine ≤512 mg/L ou une zone d'inhibition ≥14 mm sont considérées sauvages avec une résistance naturelle de bas niveau. Une synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est attendue si la souche est sensible à ces classes d'antibiotiques. Test positif : Les souches avec une CMI de la streptomycine > 512 mg/L ou une zone d'inhibition <14 mm sont considérées hautement résistantes à la streptomycine et il n'y a pas de synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides.
<b>Kanamycine</b>	EP	EP			EP	EP		
<b>Gentamicine</b> <sup>1</sup> (détection de la résistance à haut niveau)	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		<b>30</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Nétilmicine</b> <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Tobramycine</b> <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Streptomycine</b> <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		<b>300</b>	Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		

Glycopeptides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les espèces <i>E. gallinarum</i> et <i>E. casseliflavus</i> présentent une résistance de bas niveau à la vancomycine. Le phénotype «résistant» à la Tétracycline et «sensible» à la vancomycine est exceptionnel.								
<b>Tétracycline</b>	2	2		<b>30</b>	16	16		A. Les souches d'entérocoques sensibles à la vancomycine présentent des zones d'inhibition à contours nets. L'examen des contours doit être effectué sous lumière directe et une résistance est suspectée devant un contour flou ou la présence de colonies à l'intérieur de la zone d'inhibition (voir photos ci-dessous). La lecture ne doit pas être effectuée avant 24 heures d'incubation. La détection de la résistance de bas niveau à la vancomycine ( <i>vanB</i> ) peut nécessiter une incubation prolongée à 48 heures.
<b>Télavancine</b>	IE	IE			IE	IE		
<b>Vancomycine</b>	4	4		<b>5</b>	12 <sup>A</sup>	12 <sup>A</sup>		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les espèces <i>E. faecalis</i> , <i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> et <i>E. avium</i> sont naturellement résistantes aux lincosamides et à l'association quinupristine-dalfopristine tandis que les espèces <i>E. faecium</i> , <i>E. durans</i> et <i>E. hirae</i> sont naturellement sensibles.								
<b>Erythromycine</b>	0,5	4		<b>15</b>	23	14		
<b>Azithromycine</b>	-	-			-	-		
<b>Clarithromycine</b>	-	-			-	-		
<b>Roxithromycine</b>	-	-			-	-		
<b>Télithromycine</b>	-	-			-	-		
<b>Clindamycine</b>	-	-			-	-		
<b>Pristinamycine</b>	1	2		<b>EP</b>	EP	EP		
<b>Quinupristine-dalfopristine</b>	1 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>		<b>15</b>	22 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>		1/A. Les valeurs critiques ne s'appliquent qu'à l'espèce <i>E. faecium</i> . La réponse est valable pour le pristinamycine en attente de données.

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	-	-			-	-		1. Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation. Des CMI supérieures à la concentration critique de sensibilité sont très rares. Dans un premier temps, l'identification et le test de sensibilité devront être répétés. En cas de confirmation, la souche devra être envoyée à un centre de référence et catégorisée «résistant».
<b>Doxycycline</b>	-	-			-	-		
<b>Minocycline</b>	-	-			-	-		
<b>Eravacycline, <i>E. faecalis</i></b>	0,125	0,125		<b>20</b>	22	22		
<b>Eravacycline, <i>E. faecium</i></b>	0,125	0,125		<b>20</b>	24	24		
<b>Tigécycline, <i>E. faecalis</i></b>	0,25 <sup>1</sup>	0,25		<b>15</b>	20	20		
<b>Tigécycline, <i>E. faecium</i></b>	0,25 <sup>1</sup>	0,25		<b>15</b>	22	22		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Daptomycine</b>	4	4			-	-		Ne pas rendre pour les souches d'infections respiratoires.
<b>Fosfomycine oral (cystites)</b>	64	128		<b>200</b>	16	13		
<b>Linézolide</b>	4	4		<b>10</b>	20 <sup>A</sup> 49	20 <sup>A</sup> 49		A. Examiner la bordure de la zone d'inhibition à la lumière. A noter que certaines souches résistantes au linézolide sont difficiles à détecter et qu'une incubation prolongée à 48 heures peut être nécessaire.
<b>Nitrofurantoïne (cystites)</b>	64	64		<b>100</b>	15	15		
<b>Rifampicine</b>	1	2		<b>5</b>	20	17		
<b>Triméthoprim (cystites)</b>	0,03	4		<b>5</b>	50	24		1. L'activité du triméthoprim et du cotrimoxazole sur les entérocoques n'étant pas certaine, la population sauvage est catégorisée sensible à forte posologie.
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole<sup>1</sup></b>	0,03	4		<b>1,25- 23,75</b>	50	24		2. Le rapport de l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole est de 1:19. Les valeurs critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim. A noter que toutes les espèces d' <i>Enterococcus</i> sont naturellement résistantes aux sulfamides. 1. L'efficacité clinique du triméthoprim-sulfaméthoxazole n'est pas prédictible à partir de l'antibiogramme. Un E-COFF à 1 mg/L correspondant à un diamètre d'inhibition de 23 mm permet de séparer les souches sauvages de celles ayant acquis une résistance.
<b>Chloramphénicol</b>	8	16		<b>30</b>	18	13		



Exemples de zones d'inhibition de souches d'*Enterococcus* spp. avec la vancomycine (disque chargé à 5 µg).

a) Bord à contours nets et diamètre d'inhibition  $\geq 12$  mm. Rendre sensible.

b-d) Bord à contours flous ou présence de colonies dans la zone d'inhibition. Rendre résistant même si la zone d'inhibition est  $\geq 12$  mm.

## 5. 10. *Streptococcus pneumoniae*

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L β-NAD (MH-F).          Inoculum : 5x10<sup>5</sup> UFC/mL.          Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : Mueller-Hinton agar additionné de 20 mg/L β-NAD + 5% sang de cheval défibriné (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : 5% CO<sub>2</sub>, 35±2°C, 20±4H.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Ampicilline ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Oxacilline (dépistage) Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Pristinamycine Télithromycine Tétracycline Norfloxacin (dépistage) Fluoroquinolone Vancomycine ou Téricoplanine	Autres bêta-lactamines Doxycycline Chloramphénicol Rifampicine Cotrimoxazole Gentamicine

### Recherche de la résistance aux bêta-lactamines chez *S. pneumoniae*

Disque d'oxacilline à 1 µg Diamètre de la zone d'inhibition	Antibiotique	Tests complémentaires et/ou interprétation
≥ 20 mm	Bêta-lactamines pour lesquelles une catégorisation clinique est indiquée (y compris celles avec «Note»).	Rendre «sensible», quelle que soit l'indication clinique, excepté pour le céfclor qui, s'il est rendu, doit être catégorisé «I» <b>sensible à forte exposition</b> .
< 20 mm*	Pénicilline G (méningites) et pénicilline V (toutes indications).	Rendre «résistant».
	Pénicilline G (en dehors des méningites) et autres bêta-lactamines.	Déterminer la CMI de l'antibiotique et interpréter en fonction des concentrations critiques.

\*La CMI d'au moins une des bêta-lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone) doit toujours être déterminée, mais cela ne doit pas retarder le rendu du résultat selon les recommandations ci-dessous.

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les valeurs critiques pour les pénicillines autres que la pénicilline G et l'amoxicilline ne sont pas applicables en cas de méningite. Les souches sensibles à la pénicilline G (CMI ≤ 0,064 mg/L) et/ou présentant un diamètre ≥ 20 mm autour du disque d'oxacilline (1 µg) ( <b>cf note C</b> ) peuvent être rendues sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles les valeurs critiques sont listées (y compris celles qui ont une «Note»):								
Oxacilline (Test de dépistage)	NA	NA		1	20 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		<p>A. Pour l'interprétation du test de l'oxacilline, voir le tableau complémentaire ci-dessus.</p> <p>Ce test ne peut pas apprécier le niveau de résistance à la pénicilline G ou aux autres bêta-lactamines. L'utilisation d'autres disques de bêta-lactamines ne permet pas de déterminer le niveau de résistance à ces bêta-lactamines. En conséquence, notamment en cas d'infection grave, d'échec clinique ou devant toute souche de sensibilité diminuée (OXA-1 &lt; 20 mm ou CMI de pénicilline G &gt; 0.064 mg/L), il y a lieu de déterminer la CMI d'au moins une des bêta-lactamines dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone).</p> <p>1. En cas de pneumonie, cf. Annexe 7 pour l'adaptation de posologie en fonction de la CMI. si une dose de 1,2 g x 4 est utilisée, les souches ayant une CMI ≤ 0,5 mg/L peuvent être interprétées comme sensibles.</p> <p><b>En cas de pneumonie</b> si une dose de 2,4 g x 4 ou 1,2 g x 6 est utilisée, les souches ayant une CMI ≤ 1 mg/L peuvent être interprétées comme sensibles.</p> <p><b>En cas de pneumonie</b>, si une dose de 2,4 g x 6 est utilisée, les souches ayant une CMI ≤ 2 mg/L peuvent être interprétées comme sensibles.</p> <p>B. Une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines doit être recherchée à l'aide d'un disque d'oxacilline chargé à 1 µg. Les souches sensibles à la pénicilline G (CMI ≤ 0,064 mg/L) et/ou présentant un diamètre ≥ 20 mm autour du disque d'oxacilline (1 µg) peuvent être rendues sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles les valeurs critiques sont listées (y compris celles qui ont une «Note») excepté pour le céfaclor qui, s'il est rendu, doit être catégorisé sensible à forte exposition (« I »).</p> <p>2/C. Sensibilité déduite de la CMI de l'ampicilline ou de l'amoxicilline dans les indications autres que les méningites.</p> <p>C. Sensibilité déduite de la CMI de l'ampicilline ou de l'amoxicilline.</p>
Pénicilline G (à l'exception des méningites)	0,064 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Pénicilline G (méningites)	0,064	0,064			-	-		
Ampicilline	0,5 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>		2	22 <sup>B</sup>	16 <sup>B</sup>		
Ampicilline (pneumonie)	2	2			-	-		
Ampicilline (méningites)	0,5	0,5						
Amoxicilline	0,5 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>			Note <sup>B, C</sup>	Note <sup>B, C</sup>		
Amoxicilline (IV, méningites)	0,5	0,5			-	-		
Amoxicilline (IV, pneumonie)	2	2			-	-		
Amoxicilline (per os)	0,5	1						
Pipéracilline	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>			Note <sup>B, C</sup>	Note <sup>B, C</sup>		
Phénoxyethylpénicilline	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Céfépime</b>	1	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. Une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines doit être recherchée à l'aide d'un disque d'oxacilline chargé à 1 µg.
<b>Céfotaxime (hors méningites)</b>	0,5	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Céfotaxime (méningites)</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Cefpodoxime</b>	0,25	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Ceftaroline</b>	0,25	0,25			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Ceftobiprole</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Ceftriaxone (hors méningites)</b>	0,5	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Ceftriaxone (méningites)</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Céfuroxime iv</b>	0,5	1			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Céfuroxime oral</b>	0,25	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Ertapénème<sup>1</sup></b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. Une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines doit être recherchée à l'aide d'un disque d'oxacilline chargé à 1 µg. 1/B. Méropénème est le seul carbapénème recommandé dans les méningites. En cas d'utilisation pour le traitement d'une méningite, la CMI du méropénème doit être déterminée.
<b>Imipénème<sup>1</sup></b>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Méropénème (hors méningites)</b>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Méropénème<sup>1</sup> (méningites)</b>	0,25	0,25			Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>		



Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Norfloxacine</b> (dépistage)				<b>10</b>		<b>10</b>		A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est ≥ 10 mm, la souche peut être catégorisée sensible à forte exposition à la lévofloxacine et sensible à la moxifloxacine à posologie standard. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est inférieur à 10 mm, la sensibilité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine doivent être mesurées. Si la lévofloxacine est catégorisée sensible à forte posologie ou la moxifloxacine sensible, il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique.
<b>Lévofloxacine</b>	0,001	2		5	50 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>		
<b>Moxifloxacine</b>	0,5	0,5		<b>5</b>	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>		

Aminoglycosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Gentamicine</b> <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		<b>500</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Diamètre d'inhibition ≥ 17 mm ou CMI ≤ 256 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Pour les autres aminosides, le profil peut être différent. Diamètre d'inhibition < 17 mm ou CMI > 256 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, amikacine et nétilmicine. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie.

Glycopeptides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Téicoplanine</b>	2 <sup>1</sup>	2		<b>30</b>	17	17		1. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares ou n'ont pas encore été rapportées. L'identification et la sensibilité aux antibiotiques d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.
<b>Vancomycine</b>	2 <sup>1</sup>	2		<b>5</b>	16	16		

Macrolides, lincosamides, streptogramines et <b>pleuromutilines</b>	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Erythromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		<b>15</b>	22 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>		1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine. 2/B. La résistance à la télithromycine doit être vérifiée par un test en l'absence de CO <sub>2</sub> . 3/C. Devant une souche résistante à l'érythromycine et sensible à clindamycine ou lincomycine, rechercher le caractère inducible de cette résistance. Il est mis en évidence sur l'antibiogramme par une image d'antagonisme entre la clindamycine ou la lincomycine et l'érythromycine (D-test). Interprétation : • En l'absence d'induction, répondre «sensible» à spiramycine, <b>josamycine</b> , lincomycine et clindamycine. • En présence d'induction, répondre «résistante» à spiramycine, <b>josamycine</b> , lincomycine et clindamycine. 4. Interprétation valable pour quinupristine-dalfopristine. Les souches sensibles à la quinupristine-dalfopristine sont également sensibles à la pristinamycine. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.
<b>Azithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Clarithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Roxithromycine</b>	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Télithromycine</b>	0,25 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>		<b>15</b>	23 <sup>B</sup>	20 <sup>B</sup>		
<b>Clindamycine</b> <sup>3</sup>	0,5	0,5		<b>2</b>	19 <sup>C</sup>	19 <sup>C</sup>		
<b>Lincomycine</b> <sup>3</sup>	2	8		<b>15</b>	21 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>		
<b>Pristinamycine</b> <sup>4</sup>	1	1		<b>15</b>	19	19		
<b>Léfamuline</b>	0,5	0,5		<b>5</b>	12	12		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>		1/A. Les souches sensibles à la tétracycline sont aussi sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Les souches résistantes à la tétracycline sont parfois sensibles à la minocycline et/ou à la doxycycline. Déterminer la sensibilité à la doxycycline ou à la minocycline des souches résistantes à la tétracycline si nécessaire.
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Minocycline</b>	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		<b>30</b>	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
<b>Tigécycline</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8		<b>30</b>	21	21		
<b>Daptomycine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Fosfomycine iv</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Linézolide</b>	2 <sup>1</sup>	2		<b>10</b>	22	22		1. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doit être vérifiée et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. <del>2. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doit être vérifiée et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.</del> 2. Triméthoprim-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:19. Les CMI critiques sont exprimées en concentration de triméthoprim.
<b>Rifampicine</b>	0,125 <sup>1</sup>	0,5		<b>5</b>	22	17		
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole</b>	1 <sup>2</sup>	2		<b>1,25-23,75</b>	13	10		

## 5. 11. Streptocoques des groupes A, B, C ou G

Les streptocoques A,B,C,G regroupent exclusivement :

- *S. pyogenes* pour le groupe A,
- *S. agalactiae* pour le groupe B,
- *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *S. equi*, *S. canis* pour les groupes C et G.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> UFC/mL.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : 5% <math>\text{CO}_2</math>, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Gentamicine Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Tétracycline	Norfloxacin (dépistage) Fluoroquinolones Streptomycine Vancomycine Téicoplanine Pristinamycine Télithromycine Doxycycline Tigécycline Cotrimoxazole Chloramphénicol Linézolide Rifampicine Nitrofurantoïne Triméthoprim

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Pénicilline G<sup>2</sup></b>	0,25	0,25		<b>1 unité</b>	18 <sup>A</sup>	18		1/A. La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G, à l'exception de la pénicilline V pour les streptocoques du groupe B. 2. Les souches ayant une CMI au-dessus de la concentration critique supérieure sont très rares (streptocoques du groupe B). L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. 3/B. Les valeurs critiques ne s'appliquent qu'aux streptocoques du groupe A, C, ou G.
<b>Pénicilline G (méningites)<sup>2</sup></b>	0,125	0,125		<b>1 unité</b>	19	19		
<b>Ampicilline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Amoxicilline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Pipéracilline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Pénicilline V<sup>3</sup></b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>		

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.								

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La sensibilité aux carbapénèmes des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.								

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Norfloxacine</b> (dépistage)	Note <sup>1,2</sup>	Note <sup>1,2</sup>		<b>10</b>	12 <sup>B, C</sup>	Note <sup>B, C</sup>		<p>A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine.</p> <p>B. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est ≥ 12 mm, ou la CMI de la norfloxacine ≤ 16 mg/L, la souche peut être catégorisée sensible à forte exposition à la lévofloxacine et sensible à la moxifloxacine.</p> <p>C. Si le diamètre autour du disque de norfloxacine (10 µg) est inférieur à 12 mm ou si la CMI de la norfloxacine est supérieure à 16 mg/L, la sensibilité de la lévofloxacine et de la moxifloxacine doivent être mesurées. Si la lévofloxacine est catégorisée sensible à forte exposition ou la moxifloxacine sensible, il faut préciser qu'il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique.</p> <p>Si la lévofloxacine ou la moxifloxacine sont catégorisées sensibles, ces antibiotiques seront interprétés «sensibilité diminuée» avec la remarque «il existe un risque élevé de sélection <i>in vivo</i> de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique». Les concentrations critiques de la lévofloxacine sont valables à forte posologie uniquement.</p>
<b>Ciprofloxacine</b>	-	-			-	-		
<b>Lévofloxacine</b>	0,001	2		<b>5</b>	50 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>		
<b>Moxifloxacine</b>	0,5	0,5		<b>5</b>	19 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>		
<b>Délafloxacine</b>	0,03	0,03			-	-		

Aminoglycosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau (BNR) à tous les aminosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoside et une pénicilline (ou un glycopeptide). L'acquisition d'une résistance de haut niveau (HNR) abolit cet effet synergique bactéricide.								
<b>Gentamicine</b> Recherche d'un haut niveau de résistance	256 <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		500	17 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Diamètre d'inhibition ≥17 mm ou CMI ≤ 256 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Pour les autres aminosides, le profil peut être différent. Diamètre d'inhibition < 17 mm ou CMI > 256 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, dibékacine, amikacine, sisomicine et nétilmicine. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie. 2/B. <u>Interprétation des résultats</u> : Diamètre de la zone d'inhibition ≥19 mm ou CMI ≤ 512 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Diamètre de la zone d'inhibition <19 mm ou CMI > 512 mg/L : la souche a acquis un HNR à la streptomycine. La résistance n'est pas croisée aux autres aminosides. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie.
<b>Streptomycine</b> Recherche d'un haut niveau de résistance	512 <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		300	19 <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		

Glycopeptides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Dalbavancine</b> <sup>2</sup>	0,125 <sup>1,3</sup>	0,125 <sup>1,3</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Mesurer les CMI. Pour déterminer la CMI par micro-dilution, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration de 0,002%. 2. Les souches ayant des CMI au-dessus de la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. 3. Les souches sensibles à la vancomycine peuvent être rendues sensible à la dalbavancine et à l'oritavancine.
<b>Oritavancine</b> <sup>2</sup>	0,25 <sup>1,3</sup>	0,25 <sup>1,3</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Téicoplanine</b> <sup>2</sup>	2	2		30	15	15		
<b>Télavancine</b> <sup>2</sup>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Vancomycine</b> <sup>2</sup>	2	2		5	13	13		



Macrolides, lincosamides et streptogramines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Erythromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		<b>15</b>	21 <sup>A</sup>	18 <sup>A</sup>		1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine. 2/B. La résistance à la télithromycine doit être vérifiée par un test en l'absence de CO <sub>2</sub> .
<b>Azithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Clarithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Roxithromycine</b>	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Télithromycine</b>	0,25 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>		<b>15</b>	20 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>		
<b>Clindamycine<sup>3</sup></b>	0,5	0,5		<b>2</b>	17 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>		3/C. Devant une souche résistante à l'érythromycine et sensible à clindamycine ou lincomycine, rechercher le caractère inductible de cette résistance. Il est mis en évidence par une image d'antagonisme entre la clindamycine ou la lincomycine et l'érythromycine (D-test). Interprétation : <ul style="list-style-type: none"> <li>En l'absence d'induction, répondre «sensible» à spiramycine, josamycine, lincomycine et clindamycine.</li> <li>En présence d'induction, répondre «résistante» à spiramycine, josamycine, lincomycine et clindamycine.</li> </ul>
<b>Lincomycine<sup>3</sup></b>	2	8		<b>15</b>	21 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>		
<b>Quinupristine-dalfopristine<sup>4</sup></b>	-	-			-	-		4. Interprétation valable pour quinupristine-dalfopristine. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence. En l'absence de données concernant la réponse thérapeutique vis-à-vis des souches dont la CMI dépasse la valeur critique supérieure, elles doivent être considérées comme résistantes.
<b>Pristinamycine<sup>4</sup></b>	1	2		<b>15</b>	22	19		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>		<p>1/A. Les souches sensibles à la tétracycline sont aussi sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Certaines souches résistantes à la tétracycline peuvent rester sensibles à la minocycline et/ou à la doxycycline. Si nécessaire, en cas de résistance à la tétracycline, déterminer la CMI de la doxycycline et/ou de la minocycline.</p> <p>2/B. Pour déterminer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation. Il y a lieu de déterminer la CMI de la tigécycline pour toute souche dont le diamètre de la zone d'inhibition est inférieur à 19 mm. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares.</p> <p>3. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.</p>
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Minocycline</b>	0,5 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>		
<b>Tigécycline<sup>3</sup></b>	0,125 <sup>2</sup>	0,125 <sup>2</sup>		<b>15</b>	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8		<b>30</b>	19	19		
<b>Daptomycine<sup>1</sup></b>	1	1			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Déterminer la CMI. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.
<b>Acide fusidique</b>	EP	EP			EP	EP		
<b>Linézolide<sup>1</sup></b>	2 <sup>2</sup>	2		<b>10</b>	19 <sup>B</sup>	19		2/B. Les souches sensibles au linézolide sont sensibles au tédizolide.
<b>Tédizolide<sup>1</sup></b>	0,5	0,5		<b>2</b>	18	18		
<b>Nitrofurantoïne (Cystites)</b>	64	64		<b>100</b>	15	15		
<b>Rifampicine</b>	0,06	0,5		<b>5</b>	21	15		
<b>Triméthoprime (Cystites)</b>	2	2		<b>5</b>	EP	EP		
<b>Triméthoprime-sulfaméthoxazole<sup>3</sup></b>	1	2		<b>1,25-23,75</b>	18	15		3. Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:19. Les CMI critiques sont exprimées en concentration de triméthoprime.

## 5. 12. Autres streptocoques

Le groupe «autres streptocoques» regroupent les streptocoques des groupes suivants:

- Groupe « *S. milleri* » : *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*
- Groupe « *S. mitis* » : *S. australis*, *S. cristatus*, *S. infantis*, *S. mitis*, *S. oligofermentans*, *S. oralis*, *S. peroris*, *S. pseudopneumoniae*, *S. sinensis*
- Groupe « *S. sanguinis* » : *S. sanguinis*, *S. parasanguinis*, *S. gordonii*
- Groupe « *S. bovis* » : *S. equinus*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), *S. infantarius*
- Groupe « *S. salivarius* » : *S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. thermophilus*
- Groupe « *S. mutans* » : *S. mutans*, *S. sobrinus*

Pour les endocardites, suivre les recommandations nationales ou internationales.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L β-NAD (MH-F).          Inoculum : 5x10<sup>5</sup> UFC/mL.          Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : 5% CO<sub>2</sub>, 35±2°C, 20±4H.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Ampicilline ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Gentamicine Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Pristinamycine Tétracycline	Autres bêta-lactamines Fluoroquinolones Streptomycine Vancomycine Tétracycline Télithromycine Minocycline Eravacyline Cotrimoxazole Chloramphénicol Linézolide Rifampicine

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Pénicilline G</b> (dépistage)	0,25 <sup>1</sup>	2		<b>1 unité</b>	18 <sup>A</sup>	12		1/A. La pénicilline G (disque chargé à 1 unité ou CMI) peut être utilisée pour le dépistage des souches de streptocoques autres de sensibilité diminuée. Les souches présentant un diamètre ≥ à 18 mm autour du disque de pénicilline 1 unité ou une CMI ≤ 0,25 mg/L, sont sensibles à la pénicilline G et peuvent être rendues sensibles aux bêta-lactamines pour lesquelles des valeurs critiques sont proposées y compris celles qui ont une «Note». Pour les souches présentant un diamètre < à 18 mm autour du disque de pénicilline G 1 unité ou une CMI > à 0,25 mg/L, déterminer la CMI d'au moins une bêta-lactamine dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (ampicilline, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone). <del>Les souches sensibles à la pénicilline G sont sensibles à l'ensemble des pénicillines.</del>
<b>Ampicilline</b>	0,5	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Amoxicilline</b>	0,5	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Pipéracilline</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.								
<b>Céfazoline</b>	0,5	0,5		<b>30</b>	EP	EP		A. La pénicilline G (disque chargé à 1 unité ou CMI) peut être utilisée pour le dépistage des souches de streptocoques «autres» de sensibilité diminuée. Cf. Note A sur les pénicillines.
<b>Céfépime</b>	0,5	0,5		<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		
<b>Céfotaxime</b>	0,5	0,5		<b>5</b>	23 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>		
<b>Ceftriaxone</b>	0,5	0,5		<b>30</b>	27 <sup>A</sup>	27 <sup>A</sup>		
<b>Céfuroxime iv</b>	0,5	0,5		<b>30</b>	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La sensibilité aux carbapénèmes des streptocoques autres se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.								
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. La pénicilline G (disque chargé à 1 unité ou CMI) peut être utilisée pour le dépistage des souches de streptocoques autres de sensibilité diminuée. Cf. Note A sur les pénicillines. 1. Pour évaluer la sensibilité, la concentration de relebactam est fixée à 4 mg/L.
<b>Imipénème</b>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Imipénème – relebactam</b>	2 <sup>+</sup>	2 <sup>+</sup>						
<b>Méropénème</b>	2	2			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Moxifloxacine</b>	0,5 Note <sup>1</sup>	0,5 Note <sup>1</sup>		<b>5</b>	49	49		1. Une CMI égale ou inférieure à l'E-COFF (0,5 mg/L) témoigne de l'absence de résistance acquise à la moxifloxacine.
<b>Délafloracine, <i>S. milleri</i></b>	0,03	0,03			-	-		

Aminosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Les streptocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau (BNR) à tous les aminosides qui n'empêche pas d'obtenir un effet synergique bactéricide entre un aminoside et une pénicilline (ou un glycopeptide). L'acquisition d'une résistance de haut niveau (HNR) abolit cet effet synergique bactéricide.								
<b>Gentamicine</b> (Recherche d'un haut niveau de résistance)	256 <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		<b>500</b>	17 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Diamètre d'inhibition ≥17 mm ou CMI ≤ 256 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Pour les autres aminosides, le profil peut être différent. Diamètre d'inhibition < 17 mm ou CMI > 256 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, dibékacine, amikacine, sisomicine et nétilmicine. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie.
<b>Streptomycine</b> (Recherche d'un haut niveau de résistance)	512 <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		<b>300</b>	19 <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		2/B. Diamètre de la zone d'inhibition ≥19 mm ou CMI ≤ 512 mg/L : la souche est sauvage (bas niveau de résistance) et la synergie est possible avec les pénicillines (ou les glycopeptides) en cas de sensibilité à ces derniers antibiotiques. Diamètre de la zone d'inhibition <19 mm ou CMI > 512 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la streptomycine. Cette résistance n'est pas croisée aux autres aminosides. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie.

Glycopeptides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Dalbavancine<sup>2</sup></b> <b>Groupe <i>S. milleri</i></b>	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		1/A. Mesurer la CMI. Pour déterminer la CMI par micro-dilution, le milieu doit être supplémenté avec du polysorbate-80 à la concentration de 0,002%. Les souches sensibles à vancomycine sont sensibles à la dalbavancine et à l'oritavancine. 2. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.
<b>Oritavancine<sup>2</sup></b> <b>Groupe <i>S. milleri</i></b>	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Téicoplanine<sup>2</sup></b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>30</b>	16	16		
<b>Télavancine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Vancomycine<sup>2</sup></b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>5</b>	15	15		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Erythromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		<b>15</b>	22 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>		1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine. 2/B. La résistance à la télithromycine doit être vérifiée par un test en l'absence de CO <sub>2</sub> . 3/C. Devant une souche résistante à l'érythromycine et sensible à clindamycine ou lincomycine, rechercher le caractère inductible de cette résistance. Il est mis en évidence sur l'antibiogramme par une image d'antagonisme entre la clindamycine ou la lincomycine et l'érythromycine (D-test). Interprétation : • En l'absence d'induction, répondre « sensible » à spiramycine, josamycine, lincomycine et clindamycine. • En présence d'induction, répondre « résistante » à spiramycine, josamycine, lincomycine et clindamycine.
<b>Azithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Clarithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Roxithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Télithromycine</b>	0,25 <sup>2</sup>	0,5 <sup>2</sup>		<b>15</b>	23 <sup>B</sup>	20 <sup>B</sup>		
<b>Clindamycine<sup>3</sup></b>	0,5	0,5		<b>2</b>	19 <sup>C</sup>	19 <sup>C</sup>		
<b>Lincomycine<sup>3</sup></b>	2	8		<b>15</b>	21 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>		



Macrolides, lincosamides et streptogramines (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Pristinamycine<sup>4</sup></b>	1	2		<b>15</b>	22	19		4. Interprétation valable pour quinupristine-dalfopriline. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline<sup>1</sup></b>	1	2		<b>30</b>	23	21		1. Les souches sensibles à la tétracycline sont aussi sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Les souches résistantes à la tétracycline sont parfois sensibles à la minocycline. Déterminer la sensibilité à la minocycline des souches résistantes à la tétracycline si nécessaire.
<b>Doxycycline</b>	-	-			-	-		
<b>Minocycline</b>	0,5	1			-	-		
<b>Eravacycline</b>	0,125	0,125		20	17	17		
<b>Tigécycline</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Chloramphénicol<sup>1</sup></b>	8	8		<b>30</b>	23	23		1. Interprétation valable pour le thiamphénicol.
<b>Linézolide</b>	EP 2	EP 4		<b>40</b>	22	49		
<b>Tédizolide</b> <b>Groupe <i>S. milleri</i></b>	0,5 0,25	0,5 0,25		<b>2</b>	18	18		
<b>Nitrofurantoïne (cystites)</b>	64	64		<b>100</b>	15	15		
<b>Rifampicine</b>	0,125 0,06	0,5		<b>5</b>	22	17		
<b>Triméthoprime (cystites)</b>	2	2		<b>5</b>	EP	EP		
<b>Triméthoprime-sulfaméthoxazole<sup>2</sup></b>	1	2		<b>1,25-23,75</b>	19	16		2. Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:19. Les CMI critiques sont exprimées en concentration de triméthoprime.

### 5. 13. *Listeria monocytogenes*

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : proche de 5% <math>\text{CO}_2</math>, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard
Pénicilline G Ampiciline Méropénème Erythromycine Cotrimoxazole

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
<b>Pénicilline G</b>	1	1		<b>1 unité</b>	13	13		Ces concentrations critiques ne sont applicables qu'en dehors des méningites.
<b>Ampicilline IV</b>	1	1		<b>2</b>	16	16		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
<b>Méropénème</b>	0,25	0,25		<b>10</b>	26	26		

Macrolides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Erythromycine</b>	1	1		<b>15</b>	25	25		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole<sup>1</sup></b>	0,06	0,06		<b>1,25-23,75</b>	29	29		1. Triméthoprim-sulfaméthoxazole avec le ratio 1:19. Les seuils critiques sont exprimés à la concentration du triméthoprim.

## 5. 14. *Corynebacterium* spp.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>. En cas de croissance insuffisante après <math>20 \pm 4\text{H}</math>, prolonger l'incubation de 20h supplémentaires.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland .          Incubation : proche de 5% <math>\text{CO}_2</math>, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Gentamicine Clindamycine Ciprofloxacine Tétracycline Cotrimoxazole Vancomycine	Moxifloxacine Rifampicine Linézolide

Concentrations critiques et diamètres critiques applicables pour les corynébactéries et genres ou espèces suivants : *Arthrobacter* spp, *Brevibacterium* spp, *Microbacterium* spp, *Cellulomonas* spp, *Rothia* spp, *Turicella* spp, *Dermabacter* spp.

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Pénicilline G<sup>1</sup></b>	0,125	0,125		<b>1 unité</b>	29	29		1. Les souches sensibles à la pénicilline G sont sensibles à l'amoxicilline. Pour les souches résistantes à la pénicilline G, si besoin, déterminer la CMI à l'amoxicilline et interpréter avec les concentrations critiques PK/PD.
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>4</b> <b>0,001</b>	1		<b>5</b>	<b>25</b> <b>50</b>	25		
<b>Moxifloxacine</b>	0,5	0,5		<b>5</b>	25	25		
<b>Clindamycine</b>	0,5	0,5		<b>2</b>	20	20		
<b>Tétracycline</b>	2	2		<b>30</b>	24	24		
<b>Rifampicine</b>	0,06	0,5		<b>5</b>	30	25		
<b>Vancomycine</b>	2	2		<b>5</b>	17	17		
<b>Linézolide</b>	2	2		<b>10</b>	25	25		
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole<sup>2</sup></b>	1	2		<b>1,25-23,75</b>	19	16		2. Triméthoprim-sulfaméthoxazole avec le ratio 1:19. Les seuils critiques sont exprimés en concentration du triméthoprim.

**5. 15. *Bacillus* spp.  
sauf *B. anthracis***

<p>Détermination de la CMI par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1 Milieu de culture: bouillon de Mueller-Hinton Inoculum: 5x10<sup>5</sup> CFU/mL Incubation: atmosphère normale, 35 +/- 2°C, 20 +/- 4h Lecture: en l'absence d'indications particulières, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est plus visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé Milieu: Gélose de Mueller-Hinton Inoculum: McFarland 0.5 Incubation: Air, 35±2°C, 20+/6 4h</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213. Pour les antibiotiques non concernés par cette souche, voir chapitre 1.3 contrôle de qualité</p>	

Le genre comprend plusieurs espèces. Les espèces les plus fréquentes appartiennent au complexe *Bacillus cereus* (*B. cereus*, *B. thuringiensis*, *B. mycoides* et *B. weihenstephanensis*). Les concentrations critiques ne sont pas validées pour *Bacillus anthracis*.

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Imipénème	0.5	0.5		<b>10</b>	30	30		
Méropénème	0.25	0.25		<b>10</b>	25	25		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Ciprofloxacine	0.001	0.5		<b>5</b>	50 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>		<p>A. Le disque de norfloxacine peut être utilisé pour dépister la résistance aux fluoroquinolones. Voir note B. B. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être catégorisées « sensibles à forte posologie » (I) à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Les souches catégorisées résistantes à la norfloxacine peuvent être catégorisées résistantes (R) à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine.</p>
Levofloxacine	0.001	1		<b>5</b>	50 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>		
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		<b>10</b>	21 <sup>B</sup>	21 <sup>B</sup>		

Glycopeptides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Vancomycine	2	2		5	10 <sup>A</sup>	10 <sup>A</sup>		A. Il n'y avait pas de souche non sauvage disponible au moment du développement de la méthode par diffusion.

Macrolides et lincosamides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Erythromycine	0,5	0,5		15	24	24		
Clindamycine	1	1		2	17	17		

Oxazolidinones	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Linézolide	2	2		10	22	22		

## 5. 16. *Aerococcus* spp.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1)<sup>1</sup>.  Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L β-NAD (MH-F).  Inoculum : 5x10<sup>5</sup> CFU/mL.  Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. En cas de croissance insuffisante après 20±4H, prolonger l'incubation de 20h supplémentaires.  Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.  Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F).  Inoculum : 0,5 McFarland.  Incubation : proche de 5% CO<sub>2</sub>, 35±2°C, 20±4H.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.  <sup>1</sup>La détermination de la CMI pour les fluoroquinolone par dilution en gélose est plus fiable que par microdilution.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Ampicilline Norfloxacine (dépistage) Ciprofloxacine Lévofloxacine Vancomycine	Méropénème

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Pénicilline G	0,125	0,125		<b>1 UI</b>	21	21		1/A. Sensibilité déduite de l'ampicilline. 2/B. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être rendues sensibles à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine, l'activité de la lévofloxacine ou de la ciprofloxacine doit être testée par détermination de la CMI. 2/C. Sensibilité déduite de la ciprofloxacine.
Ampicilline	0,25	0,25		<b>2</b>	26	26		
Amoxicilline	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
Méropénème	0,25	0,25		<b>10</b>	31	31		
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA		<b>10</b>	17 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>		
Ciprofloxacine (cystite)	2	2		<b>5</b>	21	21		
Lévofloxacine	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>		<b>5</b>	Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>		
Vancomycine	1	1		<b>5</b>	16	16		
Nitrofurantoïne (cystite)	16	16		<b>100</b>	16	16		
Rifampicine	0,125	0,125		<b>5</b>	25	25		



### 5. 17. Haemophilus spp.

Les listes standards et complémentaires sont présentées à titre indicatif ; elle doivent être adaptées en fonction des pathologies.

Les concentrations et diamètres critiques de l'EUCAST ont été déterminés pour l'espèce *H. influenzae* seulement. Les données cliniques pour les autres espèces d'*Haemophilus* sont peu nombreuses. Les distributions de CMI de *H. parainfluenzae* sont semblables à celles de *H. influenzae*. En l'absence de concentrations et de diamètres critiques spécifiques, ceux de *H. influenzae* peuvent être appliqués à *H. parainfluenzae* et par extension aux autres espèces d'*Haemophilus* spp.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : gélose de Mueller-Hinton + 5% de sang défibriné de cheval et 20 mg/L de <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : proche de 5% <math>\text{CO}_2</math>, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Pénicilline G (dépistage)            Ampicilline            Amoxicilline - acide clavulanique            Tétracycline            Cotrimoxazole            Acide nalidixique (dépistage)</p>	<p>Céfixime            Céfotaxime            Méropénème            Chloramphénicol            Rifampicine            Fluoroquinolones            Gentamicine</p>

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

Pénicilline G disque à 1 UI Diamètres de la zone d'inhibition	Bêta-lactamase	Tests complémentaires et/ou interprétation
≥ 12 mm	Ne pas tester	Rendre «S: sensible à dose standard» pour toutes les bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations et diamètres critiques, à l'exception de l'amoxicilline orale, de l'amoxicilline-acide clavulanique oral et du cefuroxime oral qui doivent être rendus sensibles à forte posologie, si nécessaire.
< 12 mm (détection d'un mécanisme de résistance aux bêta-lactamines : bêta-lactamase ou mutation PLP3)	Bêta-lactamase négative (mutation PLP3)	Mesurer la CMI des bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations critiques cliniques et répondre en fonction de ces concentrations critiques. Pour le céfépime, le cefpodoxime et l'imipénème, voir note ci-dessous.
	Bêta-lactamase positive (avec ou sans mutation PLP3)	Pour l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline, rendre «R: résistant».  Autres bêta-lactamines : - <b>souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique</b> (≥ 15mm, uniquement bêta-lactamases): répondre S (sensible à dose standard), pour toutes les bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations critiques cliniques, à l'exception de l'amoxicilline-acide clavulanique et du céfuroxime qui doivent être rendus sensibles à fortes posologies, si nécessaire. - <b>souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique</b> , (<15 mm, bêta-lactamases et PLP3): mesurer la CMI des bêta-lactamines pour lesquelles il existe des concentrations critiques cliniques et répondre en fonction de ces concentrations critiques. Pour le céfépime, le cefpodoxime et l'imipénème, voir note ci-dessous.

**NOTE** : Céfépime, cefpodoxime , imipénème :

- en cas de positivité du test de dépistage (<12mm) et si ces 3 molécules sont R par diffusion : les rendre « R »

- en cas de positivité du test de dépistage (<12mm) et si l'une ou l'autre de ces molécules est « S » par diffusion : mesurer la CMI des molécules « S » et interpréter en fonction des concentrations critiques cliniques.

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Pénicilline G</b> (dépistage)	NA	NA		<b>1 unité</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		<p>A. Un disque de pénicilline G chargé à 1 UI peut être utilisé pour le dépistage des souches de <i>Haemophilus influenzae</i> productrices de bêta-lactamase et des souches de <i>Haemophilus influenzae</i> de sensibilité réduite (mutants de PLP) mais ne permet pas de différencier ces deux mécanismes de résistance. Pour l'interprétation du test de dépistage par le disque de pénicilline G, voir le tableau complémentaire précédent.</p> <p>1. Les concentrations et diamètres critiques sont fondés sur une administration intraveineuse. Pour les pénicillines non associées à un inhibiteur, les concentrations et diamètres critiques s'appliquent seulement aux souches non productrices de bêta-lactamases. Pour les pénicillines non associées à un inhibiteur, les souches productrices de bêta-lactamases doivent être rendues résistantes.</p> <p>2. Une concentration fixe de 4 mg/L de sulbactam est utilisée pour l'étude de la sensibilité.</p> <p>3/B. La sensibilité peut être déduite de celle de l'amoxicilline-acide clavulanique IV.</p> <p>C. Sensibilité déduite de celle de l'ampicilline. Cependant, pour les souches dépistées résistantes avec le disque de pénicilline G 1 unité et non productrices de bêta-lactamase, déterminer la CMI.</p> <p>4. Une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique est utilisée pour l'étude de la sensibilité.</p> <p>Pour les souches dépistées résistantes avec le disque de Pénicilline G 1 unité et non productrices de bêta-lactamase, la CMI d'amoxicilline-acide clavulanique peut être déduite de la CMI de l'amoxicilline. Les souches productrices de bêta-lactamase résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique doivent être rendues «résistant» à l'ampicilline, l'amoxicilline, l'ampicilline-sulbactam, la pipéracilline, la pipéracilline-tazobactam, le céfuroxime et le céfuroxime-axétil (EUCAST expert rule 10.3).</p> <p>D. Les concentrations critiques de amoxicilline orale et amoxicilline-acide clavulanique oral sont valables à forte posologie uniquement.</p>
<b>Ampicilline</b>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>		<b>2</b>	18	18		
<b>Ampicilline-sulbactam</b>	1 <sup>1,2,3</sup>	1 <sup>1,2,3</sup>		<b>10-10</b>	Note <sup>A, B</sup>	Note <sup>A, B</sup>		
<b>Amoxicilline IV</b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A, C</sup>	Note <sup>A, C</sup>		
<b>Amoxicilline-acide clavulanique IV</b>	2 <sup>1,4</sup>	2 <sup>1,4</sup>		<b>2-1</b>	15 <sup>A</sup>	15 <sup>A</sup>		
<b>Amoxicilline oral</b>	0,001	2			Note <sup>A, C, D</sup>	Note <sup>A, C, D</sup>		
<b>Amoxicilline-acide clavulanique oral</b>	0,001	2		<b>2-1</b>	50 <sup>A, D</sup>	15 <sup>A, D</sup>		
<b>Pipéracilline</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	0,25	0,25		<b>30-6</b>	27	27	24-27	

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Céfépime</b>	0,25	0,25		<b>30</b>	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>	28-33	<p>A. Un disque de Pénicilline G 1 unité peut être utilisé pour le dépistage de la résistance aux bêta-lactamines. Voir le tableau complémentaire ci-dessus.</p> <p>1. En cas d'utilisation d'une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération dans une infection systémique, il est recommandé de mesurer la CMI de l'antibiotique prescrit.</p> <p>Les ZIT ne sont pertinentes que si le test de dépistage est positif (diamètre inférieur à 12 mm pour la pénicilline G).</p>
<b>Céfixime</b>	0,125	0,125		<b>5</b>	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>		
<b>Céfotaxime</b> <sup>1</sup>	0,125	0,125		<b>5</b>	27 <sup>A</sup>	27 <sup>A</sup>	25-27	
<b>Cefpodoxime</b>	0,25	0,25		<b>10</b>	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>	26-29	
<b>Ceftaroline</b>	0,03	0,03			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Ceftibutène</b>	1	1		<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		
<b>Ceftriaxone</b> <sup>1</sup>	0,125	0,125		<b>30</b>	32 <sup>A</sup>	32 <sup>A</sup>	31-33	
<b>Céfuroxime iv</b>	1	2	2	<b>30</b>	27 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>	25-27	
<b>Céfuroxime oral</b>	0,001	1		<b>30</b>	50 <sup>A</sup>	27 <sup>A</sup>	25-27	
<b>Ceftolozane - Tazobactam (pneumonies)</b>	0,5	0,5		-	-	-		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5		<b>10</b>	23	23		<p>1/A. Le méropénème est le carbapénème de choix pour traiter une méningite. Pour l'utilisation dans les méningites, la CMI de méropénème doit être mesurée.</p>
<b>Imipénème</b>	2	2		<b>10</b>	20	20	16-19	
<b>Méropénème</b> <sup>1</sup> (infections autres que méningites)	2	2		<b>10</b>	20	20		
<b>Méropénème</b> <sup>1</sup> (méningites)	0,25	0,25			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Acide nalidixique</b> (dépistage)	-	-		<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. Les souches catégorisées sensibles à l'acide nalidixique peuvent être rendues sensibles à la lévofloxacine, à la moxifloxacine, à la ciprofloxacine et à l'ofloxacine. En cas de résistance à l'acide nalidixique, la sensibilité des fluoroquinolones doit être déterminée si nécessaire. <del>B. Un test de diffusion avec un disque d'acide nalidixique peut être utilisé pour dépister la résistance aux fluoroquinolones. Voir la Note B.</del>
<b>Ciprofloxacine</b>	0,06	0,06		<b>5</b>	30	30		
<b>Levofloxacine</b>	0,06	0,06		<b>5</b>	30	30		
<b>Moxifloxacine</b>	0,125	0,125		<b>5</b>	28	28		
<b>Ofloxacine</b>	0,06	0,06		<b>5</b>	30	30		

Aminoglycosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Gentamicine</b> <sup>1</sup>	4	4						1. Recommandé dans le traitement des infections sévères (endocardites...)

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
La corrélation entre les CMI des macrolides et l'efficacité clinique est faible pour <i>H. influenzae</i> .								
<b>Erythromycine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Azithromycine</b>	EPI	EPI			EPI	EP		
<b>Clarithromycine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Roxithromycine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Télithromycine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>		1/A. Les souches sensibles à la tétracycline sont également sensibles à la doxycycline et la minocycline, mais quelques souches résistantes à la tétracycline peuvent être sensibles à la minocycline ou à la doxycycline. Une méthode mesurant la CMI doit être utilisée, si nécessaire, pour déterminer la sensibilité à la doxycycline et/ou à la minocycline des souches résistantes à la tétracycline.
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Minocycline</b>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>		<b>30</b>	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		
<b>Tigécycline</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Chloramphénicol</b>	2	2		<b>30</b>	28	28		
<b>Rifampicine</b>	1	1		<b>5</b>	18	18		
<b>Triméthoprimé-sulfaméthoxazole<sup>1</sup></b>	0,5	1		<b>1,25-23,75</b>	23	20		1. Triméthoprimé-sulfaméthoxazole dans le rapport de 1:19. Les concentrations et diamètres critiques sont exprimés en concentration de triméthoprimé.



*H. influenzae* : Exemples de zones d'inhibition obtenues avec une bêta-lactamine (amoxicilline + acide clavulanique, à gauche, pénicilline G, à droite). La zone d'inhibition franche extérieure contient une zone de croissance autour du disque. Dans ce cas, il convient de mesurer le diamètre de la zone d'inhibition extérieure, sans tenir compte de la croissance à l'intérieur du grand halo.

**5. 18. *Neisseria gonorrhoeae***

Méthode par diffusion en milieu gélosé.

Milieu : gélose chocolat PolyViteX ®.

Inoculum : 0,5 McFarland.

Incubation : proche de 5% CO<sub>2</sub>, 35°C±2°C, 20±4H. En cas de croissance insuffisante après 20±4H, prolonger l'incubation de 20h supplémentaires.

Contrôle de qualité : EP.

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Liste standard	Liste complémentaire
Céfixime (dépistage) Pénicilline G Ceftriaxone Azithromycine Spectinomycine Ciprofloxacine	Tétracycline

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>La production de bêta-lactamase doit être détectée par une technique chromogénique dès l'isolement. Elle confère la résistance à la pénicilline G, aux amino-, carboxy- et uréido-pénicillines.</p> <p>La détection d'une sensibilité diminuée aux pénicillines sera effectuée en routine par détermination de la CMI de la pénicilline G sur gélose chocolat PolyViteX® ; si la méthode E-test<sup>®</sup> est utilisée, ensemercer par écouvillonnage.</p> <p>Pour les souches ne produisant pas de bêta-lactamase, la sensibilité aux amino, carboxy et uréido-pénicillines peut être déduite de la sensibilité à la pénicilline déterminée par mesure des CMI.</p> <p>La diminution de sensibilité aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération est mieux détectée avec le céfixime.</p>								
Pénicilline G <sup>1</sup>	0,06	1		-	-	-		<p>1. La production de bêta-lactamases doit être détectée par une technique chromogénique. Les souches productrices de bêta-lactamases doivent être catégorisées résistantes à la pénicilline G et aux aminopénicillines.</p> <p>Si la CMI pour la ceftriaxone est proche de 0,125 mg/L, une posologie de 500 mg est suffisante pour une éradication du site génital mais pas du site pharyngé.</p> <p>Des échecs ayant été décrits en localisation pharyngée, pour obtenir une éradication lorsque la CMI à la ceftriaxone est &gt; ou = 0.125 mg/L, il convient d'utiliser soit la ceftriaxone à la posologie de 1g, soit une association 250 mg de ceftriaxone + 1g d'azithromycine. Les souches résistantes au céfixime et/ou à la ceftriaxone étant rares, il convient de les adresser au CNR.</p>
Amoxicilline <sup>1</sup>	0,25	2		-	-	-		
Cefixime	0,125	0,125						
Céfotaxime	0,125	0,125						
Ceftriaxone	0,125	0,125						
Spectinomycine	64	64						
Chloramphénicol	4	16						
Tétracycline	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>			-			
Minocycline	0,5	1			-			
Azithromycine	0,25	0,5		-	-	-		
Ciprofloxacine	0,03	0,06		-	-	-		



### 5. 19. Neisseria meningitidis

Méthode par diffusion en milieu gélosé.

Milieu : gélose de Mueller-Hinton + 5% de sang défibriné de cheval et 20 mg/L de  $\beta$ -NAD (MH-F).

Inoculum : 0,5 McFarland.

Incubation : proche de 5% de CO<sub>2</sub>, 35°C±2°C, 20±4H.

Contrôle de qualité : EP.

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Rifampicine	Chloramphénicol Ciprofloxacine

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu$ g)	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
La résistance à haut niveau aux pénicillines par production de bêta-lactamase est extrêmement rare. Elle est détectée par une technique chromogénique.								
Pénicilline G	0,06 0,25	0,25		-	-	-		1. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence
Amoxicilline	0,125	1		-	-	-		
Amoxicilline (méningites)	0,125	0,125						
Céfotaxime <sup>1</sup>	0,125	0,125		-	-	-		
Ceftriaxone <sup>1</sup>	0,125	0,125		-	-	-		
Méropénème	0,25	0,25						
Chloramphénicol	2	2				-		
Rifampicine <sup>2</sup>	0,25	0,25				-		2. Antibiotique utilisé uniquement en prophylaxie.
Ciprofloxacine	0,03	0,03		-	-	-		

## 5. 20. *Moraxella catarrhalis*

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).  Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD (MH-F).  Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.  Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.  Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.  Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de <math>\beta</math>-NAD (MH-F).  Inoculum : 0,5 McFarland.  Incubation : proche de 5% <math>\text{CO}_2</math>, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Amoxicilline-acide clavulanique  Erythromycine  Tétracycline  Cotrimoxazole</p>	<p>Céfixime  Céfotaxime  Minocycline  Chloramphénicol  Acide nalidixique (dépistage)  Ciprofloxacine  Télithromycine</p>

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
<b>Ampicilline</b>	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>			-	-		<p>1. La majorité des souches de <i>M. catarrhalis</i> produit une bêta-lactamase, mais sa production à bas niveau peut entraîner des résultats faiblement positifs. Les souches productrices de bêta-lactamase doivent être catégorisées résistantes à la pénicilline G et aux aminopénicillines.  Les souches non productrices de bêta-lactamase, sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, doivent être catégorisées «sensibles» à la pénicilline G et aux aminopénicillines.  2. La concentration de sulbactam est fixée à 4 mg/L.  3/A. La sensibilité peut être déduite de celle de l'amoxicilline-acide clavulanique.  4. La concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.</p>
<b>Ampicilline-sulbactam</b>	1 <sup>2,3</sup>	1 <sup>2,3</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	1 <sup>4</sup>	1 <sup>4</sup>		<b>2-1</b>	19	19		
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Céfépime</b>	4	4		<b>30</b>	20	20		
<b>Céfixime</b>	0,5	1		<b>5</b>	21	18		
<b>Céfotaxime</b>	1	2		<b>5</b>	20	17		
<b>Cefpodoxime</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Ceftriaxone</b>	1	2		<b>30</b>	24	21		
<b>Céfuroxime iv</b>	4	8		<b>30</b>	21	18		
<b>Céfuroxime oral</b>	0,001	4		<b>30</b>	50	21		

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Ertapénème</b>	0,5 <sup>1</sup>	0,5		<b>10</b>	29	29		1. Les souches ayant une CMI qui dépasse la concentration critique supérieure sont très rares. L'identification et la sensibilité à l'antibiotique d'une telle souche doivent être vérifiées et si le résultat est confirmé, la souche doit être adressée à un laboratoire de référence.
<b>Imipénème</b>	2 <sup>1</sup>	2		<b>10</b>	29	29		
<b>Méropénème</b>	2 <sup>1</sup>	2		<b>10</b>	33	33		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Acide nalidixique (dépistage)</b>	NA	NA		<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. L'acide nalidixique peut être utilisé pour le dépistage des souches résistantes aux fluoroquinolones. Les souches catégorisées sensibles à l'acide nalidixique peuvent être catégorisées sensibles à la lévofloxacine, la ciprofloxacine, la moxifloxacine et l'ofloxacine. Pour les souches détectées résistantes à l'acide nalidixique, les fluoroquinolones doivent être testées individuellement en cas d'utilisation clinique.
<b>Ciprofloxacine</b>	0,125	0,125		<b>5</b>	31 <sup>A</sup>	31 <sup>A</sup>		
<b>Levofloxacine</b>	0,125	0,125		<b>5</b>	29 <sup>A</sup>	29 <sup>A</sup>		
<b>Moxifloxacine</b>	0,250	0,250		<b>5</b>	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>		
<b>Ofloxacine</b>	0,250	0,250		<b>5</b>	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>		

Aminosides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Amikacine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Gentamicine</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		

Macrolides, lincosamides et streptogramines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Erythromycine</b>	0,25	0,5		<b>15</b>	23 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>		1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour la catégorisation de l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
<b>Azithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Clarithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Roxithromycine</b>	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Télithromycine</b>	0,25	0,5		<b>15</b>	23	20		
<b>Clindamycine</b>	-	-			-	-		
<b>Quinupristine-dalfopristine</b>	-	-			-	-		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	1	2		<b>30</b>	28 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		1/A. Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline, mais les souches résistantes à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline et à la minocycline. La sensibilité des souches sensibles à la doxycycline et résistantes à la tétracycline doit être confirmée par une mesure de la CMI.
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Minocycline</b>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>		<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>		
<b>Tigécycline</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Fosfomycine IV</b>	EPI	EPI			EPI	EPI		
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole<sup>1</sup></b>	0,5	1		<b>1,25-23,75</b>	18	15		1. Triméthoprim-sulfaméthoxazole dans le rapport 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprim.

## 5. 21. *Pasteurella* spp.

En cas d'infections graves dues à des espèces autres que *P. multocida*, la mesure de la CMI des antibiotiques prescrits est recommandée.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL.          Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : gélose de Mueller-Hinton + 5% de sang défibriné de cheval et 20 mg/L de <math>\beta</math>-NAD (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : proche de 5% <math>\text{CO}_2</math>, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Pénicilline G            Ampicilline            Amoxicilline-acide clavulanique            Tétracycline            Cotrimoxazole            Acide nalidixique (dépistage)</p>	<p>Céfotaxime</p>

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
<b>Pénicilline G</b>	0,5	0,5		<b>1 unité</b>	17	17		A. Sensibilité déduite de celle de la penicilline.
<b>Ampicilline</b>	1	1		<b>2</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Amoxicilline</b>	1	1			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	1	1		<b>2-1</b>	15	15		

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Céfotaxime</b>	0,03	0,03		<b>5</b>	26	26		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Acide nalidixique</b> (dépistage)	NA	NA		<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		A. L'acide nalidixique peut être utilisé pour dépister la résistance aux fluoroquinolones. Les souches catégorisées comme sensibles à l'acide nalidixique peuvent être rendues sensibles à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Les souches catégorisées comme non sensibles peuvent être résistantes aux fluoroquinolones et doivent être testées vis-à-vis de la fluoroquinolone considérée.
<b>Ciprofloxacine</b>	0,06	0,06		<b>5</b>	27 <sup>A</sup>	27 <sup>A</sup>		
<b>Lévofloxacine</b>	0,06	0,06		<b>5</b>	27 <sup>A</sup>	27 <sup>A</sup>		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b> (dépistage)	NA	NA		<b>30</b>	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>		A. Sensibilité déduite du test de dépistage par la tétracycline. Pour les souches détectées résistantes à la tétracycline, la sensibilité à la doxycycline doit être confirmée par une mesure de la CMI en cas d'utilisation thérapeutique.
<b>Doxycycline</b>	1	1			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole</b> <sup>1</sup>	0,25	0,25		<b>1,25-23,75</b>	23	23		1. Triméthoprim-sulfaméthoxazole dans le rapport de 1:19. Les concentrations et diamètres critiques sont exprimées en concentration de triméthoprim.

## 5. 22. *Helicobacter pylori*

Les méthodes de diffusion en milieu gélosé ne sont pas recommandées pour tester la sensibilité de *H. pylori*. Suivre les recommandations du fabricant si un réactif commercialisé est utilisé pour la mesure de la CMI.

Milieu : Gélose de Mueller-Hinton additionnée de 10 % de sang de cheval ou à défaut gélose de Mueller-Hinton + 5% de sang défibriné de cheval et 20 mg/L de  $\beta$ -NAD (MH-F).

Inoculum : 3 McF. Vérifier l'absence de formes cocoïdes.

Incubation : micro-aérobiose, 35±2°C, 48 à 72H.

Liste standard	Liste complémentaire
Clarithromycine Lévofoxacine	Tétracycline Rifampicine

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
<b>Amoxicilline oral</b>	0,125	0,125		

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
<b>Lévofoxacine</b>	1	1		



Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
<b>Clarithromycine</b> <sup>1*</sup>	0,5	0,5		1. Les concentrations critiques sont fondées sur les seuils épidémiologiques qui permettent de séparer les souches sauvages de celles ayant une sensibilité réduite.

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	1	1		1. Les concentrations critiques sont fondées sur les seuils épidémiologiques qui permettent de séparer les souches sauvages de celles ayant une sensibilité réduite.

Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Notes
	S ≤	R >	ZIT	
<b>Rifampicine</b>	4 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>		1. Les concentrations critiques sont fondées sur les seuils épidémiologiques qui permettent de séparer les souches sauvages de celles ayant une sensibilité réduite liée à la présence de mutation dans rpoB.
<b>Rifabutine</b> <sup>*</sup>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		2. La rifampicine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à la rifabutine.
<b>Métronidazole</b> <sup>3*</sup>				3. Les méthodes permettant de détecter la résistance au métronidazole ne sont pas fiables.

\* *Recommandations spécifiques CA-SFM sur proposition du Groupe d'Etude Français des Helicobacter.*

## 5. 23. *Campylobacter* spp.

En attente de valeurs critiques spécifiques, les valeurs critiques des *Enterobacterales* sont utilisables pour le genre *Arcobacter* spp. et *Helicobacter pullorum*.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD (MH-F). Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL. Incubation : atmosphère micro-aérobie*, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>. En cas de croissance insuffisante après <math>20 \pm 4\text{H}</math>, prolonger l'incubation de 20h supplémentaires. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé. Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de <math>\beta</math>-NAD (MH-F). Inoculum : 0,5 McFarland. Incubation : Atmosphère micro-aérobie, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math> *, 24h. Si la culture est insuffisante après 24 h, réincuber immédiatement et effectuer une lecture après 40-48 h d'incubation.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33560. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Ampicilline Amoxicilline-acide clavulanique Erythromycine Ciprofloxacine Tétracycline</p>	<p>Ertapénème Gentamicine</p>

Remarques : selon les antibiotiques, la corrélation entre CMI et diamètres est parfois difficile à établir. En cas de doute sur les résultats obtenus par diffusion en milieu gélosé, il y a lieu de déterminer les CMI par une méthode de référence ou toute méthode ayant montré, pour les antibiotiques concernés, son équivalence avec la méthode de référence.\*

Bêta-lactamines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque ( $\mu\text{g}$ )	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 $\leq$	R >	ZIT		S $\geq$	R <	ZIT	
<b>Ampicilline *</b>	4	16		<b>10</b>	19	14		1/A. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L. La résistance à l'amoxicilline-acide clavulanique est exceptionnelle chez <i>Campylobacter</i> spp. Elles doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent.
<b>Amoxicilline-acide clavulanique *</b>	4 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>		<b>20/10</b>	19 <sup>A</sup>	14 <sup>A</sup>		
<b>Ertapénème *</b>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>						2. Les souches sensibles à l'ertapénème sont sensibles à l'ensemble des carbapénèmes.

Aminosides*	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Gentamicine *</b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>10</b>	17 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>		1/A. Les souches catégorisées résistantes sont très rares. Elles doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent.

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Ciprofloxacine</b> Campylobacter autre que <i>C. fetus</i> *	0,5 0,001	0,5		<b>5</b>	26 50	26		
<b>Ciprofloxacine</b> <i>C. fetus</i> *	0,5	0,5		<b>5</b>	22	22		

Macrolides	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Erythromycine *</b>	4 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>		<b>15</b>	20 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>		1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine et la clarithromycine.
<b>Azithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
<b>Clarithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		

Tétracyclines	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Tétracycline</b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		<b>30</b>	30 <sup>A</sup>	30 <sup>A</sup>		1/A. La tétracycline peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à la doxycycline.

\* Proposition du Centre National de Référence des *Campylobacter*.

**5. 24. *Kingella* spp.**

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton complété + 5% de sang de cheval défibriné et 20 mg/L β-NAD (MH-F).          Inoculum : 5x10<sup>5</sup> CFU/mL.          Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H. En cas de croissance insuffisante après 20±4H, prolonger l'incubation de 20h supplémentaires.          Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : Mueller-Hinton + 5% sang de cheval défibriné et 20 mg/L de β-NAD (MH-F).          Inoculum : 0,5 McFarland.          Incubation : proche de 5% CO<sub>2</sub>, 35±2°C, 20±4H si la croissance est insuffisante, après 36-48h.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Pénicilline G            Ampicilline            Céfotaxime            Ciprofloxacine            Lévofloxacine            Erythromycine            Tétracycline</p>	<p>Ceftriaxone            Céfuroxime            Méropénème            Triméthopri-me-sulfaméthoxazole</p>

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
Pénicilline G <sup>1</sup>	0,03	0,03		<b>1 UI</b>	25	25		<p>1. Une souche productrice de bêta-lactamases est résistante à l'ampicilline et à l'amoxicilline.</p> <p>2/A. La sensibilité peut être déduite de la pénicilline G.</p> <p>3/B. L'amoxicilline + acide clavulanique est active sur les souches productrices de bêta-lactamases.</p> <p>4/C. La sensibilité peut être déduite de la sensibilité à l'érythromycine.</p> <p>5/D. Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline. Faire une CMI de la doxycycline sur les souches résistantes à la tétracycline, si nécessaire.</p> <p>6. Le ratio triméthoprim-sulfaméthoxazole est 1:19. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprim.</p>
Ampicilline	0,06 <sup>2</sup>	0,06 <sup>2</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
Amoxicilline	0,125 <sup>2</sup>	0,125 <sup>2</sup>			Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>		
Amoxicilline-acide clavulanique	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>			Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>		
Céfotaxime	0,125	0,125		<b>5</b>	27	27		
Ceftriaxone	0,06	0,06		<b>30</b>	30	30		
Céfuroxime iv	0,5	0,5		<b>30</b>	29	29		
Méropénème	0,03	0,03		<b>10</b>	30	30		
Ciprofloxacine	0,06	0,06		<b>5</b>	28	28		
Lévofloxacine	0,125	0,125		<b>5</b>	28	28		
Erythromycine	0,5	0,5		<b>15</b>	20	20		
Azithromycine	0,25 <sup>4</sup>	0,25 <sup>4</sup>			Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>		
Clarithromycine	0,5 <sup>4</sup>	0,5 <sup>4</sup>			Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>		
Tétracycline	0,5	0,5		<b>30</b>	28	28		
Doxycycline	0,5 <sup>5</sup>	0,5 <sup>5</sup>			Note <sup>D</sup>	Note <sup>D</sup>		
Rifampicine	0,5	0,5		<b>5</b>	20	20		
Triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>6</sup>	0,25	0,25		<b>1,25-23,75</b>	28	28		

## 5. 25. *Aeromonas* spp.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).  Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton.  Inoculum: 5x10<sup>5</sup> UFC/mL.  Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.  Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. Pour l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole, la CMI correspond à la concentration pour laquelle la croissance bactérienne est inhibée à environ 80%.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.  Milieu : gélose de Mueller-Hinton.  Inoculum : 0,5 McFarland.  Incubation : atmosphère normale, 35±2°C, 20±4H.  Souche contrôle : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853  Pour les antibiotiques qui ne sont pas examinés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>
<p>Contrôle de qualité : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853. Pour les antibiotiques qui ne sont pas contrôlés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
<p>Céfépime  Ceftazidime  Aztréonam  Ciprofloxacine  Lévofloxacine  Triméthoprim-sulfaméthoxazole</p>	

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
Céfépime	1	4		<b>30</b>	27	24		1. Le ratio triméthoprim-sulfaméthoxazole est 1:19. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprim.
Ceftazidime	1	4		<b>10</b>	24	21		
Aztréonam	1	4		<b>30</b>	29	26		
Ciprofloxacine	0,25	0,5		<b>5</b>	27	24		
Lévofloxacine	0,5	1		<b>5</b>	27	24		
Triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>1</sup>	2	4		<b>1,25-23,75</b>	19	16		

## 5. 26. Anaérobies stricts (toutes les espèces)

<p>Détermination de la CMI par dilution en gélose norme M11A9 CLSI ou par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1.</p> <p>Milieu de culture : Brucella additionné de vitamine K1 (1 mg/l) , d'hémine (5 mg/l) et de 5% de sang de mouton</p> <p>Inoculum : 0.5 McFarland de façon à obtenir 5x10<sup>5</sup> UFC/spot d'inoculation (dilution en gélose), 5x10<sup>6</sup> UFC/ml (microdilution).</p> <p>Incubation : atmosphère anaérobie, 35°C ± 2°C, 24 à 48 ± 4H<sup>1</sup>.</p> <p>Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible à laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. Pour la clindamycine, lecture après 48 ±4h d'incubation.</p> <p>En cas d'emploi d'une autre méthode commercialisée (ex : epsilomètre), suivre les instructions du fabricant.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.</p> <p>Milieu : Gélose Brucella additionnée de vitamine K1 (1 mg/l), d'hémine (5 mg/l) et de 5% de sang de mouton.</p> <p>Inoculum : 1 McFarland.</p> <p>Incubation : atmosphère anaérobie, 35°C ± 2°C, 24 à 48 ± 4h.</p> <p>Pour la clindamycine et le métronidazole, lecture après 48 ± 4h d'incubation.</p>
--	---

<sup>1</sup> La lecture de l'antibiogramme peut être réalisée après 24 ±4h pour certaines espèces à croissance plus rapide : **Bacteroides** du groupe *fragilis*, *C. perfringens*.

Les données de l'EUCAST ont été complétées d'après *P. Courvalin et coll.* : *Antibiotiques*.

5. 27. *Bacteroides* du groupe *fragilis* (*Bacteroides* et *Parabacteroides*)

<i>Bacteroides</i> du groupe <i>fragilis</i> ( <i>Bacteroides</i> et <i>Parabacteroides</i> ) et autres <i>Bacteroides</i> spp.	
Liste standard (EUCAST)	Liste complémentaire (CA-SFM)
Amoxicilline-acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam Imipénème Clindamycine Moxifloxacine Métronidazole	Ertapénème Tigécycline Linézolide Rifampicine Chloramphénicol



Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Les concentrations critiques et les diamètres ont été déterminés pour les espèces <i>Bacteroides</i> du groupe fragilis et <i>Parabacteroides</i>. Certaines souches apparaissent faussement résistantes au métronidazole si l'anaérobiose n'est pas correcte. <b>Il y a lieu de contrôler le résultat voire confirmer cette résistance par détermination de la CMI.</b></p> <p>La résistance au métronidazole a été observée chez quelques souches de <i>B. fragilis</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. vulgatus</i>, <i>B. stercoris</i>, <i>B. uniformis</i>, <i>P. distasonis</i>, <i>P. merdae</i>, et <i>Odoribacter splanchnicus</i>.</p> <p>La résistance à l'imipénème a été observée chez <i>B. fragilis</i>, plus rarement chez <i>B. thetaiotaomicron</i> et <i>P. distasonis</i>.</p>								
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		20/10	21 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	17-20	1/A. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	8 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>		30/6	21 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>	17-20	Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire. Les souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique sont également sensibles à pipéracilline-tazobactam. Il existe quelques souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique et sensibles à pipéracilline-tazobactam (défaut de porine).
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5			-	-		2/B. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en tazobactam est fixée à 4 mg/L.
<b>Imipénème</b>	2	4		10	24 <sup>C</sup>	18 <sup>C</sup>	18-23	Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Méropénème</b>	2	8						Les souches résistantes à pipéracilline-tazobactam sont résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique.
<b>Clindamycine</b>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>		2	-	15 <sup>3D</sup>	8-15	C. Pour les diamètres compris entre 18 mm et 23 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Linézolide<sup>4</sup></b>	2	4		30	28 <sup>E</sup>	-		La résistance aux carbapénèmes est croisée pour l'ensemble des carbapénèmes.
<b>Tigécycline</b>	4	8		15	21 <sup>F</sup>	-		3/D. Lecture après 48 ± 4h d'incubation. Pour les diamètres <15 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Rifampicine</b>	4	16		30	19 <sup>G</sup>	14 <sup>G</sup>		4/E. Interprétation valable pour le tédzolide. Pour les diamètres < 28 mm, déterminer la CMI si nécessaire
<b>Métronidazole</b>	4	4		5 <sup>H</sup>	15	15	8-15	F. Pour les diamètres < 21 mm déterminer la CMI si nécessaire G. Pour les diamètres compris entre 14 et 18 mm, déterminer la CMI si nécessaire H. Un disque à 4µg est utilisable dans les mêmes conditions. <b>Lecture après 48 ± 4h d'incubation. Pour les diamètres &lt; 15 mm, contrôler le résultat voire déterminer la CMI.</b> Un défaut d'anaérobiose peut entraîner une fausse résistance.

Antibiotiques (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8		30	23	23		
<b>Moxifloxacine</b>	4 2	2		5	21-18	18		Pour les diamètres compris entre 18 et 21 mm, déterminer la CMI si nécessaire.

### 5. 28. Anaérobies stricts à Gram négatif à l'exception des *Bacteroides* du groupe *fragilis* et *Parabacteroides*

<i>Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Mobiluncus, Bilophila</i>	
Liste standard (EUCAST]	Liste complémentaire (CA-SFM)
Amoxicilline Amoxicilline- acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam Imipénème Clindamycine Moxifloxacine Métronidazole	Ertapénème Tigécycline Linézolide Rifampicine Chloramphénicol

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Les concentrations critiques et les diamètres critiques ont été déterminés pour les espèces des genres <i>Bilophila</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Mobiluncus</i>, <i>Porphyromonas</i> et <i>Prevotella</i>. Certaines souches peuvent être aéro-tolérantes et cultivées en atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>. La sensibilité des bactéries anaérobies aéro-tolérantes doit être déterminée en anaérobiose.</p> <p>Certaines souches apparaissent faussement résistantes au métronidazole si l'anaérobiose n'est pas correcte. Il y a lieu de contrôler le résultat voire de confirmer cette résistance par détermination de la CMI.</p> <p>La résistance au métronidazole a été observée chez quelques espèces de <i>Prevotella</i> (ex. <i>P. baroniae</i> ; <i>P. buccae</i>, <i>P. bivia</i>, <i>P. dentalis</i>, <i>P. denticola</i>, <i>P. nanceiensis</i>, <i>P. melaninogenica</i>, <i>P. oralis</i>), exceptionnellement chez <i>Porphyromonas assacharolytica</i>.</p> <p>La résistance à l'imipénème a été observée chez <i>F. mortiferum</i> et <i>F. varium</i>.</p>								

Antibiotiques (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Pénicilline G</b>	0,25	0,5		-	-			A. Chez <i>Fusobacterium</i> la nitrocéphaline permet de mettre en évidence la production d'une pénicillinase. Si présence de pénicillinase, répondre résistance croisée à la pipéracilline.
<b>Amoxicilline</b>	0,5	2 <sup>A</sup>			-	-		Chez <i>Prevotella</i> , la production de β-lactamase ne peut être recherchée à l'aide de la nitrocéphaline (mauvais substrat). Toute souche de CMI ≥ 0,5 mg/L produit une β-lactamase et doit être répondue résistante aux amino-pénicillines, à la pénicilline G, aux céphalosporines de première génération, au céfuroxime et aux céphalosporines de troisième génération orales. Une souche ayant une CMI < 0,25mg/L est considérée comme sensible et non productrice de β-lactamase.
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		20/10	21 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	17-20	Pour toutes les espèces, une différence entre les diamètres de l'amoxicilline et de l'amoxicilline-acide clavulanique ne signifie pas qu'il existe une production de β-lactamase (action antibactérienne intrinsèque de l'acide clavulanique).
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	8 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>		30/6	21 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>	17-20	1/A. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5			-	-		Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Imipénème</b>	2	4		10	24 <sup>C</sup>	18 <sup>C</sup>	18-23	2/ B. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en tazobactam est fixée à 4 mg/L. Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Méropénème</b>	2	8						C. Pour les diamètres compris entre 18 et 23 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Clindamycine</b>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>		2	-	15 <sup>D</sup>	8-15	3/D. Lecture après 48 ± 4h. d'incubation. Pour les diamètres <15 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Linézolide<sup>4</sup></b>	2	4		30	28 <sup>E</sup>	-		4/E. Interprétation valable pour le tédizolide. Pour les diamètres < 28 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Tigécycline</b>	4	8		15	21 <sup>F</sup>	-		F. Pour les diamètres < 21 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Rifampicine</b>	4	16		30	19 <sup>G</sup>	14 <sup>G</sup>		G. Pour les diamètres compris entre 14 et 19 mm, déterminer la CMI si nécessaire.

Antibiotiques (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Métronidazole</b>	4	4		5 <sup>H</sup>	15	15	8-15	H. Un disque à 4 µg est utilisable dans les mêmes conditions. Pour les diamètres < 15 mm, déterminer la CMI. En cas d'échec clinique, vérifier qu'il ne s'agit pas d'une hétéro-résistance au métronidazole qui peut apparaître après 3 à 5 jours d'incubation.
<b>Chloramphénicol</b>	8	8		30	23	23		
<b>Moxifloxacine</b>	4-2	2		5	21-18	18		Pour les diamètres compris entre 18 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.

## 5. 29. Anaérobies stricts à Gram positif

Antibiotiques à tester

Anaérobies stricts à Gram +	
Liste standard (EUCAST)	Liste complémentaire (CA-SFM)
Amoxicilline Amoxicilline-acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam Imipénème Clindamycine Moxifloxacine Métronidazole Vancomycine	Ertapénème Tigécycline Linézolide Rifampicine Chloramphénicol

Antibiotiques	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Les concentrations critiques et diamètres critiques ont été déterminés pour les bacilles à Gram positif anaérobies les plus fréquemment isolés : <i>Actinomyces</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Cutibacterium</i>, <i>Eggerthella</i>, <i>Eubacterium</i>, <i>Lactobacillus</i> anaérobies stricts et les cocci à Gram positif. Les anaérobies stricts sont définis généralement comme ne cultivant pas en atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>, mais de nombreux anaérobies à Gram positif non sporulés comme <i>Actinomyces</i>, de nombreuses souches de <i>Cutibacterium acnes</i> (ex <i>P. acnes</i>) et quelques souches de <i>Bifidobacterium</i> capables de croître en atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> sont considérés comme anaérobies stricts. Plusieurs espèces de <i>Clostridium</i> dont <i>C. carnis</i>, <i>C. histolyticum</i> et <i>C. tertium</i> sont capables de croître en aérobiose mais ne sporulent pas en présence d'air. <i>Actinotignum schaalii</i> doit être considéré comme anaérobie strict.</p> <p>Pour toutes ces espèces, la sensibilité doit être déterminée en atmosphère anaérobie.</p> <p>Certaines souches apparaissent faussement résistantes au métronidazole si l'anaérobiose n'est pas correcte. Il y a lieu de contrôler le résultat voire confirmer cette résistance par détermination de la CMI. <i>Actinomyces</i>, <i>C. acnes</i> et <i>Propionibacterium</i> sont naturellement résistants au métronidazole.</p>								

Antibiotiques (suite)	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 >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<b>Amoxicilline<sup>A</sup></b>	4	8		20	21	17		<p>A- La résistance à la pénicilline G, à l'amoxicilline et à la pipéracilline par production de β-lactamase a été décrite pour quelques souches de <i>Clostridium</i> (<i>C. butyricum</i>, <i>C. clostridioforme</i>, <i>C. ramosum</i>, <i>C. innocuum</i>, et de rares souches de <i>C. botulinum</i>). L'action des inhibiteurs de β-lactamase varie selon les espèces. La nitrocéphaline permet de mettre en évidence ces β-lactamases.</p> <p>1/B. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.</p> <p>Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.</p> <p>2/C. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en tazobactam est fixée à 4 mg/L. Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.</p> <p>D. Pour les diamètres compris entre 18 mm et 23 mm, déterminer la CMI si nécessaire.</p> <p>3/E. Lecture après 48h d'incubation. Pour les diamètres &lt;15 mm, déterminer la CMI si nécessaire.</p> <p>4/F. Interprétation valable pour le tédizolide. Pour les diamètres &lt; 28 mm, déterminer la CMI si nécessaire.</p> <p>G. Pour les diamètres &lt; 21 mm, déterminer la CMI si nécessaire.</p> <p>H. Pour les diamètres compris entre 14 et 19 mm, déterminer la CMI si nécessaire.</p> <p>J. Un disque à 4 ug est utilisable dans les mêmes conditions. Pour les diamètres &lt; 15 mm, déterminer la CMI sauf pour les bacilles naturellement résistants.</p> <p>Quelques souches résistantes sont décrites parmi les cocci : <i>P. anaerobius</i>, <i>A. prevotii</i>, <i>F. magna</i> et <i>P. micra</i>.</p> <p>La résistance a été décrite chez quelques espèces parmi les <i>Clostridium</i>, <i>C. innocuum</i>, <i>C. lavalense</i>, <i>C. ramosum</i> et chez <i>Ruminococcus gauvreauii</i>. La résistance croisée à la Tétracycline n'est pas systématique (cf. résistance naturelle).</p>
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>		20/10	21 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>	17-20	
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	8 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>		30/6	21 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>	17-20	
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5			-	-		
<b>Imipénème</b>	2	4		10	24 <sup>D</sup>	18 <sup>D</sup>	18-23	
<b>Méropénème</b>	2	8						
<b>Clindamycine<sup>3</sup></b>	4	4		2	-	15 <sup>E</sup>	8-15	
<b>Linézolide<sup>4</sup></b>	2	4		30	28 <sup>F</sup>	-		
<b>Tigécycline</b>	4	8		15	21 <sup>G</sup>	-		
<b>Rifampicine</b>	4	16		30	19 <sup>H</sup>	14 <sup>H</sup>		
<b>Métronidazole</b>	4	4		5 <sup>J</sup>	15	15	8-15	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8		30	23	23		
<b>Moxifloxacine</b>	4 2	2		5	21-18	18		
<b>Vancomycine</b>		2		30		17		

L'ajout de recommandations concernant la détermination de la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries non tuberculeuses (MNT), y compris les conclusions pouvant être utilisées, est une modification majeure depuis 2020.

L'EUCAST n'ayant pas encore défini de concentrations critiques pour les antituberculeux de première ligne, des recommandations concernant la détermination de la sensibilité aux antibiotiques des mycobactéries du complexe tuberculosis seront ajoutées dans une version ultérieure (dans l'attente de ces recommandations, les recommandations de l'ECDC, OMS et CLSI peuvent être appliquées).

Les références bibliographiques et arguments justifiant le choix des antibiotiques à tester sont disponibles dans un document plus complet mis en ligne sur le site de la SFM. ([https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/NTM\\_AZAY\\_antibiogramme\\_FINAL\\_27-05-19\\_FM.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/NTM_AZAY_antibiogramme_FINAL_27-05-19_FM.pdf)). Y sont particulièrement explicités les choix de ne pas tester certains antibiotiques pour lesquels des recommandations internationales existent.

Il est important de rappeler qu'il n'y a pas lieu de déterminer la sensibilité aux antibiotiques des MNT lorsque tous les critères d'infections ne sont pas réunis et/ou lorsqu'un traitement n'est pas envisagé. Par ailleurs, l'identification correcte des MNT est essentielle, or la spectrométrie de masse et certains coffrets commerciaux d'identification ne permettent pas l'identification précise de certaines espèces, notamment les MNT à croissance rapide comme *M. chelonae* et les espèces du complexe *M. fortuitum*.

L'année 2019 a été marquée par une modification majeure de notre (nos) façon(s) habituelle(s) de rapporter nos antibiogrammes, à savoir la redéfinition de la catégorisation clinique de sensibilité des bactéries aux antibiotiques (S : sensible ; I : sensible à forte posologie ; R : résistant). Compte tenu du manque de données disponibles pour les MNT, et contrairement aux autres groupes de bactéries, la zone située entre les concentrations critiques ne correspond pas à « sensible à forte exposition ».

## 1. DETERMINATION DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES : CONDITIONS TECHNIQUES

### 1. 1. Préparation des milieux utiles aux méthodes CA-SFM / EUCAST pour la mesure de la sensibilité aux mycobactéries non tuberculeuses par détermination des CMI par microdilution en milieu liquide

Le bouillon MH, ajusté en cations divalents, additionné ou non de 5% d'OADC, est employé lors de la méthode de dilution en milieu liquide (microdilution) pour les MNT.

Le bouillon 7H9, est employé lors de la méthode de dilution en milieu liquide (microdilution) pour les MNT ne cultivant pas ou mal en bouillon MH +/- OADC.

### 1. 2. Conditions techniques générales pour les méthodes de microdilution pour MNT

Abréviations et terminologie	
ATCC	American Type Culture Collection ( <a href="http://www.atcc.org">http://www.atcc.org</a> )
CAMHB	Cation adjusted Mueller Hinton Broth (Mueller-Hinton ajusté en cation Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> )
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
MNT	Mycobactérie non tuberculeuse
MNT-CR	Mycobactérie non tuberculeuse à croissance rapide
MNT-CL	Mycobactérie non tuberculeuse à croissance lente
OADC	Acide oléique, albumine, dextrose et catalase
UFC	Unités formant colonies



Réactifs	
1	Plaques 96 puits
2	Milieu de culture CAMHB
3	Eau distillée stérile
4	Gélose au sang pour les MNT à croissance rapide
5	Supplément de culture OADC pour les MNT à croissance lente
6	7H10 ou 7H11 pour les subcultures des MNT à croissance lente
7	Bouillon MH

Préparation du 7H9	
1	Préparer et autoclaver le bouillon 7H9 en fonction des recommandations du fabricant
2	Ramener la température du milieu jusqu'à 42-45°C
3	Ajouter stérilement 100 mL de supplément OADC à 900 mL de bouillon 7H9 ; bien mélanger

Conservation du bouillon 7H9	
1	Le bouillon 7H9 est conservé à la température de 4-8°C.
2	Les conditions de conservation et la durée d'utilisation devront être déterminées dans le cadre du programme d'assurance qualité. En général, la date de péremption des milieux est de l'ordre de 6 mois.

Préparation de l'inoculum	
1	Dans un tube à hémolyse mettre au moins 5 billes de verre de 3 mm de diamètre, ajouter 1/2 oese de 10 µl de culture solide de la MNT à étudier
2	Passer au vortex environ 1 minute
3	Ajouter 1 ml d'eau distillée stérile (l'aspect final doit être lactescent)
4	Laisser reposer environ 15 minutes
5	Reprendre le surnageant et l'ajouter à un tube de 10 ml de milieu de culture choisi pour obtenir une DO de 0,5 à 0,8 Mc Farland (0,5 est souvent suffisant pour les MNT-CR, en revanche 0,8 est souvent nécessaire pour les MNT-CL)
6	Passer au vortex brièvement
7	Inoculer la plaque 96 puits avec 100 µl de l'inoculum par puit. Exécuter de préférence cette étape dans un délai d'environ 30 minutes depuis l'étape 5

Dénombrement de l'inoculum																					
1	Etaler 1 µl au râteau sur une gélose au sang pour les MNT à croissance rapide et gélose 7H10-OADC pour les MNT à croissance lente																				
2	Préparer une dilution au 1/50 de l'inoculum (ajouter 10 µl de l'inoculum pur à 490 µl d'eau distillée stérile)																				
3	Etaler 1 µl de cette dilution au 1/50 au râteau sur une gélose au sang pour les MNT à croissance rapide et gélose 7H10-OADC ou 7H11 pour les MNT à croissance lente																				
4	Inoculum attendu : $5 \cdot 10^4$ à $10^6$ UFC/mL																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nombre de colonies sur la gélose, pur</th> <th>Nombre de colonies sur la gélose, 1/50</th> <th>Estimation UFC/mL</th> <th>Interprétation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 50</td> <td>0</td> <td>&lt; <math>5 \cdot 10^4</math></td> <td>Inoculum trop faible, refaire l'antibiogramme</td> </tr> <tr> <td>50–100</td> <td>0–2</td> <td><math>5 \cdot 10^4</math> – <math>10^5</math></td> <td>Acceptable</td> </tr> <tr> <td>&gt; 100</td> <td>2-20</td> <td><math>10^5</math> – <math>10^6</math></td> <td>Acceptable</td> </tr> <tr> <td>&gt; 100</td> <td>&gt; 20</td> <td>&gt; <math>10^6</math></td> <td>Inoculum trop riche, refaire l'antibiogramme</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre de colonies sur la gélose, pur	Nombre de colonies sur la gélose, 1/50	Estimation UFC/mL	Interprétation	< 50	0	< $5 \cdot 10^4$	Inoculum trop faible, refaire l'antibiogramme	50–100	0–2	$5 \cdot 10^4$ – $10^5$	Acceptable	> 100	2-20	$10^5$ – $10^6$	Acceptable	> 100	> 20	> $10^6$	Inoculum trop riche, refaire l'antibiogramme
Nombre de colonies sur la gélose, pur	Nombre de colonies sur la gélose, 1/50	Estimation UFC/mL	Interprétation																		
< 50	0	< $5 \cdot 10^4$	Inoculum trop faible, refaire l'antibiogramme																		
50–100	0–2	$5 \cdot 10^4$ – $10^5$	Acceptable																		
> 100	2-20	$10^5$ – $10^6$	Acceptable																		
> 100	> 20	> $10^6$	Inoculum trop riche, refaire l'antibiogramme																		

Contrôle de qualité	
1	contrôles de qualité interne à réaliser : <ul style="list-style-type: none"> <li>• au moins une fois par mois ou à chaque série si moins d'une série par mois,</li> <li>• à chaque nouveau lot de réactifs</li> </ul>
2	le pH des milieux doit être vérifié (pH situé entre 7,4 +/-0,2 pour le MH et pH 6,6 +/-0,2 pour le 7H9)
3	à chaque nouveau lot de réactifs, il est recommandé de pré-incuber une plaque reconstituée avec le milieu de culture (sans bactérie) pendant 24h à 35 +/-2 °C pour en vérifier la stérilité

**Tableau 4**  
**Souches du contrôle de qualité de routine**

Contrôle de qualité principal		Contrôle de qualité complémentaire pour les antibiotiques non couverts par le contrôle qualité principal	
Organisme	Souche (caractéristiques)	Antibiotique	Souche
Complexe <i>M. avium</i>	<i>M. avium</i> ATCC 700898		
<i>M. kansasii</i>			
<i>M. simiae</i>			
<i>M. szulgai</i>			
<i>M. xenopi</i>			
<i>M. marinum</i>			
Complexe <i>M. fortuitum</i>	<i>M. peregrinum</i> ATCC 700686		
<i>M. abscessus</i>			
Complexe <i>M. chelonae</i>			

### 1. 3. Souches de MNT de référence

#### 1.3.1. *M. peregrinum* ATCC 700686

Antibiotiques	CMI (mg/L)	
	Cible	Limites acceptables
Amikacine		≤1-4
Céfoxitine		4-32
Ciprofloxacine		≤0,12-0,5
Clarithromycine (MH)		≤0,06-0,5
Clarithromycine (7H9)		Nd
Doxycycline		0,12-0,5
Imipénème		2-16
Linézolide		1-8
Méropénème		2-16
Minocycline		0,12-0,5
Moxifloxacine		≤0,06-0,25
Rifabutine		nd
Rifampicine		nd
Tigécycline		0,03-0,25
Tobramycine		2-8
Triméthoprime/sulfaméthoxazole		≤0,25/4,8 2/38

nd : non déterminée.

1.3.2. *M. avium* ATCC 700898

Antibiotiques	CMI (mg/L)	
	Cible	Limites acceptables
Amikacine		2-16
Céfoxitine		nd
Ciprofloxacine		nd
Clarithromycine (MH)		0,25-2
Clarithromycine (7H9)		1-4
Doxycycline		nd
Imipénème		nd
Linézolide		4-16
Méropénème		nd
Minocycline		nd
Moxifloxacine		0,25-2
Rifabutine		nd
Rifampicine		0,5-4
Tigécycline		nd
Tobramycine		nd
Triméthoprime/sulfaméthoxazole		nd

nd : non déterminée.

## 2. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES

2. 1. Mycobactéries du complexe *M. avium* (MAC comprend les espèces : *M. avium* (subsp. *avium*, subsp. *hominissuis*, subsp. *paratuberculosis*, et subsp. *silvaticum*), *M. intracellulare*, *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. vulneris*, *M. marseillense*, *M. timonense*, *M. arosiense*, *M. yongonense*, *M. paraintracellulare*, *M. bouchodurhonense*, *M. lepraemurium*)

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits  
Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible)  
Inoculum : 0,5 à 0,8 Mc Farland  
Incubation : atmosphère normale, 35 +/-2°C  
Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898  
Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours)

### Indications de réalisation d'un antibiogramme :

- **en présence d'antécédent de traitement par un macrolide ou un aminoside (> 1 mois),**
- **pour un patient traité pour une infection à MAC, la réalisation d'un antibiogramme est recommandée lorsque les cultures restent positives sous traitement après 6 mois de traitement,**
- **en l'absence d'antécédent de traitement et hors terrain à risque** (transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, mucoviscidose etc) : pas d'antibiogramme phénotypique (conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser un antibiogramme car le profil de sensibilité aux antibiotiques est stéréotypé. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA). »)
- **en l'absence d'antécédent de traitement dans un contexte de terrain à risque** (transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, mucoviscidose, etc.) : réalisation d'un antibiogramme phénotypique ou à défaut la détermination de la sensibilité à la clarithromycine par méthode génotypique est suffisante. Dans ce dernier cas, conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, l'antibiogramme phénotypique n'a pas été réalisé, mais l'antibiogramme génotypique est en faveur d'une sensibilité aux macrolides et aux aminosides. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA). ». A noter qu'en cas de résistance génotypique aux macrolides ou aux aminosides, il est indispensable de réaliser un antibiogramme phénotypique.

Liste standard	Liste complémentaire (en cas de souche résistante à la clarithromycine ou de cas sévères sans amélioration après 3 ou 6 mois de traitement)
Clarithromycine	Amikacine

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
<b>Amikacine</b>	16	32	<b>Ne rendre le résultat de l'antibiogramme qu'en cas de résistance à la clarithromycine.</b> En cas de résistance (ou de résultat intermédiaire) à l'amikacine sans antécédent de traitement : le résultat phénotypique doit être vérifié en répétant le test et en réalisant une détection génotypique de la résistance. En cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique ou vice-versa), transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.</b>

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
<b>Clarithromycine (7H9)</b>	16	32	<b>Les souches catégorisées sensibles à la clarithromycine peuvent être rendues sensibles à l'azithromycine.</b> En cas de résistance à la clarithromycine sans antécédent de traitement, le résultat phénotypique doit être contrôlé. En cas de confirmation de la résistance phénotypique, réaliser une détection génotypique de la résistance, et, en cas de discordance, transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.</b>
<b>Clarithromycine (MH)</b>	8	16	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour les mycobactéries appartenant au complexe *M. avium* (cas les plus fréquents) :**

- **en cas de sensibilité à la clarithromycine** : « Le comportement de la souche vis-à-vis de la clarithromycine est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : souche sensible à la clarithromycine. La détermination de la sensibilité à la rifampicine et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA). »
- **en cas de résistance à la clarithromycine** : « Souche résistante à la clarithromycine, mais sensible à l'amikacine. La détermination de la sensibilité à la rifampicine et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Dans ce contexte, le traitement recommandé ne sera probablement pas actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA), aussi il est recommandé de prendre un avis d'expert pour le choix du traitement. »
- **en cas de résultat se situant dans la zone intermédiaire pour la clarithromycine** : « Souche dont la sensibilité à la clarithromycine se situe dans la zone intermédiaire, mais sensible à l'amikacine. La détermination de la sensibilité à la rifampicine et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Dans ce contexte, le succès du traitement recommandé (ATS/ESCMID/ERS/IDSA) est imprévisible, aussi il est recommandé de prendre un avis d'expert pour le choix du traitement. »

## 2. 2. *M. kansasii*

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits  
 Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible) (cas fréquent en cas de *M. kansasii*)  
 Inoculum : 0,5 à 0,8 Mc Farland  
 Incubation : atmosphère normale, 35 +/-2°C  
 Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898  
 Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours)

Indications de réalisation d'un antibiogramme

- dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé,
- pour un patient traité pour une infection à *M. kansasii*, la réalisation d'un antibiogramme est recommandée lorsque les cultures restent positives sous traitement après 6 mois

Liste standard	Liste complémentaire (uniquement en cas de souche résistante à la rifampicine)
Rifampicine	Clarithromycine Moxifloxacine

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Rifampicine	1	1	En cas de résistance à la rifampicine <b>sans</b> antécédent de traitement, <b>le résultat phénotypique doit être contrôlé</b> . En cas de confirmation de la résistance phénotypique : transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.</b>

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Clarithromycine	8	16	<b>Ne rendre le résultat de l'antibiogramme qu'en cas de résistance à la rifampicine.</b>

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Moxifloxacine	1	2	<b>Les souches catégorisées sensibles à la moxifloxacine peuvent être rendues sensibles à lévofloxacine. Ne rendre le résultat de l'antibiogramme qu'en cas de résistance à la rifampicine.</b>

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour les *M. kansasii* (cas les plus fréquents) :**

- **en cas de sensibilité à la rifampicine :** « Le comportement de la souche vis-à-vis la rifampicine est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : souche sensible à la rifampicine. La détermination de la sensibilité à l'isoniazide et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA). »
- **en cas de résistance à la rifampicine :** « Souche résistante à la rifampicine, mais sensible à la clarithromycine et à la moxifloxacine. La détermination de la sensibilité à l'isoniazide et à l'éthambutol ne sera pas réalisée du fait de l'absence de corrélation entre le succès thérapeutique et la sensibilité *in vitro* pour ces molécules. Dans ce contexte, le traitement recommandé ne sera probablement pas actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA), aussi il est recommandé de prendre un avis d'expert pour le choix du traitement. »

### 2. 3. *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits  
 Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible)  
 Inoculum : 0,5 à 0,8 Mc Farland  
 Incubation : atmosphère normale, 35 +/-2°C  
 Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898  
 Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours)

#### Indications de réalisation d'un antibiogramme :

- dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé,
- pour un patient traité pour une infection à *M. simiae*, *M. szulgai* ou *M. xenopi*, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est recommandée lorsque les cultures restent positives sous traitement après ≥ 3 mois

Liste standard	Liste complémentaire
Amikacine Clarithromycine Moxifloxacine Rifampicine	Aucun

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Amikacine	16	32	

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Clarithromycine	8	16	



Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Moxifloxacine	1	2	<b>Les souches catégorisées sensibles à la moxifloxacine peuvent être rendues sensibles à lévofloxacine.</b>

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Rifampicine	1	1	<b>Sauf pour <i>M. xenopi</i>.</b>

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour *M. simiae* :**

- **en cas de profil de sensibilité sauvage** : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce. Aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et l'efficacité *in vivo* pour cette espèce ; les antibiotiques présumés les plus efficaces étant : amikacine, clarithromycine, éthambutol, moxifloxacine. La sensibilité à l'éthambutol n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec l'efficacité *in vivo* de cette molécule. ».
- **en cas de profil de sensibilité anormal** : « Profil de sensibilité non caractéristique de l'espèce (résistance à ....). Cependant, aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et l'efficacité *in vivo* pour cette espèce. Il est recommandé de prendre un avis d'expert pour le choix du traitement ».

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour *M. szulgai* et *M. xenopi* :**

- en cas de profil de sensibilité sauvage : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce. Aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et l'efficacité *in vivo* pour cette espèce ; les antibiotiques présumés les plus efficaces étant : rifampicine, moxifloxacine, clarithromycine, éthambutol. La sensibilité à l'éthambutol n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec l'efficacité *in vivo* de cette molécule. ».
- en cas de profil de sensibilité anormal : « Profil de sensibilité non caractéristique de l'espèce (résistance à ....). Cependant, aucune étude n'a mis en évidence de corrélation entre la sensibilité *in vitro* et l'efficacité *in vivo* pour cette espèce. Il est recommandé de prendre un avis d'expert pour le choix du traitement. ».

## 2. 4. *M. marinum*

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits  
 Milieu de culture : milieu liquide Mueller-Hinton + 5% d'OADC (7H9 + 5% d'OADC si Mueller-Hinton non lisible)  
 Inoculum : 0,5 Mc Farland à 0,8 Mc Farland  
 Incubation : atmosphère normale, 30 +/-2°C  
 Contrôle de qualité : *M. avium* ATCC 700898  
 Lecture : 7 jours (10 à 14 jours si croissance insuffisante à 7 jours)

**Indications de réalisation d'un antibiogramme : la réalisation d'un antibiogramme n'est indiquée qu'en cas d'échec d'un traitement bien conduit depuis au moins 6 mois.**

Conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, le profil de sensibilité est stéréotypé et ne nécessite pas d'être contrôlé par un antibiogramme. Les souches sauvages de *Mycobacterium marinum* sont classiquement sensibles aux rifamycines, à la clarithromycine et à la doxycycline. »

Liste standard	Liste complémentaire
Clarithromycine Minocycline Rifampicine	Aucun

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Clarithromycine	16	16	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Minocycline	4	4	<b>Les souches catégorisées sensibles à la minocycline peuvent être rendues sensibles à la doxycycline.</b>

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Rifampicine	1	1	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme pour *M. marinum* (cas le plus fréquent) :**

- **en cas d'antibiogramme réalisé et sauvage :** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce. Les antibiotiques présumés les plus efficaces sont les suivants : doxycycline, rifampicine et clarithromycine ».

2. 5. Mycobactéries du complexe *M. fortuitum* (comprend les espèces : *M. boenickei*, *M. brisbanense*, *M. cosmeticum*, *M. fortuitum*, *M. houstonense*, *M. mageritense*, *M. neworleansense*, *M. peregrinum*, *M. porcinum*, *M. senegalense*, *M. septicum*, et *M. setense*), mycobactéries du complexe *M. mucogenicum* (*M. aubagnense*, *M. phocaicum*), mycobactéries du complexe *M. smegmatis* (*M. smegmatis*, *M. goodii*)

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits

Milieu de culture : milieu liquide CAMHB sans OADC

Inoculum : 0,5 Mc Farland

Incubation : atmosphère normale, 30 +/-2°C

Contrôle de qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686

Lecture : 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine pour vérifier la présence d'une résistance inducible)

**Indications de réalisation d'un antibiogramme : dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé**

Liste standard	Liste complémentaire (en cas de résistance acquise aux fluoroquinolones ou aux cyclines ou d'impossibilité de réaliser une bithérapie orale avec les molécules de première ligne)
Amikacine Ciprofloxacine Clarithromycine Doxycycline Moxifloxacine Triméthoprim/sulfaméthoxazole (TMP/SMX)	Imipénème Linézolide Méropénème Minocycline Tigécycline

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Amikacine	16	32	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Ciprofloxacine	1	2	
Moxifloxacine	1	2	

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Clarithromycine	2	4	<b>La lecture de la CMI doit être répétée après 14 jours d'incubation</b> pour dépister une résistance inducible par production naturelle de la méthylase Erm (39) retrouvée chez certaines espèces au sein du complexe <i>M. fortuitum</i> .
Linézolide	8	16	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Doxycycline	1	4	
Minocycline	1	4	
Tigécycline	1	1	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Imipénème	4	16	En cas de résistance à l'imipénème sans antécédent de traitement, <b>le résultat doit être contrôlé</b> . En cas de confirmation de la résistance: transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.</b>
Méropénème	4	16	

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
<b>Triméthoprime/ sulfaméthoxazole</b>	2/38	2/38	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme de *M. fortuitum* complex (cas les plus fréquents) :**

- **en cas de profil de sensibilité sauvage à la clarithromycine avec résistance inductible :** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : résistance inductible à la clarithromycine et sensibilité aux fluoroquinolones et à l'amikacine. »
- **en cas de profil de sensibilité sauvage à la clarithromycine sans résistance inductible :** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : sensibilité à la clarithromycine, aux fluoroquinolones et à l'amikacine. »

## 2. 6. *M. abscessus* (subsp. *abscessus*, subsp. *massiliense*, subsp. *bolletii*)

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits

Milieu de culture : milieu liquide CAMHB **sans OADC**

Inoculum : 0,5 Mc Farland

Incubation : atmosphère normale, 30 +/-2°C

Contrôle de qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686

Lecture : 3 à 5 jours (lecture à répéter à 14 jours pour la clarithromycine pour vérifier la présence d'une résistance inductible)

### Indications de réalisation d'un antibiogramme :

- **en présence d'antécédent de traitement par au moins l'une des familles d'antibiotiques utilisée pour le traitement (> 1 mois),**
- **pour un patient traité pour une infection à *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii*, la réalisation d'un antibiogramme phénotypique est recommandée lorsque les cultures restent positives après 6 mois de traitement**
- **en l'absence d'antécédent de traitement et de terrain à risque** (mucoviscidose, transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, etc) : pas d'antibiogramme phénotypique mais la détermination de la sous espèce et du sequevar *erm41* qui conditionne la sensibilité à la clarithromycine, sont indispensables (conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement il n'est pas nécessaire de réaliser un antibiogramme car le profil de sensibilité aux antibiotiques est stéréotypé. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA). »
- **en l'absence d'antécédent de traitement dans un contexte de terrain à risque** (mucoviscidose, transplantation d'organe solide, immunodépression sévère, etc.) : réalisation d'un antibiogramme phénotypique ; ou à défaut la détermination de la sensibilité à la clarithromycine et à l'amikacine par méthode génotypique est suffisante. Dans ce dernier cas, conclusion de l'analyse : « En l'absence d'antécédent de traitement, l'antibiogramme phénotypique n'a pas été réalisé, mais l'antibiogramme génotypique est en faveur d'une sensibilité (ou résistance inductible, à sélectionner selon le sequevar *erm41*) aux macrolides et aux aminosides. Dans ce contexte, le traitement recommandé devrait être actif (ATS/ESCMID/ERS/IDSA) ». A noter qu'en cas de résistance génotypique acquise aux macrolides ou aux aminosides, il est indispensable de réaliser un antibiogramme phénotypique.

Liste standard	Liste complémentaire
Amikacine Céfoxitine Clarithromycine Tigécycline	Linézolide

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Amikacine	16	32	En cas de résistance à l'amikacine sans antécédent de traitement, ni mutation du gène <i>rrs</i> , le résultat doit être vérifié en répétant la mesure de la CMI et la détection génotypique de la résistance. En cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique ou vice-versa), transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.</b>

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Clarithromycine	2	4	<b>La lecture de la CMI doit être réalisée après 14 jours d'incubation pour dépister la résistance inductible de type <i>erm41</i> :</b> - lecture précoce pour la détection de la résistance acquise (dès positivité du témoin positif sans antibiotique vers J3-J4) : à confronter à l'étude du gène <i>rrl</i> - lecture tardive pour la détection de la résistance inductible (augmentation de la CMI entre J3 et J14). <b>En cas de résistance à la clarithromycine sans antécédent de traitement, ni mutation du gène <i>rrl</i>, le résultat doit être vérifié en répétant la mesure de la CMI et la détection génotypique de la résistance. En cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique ou vice-versa), transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat</b>
Linézolide	8	16	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Tigécycline	1	1	



Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Céfoxitine	16	128	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme de *M. abscessus* :**

- **en cas de sensibilité à la clarithromycine (*M. massiliense*)** : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : sensibilité à la clarithromycine (erm41 massiliense) et à la tigécycline, sensibilité modérée à la céfoxitine et à l'amikacine et résistance naturelle à la tobramycine. La sensibilité à l'imipénème n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec l'efficacité *in vivo* de cette molécule. »
- **en cas de sensibilité à la clarithromycine (*M. abscessus sequevar erm41 C28*)** : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : sensibilité à la clarithromycine (erm41 abscessus C28) et à la tigécycline, sensibilité modérée à la céfoxitine et à l'amikacine et résistance naturelle à la tobramycine. La sensibilité à l'imipénème n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec l'efficacité *in vivo* de cette molécule. »
- **en cas de résistance inductible à la clarithromycine (*M. bolletii*)** : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : résistance inductible à la clarithromycine (erm41 bolletii), sensibilité à la tigécycline, sensibilité modérée à la céfoxitine et à l'amikacine et résistance naturelle à la tobramycine. La sensibilité à l'imipénème n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec l'efficacité *in vivo* de cette molécule. »
- **en cas de résistance inductible à la clarithromycine (*M. abscessus erm41 T28*)** : « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : résistance inductible à la clarithromycine (erm41 abscessus T28), sensibilité à la tigécycline, sensibilité modérée à la céfoxitine et à l'amikacine et résistance naturelle à la tobramycine. La sensibilité à l'imipénème n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec l'efficacité *in vivo* de cette molécule. »
- **en cas de résistance acquise à la clarithromycine (mutation du gène *rrl*)** : « **Souche résistante à la clarithromycine, mais dont le comportement vis-à-vis des autres antibiotiques est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : sensibilité la tigécycline, sensibilité modérée à la céfoxitine et à l'amikacine et résistance naturelle à la tobramycine. La sensibilité à l'imipénème n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec l'efficacité *in vivo* de cette molécule. »**

**2. 7. Mycobactéries du complexe *M. chelonae* (comprend les espèces : *M. chelonae*, *M. franklinii*, *M. immunogenum*, *M. salmoniphilum*, *M. saopaulense*)**

Détermination de la CMI : méthode par microdilution en plaque 96 puits  
 Milieu de culture : milieu liquide CAMHB **sans OADC**  
 Inoculum : 0,5 Mc Farland  
 Incubation : atmosphère normale, 30 +/-2°C  
 Contrôle de qualité : *M. peregrinum* ATCC 700686  
 Lecture : 3 à 5 jours

**Indications de réalisation d'un antibiogramme : dans tous les cas, lorsque les critères d'infections sont réunis et qu'un traitement est envisagé**

Liste standard	Liste complémentaire (en cas de résistance acquise aux fluoroquinolones ou aux cyclines ou d'impossibilité de réaliser une bithérapie orale avec les molécules de première ligne)
Clarithromycine Tobramycine	Doxycycline Linézolide Minocycline Tigécycline Triméthoprim/sulfaméthoxazole (TMP/SMX)

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
<b>Tobramycine</b>	2	4	En cas de résistance à la tobramycine sans antécédent de traitement, ni mutation du gène <i>rrs</i> , le résultat doit être vérifié en répétant la mesure de la CMI et la détection génotypique de la résistance. En cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique ou vice-versa), transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.</b>

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Clarithromycine	2	4	En cas de résistance à la clarithromycine sans antécédent de traitement, ni mutation du gène <i>rrl</i> , le résultat doit être vérifié en répétant la mesure de la CMI et la détection génotypique de la résistance. En cas de discordance (résistance phénotypique et sensibilité génotypique ou vice-versa), transmettre la souche au CNR pour vérification et investigations complémentaires. <b>Dans tous les cas, le résultat de résistance ne doit pas être communiqué au clinicien AVANT confirmation du résultat.</b>
Linézolide	8	16	

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Triméthoprim/sulfaméthoxazole	2/38	2/38	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
Doxycycline	1	4	
Minocycline	1	4	
Tigécycline	1	1	

Autres antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		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 >	
<b>Triméthoprim/ sulfaméthoxazole</b>	2/38	2/38	

**Propositions de conclusions à joindre aux résultats d'antibiogramme de *M. chelonae* :**

- **en cas de sensibilité à la clarithromycine et à la tobramycine:** « Le comportement de la souche vis-à-vis des antibiotiques éprouvés est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : sensibilité à la clarithromycine, à la tobramycine et à la tigécycline, sensibilité modérée au linézolide et résistance naturelle à l'amikacine. La sensibilité à l'imipénème n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec la possible efficacité *in vivo* de cette molécule. »,
- **souche résistante à la clarithromycine :** « Souche résistante à la clarithromycine, mais dont le comportement vis-à-vis des autres antibiotiques est celui que l'on observe habituellement pour les souches sauvages de cette espèce : sensibilité la tobramycine et la tigécycline, sensibilité modérée au linézolide et résistance naturelle à l'amikacine. La sensibilité à l'imipénème n'est pas testée car *in vitro* la plupart des souches sont catégorisées résistantes à cet antibiotique, sans corrélation avec la possible efficacité *in vivo* de cette molécule. ».

## ANNEXE 1

### La Concentration Critique Epidémiologique ou E-COFF ou cut-off épidémiologique

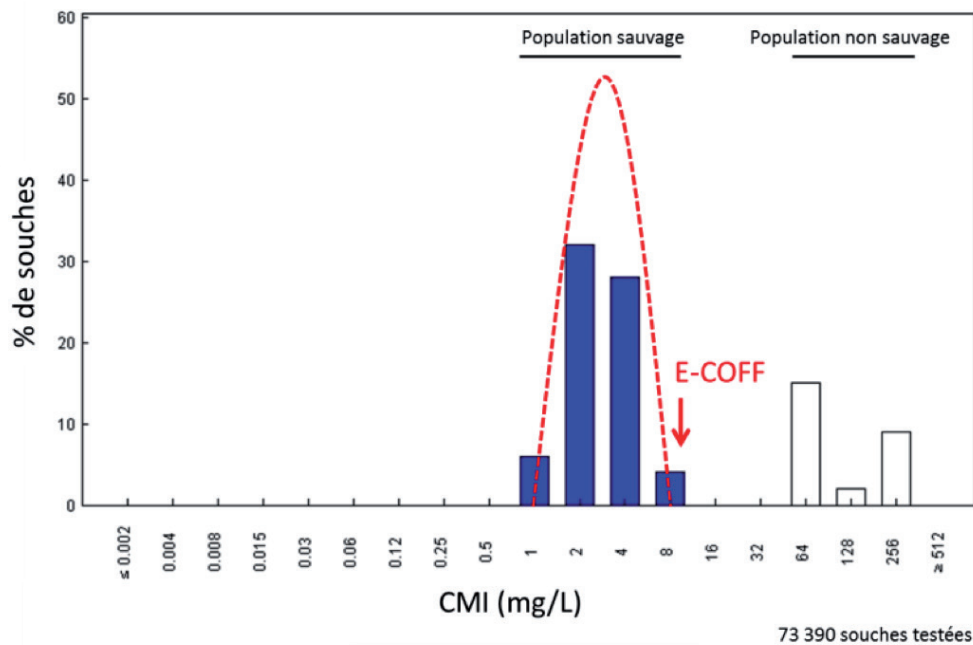
L'E-Coff correspond pour un couple antibiotique/ espèce, à la concentration qui sépare la population sauvage de celle exprimant phénotypiquement un mécanisme de résistance (dite non sauvage): elle est établie par l'EUCAST sur la base des répartitions des CMI d'un antibiotique vis-à-vis d'un grand nombre de souches sauvages d'une espèce donnée (accessible sur <https://mic.eucast.org/Eucast2/>).

Il est fixé visuellement par analyse de la distribution des CMI (valeur la plus élevée de la population sauvage) ou par approche statistique à l'aide du programme E-COFFfinder ([www.eucast.org](http://www.eucast.org)): elle

correspond dans la plupart des cas à la valeur de CMI qui comprend 99 % des souches de la population sauvage.

Il est essentiel à la détermination des concentrations critiques cliniques (avec les données PK/PD et cliniques).

A noter que la concentration critique clinique inférieure ne doit jamais être inférieure à l'E-COFF (elle peut être égale) et que plus ces deux valeurs sont éloignées et plus il est facile de discriminer les souches résistantes des souches sensibles.



## ANNEXE 2

### Comment appréhender la Zone d'Incertitude Technique (ZIT) de l'antibiogramme?

En 2020, le CA-SFM a introduit les « Zones d'Incertitude Technique (ZIT) », traduction des « *Area of Technical Uncertainty (ATU)* » de l'EUCAST.

Toute mesure fait l'objet d'une variabilité aléatoire et, dans certains cas, d'une variabilité systématique, l'antibiogramme ne fait pas exception. Les variations systématiques doivent être évitées et les variations aléatoires réduites autant que possible.

L'EUCAST essaie de minimiser la variabilité en proposant des méthodes standardisées pour la mesure des CMI et l'antibiogramme par diffusion et en prenant soin d'éviter l'établissement de concentrations critiques qui obèrent la reproductibilité des tests. La variabilité de l'antibiogramme d'une façon générale peut également être réduite en imposant des standards plus stricts aux fabricants de matériel (bouillon, géloses, disques...) et des critères de contrôle de qualité des procédés de fabrication.

Il est tentant de penser que réaliser une CMI pourrait résoudre tous les problèmes. Cependant, la mesure d'une CMI est également sujette à variabilité, et une valeur isolée n'est pas forcément juste. Même par l'utilisation des méthodes de référence, une CMI varie d'un jour à l'autre et d'un technicien à l'autre. Dans le meilleur des cas, une CMI de 1,0 mg/L doit être considérée comme étant comprise entre 0,5 et 2,0 mg/L. Il n'est pas rare qu'il y ait des problèmes avec les tests commercialisés (microdilution, tests en gradient et méthodes semi-automatisées).

Même si la mesure de la sensibilité aux antibiotiques est simple pour la majorité des couples antibiotiques - bactéries, il peut exister des zones à problèmes dont les laboratoires doivent être informés, ainsi que de l'incertitude de catégorisation clinique qui en découle.

L'analyse des données recueillies par l'EUCAST au fil des années a permis d'identifier ces situations et de définir des Zones d'Incertitude Technique (ZIT) prenant la forme soit d'une valeur de CMI définie soit d'un intervalle de diamètres (2 à 4 mm) en diffusion.

L'EUCAST a identifié trois principales situations dans lesquelles la variabilité technique peut engendrer une incertitude dans le résultat :

- **Lorsque la valeur critique coupe la distribution de la population sauvage** : l'EUCAST tente de l'éviter systématiquement mais cette situation peut se rencontrer, par exemple, lors de l'application d'une valeur critique vis-à-vis d'une

espèce « minoritaire » au sein d'un groupe (par ex. pour *Morganella morganii* au sein des *Enterobacterales*)

- **Lorsque la valeur critique coupe une population résistante** (ex. amoxicilline-acide clavulanique et *Enterobacterales*) ou lorsque les distributions de CMI ou de diamètres d'inhibition des populations sauvages et résistantes sont contiguës voire partiellement superposées (ex. *H. influenzae* dont les PLP sont modifiées).
- **Lorsqu'il existe des problèmes de lecture inévitables** : ex. trainées de cupules plus ou moins troubles en microdilution, micro-colonies dans les zones d'inhibition en diffusion (disque ou gradient).

Lorsqu'un résultat se situe en zone d'incertitude, le CA-SFM conseille aux bactériologistes d'adopter la conduite à tenir suivante : dans un premier temps et pour ne pas laisser le clinicien dans l'attente d'un résultat manquant sans information, lui signaler que le résultat se situe en zone d'incertitude technique puis choisir, selon les circonstances, l'une ou l'autre des alternatives décrites ci-dessous.

Ce choix s'effectuera en fonction du contexte : hémoculture ou urine, nombre d'autres antibiotiques restant actifs, place de l'antibiotique concerné dans l'arsenal thérapeutique, sévérité de la pathologie, possibilité d'un dialogue bactério-clinique.

- **Répéter les tests** : uniquement s'il y a lieu de penser qu'une erreur technique puisse être en cause (inoculum ou CIQ suboptimal).
- **Utiliser un test alternatif (CMI, test génotypique)** : pertinent si l'antibiogramme ne fournit que peu d'alternatives, et si le résultat de l'antibiotique concerné est jugé important. Si la bactérie est multi-résistante, les CMI peuvent inclure les dernières molécules commercialisées.
- **Inclure la ZIT dans le rapport** : attirer l'attention sur l'incertitude d'un résultat est fréquent en biologie. Cette alternative peut s'avérer nécessaire lorsqu'aucun test alternatif n'est disponible au laboratoire ou lorsque le biologiste n'estime pas utile de poursuivre les investigations après examen du contexte (cf. plus haut).

Contrairement à l'EUCAST, le CA-SFM, n'estime pas souhaitable de dégrader dans la catégorie clinique immédiatement inférieure la réponse S, I ou R pour un antibiotique lorsque celle-ci se situe en zone d'incertitude. Cette pratique, outre le risque qu'elle tende à devenir systématique dans certains laboratoires, aurait pour conséquence

d'impacter significativement, au moins pour certains couples antibiotiques-bactéries, la surveillance épidémiologique de la résistance.

Si nécessaire et chaque fois que possible, un résultat en ZIT donnera l'opportunité au bactériologiste d'entrer en contact avec le clinicien.

## ANNEXE 3

### Nouvelle catégorisation clinique: propositions de présentation des antibiogrammes Couples antibiotiques-bactéries sans concentrations critiques cliniques : propositions de présentation des antibiogrammes

**« S » : Sensible à dose standard**

CMI égale ou inférieure à la concentration critique clinique ou PK/PD basse.

**« I » : Sensible à forte dose :**

CMI supérieure à la concentration critique clinique basse ou PK/PD basse et inférieure ou égale à la concentration critique clinique haute ou PK/PD haute.

**« R » : résistant :** CMI supérieure à la concentration critique clinique haute ou PK/PD haute.

Les phénotypes sauvages de certaines espèces bactériennes ne sont sensibles à certains antibiotiques qu'à forte dose. Pour être sûr de catégoriser ces phénotypes à *minima* « sensible à forte dose », les concentrations critiques basses de ces couples antibiotiques-bactéries ont été **arbitrairement fixées à une valeur très basse, 0,001 mg/L**, obligeant ainsi à les rendre « I = sensibles à forte posologie » lorsqu'ils ne sont pas R. Il ne faut jamais rendre ces bactéries sensibles à dose standard aux antibiotiques concernés.

Pour certains couples antibiotiques bactéries, l'EUCAST n'a pas encore déterminé de concentrations critiques cliniques (CCC).

En absence de CCC, la possibilité de mesurer une CMI de façon fiable et reproductible va dès lors être déterminante (l'utilisation de la diffusion en milieu gélosé n'est possible que si une bonne corrélation avec la CMI a été établie auparavant). Ainsi, après une mesure de la CMI de façon fiable, il est possible de l'interpréter en l'absence de CCC :

- Lorsqu'il existe des concentrations critiques PK/PD (CC-PK/PD) pour l'antibiotique considéré, la CMI mesurée peut être interprétée par rapport à cette CC-PK/PD (tableaux des CC-PK/PD en début des recommandations, avec les posologies présentées dans l'annexe 7). Si la CMI mesurée est inférieure ou égale à cette CC-PK/PD, **répondre qu'il est possible d'utiliser l'antibiotique, avec précaution**, particulièrement en ce qui concerne la posologie à utiliser (cf tableau des CC-PK/PD et

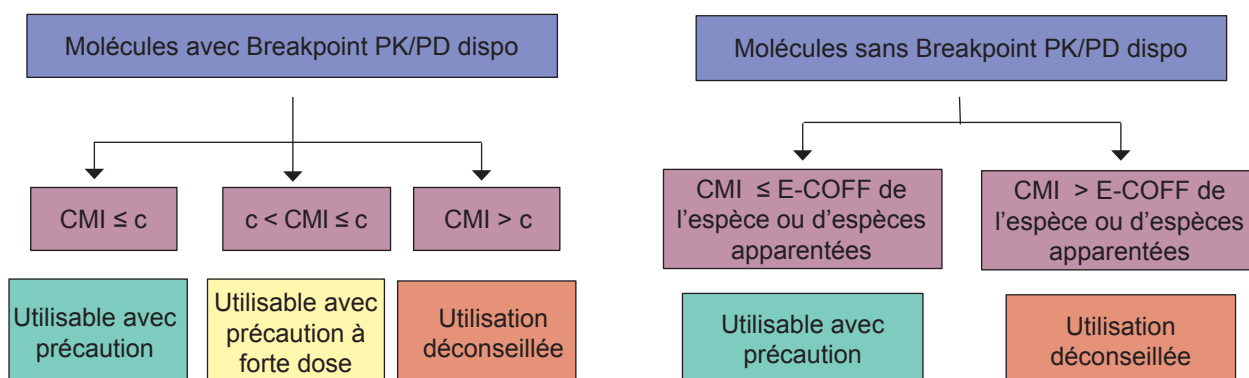
annexe 7). La CMI mesurée peut éventuellement être spécifiée. Il convient de préciser dans la réponse que l'interprétation est basée sur la concentration critique PK/PD, et de préciser la posologie correspondante. Si la CMI mesurée est supérieure à la CC-PK/PD, il convient de recommander de ne pas utiliser l'antibiotique.

- En absence de CC PK/PD : utilisation des cut-off épidémiologiques.

Lorsqu'il n'existe pas de CC-PK/PD pour un antibiotique donné, il convient de voir si la CMI mesurée pour la bactérie en question est dans la fourchette des CMI de la population sauvage de l'espèce considérée (<http://mic.eucast.org/Eucast2>). En absence de données pour l'espèce considérée, il est possible de se référer aux données d'une espèce proche. Si la CMI mesurée est dans la population sauvage, l'interprétation peut être déduite (avec prudence) d'une autre espèce ayant la même distribution sauvage et pour laquelle il existe une CCC. Par exemple, si on veut savoir si une souche d'*Arcanobacterium haemolyticum* est sensible à l'érythromycine avec une CMI mesurée à 0,5 mg/L, on cherche les valeurs de la population sauvage pour cet antibiotique sur le site de l'EUCAST. Elles n'existent pas pour l'instant. Mais on peut constater que toutes les bactéries à Gram positif considérées comme sensibles à l'érythromycine ont un phénotype sauvage caractérisé par des CMI inférieures à 1 mg/L et souvent même à 0,5 mg/L. Il est ainsi raisonnable de penser que cette souche pour laquelle il n'existe pas de CCC est sensible à l'érythromycine, et que l'antibiotique peut être utilisé.

La CMI peut être rendue, mais sans obligation. Il convient alors de préciser dans le résultat qu'il n'y a pas de CCC pour cette espèce et que le résultat est basé sur une comparaison avec une espèce similaire. Si la CMI mesurée n'est pas dans la fourchette du phénotype sauvage, il y a vraisemblablement un mécanisme de résistance, et l'antibiotique ne peut être utilisé.

Le schéma synthétique ci-dessous résume les deux situations possibles en absence de CCC :





Proposition d'exemples de rendu de l'antibiogramme selon les différentes situations.

Le premier exemple correspond à un antibiogramme classique, pour un couple antibiotique/bactérie ayant des CCC : la colonne en couleur à gauche (SIL : SIR) correspond à ce qui « est dans le SIL » ; le tableau à droite correspond à ce qui apparaît à l'écran et/ou sur papier.

Le second exemple correspond a un couple antibiotique/bactérie sans CCC : la détermination de la sensibilité est basée sur les concentrations critiques Pk/PD ou sur les E-coffs.

**Antibiogrammes « classiques » : exemple d'un *E. coli***

SIL	Compte-rendu / serveur de résultats		
S	Cefotaxime		sensible à dose standard
I	Ceftazidime	2 mg/L	sensible à forte dose
R	Amoxicilline		résistant

En cas de cystite non compliquée, les molécules à élimination urinaire prédominante catégorisées non résistantes peuvent être utilisées à dose standard.  
 Les posologies (doses standard et fortes doses) à partir desquelles ces concentrations ont été établies, sont consultables sur le site intranet à la rubrique : Soins et recherche > Bon usage des anti-infectieux > Modalités d'administration et posologies.

**Antibiogrammes « PK-PD/E-COFF » : exemple d'un *Eikenella corrodens***

SIL	Compte-rendu / serveur de résultats		
S	Ceftriaxone CMI (bandelettes à gradient)	1 mg/L	utilisable avec précaution (à dose standard)
I	Amoxicilline CMI (bandelettes à gradient)	4 mg/L	utilisable avec précaution (à forte dose)
R	Ciprofloxacine CMI (bandelettes à gradient)	12 mg/L	utilisation déconseillée
S	Triméthoprim-sulfaméthoxazole CMI (bandelettes à gradient)	0,25 mg/L	utilisable avec précaution

Il n'existe pas de concentrations critiques cliniques pour ce micro-organisme. L'interprétation se fait à l'aide des concentrations critiques pharmacodynamiques et/ou des concentrations critiques des souches sauvages.  
 Les posologies (doses standard et fortes doses) à partir desquelles ces concentrations ont été établies sont consultables sur le site intranet à la rubrique : Soins et recherche > Bon usage des anti-infectieux > Modalités d'administration et posologies.

## ANNEXE 4

### Antibiogramme direct par dilution à partir de flacons d'hémocultures positives.

Dans un contexte de bactériémie, l'impact clinique d'un rendu précoce de résultat d'antibiogramme est majeur en termes de prise en charge thérapeutique (adaptation de l'antibiothérapie). La réalisation d'un antibiogramme directement à partir d'un flacon d'hémoculture positif permet de gagner 12 à 24 heures.

Différentes modalités méthodologiques de réalisation d'antibiogramme sont possibles : 1) à partir de cultures précoces (4-5 heures), 2) à partir d'un culot de centrifugation du bouillon d'hémoculture, ou 3) directement par dilution à partir

du bouillon. Une étude multicentrique représentative des principaux systèmes d'hémoculture implantés en France, menée par le CA-SFM, a montré une corrélation conforme aux exigences de la FDA<sup>1</sup>, pour les bacilles à Gram négatif (*Enterobacterales* et *P. aeruginosa*), les cocci à Gram positif (staphylocoques, streptocoques et entérocoques) : concordance de catégorisation globale > 99 % sur plus de 9000 couples bactéries/antibiotiques pour l'antibiogramme direct à partir d'une hémoculture positive.

Les dilutions à mettre en œuvre sont les suivantes :

Dilution	BGN	Staphylocoques	Streptocoques
Dilution	1/50 <sup>e</sup>	1/50 <sup>e</sup>	1/5 <sup>e</sup>
Equivalent en gouttes*	15 gouttes / 9 ml NaCl 0,9 %	15 gouttes / 9 ml NaCl 0,9 %	15 gouttes / 1 ml NaCl 0,9 %

\* Les dispositifs de subculture proposés par les différents fabricants sont susceptibles de produire des gouttes de volume variable, il convient à chaque laboratoire de vérifier le rapport de volume.

L'antibiogramme est ensuite effectué à partir de cette suspension selon les recommandations habituelles. Après incubation et lors de la lecture des boîtes, il convient de vérifier la confluence de la culture. En effet, la culture doit être répartie sur toute la surface de la gélose, de façon à obtenir des zones d'inhibition circulaires. La présence de colonies isolées indique que l'inoculum est trop faible, et l'antibiogramme doit dans ce cas être refait à partir du ré-isolement.

<sup>1</sup>Critères de la FDA :

- Concordance de catégorisation > 90 %
- Taux d'erreurs très majeures (R rendu S) < 1,5%
- Taux d'erreurs majeures (S rendu R) < 3%

## ANNEXE 5

### Méthode de détermination rapide de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques directement à partir des flacons d'hémoculture positifs (DRSA)

La méthode DRSA basée sur la méthode de diffusion en gélose comprend diverses modifications : inoculum, raccourcissement de la durée d'incubation, instructions de lecture, nouvelles concentrations critiques DRSA spécifiques.

**Note. Cette méthode est SEULEMENT validée pour déterminer rapidement la sensibilité des bactéries aux antibiotiques ; elle est UNIQUEMENT validée pour un maximum de 8 heures d'incubation des boîtes de Petri. Si l'incubation doit être prolongée au-delà de 8 heures se reporter à la méthode standard de diffusion en gélose.**

#### Préparation des flacons d'hémoculture

La méthode DRSA a été validée avec les flacons de plusieurs automates BACTEC (Becton Dickinson), BacT/ALERT (bioMérieux) and VersaTREK (Thermo Fisher). Dès que le signal de positivité est donné, on peut réaliser la méthode DRSA entre 0 et 18h. Ne pas sortir les flacons de l'automate tant que vous n'êtes pas prêt à exécuter la méthode DRSA. Toutefois, le transport des flacons d'un site à un autre a été évalué ;

l'impact de conservation des flacons à température du laboratoire après les avoir retiré de l'automate n'affecte pas les résultats de la DRSA si l'on ne dépasse pas une durée de 3 heures.

#### Inoculation directe des boîtes de Petri à partir des flacons d'hémoculture

A partir des flacons d'hémoculture positifs prélever 100-150 µL et, sans dilution ultérieure, les déposer sur gélose MH/MH-F. Etaler le bouillon doucement et dans trois directions sur la surface de la gélose à l'aide d'un écouvillon ou employer un étaleur automatique puis déposer les disques d'antibiotique comme pour la méthode standard.

#### Incubation et lecture des boîtes de Petri

Incuber les boîtes comme indiqué tableau 1. Procéder à la lecture à  $\pm 5$  minutes au temps indiqué (4, 6 et/ou 8 heures). Si besoin, réincuber idéalement dans les dix minutes qui suivent pour permettre une nouvelle lecture (6 et/ou 8 heures). Ne pas incuber ou lire au-delà de 8 heures.

**Tableau 1.** Conditions d'incubation pour la détermination de la sensibilité aux antibiotiques.

Organisme	Temps d'incubation	Milieu	Incubation
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	4, 6 et 8 heures	MH	35 $\pm$ 2°C en aérobiose
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 et 8 heures	MH	35 $\pm$ 2°C en aérobiose
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4, 6 et 8 heures	MH-F	35 $\pm$ 2°C en aérobiose avec 5% CO <sub>2</sub>

#### Examen des boîtes de Petri après incubation

Après 4 à 8 heures d'incubation, la croissance sur gélose Muller-Hinton apparaîtra souvent moins nette comparativement à une incubation standard (16-20 heures). Les zones d'inhibition ne seront lues que si la culture est confluyente et si les bordures de la zone d'inhibition sont clairement distinguables, comme le montre la Figure 1.

**Figure 1.** *E. coli* après 4 heures d'incubation. Les zones d'inhibition avec une bordure bien visible peuvent être lues (courbe continue) ; inversement la lecture ne doit pas être faite si les zones ne sont pas nettes (courbe en pointillé).



### Mesure des diamètres et interprétation

Lire les boîtes MH et MH-F manuellement face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchiée. Lire les boîtes MH sur fond noir et MH-F sur un fond éclairé. La boîte est placée à environ 30 cm de l'œil et inclinée à 45 degrés. Incliner la boîte pour bien visualiser les bordures nettes des zones d'inhibition. Mesurer les diamètres au millimètre près. Ignorer toute culture fine au sein d'une zone d'inhibition bien délimitée.

Cette situation se produit occasionnellement en cas de lecture précoce pour *E. coli* et *K. pneumoniae*, plus fréquemment avec les  $\beta$ -lactamines. Parfois il n'apparaît pas de zone d'inhibition évidente après 4 heures d'incubation mais un diamètre d'inhibition peut être mesuré à 6 heures (Tableau 2). Il n'est pas toujours possible de lire les zones d'inhibition pour tous les antibiotiques testés.

**Tableau 2.** Proportion de diamètres mesurables (%) après 4, 6 et 8h d'incubation.

Organisme	4 heures (%)	6 heures (%)	8 heures (%)
<i>Escherichia coli</i>	90	99	99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	96	98	98
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	88	97
<i>Staphylococcus aureus</i>	55 *	91	95
<i>Enterococcus faecalis</i>	93	99	100
<i>Enterococcus faecium</i>	44	93	99
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	68	83	95

\*La céfoxitine et la gentamicine sont faciles à lire alors que cela est plus difficile pour la norfloxacine et la clindamycine.

### Recommandations pour le contrôle de qualité (QC)

L'EUCAST recommande pour la méthode de diffusion standard que le contrôle de qualité soit réalisé chaque jour pour valider la procédure et le matériel. Des critères de qualité ont été développés à 4, 6 et 8 heures d'incubation pour 3 souches du contrôle de qualité (*E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213 and *S. pneumoniae* ATCC 49619). Ces critères sont accessibles dans le document concentrations critiques DRSA. Le QC DRSA est réalisé principalement pour calibrer et valider l'introduction de cette nouvelle technique. Une fois établie, et aussi longtemps que l'on n'introduit pas de modifications de l'équipe ou de nouveau matériel (changement de flacons d'hémoculture, de disques ou de milieu) le QC DRSA n'est pas nécessaire. Un contrôle de qualité régulier en interne devra être réalisé comme indiqué pour la méthode standard.

Le contrôle de qualité DRSA est réalisé par inoculation des flacons d'hémoculture avec 1 mL d'une suspension contenant 100 à 200 UFC/mL (étalon McFarland 0,5 dilué au 1:100 000) de la souche du QC et addition d'environ 5 mL de sang stérile. Les flaconsensemencés sont mis dans l'automate et on procédera à la méthodologie décrite quand un signal positif sera obtenu.

### Considérations importantes concernant la méthode DRSA

Les zones d'inhibition ne seront lues que si la culture est confluyente et que les bordures de ces zones sont bien visibles. Utiliser la table des concentrations critiques DRSA et non pas les concentrations et diamètres critiques de la méthode standard pour interpréter les diamètres obtenus.

- Ne pas prolonger la période d'incubation au-delà de 8 heures.

EUCAST RAST method v 1.0 ([www.eucast.org](http://www.eucast.org))

### Méthode de détermination rapide de sensibilité aux antibiotiques (DRSA) directement à partir des flacons d'hémoculture : diamètres critiques.

#### Comment appréhender l'incertitude de la DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture

La zone d'incertitude technique (ZIT) sera listée comme une zone d'inhibition de 1 à 3 mm. Il existe des ZITs pour chacune des associations bactérie-antibiotique de cette DRSA. La ZIT représente une zone où la séparation entre les catégories cliniques (S, I et R) est difficile. Les erreurs de catégorisation S, I et R augmentent fortement dans cette zone. La catégorisation des souches n'est pas recommandée dans cette zone. D'une manière générale, plus la durée d'incubation est courte plus la catégorisation en ZIT sera fréquente. Les catégorisations hors ZIT (S et R) par DRSA peuvent être retenues.

#### Que faire en zone ZIT ?

Une mesure de diamètre à l'intérieur de la ZIT ne doit pas être interprétée. Seuls les résultats tombant en zones S et R peuvent être interprétés.

Ne pas hésiter à laisser en blanc l'antibiotique pour lequel (i) le diamètre est hors zone interprétable (ii) quand on se situe à l'intérieur de la ZIT. Incuber à nouveau dans les 10 minutes qui suivent la première lecture et lire à nouveau à 6 et si besoin à 8 heures. Si un résultat complet ne peut être donné après 8 heures, se reporter sur la méthode de diffusion en gélose standard.

Nous suggérons que, dans le rapport sur les hémocultures positives, soit ajouté un commentaire expliquant la présence de quelques résultats blancs. Le commentaire pourrait être le suivant : la détermination de la sensibilité aux antibiotiques directement à partir des flacons d'hémoculture où les résultats peuvent être obtenus après 4, 6 et/ou 8 heures, exigent que seuls les résultats fiables soient communiqués. Ainsi, un rapport de sensibilité aux antibiotiques contenant des blancs peut être complété ultérieurement avec plus de résultats.

## Guide de lecture des diamètres critiques (DRSA)

Espèces

Chaque espèce pour laquelle des diamètres critiques à 4, 6 et 8 heures d'incubation ont été établis et présentés dans des tableaux spécifiques à cette espèce

### Diamètres critiques DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture

Diamètres critiques pour lire et interpréter les boîtes de Petri après 4, 6 et 8 heures d'incubation

#### DRSA directement à partir des flacons d'hémocultures

Milieu :

Inoculum :

Incubation :

Durée d'incubation :

Lecture :

DRSA QC pour introduction de la méthode au laboratoire :

QC standard :

Cf. méthode DRSA et QC

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
Antibiotique 1	30-6	17	12-16	12	18	14-17	14	18	14-17	14
Antibiotique 2	5	15	13-14	13	16	14-15	14	17	15-16	15
Antibiotique 3	10	15	12-14	12	16	14-15	14	17	15-16	15
Antibiotique 4	10	14	≤ 13	-	15	≤ 14		16	≤ 15	-
Antibiotique 5	10	50	15-17	15	17	15-16	15	17	15-16	15
Antibiotique 6	5	-	≥ 10	10	-	≥ 10		-	≥ 10	10
Antibiotique 7	30	15	13-14	13	15	13-14	13	15	13-14	13
Antibiotique 8	10	14	12-13	12	14	12-13	12	14	12-13	12
Antibiotique 9	10	14	12-13	12	15	13-14	13	15	13-14	13

ZIT : Zone d'incertitude technique où la catégorisation clinique n'est pas permise ; mettre un blanc dans le rapport.

Absence de diamètre critique la sensibilité ne peut être rapportée de façon fiable.

Absence de diamètre critique la résistance ne peut être rapportée de façon fiable

Concentration critique arbitrairement fixée à une valeur très basse qui catégorise les souches sauvages « I = sensible à forte posologie »

**Contrôle de qualité de la méthode DRSA lorsque les flacons d'hémoculture sont ensemencés avec les souches du QC**

Il est recommandé qu'un contrôle de qualité journalier par la méthode de diffusion standard soit réalisé afin de vérifier la qualité du matériel de détermination de la sensibilité aux antibiotiques et celle de la procédure classique de diffusion en gélose. Les trois souches du QC dans ces tableaux servent à tester la procédure rapide à savoir l'inoculation des boîtes par diffusion en gélose directement à partir des flacons d'hémoculture, après les périodes d'incubation de 4, 6 et 8 heures. Ce QC a du sens quand on introduit la méthode au laboratoire, lors de l'entraînement d'un nouveau technicien ou de changement de système d'hémoculture ou tout autre modification apportée.

Les souches du QC sont testées par inoculation des flacons d'hémoculture avec 1 mL d'une suspension contenant 100-200 UFC/mL (étalon 0.5 McFarland dilué au 1:100 000) de la souche du QC et addition d'environ 5 mL de sang stérile. Les flacons sont incubés dans l'automate et l'on appliquera la méthode DRSA après apparition d'un signal positif.

***E. coli* ATCC 25992**

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures		6 heures		8 heures	
		Limites acceptables	Cible	Limites acceptables	Cible	Limites acceptables	Cible
Pipéracilline-tazobactam	30-6	12-18	15	15-21	18	15-21	18
Céfotaxime	5	14-20	17	17-23	20	18-24	21
Ceftazidime	10	13-19	16	15-21	18	16-22	19
Ceftazidime-avibactam	10-4	13-19	16	15-21	18	16-22	19
Ceftolozane-tazobactam	30-10	13-19	16	14-20	17	15-21	18
Imipénème	10	14-20	17	17-23	20	18-24	21
Meropénème	10	14-20	17	18-24	21	20-26	23
Ciprofloxacine	5	19-25	22	22-28	25	23-29	26
Lévofloxacine	5	18-24	21	20-26	23	20-26	23
Amikacine	30	13-19	16	14-20	17	15-21	18
Gentamicine	10	13-19	16	14-20	17	15-21	18
Tobramycine	10	12-18	15	14-20	17	14-20	17
Triméthoprime-sufamethoxazole	1.25-23.75	15-21	18	18-24	21	19-25	22

***S. aureus* ATCC 29213**

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures		6 heures		8 heures	
		Limites acceptables	Cible	Limites acceptables	Cible	Limites acceptables	Cible
Céfoxitine	30	14-20	17	17-23	20	19-25	22
Norfloxacine	10	12-18	15	14-20	17	15-21	18
Gentamicine	10	13-19	16	15-21	18	15-21	18
Erythromycine	15	15-21	18	18-24	21	18-24	21
Clindamycine	2	15-21	18	17-23	20	18-24	21



**S. pneumoniae ATCC 49619**

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures		6 heures		8 heures	
		Limites acceptables	Cible	Limites acceptables	Cible	Limites acceptables	Cible
Oxacilline	1	7-13	10	8-14	11	8-14	11
Norfloxacine	10	11-17	14	12-18	15	13-19	16
Erythromycine	15	16-22	19	18-24	21	19-25	22
Clindamycine	2	15-21	18	16-22	19	16-22	19
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	1,25-23,75	13-19	16	14-20	17	14-20	17

**Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture**

**Escherichia coli**

**DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture**

**Milieu** : Gélose Mueller Hinton (MH)

**Inoculum** : 100 - 150 µl directement à partir d'un flacon d'hémoculture

**Incubation** : Air 35 ±2°C

**Durée d'incubation** : 4, 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchie.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
Pipéracilline-tazobactam	30-6	17	14-16	14	18	15-17	15	18	15-17	15
Céfotaxime <sup>1</sup>	5	15	13-14	13	16	14-15	14	17	15-16	15
Ceftazidime <sup>1</sup>	10	15	12-14	12	16	14-15	14	17	15-16	15
Ceftazidime-avibactam	10-4	12	10-11	10	12	10-11	10	12	10-11	10
Ceftolozane-tazobactam	30-10	16	14-15	14	18	16-17	16	18	16-17	16
Imipénème	10	16	14-15	14	17	15-16	15	17	15-16	15
Méropénème <sup>1</sup>	10	18	15-17	15	17	15-16	15	17	15-16	15
Ciprofloxacine	5	17	14-16	14	20	17-19	17	20	17-19	17
Lévofloxacine	5	16	14-15	14	18	15-17	15	17	15-16	15
Amikacine	30	15	13-14	15	15	13-14	13	15	13-14	13
Gentamicine	10	14	12-13	12	14	12-13	12	14	12-13	12
Tobramycine	10	14	12-13	12	15	13-14	13	15	13-14	13
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	1,25-23,75	12	10-11	10	14	12-13	12	14	12-13	12

1. Les diamètres critiques ne sont actuellement pas validés en cas de production de BLSE ou de carbapénémase. Les souches catégorisées R ou dans la ZIT sont suspectes d'avoir un mécanisme de résistance de type β-lactamase.

## Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture

### *Klebsiella pneumoniae*

#### DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture

**Milieu** : Gélose Mueller Hinton (MH)

**Inoculum** : 100 - 150 µl directement à partir d'un flacon d'hémoculture

**Incubation** : Air 35 ±2°C

**Durée d'incubation** : 4, 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchi.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
Pipéracilline-tazobactam	30-6	15	13-14	13	16	14-15	14	16	14-15	14
Céfotaxime <sup>1</sup>	5	15	12-14	12	18	15-17	15	18	15-17	15
Ceftazidime <sup>1</sup>	10	15	13-14	13	16	14-15	14	16	14-15	14
Ceftazidime-avibactam	10-4	12	10-11	10	13	11-12	11	13	11-12	11
Ceftolozane-tazobactam	30-10	16	14-15	14	17	15-16	15	17	15-16	15
Imipénème	10	16	14-15	14	17	15-16	15	17	15-16	15
Méropénème <sup>1</sup>	10	15	13-14	13	17	15-16	15	17	15-16	15
Ciprofloxacine	5	18	15-17	15	18	15-17	15	19	16-18	16
Lévofloxacine	5	17	14-16	14	18	15-17	15	18	15-17	15
Amikacine	30	15	13-14	13	14	12-13	12	15	13-14	13
Gentamicine	10	14	12-13	12	14	12-13	12	13	11-12	11
Tobramycine	10	14	12-13	12	13	11-12	11	13	11-12	11
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	1,25-23,75	11	9-10	9	11	9-10	9	11	9-10	9

1. Les diamètres critiques ne sont actuellement pas validés en cas de production de BLSE ou de carbapénèmase. Les souches catégorisées R ou dans la ZIT sont suspectes d'avoir un mécanisme de résistance de type β-lactamase.



### Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture

#### *Pseudomonas aeruginosa*

##### **DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture**

**Milieu** : Gélose Mueller Hinton (MH)

**Inoculum** : 100 - 150 µl directement à partir d'un flacon d'hémoculture

Incubation : Air 35 ±2°C

**Durée d'incubation** : 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchie.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque µg	6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
Pipéracilline-tazobactam	30-6	50	13-15	13	50	14-16	14
Céfépime	30	50	15-16	15	50	15-16	15
Ceftazidime	10	50	12-14	12	50	13-15	13
Ceftazidime-avibactam	10-4	14	13-14	13	16	14-15	14
Ceftolozane-tazobactam	30-10	15	14	14	16	15	15
Imipénème	10	50	15-16	15	50	15-16	15
Méropénème	10	16	14-15	14	16	14-15	14
Ciprofloxacine	5	50	17-18	17	50	20-21	20
Lévofloxacine	5	50	16-17	16	50	18-19	18
Amikacine	30	16	14-15	14	16	14-15	14
Tobramycine	10	15	13-14	13	16	14-15	14

### Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture

#### *Acinetobacter baumannii*

##### **DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture**

**Milieu** : Gélose Mueller Hinton (MH)

**Inoculum** : 100 - 150 µl directement à partir d'un flacon d'hémoculture

Incubation : Air 35 ±2°C

**Durée d'incubation** : 4, 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchie.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
Imipénème	10	18	16-17	16	19	17-18	17	19	17-18	17
Méropénème <sup>1</sup>	10	15	12-14	12	17	15-16	15	18	16-17	16
Ciprofloxacine	5	50	14-15	14	50	15-16	15	50	16-17	16
Lévofloxacine	5	17	15-16	15	18	16-17	16	19	17-18	17
Amikacine	30	-	≥13	13	16	14-15	14	16	14-15	14
Gentamicine	10	14	12-13	12	14	12-13	12	15	13-14	13
Tobramycine	10	14	12-13	12	14	12-13	12	14	12-13	12
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	1,25-23,75	13	≤12	-	13	10-12	10	13	10-12	10

## Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture

### *Staphylococcus aureus*

#### DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture

**Milieu** : Gélose Mueller Hinton (MH)

**Inoculum** : 100 - 150 µl directement à partir d'un flacon d'hémoculture

**Incubation** : Air 35 ±2°C

**Durée d'incubation** : 4, 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchie.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
<b>Céfoxitine (dépistage)<sup>1</sup></b>	30	16	15	15	18	17	17	19	18	18
<b>Norfloxacine (dépistage)<sup>1</sup></b>	10	13	≤12	-	14	13	13	15	14	14
<b>Gentamicine</b>	10	14	12-13	12	15	13-14	13	16	14-15	14
<b>Clindamycine<sup>2</sup></b>	2	16	≤15	-	19	16-18	16	19	16-18	16

1. Voir les commentaires dans le document de la méthode de diffusion standard.

2. Induction de la résistance : Placer les deux disques d'érythromycine à une distance inférieure à 12mm (bord à bord). Rechercher l'image d'antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine (D-test) après 6 et 8 heures d'incubation. On peut s'appuyer sur ce test quand il est positif mais en cas de négativité cela ne garantit pas l'absence d'une résistance inductible.

A noter que pour la recherche de la sensibilité à la clindamycine (indépendamment de l'induction) il convient d'employer un disque séparé (l'activité de l'érythromycine pouvant interférer lors de la lecture de la sensibilité à la clindamycine).

## Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture

### *Enterococcus faecalis*

#### DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture

**Milieu** : Gélose Mueller Hinton (MH)

**Inoculum** : 100 - 150 µl directement à partir d'un flacon d'hémoculture

**Incubation** : Air 35 ±2°C

**Durée d'incubation** : 4, 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchie.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
Ampicilline <sup>1</sup>	2	9	≤ 8	-	9	≤ 8	-	9	≤ 8	-
Imipénème	10	50	≤ 13	-	50	≤ 14	-	50	≤ 15	-
Vancomycine	5	-	≥ 10	10	-	≥ 10	10	-	≥ 10	10
Linézolide <sup>2</sup>	10	17	14-16	14	17	14-16	14	17	14-16	14

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		Test négatif	ZIT	Test positif	Test négatif	ZIT	Test positif	Test négatif	ZIT	Test positif
Gentamicine (détection de la résistance à haut niveau aux aminosides) <sup>3</sup>	30	16	14-15	14	16	14-15	14	16	14-15	14

1. La résistance à l'ampicilline chez *E. faecalis* est rare et doit être confirmée par une détermination de la CMI. La sensibilité à l'amoxicilline et à la pipéracilline est croisée avec celle de l'ampicilline (avec ou sans production de β-lactamase).

2. La nature de la bordure nette vs floue ne peut être déterminée par la méthode DRSA. La méthode DRSA permet la détection de la résistance à la vancomycine avec les diamètres critiques listés dans ce tableau lorsqu'elle est reliée à la présence du gène *vanA* mais la résistance de type *vanB* peut ne pas être détectée.

3. Voir les commentaires dans le document de la méthode de diffusion standard.

## Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture

### *Enterococcus faecium*

#### DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture

**Milieu** : Gélose Mueller Hinton (MH)

**Inoculum** : 100 - 150 µl directement à partir d'un flacon d'hémoculture

Incubation : Air 35 ±2°C

**Durée d'incubation** : 4, 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchie.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <	S ≥	ZIT	R <
Ampicilline <sup>1</sup>	2	10	8-9	8	10	8-9	8	10	8-9	8
Imipénème	10	-	≥18	18	-	≥18	18	-	≥18	18
Vancomycine <sup>2</sup>	5	-	≥ 12	12	-	≥ 13	13	-	≥ 13	13
Linézolide	10	-	-	-	20	17-19	17	19	17-18	17

Antibiotiques	Charge du disque µg	4 heures			6 heures			8 heures		
		Test négatif	ZIT	Test positif	Test négatif	ZIT	Test positif	Test négatif	ZIT	Test positif
Gentamicine (détection de la résistance à haut niveau aux aminosides) <sup>3</sup>	30	13	11-12	11	13	11-12	11	14	12-13	12

1. Voir les commentaires dans le document de la méthode de diffusion standard.

2. La nature de la bordure nette vs floue ne peut être déterminée par la méthode DRSA. La méthode DRSA permet la détection de la résistance à la vancomycine avec les diamètres critiques listés dans ce tableau lorsqu'elle est reliée à la présence du gène *VanA* mais la résistance de type *VanB* peut ne pas être détectée.

3. Voir les commentaires dans le document de la méthode de diffusion standard.

## Diamètres critiques de la méthode DRSA à partir des flacons d'hémoculture

### *Streptococcus pneumoniae*

#### DRSA directement à partir des flacons d'hémoculture

**Milieu** : Mueller-Hinton agar additionné de 20 mg/L  $\beta$ -NAD + 5% sang de cheval défibriné (MH-F).

**Inoculum** : 100 - 150  $\mu$ l directement à partir d'un flacon d'hémoculture

Incubation : CO<sub>2</sub>, 35 +2°C

**Durée d'incubation** : 4, 6 et 8 heures

**Lecture** : elle se fait face à la gélose, couvercle retiré et avec une lumière réfléchie.

**DRSA QC** : si introduction de la méthode au laboratoire

Antibiotiques	Charge du disque $\mu$ g	4 heures			6 heures			8 heures		
		S $\geq$	ZIT	R <	S $\geq$	ZIT	R <	S $\geq$	ZIT	R <
<b>Oxacilline (dépistage)<sup>1</sup></b>	1	16	14-15	14	19	17-18	17	20	18-19	18
<b>Norfloxacine (dépistage)<sup>2</sup></b>	10	11	9-10	9	12	10-11	10	12	10-11	10
<b>Erythromycine</b>	15	19	17-18	17	19	17-18	17	19	17-18	17
<b>Clindamycine<sup>3</sup></b>	2	17	15-16	15	17	15-16	15	17	15-16	15
<b>Triméthoprim - sulfaméthoxazole</b>	1,25-23,75	12	10-11	10	12	10-11	10	12	10-11	10

1. Lorsque la souche est sensible à l'oxacilline, répondre sensible toutes les  $\beta$ -lactamines ayant, pour cette espèce, des valeurs critiques dans le document méthode de diffusion standard (en incluant celles pour lesquelles des notes sont indiquées).

2. Voir les commentaires dans le document de la méthode de diffusion standard

3. Induction de la résistance : Placer les deux disques d'érythromycine à une distance inférieure à 12mm (bord à bord). Rechercher l'image d'antagonisme entre la clindamycine et l'érythromycine (D-test) après 6 et 8 heures d'incubation. On peut s'appuyer sur ce test quand il est positif mais en cas de négativité cela ne garantit pas l'absence d'une résistance inductible.

A noter que pour la recherche de la sensibilité à la clindamycine (indépendamment de l'induction) il convient d'employer un disque séparé (l'activité de l'érythromycine pouvant interférer lors de la lecture de la sensibilité à la clindamycine).

## ANNEXE 6

### Antibiogramme ciblé pour les ECBU à *Enterobacterales*

**Document rédigé conjointement par la Société Française de Microbiologie (Comité de l'antibiogramme SFM EUCAST), la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (Groupe Bon Usage des Antibiotiques) et la Société Française de Pédiatrie (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique) dans l'attente des recommandations HAS.**

Le rendu des antibiogrammes influence le comportement des prescripteurs : le choix d'une antibiothérapie curative sur documentation se fait d'après l'antibiogramme fourni par le laboratoire de microbiologie qui teste le plus souvent un large panel d'antibiotiques.

L'antibiogramme ciblé consiste à proposer un rendu partiel du résultat de l'antibiogramme, qui prendra en compte le sexe, l'âge du patient et le phénotype de résistance des bactéries impliquées. Il doit permettre, autant que possible, d'épargner les antibiotiques dits « critiques » et à fort impact écologique (antibiotiques particulièrement générateurs de résistances, ou antibiotiques à préserver).

Les antibiogrammes ciblés doivent permettre :

Des prescriptions davantage conformes aux recommandations.

De favoriser la prescription d'antibiotiques à spectre plus étroit, en limitant notamment l'utilisation des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et des fluoroquinolones

D'optimiser la ré-évaluation de l'antibiothérapie curative à 48-72h.

De sensibiliser les prescripteurs au bon usage des antibiotiques et au risque que présente la prescription de certains antibiotiques en termes de résistances bactériennes, tels que listés dans la liste des antibiotiques critiques de l'ANSM (<https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-08/ATBC-antibiotiques-critiques-actualisation2015.pdf>).

Cependant, ils ne s'appliquent pas aux antibiothérapies probablistes. La décision de rendre ou non un antibiogramme ciblé pourra être modulée au cas par cas en fonction de l'épidémiologie et de la gravité des infections, notamment selon les services concernés, après décision conjointe de la commission des anti-infectieux de l'établissement et du laboratoire de microbiologie.

L'objectif de cette note d'information est de proposer un rendu pour les antibiogrammes ciblés dans les ECBU positifs à *Enterobacterales*, que ce soit en ville, en EHPAD ou en établissements de santé.

Les tableaux ci-dessous sont déclinés en fonction du sexe et de l'âge du patient, ainsi que du phénotype de résistance de la bactérie. Ils incluent l'ensemble des antibiotiques répertoriés dans les recommandations sur les infections urinaires, mais ils précisent les molécules rendues dans l'antibiogramme ciblé, en respectant l'ordre, sachant que l'ensemble des résultats de l'antibiogramme devra rester disponible pour le médecin s'il le demande au laboratoire de microbiologie. De même, doit apparaître dans le compte-rendu les molécules pour lesquels la souche est détectée résistante, après les antibiotiques rendus sensibles.

Il est rappelé que :

- les colonisations urinaires ne nécessitent pas de dépistage ni de traitement, sauf chez la femme enceinte à partir du 4<sup>ème</sup> mois de grossesse, et avant une intervention sur les voies urinaires.
- ce sont les signes cliniques qui permettent de faire la différence entre infection et colonisation en cas d'ECBU positif (leucocyturie et bactériurie significatives) ; tous les ECBU positifs ne nécessitent donc pas un traitement par antibiotique.

**1<sup>ère</sup> situation ECBU à *Enterobacterales*,  
femme adulte et fille ≥ 12 ans**

Souche sensible aux céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> et absence de bêtalactamases à spectre élargi Absence de BLSE			Souche résistante aux céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> G ou présence de bêtalactamases à spectre élargi
Souche sensible à l'amoxicilline	Souche résistante à l' amoxicilline et sensible à amoxicilline-acide clavulanique ou au triméthoprim-sulfaméthoxazole	Souche résistante à l'amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique et triméthoprim-sulfaméthoxazole	
Fosfomycine	Fosfomycine	Fosfomycine	Fosfomycine
Pivmécillinam	Pivmécillinam	Pivmécillinam	Pivmécillinam
Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne	Nitrofurantoïne
Triméthoprim	Triméthoprim	Triméthoprim	Triméthoprim
Amoxicilline	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Céfotaxime et Ceftriaxone	Triméthoprim-sulfaméthoxazole
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Amoxicilline-acide clavulanique (urinaire et tissulaire)	Céfixime	Ciprofloxacine et lévofloxacine
	Ciprofloxacine et lévofloxacine	Ciprofloxacine et lévofloxacine	Témocilline
			Céfoxitine (si <i>E.coli</i> )
			Pipéracilline-tazobactam
			Céfépime
			Ceftazidime
			Aztreonam
			Imipénème, ertapénème
			Amikacine et gentamicine
			Témocilline

**Commentaires à rajouter au compte rendu :**

En cas de pyélonéphrite, contacter le laboratoire. Cette remarque à pour but de pouvoir libérer les résultats concernant les fluoroquinolones, et pour le relais per os la céfixime et l'amoxicilline-acide clavulanique (concentration tissulaire).

Le compte rendu complet de l'antibiogramme est disponible sur demande du médecin auprès du laboratoire.

Pour le pivmécillinam, la nitrofurantoïne, le triméthoprim ou la fosfomycine : ne pas utiliser en cas de pyélonéphrite du fait de la mauvaise diffusion rénale.

Pour les souches sensibles au triméthoprim il faut privilégier l'utilisation du triméthoprim seul à l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole dans les cystites, du fait d'un risque moindre d'effet secondaire.

**Ne pas rendre :** tigécycline, tobramycine, pipéracilline, ticarcilline-acide clavulanique, colistine

## 2<sup>ème</sup> situation ECU à *Enterobacterales*, homme adulte ≥ 16 ans

Souche sensible aux céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> et absence de bêta-lactamases à spectre élargi		Souche résistante aux céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> G ou présence de bêta-lactamases à spectre élargi
Souche sensible aux fluoroquinolones et au triméthoprim-sulfaméthoxazole	Souche résistante aux fluoroquinolones ou au triméthoprim-sulfaméthoxazole	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Triméthoprim-sulfaméthoxazole
Ciprofloxacine, lévofloxacine	Ciprofloxacine, lévofloxacine	Ciprofloxacine et lévofloxacine
	Ceftriaxone, Céfotaxime	Temocilline
		Céfoxitine (si <i>E.coli</i> )
		Pipéracilline-tazobactam
		Céfépime
		Ertapénème, imipénème, méropénème
		Aztréonam
		Amikacine et gentamicine

### Commentaires à rajouter au compte rendu :

Le compte rendu complet de l'antibiogramme est disponible sur demande du médecin auprès du laboratoire.  
En cas d'infection urinaire masculine, ne pas utiliser les aminosides en traitement de relais.

Fille < 12 ans et garçon < 16 ans : pas d'antibiogramme ciblé (on continue à rendre un antibiogramme complet).



## ANNEXE 7

## A. 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.

Ce tableau ne doit pas être considéré comme une recommandation posologique dans la pratique clinique et ne remplace pas les recommandations posologiques locales ou nationales spécifiques. Cependant, si les pratiques nationales diffèrent de manière significative de celles énumérées ci-dessous, les valeurs critiques d'EUCAST peuvent ne pas être valides. Les situations où des posologies inférieures d'antibiotique sont administrés en standard ou à forte dose doivent être discutées localement ou régionalement. Ces posologies standards et fortes sont définies pour un adulte de poids standard, sans insuffisance rénale ou hépatique. Les règles d'adaptation posologiques doivent s'appliquer le cas échéant.

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Benzylopénicilline	0,6 g (1 MU) x 4 IV	1,2 g (2 MU) x 4-6 IV		<b>Méningites :</b> 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 concentrations critiques 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		<b>Méningites :</b> 2 g x 6 IV <b>Non-disponible en France.</b>
Ampicilline-sulbactam	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 3 IV	(2 g ampicilline + 1 g sulbactam) x 4 IV		<b>Non-disponible en France.</b>
Amoxicilline IV	1 g x 3-4 IV En révision	2 g x 6 IV		<b>Méningites : 2 g x 6 IV</b> Jusqu'à 200 mg/kg/j en 4 à 6 injections IV dans certaines indications (notamment méningites).
Amoxicilline orale	500 mg x 3	750 mg - 1 g x 3	0,5 g x 3 oral	
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		

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Amoxicilline-acide clavulanique oral	(0,5 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique) x 3	(0,875 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique) x 3	(0,5 g amoxicilline + 0,125 g acide clavulanique) x 3 oral	
Piperacilline	4 g x 3 IV	4 g x 4 IV, <b>perfusion de 3h</b>		Forte posologie pour les infections sévères.
Piperacilline-tazobactam	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) <del>x 3 IV</del> x 4 IV <b>ou x3 en perfusion de 4h</b>	(4 g piperacilline + 0,5 g tazobactam) x 4 IV <b>en perfusion de 3h</b>		Une posologie plus faible de (4g pipéracilline +0.5g tazobactam) x3 est adaptée à certaines infections telles les IU compliquées, les infections intra-abdominales et les infections du pied diabétique, mais inadaptée aux infections liées à des souches résistantes aux céphalosporines de 3ème génération.
Ticarcilline	3 g x 4 IV	3 g x 6 IV		
Ticarcilline- acide clavulanique	(3 g ticarcilline + <del>0,1</del> <b>0,2 g</b> acide clavulanique) x 4 IV	(3 g ticarcilline + <del>0,1</del> <b>0,2 g</b> acide clavulanique) x 6 IV		
Témocilline	2g x2 IV	2g x3 IV		La dose 2g x2 peut être utilisée dans le traitement des IU non compliquées dues à des bactéries hébergeant des mécanismes de résistance aux bêta-lactamines.
Phénoxyethylpenicilline	0,5-2 g x 3-4 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-		
Oxacilline	1 g x 4 IV	1 g x 6 IV		
Cloxacilline	0,5 g x 4 oral ou 1 g x 4 IV	1 g x 4 oral ou 2 g x 6 IV		
Dicloxacilline	0,5-1 g x 4 oral ou 1 g x 4 IV	2 g x 4 oral ou 2 g x 6 IV		
Flucloxacilline	1 g x 3 oral ou 2 g x 4 IV (ou 1 g x 6 IV)	1 g x 4 oral ou 2 g x 6 IV		
Mécillinam oral ( <b>pivmécillinam</b> )			<del>0,2 - 0,4 g x 3 oral</del>	

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Céfaclor	0,25-1 g x 3 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	1g x3 oral		<b>Staphylococcus spp.</b> : dose minimum 0,5 g x 3

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Céfadroxil	0,5-1 g x 2 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	0,5 - 1 g x 2 oral	
Céfalexine	0,25-1 g x 2-3 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	0,25 - 1 g x 2 - 3 oral	
Céfazoline	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV		
Céfépime	1 g x 3 ou 2 g x 2 IV	2 g x 3 IV		
Céfidérocil	2g x 3 en perfusion de 3h	-		
Céfixime	0,2-0,4 g x 2 oral	-	0,2 - 0,4 g x 2 oral	
Céfotaxime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV		<b>Méningites</b> : 2 g x 4 IV <b>S. aureus</b> : 2 g x 3 IV
Cefpodoxime	0,1-0,2 g x 2 oral	-	0,1 - 0,2 g x 2 oral	
Ceftaroline	0,6 g x 2 IV sur 1 heure	0,6 g x 3 IV sur 2 heures		<i>S. aureus</i> dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous : les données de PK/PD suggèrent que les souches de CMI à 4 mg/l peuvent être traitées à forte posologie.
Ceftazidime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV ou 1 g x 6 IV		
Ceftazidime-avibactam	(2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam) x IV 3 sur 2 heures			
Ceftibuten	0,4 g x 1 oral	-		Non-disponible en France.
Ceftobiprole	0,5 g x 3 IV sur 2 heures	-		
Ceftolozane-tazobactam (infections intra- abdominales ou urinaires)	(1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam) x 3 IV sur 1 heure	-		
Ceftolozane-tazobactam (pneumonies nosocomiales y compris PAV)	(2 g ceftolozane + 1 g tazobactam) x 3 IV sur 1 heure	-		
Ceftriaxone	2 g x 1 IV	2 g x 2 IV ou 4 g x 1 IV		<b>Méningites</b> : 4 g x 1 IV <b>S. aureus</b> : 2 g x 2 IV <b>Gonococcie non-compliquée</b> : 0,5 - 1g IM en dose unique
Céfuroxime IV	0,75 g x 3 IV	1,5 g x 3 IV		
Céfuroxime oral	0,25 x 2 oral	0,5 g x 2 oral	0,25 g x 2 oral	

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ertapénème	1 g x 1 IV sur 30 minutes	-		
Doripénème	0,5 g x3 IV sur 1h	1g x3 IV sur 1h		Non-disponible en France.
Imipénème	0,5 g x 4 IV sur 30 minutes	1 g x 4 IV sur 30 minutes		
Imipénème - relebactam	(0,5 g imipénème + 0,25 g relebactam) x 4 IV en perf. 30 min.	-		
Méropénème	1 g x 3 IV sur 30 minutes	2 g x 3 IV sur 3 heures		Méningites : 2 g x 3 IV sur 30 minutes (ou 3 heures)
Méropénème-vaborbactam	(2 g méropénème + 2 g vaborbactam) x 3 IV sur 3 heures			

Monobactames	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Aztreonam	1 g x 3 IV	2 g x 4 IV		

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Ciprofloxacine	0,5 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV	0,75 g x 2 oral ou 0,4 g x 3 IV		
Délafloxacine	0,45 g x 2 oral ou 0,3 g x 2 IV	-		
Lévofloxacine	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV		
Moxifloxacine	0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV	-		
Norfloxacine		-	0,4 g x 2 oral (usage non-recommandé)	
Ofloxacine	0,2 g x 2 oral ou 0,2 g x 2 IV	0,4 g x 2 oral ou 0,4 g x 2 IV		

Aminoglycosides	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Amikacine	25 - 30 mg/kg x 1 IV	-		Le suivi thérapeutique doit guider la posologie.
Gentamicine	6 - 7 mg/kg x 1 IV	-		Le suivi thérapeutique doit guider la posologie.
Netilmicin	-	-		Non-disponible en France.
Tobramycine	6 - 7 mg/kg x 1 IV	-		Le suivi thérapeutique doit guider la posologie. Des posologies plus élevées (10-15 mg/kg x1 IV) sont recommandées dans la mucoviscidose.

Glycopeptides et lipoglycopeptides	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Dalbavancine	1 g x 1 IV sur 30 minutes à J1 Si nécessaire, 0,5 g x 1 IV sur 30 minutes à J8	-		
Oritavancine	1,2 g x 1 (dose unique) IV sur 3 heures	-		Non-disponible en France.
Téicoplanine	0,4 g x 1 IV	0,8 g x 1 IV		En fonction du poids (6 à 12 mg/kg/j), après dose de charge indispensable. Le suivi thérapeutique doit guider la posologie.
Télavancine	10 mg/kg x 1 IV sur 1 heure	-		Non-disponible en France.
Vancomycine	0,5 g x 4 IV ou 1 g x 2 IV ou 2 g x 1 en perfusion continue	-		En fonction du poids. Le suivi thérapeutique doit guider la posologie.

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Azithromycine	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	-		Gonococcie non-compliquée : 2g oral en dose unique.
Clarithromycine	0,25 g x 2 oral	0,5 g x 2 oral		
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		
Roxithromycine	0,15 g x 2 oral	-		
Télithromycine	0,8 g x 1 oral	-		
Clindamycine	0,3 g x 2 oral ou 0,6 g x 3 IV	0,3 g x 4 oral ou 0,9 g x 3 IV		
Quinupristine-dalfopristine	7,5 mg/kg x 2 IV	7,5 mg/kg x 3 IV		Non-disponible en France.

Tétracyclines	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Doxycycline	0,1 g x 1 oral	0,2 g x 1 oral		
Eravacycline	1 mg/kg x 2 IV	-		
Minocycline	0,1 g x 2 oral	-		
Tétracycline	0,25 g x 4 oral	0,5 g x 4 oral		
Tigécycline	50 mg x 2 IV après une dose de charge de 0,1 g	-		

Oxazolidinones	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Linézolide	0,6 g x 2 oral ou 0,6 g x 2 IV	-		
Tédizolide	0,2 g x 1 oral ou 0,2 g x 1 IV	-		

Divers	Posologie standard	Forte posologie	Infections urinaires non compliquées	Situations particulières
Chloramphénicol	1 g x 4 oral ou 1 g x 4 IV	2 g x 4 oral ou 2 g x 4 IV		<i>Neisseria meningitidis</i> : forte posologie uniquement
Colistine	4,5 MU x 2 IV après une dose de charge de 9 MU	-		
Daptomycine (infections compliquées peau et tissus mous, sans bactériémie concomitante à <i>S. aureus</i> )	4 mg/kg x 1 IV	6 mg/kg x 1 IV -		
Daptomycine (infections compliquées peau et tissus mous, avec bactériémie concomitante à <i>S. aureus</i> ; endocardite droite à <i>S. aureus</i> )	6 mg/kg x1 IV	-		Des posologies plus élevées (8-12 mg/kg x1 IV) sont d'usage courant dans certains contextes (infections ostéo-articulaires, réanimation).
Fidaxomycine	0.2g x 2 oral	-		
Fosfomycine IV	4 g x 3 IV	8 g x 3 IV		
Fosfomycine orale	-	-	3 g x 1 oral en dose unique	3 g à J1, J3 et J5 est recommandé dans les cystites à risque de complication.
Acide fusidique	0,5 g x 2 oral ou 0,5 g x 2 IV	0,5 g x 3 oral ou 0,5 g x 3 IV		

Divers	Posologie standard	Forte posologie		Situations particulières
Léfamuline	0,15 g x 2 IV ou 0,6 g x 2 oral	-		
Métronidazole	0,4 g x 3 oral ou 0,4 g x 3 IV	0,5 g x 3 oral ou 0,5 g x 3 IV		
Nitrofurantoïne	-	-	50-100 mg x 3 oral	La posologie est fonction de la formulation de l'antibiotique
Nitroxoline	-	-	0,25 g x 3 oral	Non-disponible en France.
Rifampicine	0,6 g x 1 oral ou 0,6 g x 1 IV	0,6 g x 2 oral ou 0,6 g x 2 IV		
Spectinomycine	2 g x 1 IM	-		Non-disponible en France.
Triméthoprim	-	-	0,16 g x 2 oral	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	(0,16 g triméthoprim + 0,8 g sulfaméthoxazole) x 2 oral ou (0,16 g triméthoprim + 0,8 g sulfaméthoxazole) x 2 IV	(0,24 g triméthoprim + 1,2 g sulfaméthoxazole) x 2 oral ou (0,24 g triméthoprim + 1,2 g sulfaméthoxazole) x 2 IV	(0,16 g triméthoprim + 0,8 g sulfaméthoxazole) x 2 oral	

IV : intra-veineuse

### B. Posologie standard et forte posologie : CA-SFM

Au niveau européen, il existe des variations parfois sensibles selon les pays quant à la définition des posologies standard et/ou des fortes posologies. Les propositions de l'EUCAST présentées ci-dessus résultent d'une approche globale des différents pays membres de l'EUCAST.

Des recommandations issues de l'expertise des membres du CA-SFM sont en cours d'élaboration et seront proposées dès que disponibles.

## ANNEXE 8

### Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération et l'aztréonam vis-à-vis des *Enterobacterales*

Depuis 2009, le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) a modifié les concentrations critiques des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) et de l'aztréonam (AZT) pour les *Enterobacterales* sur la base des propositions faites par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Ainsi, une souche est, depuis 2009, catégorisée sensible (S) quand la CMI des C3G et AZT est  $\leq 1$  mg/L alors qu'elle l'était auparavant quand la CMI était  $\leq 4$  mg/L.

#### Arguments pour l'abaissement des concentrations critiques

##### 1. Pharmacocinétique/Pharmacodynamique (PK/PD)

Les C3G et l'AZT sont des antibiotiques dont l'activité est temps-dépendante ce qui signifie que le paramètre pharmacodynamique prédictif de leur efficacité *in vivo* est le temps pendant lequel les concentrations sériques restent supérieures à un certain nombre de fois la CMI soit  $T > n \text{ CMI} = X \%$ . Ce temps est exprimé en % de l'intervalle entre deux administrations afin de pouvoir comparer entre eux les antibiotiques ayant un rythme d'administration différent. Dans les infections peu ou modérément sévères,  $n = 1$  et  $X = 70$ , soit  $T > \text{CMI} = 70\%$ . Dans le cas d'infections sévères, chez un patient fragilisé, immunodéprimé ou dues à certaines espèces (ex : *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales* du groupe 3), l'exigence PK/PD est nettement supérieure soit  $T > 8 \text{ CMI} = 100\%$  (1). Ceci revient à dire que la concentration sérique résiduelle doit être de 8 fois la CMI. En conséquence, la concentration résiduelle exigée est de 32 mg/L au regard d'une souche pour laquelle la CMI des C3G ou AZT est de 4 mg/L. Une concentration résiduelle de 32 mg/L est très difficile à atteindre avec les C3G et AZT, sauf si les posologies sont élevées et si l'antibiotique est administré en perfusion continue. Ces exigences de PK/PD suggèrent qu'il n'est pas licite de catégoriser S aux C3G ou AZT une souche pour laquelle les CMI de ces antibiotiques est de 4 mg/L. Compte tenu qu'une concentration résiduelle de 8 mg/L (soit  $8 \times \text{CMI} = 1$  mg/L) peut être obtenue avec les C3G et AZT donnés aux doses et selon le mode d'administration habituels, il a été proposé d'abaisser la concentration critique basse des C3G et AZT à 1 mg/L et donc de catégoriser S à ces antibiotiques les souches pour lesquelles les CMI sont  $\leq 1$  mg/L. Ainsi, au regard des critères PK/PD, même les infections dues à des souches avec des mécanismes de résistance acquise (BLSE ou une hyperproduction de la  $\beta$ -lactamase chromosomique), mais pour lesquelles la CMI des C3G et AZT est  $\leq 1$  mg/L peuvent être traitées avec une C3G ou AZT.

##### 2. Distribution des CMI des C3G et AZT vis-à-vis des souches sauvages et des souches ayant acquis des mécanismes de résistance aux C3G et AZT conforte cette approche

Au regard de la distribution des CMI des C3G et AZT vis-à-vis des *Enterobacterales*, il s'avère que l'adoption d'une concentration critique basse de 1 mg/L, résulte en la catégorisation « I » sensible forte posologie ou résistant (R) de la majorité des souches ayant acquis des mécanismes de résistance modifiant l'activité des C3G et AZT (BLSE, hyperproduction de céphalosporinase).

##### 3. Les échecs cliniques

Des échecs cliniques ont été rapportés par Paterson *et al* (2) lors de l'utilisation de C3G pour le traitement des infections bactériémiques dues à des *Klebsiella pneumoniae* productrices de BLSE et catégorisées S aux C3G ou AZT selon les critères du CLSI (CMI  $\leq 8$  mg/L). Ces échecs ont principalement été observés lorsque la CMI de la C3G ou de l'AZT utilisée dans le traitement était  $\geq 2$  mg/L. Dans cette étude la recherche de la production d'une BLSE (test de synergie) n'avait pas été faite au moment de la mesure de la sensibilité aux antibiotiques par le laboratoire et la catégorisation S aux C3G et/ou AZT des souches reposait sur la lecture brute du test de sensibilité aux antibiotiques. Compte tenu du fait que des tests de détection des BLSE ne sont pas systématiquement appliqués, une façon de prévenir les échecs cliniques liés aux souches productrices de BLSE non détectées est d'abaisser la concentration critique basse à 1 mg/L en accord avec la pharmacodynamie et les paramètres de distribution des CMI des C3G et AZT chez les *Enterobacterales*.

#### Le communiqué de 2011 du CASFM recommande de ne plus faire de lecture interprétative pour la catégorisation des souches d'*Enterobacterales* ayant acquis des mécanismes de résistance aux C3G et AZT, tout en continuant de détecter les BLSE. Pourquoi ?

Catégoriser systématiquement I aux C3G et AZT les souches détectées (test de synergie) productrices de BLSE relevait du principe de précaution (on ne sait pas ce qui peut se passer chez le malade). Le corollaire de cette catégorisation a été l'utilisation quasi systématique des carbapénèmes (dont la pharmacocinétique n'est, par ailleurs, pas toujours en adéquation avec les exigences pharmacodynamiques) pour traiter les infections dues à ces bactéries. Face à deux nouvelles situations, (i) l'augmentation massive des souches productrices de BLSE notamment chez *Escherichia coli* et (ii) l'émergence sous la pression antibiotique de souches d'*Enterobacterales* résistantes aux carbapénèmes, nous avons été



amenés à reconsidérer la validité de notre principe de précaution. Cependant, comme il y a lieu de continuer de surveiller l'évolution des souches productrices de BLSE et de prévenir leur diffusion, notamment dans les hôpitaux, il semble logique qu'il faille continuer de détecter la présence de BLSE par un test de synergie.

### Application en pratique de ces deux recommandations

Le microbiologiste peut être confronté quotidiennement à la détection d'une BLSE chez une souche catégorisée S à certaines C3G et pas à d'autres. Ce phénotype peut résulter de deux situations :

1. Présence d'une BLSE qui n'hydrolyse que très faiblement certaines C3G [absence totale d'image de synergie entre la C3G et l'inhibiteur (acide clavulanique)] comme, par exemple, la ceftazidime et les BLSE de type CTX-M-1 et CTX-M-14 qui occupent les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> places au sein des CTX-M en France. Cette situation est similaire à celle décrite pour d'autres types de  $\beta$ -lactamases :  $\beta$ -lactamase chromosomique hyperproduite de *Klebsiella oxytoca* qui n'hydrolyse pas la ceftazidime mais la ceftriaxone, le céfotaxime, le céfépime et l'aztréonam ou céphalosporinase chromosomique hyperproduite d'*Enterobacter cloacae* qui n'hydrolyse pas le céfépime mais le céfotaxime, la ceftriaxone, la ceftazidime et l'aztréonam.

2. L'usage des C3G non hydrolysées pour le traitement d'infections dues à ce type de souches de *K. oxytoca* ou d'*E. cloacae* est classique.

3. Présence d'une BLSE qui manifestement hydrolyse (image de synergie) la C3G vis-à-vis de laquelle la souche est catégorisée S. C'est devant un tel résultat qu'il est demandé d'abandonner le principe de précaution antérieurement appliqué (interpréter l'une souche catégorisée S selon la lecture brute du test de sensibilité aux antibiotiques) et d'expliquer au clinicien l'enjeu écologique de cet abandon (réduire l'usage des carbapénèmes). La question légitime que pose le clinicien est « êtes-vous sûr qu'un traitement par la C3G en question va être efficace chez le patient infecté par la souche catégorisée S à la C3G hydrolysée par la BLSE ? ». Dans ce cas, il est proposé de déterminer la CMI exacte de la C3G en question et de confronter cette valeur à la valeur résiduelle normalement attendue à la posologie utilisée, puis de suivre l'efficacité du traitement par cette C3G si elle est retenue pour le traitement.

1. Jehl *et al.* Revue Francophone des Laboratoires, 2011, **434**: 45-56.

2. Paterson *et al.* J Clin Microbiol. 2001, **39**: 2206-2212.

### EN RÉSUMÉ

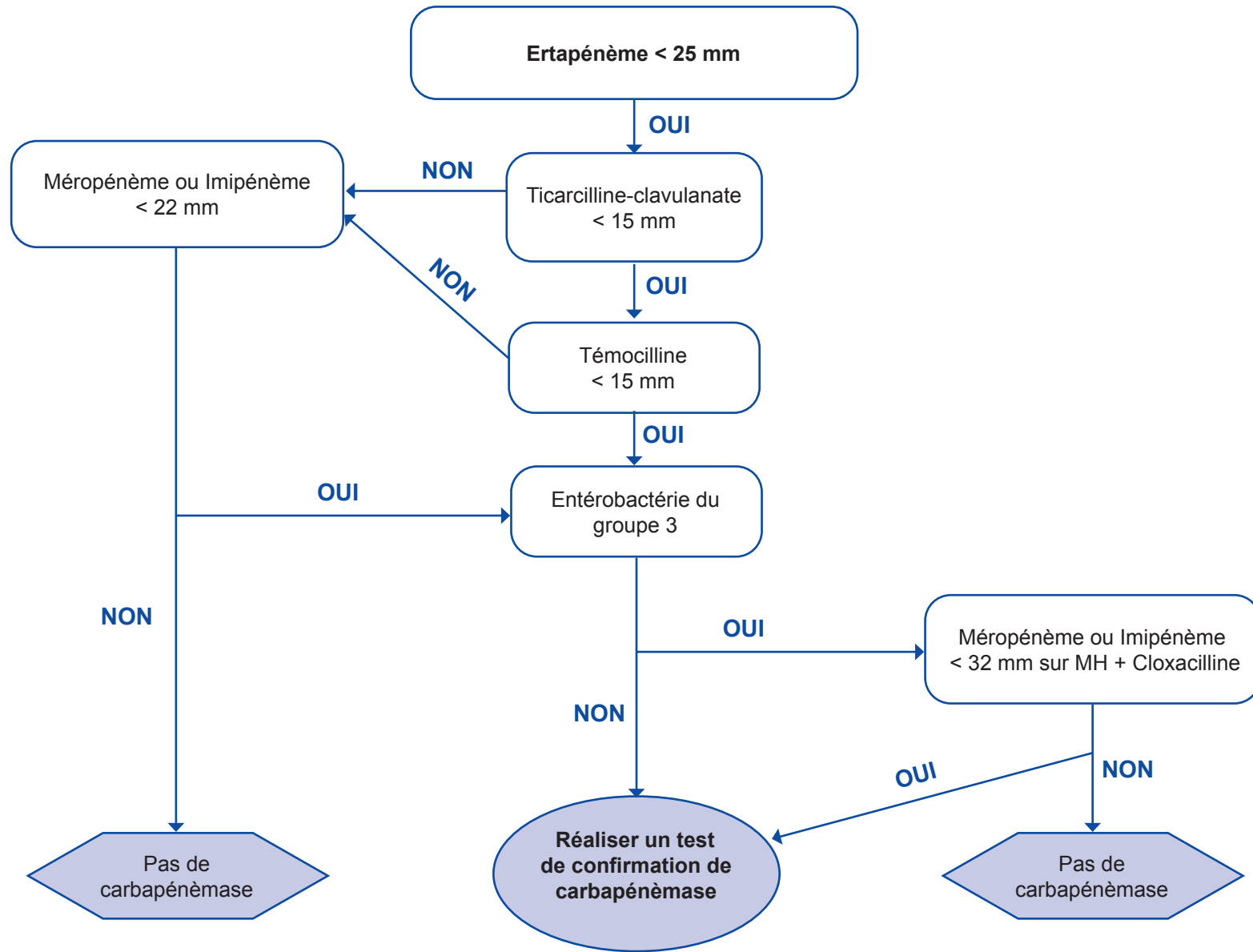
- Rechercher la production d'une  $\beta$ -lactamase à spectre étendu (BLSE).
- Ne plus faire d'interprétation des résultats bruts obtenus vis-à-vis des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) et l'aztréonam (AZT) pour les souches productrices de BLSE = catégoriser les souches en S, « I » sensible forte posologie, R sur la base du résultat brut.
- Si une souche productrice de BLSE est catégorisée « S » à une C3G ou à l'AZT, et si cette C3G ou l'AZT est utilisé pour traiter l'infection due à la souche productrice de BLSE, déterminer la CMI de la C3G en question ou de l'AZT.

## ANNEXE 9

### **Algorithme phénotypique de criblage des souches d'*Enterobacterales* productrices de carbapénémases au sein des souches non-sensibles aux carbapénèmes : recommandations (2015) du CASFM/EUCAST**

Des techniques immuno-chromatographiques ou moléculaires commercialisées permettent de caractériser et d'identifier les différentes carbapénémases. Néanmoins les souches suspectes de produire une carbapénémase peuvent être détectées aisément à l'aide du logigramme ci-dessous établi en collaboration avec le CNR de la résistance aux antibiotiques.

Figure 1



## ALERTES de l'EUCAST relatives aux produits et méthodes destinés à la détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Les laboratoires de développement de l'EUCAST relèvent régulièrement des produits et des procédures qui ne répondent pas aux standards attendus.

Les laboratoires qui en mettraient à leur tour en évidence dans leur pratique quotidienne sont invités à en informer l'EUCAST (cf. « EUCAST ; warnings ; warnings concerning antimicrobial susceptibility testing products or procedures »)

La liste ci-dessous n'est pas exhaustive mais concerne les problèmes les plus récents recensés par l'EUCAST.

### 1. Pipéracilline-tazobactam et bandelettes à gradient de concentrations.

Les bandelettes à gradients de concentrations ne sont pas fiables pour mesurer les CMI de pipéracilline-tazobactam. Il faut utiliser une technique par dilution (macro ou micro) en milieu liquide.

Cependant, les nouvelles bandelettes à gradient de concentration « E-Test » (bioMérieux) et « MTS » (Liofilchem) ont été réévaluées par les laboratoires de développement de l'EUCAST (avril 2019). La corrélation avec la microdilution en milieu liquide est satisfaisante pour les *Entérobactérales*, *P. aeruginosa* et *Acinetobacter* sp.

La restriction est donc levée pour E-tests pipéracilline-tazobactam et ces genres bactériens uniquement.

### 2. Sensibilité à la colistine (mise à jour avril 2019).

- La détermination de la sensibilité à la colistine ne peut se faire de façon fiable que par microdilution en milieu liquide.
- La diffusion en milieu gélosé est fortement déconseillée car non fiable ; elle ne différencie pas les souches sensibles des souches résistantes.
- Les bandelettes à gradient de concentrations actuelles sous-estiment les CMI de la colistine et doivent être proscrites.
- Les méthodes semi-automatiques sont à l'origine de VME (erreurs très majeures) fréquentes.

Pour plus de détails : EUCAST : Warnings; Antimicrobial susceptibility testing of colistin - problems detected with several commercially available products.)

### 3. Sensibilité à la vancomycine de *E. faecalis* et *E. faecium* (mise à jour mai 2019).

- L'utilisation des bandelettes à gradient de concentrations de vancomycine dans les conditions standard d'inoculum et d'incubation n'est pas fiable pour la détection de la résistance aux glycopeptides d' *E. faecalis* et d' *E. faecium*.
- La confirmation par bandelette à gradient d'une résistance suspectée à la vancomycine est optimisée par l'utilisation d'un inoculum lourd (Mc Farland 2 sur BHI) et une incubation de 48h.

- Un résultat douteux doit être confirmé par un test moléculaire pour Van A et VanB.

### 4. Sensibilité aux glycopeptides de *Staphylococcus* sp.

- La méthode de référence de détermination des CMI des glycopeptides est la micro-dilution en milieu liquide.
- La détermination de la sensibilité aux glycopeptides ne doit pas être réalisée par diffusion en milieu gélosé.
- L'utilisation de bandelettes à gradient de concentration pour la mesure de CMI est fortement déconseillée. En cas d'utilisation, il faut contrôler par un CQI avec une souche de *S. aureus* vis-à-vis de laquelle la CMI est à 2 mg/L.

### 5. Pneumocoques et pénicilline G (novembre 2019)

La détermination des CMI de la pénicilline G pour le pneumocoque est particulièrement importante dans de nombreuses situations (voir chapitre 5.10 : *Streptococcus pneumoniae*).

Il est donc primordial de disposer de techniques fiables de mesure de la CMI sur les souches positives au test de dépistage de la résistance des pneumocoques aux bêta-lactamines.

Le laboratoire de développement de l'EUCAST a testé deux types de bandelettes à gradient de concentrations, E-tests (bioMérieux) et MTS (Liofilchem), versus la micro-dilution en milieu liquide.

- les deux tests en gradient de concentration sous-estiment très fréquemment les CMI de la pénicilline G, d'une ou plusieurs dilutions, et ce plus particulièrement dans la fourchette 0,5-4mg/L toute CMI mesurée entre 0,5 et 4 mg/L par bandelette à gradient doit être contrôlée en micro-dilution en milieu liquide.

## ANNEXE 11

### Sélection sous traitement antibiotique de mutants résistants au sein d'une population initialement sensible : Couples (une espèce bactérienne et un antibiotique) « à risque ».

#### 1. Les prérequis microbiologiques :

- proportion  $10^{-n}$  de mutants résistants à l'antibiotique au sein de l'espèce,
- taille de la population bactérienne dans le foyer infectieux telle que des mutants résistants sont présents au sein de populations sensibles :  $> 1/10^{-n}$ ,
- différence entre les CMI de l'antibiotique vis-à-vis des bactéries sensibles (CMI/S) et vis-à-vis des mutants résistants (CMI/R),
- concentration de l'antibiotique dans le foyer (CA)  $CMI/R > CA > CMI/S$ , c.a.d. telle qu'elle permet la sélection des mutants résistants (concept de « fenêtre de sélection »).

#### 2. Les facteurs de risque additionnels :

- matériel dans le foyer (prothèse...),
- foyer fermé (pas de drainage spontané),
- durée pendant laquelle  $CMI/R > CA > CMI/S$  au site de l'infection.

#### 3. Les mutations entraînant la résistance (liste non limitative)

Modification de la cible de l'antibiotique (ex. : RpoB pour rifampicine ; GyrA ou ParC pour les quinolones/fluoroquinolones); imperméabilité (ex. : OmpF/OmpC pour les  $\beta$ -lactamines ); hyperexpression d'une pompe d'efflux (ex. : AcrAB et résistance croisée chloramphénicol/quinolones/céfoxitine); hyperexpression d'une enzyme (ex. : AmpC et  $\beta$ -lactamines); hyperproduction de la cible (ex. : promoteur InhA et isoniazide)...etc.

#### 4. Modèle historique, *Mycobacterium tuberculosis* et streptomycine :

- proportion de mutants  $\sim 10^{-6}$  (S12 codé par le gène *rpsL* ou l'ARN 16S codé par le gène *rrs*),
- population bactérienne tuberculose excavée  $\sim 10^8$  → 100 mutants résistants au sein de la population sensible,
- $CMI/S = 0,5 \text{ mg/l}$ ,  $CMI/R > 100 \text{ mg/l}$
- CA au site de l'infection :  $\sim 30 \text{ mg/l}$  ( $CMI/R > CA > CMI/S$ ),
- sélection des mutants : 50% patients rechutent avec des bacilles résistants après 2 mois de traitement par streptomycine seule.

#### 5. Principaux couples espèce/ antibiotique « à risque » en infectiologie humaine.

Il y a toujours une proportion de mutants résistants à un antibiotique au sein d'une espèce bactérienne. Mais c'est la concomitance de l'ensemble des prérequis listés plus haut qui constitue le risque de sélection, éventuellement complété par des facteurs de risque additionnels. L'absence d'un de ces prérequis fait que le risque de sélection est négligeable. Par exemple, une proportion de mutants résistants à l'antibiotique au sein de l'espèce trop faible pour que des mutants

résistants soient présents dans le foyer infectieux au moment du traitement. Autre exemple, une différence entre les CMI de l'antibiotique vis-à-vis des bactéries sensibles et vis-à-vis des mutants résistants trop faible pour que la concentration de l'antibiotique dans le foyer permette la sélection des mutants résistants (« fenêtre de sélection trop étroite»). C'est ce qui explique, qu'en pratique clinique, le risque de sélection sous traitement antibiotique de mutants résistants au sein d'une population initialement sensible n'est réel que pour certains couples espèce/ antibiotique. Les principaux couples sont cités ci-dessous (liste non limitative) :

- *Staphylococcus aureus* : rifampicine, fluoroquinolones, fosfomycine, acide fusidique,
- pneumocoque : fluoroquinolones,
- entérocoque : daptomycine,
- *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* : fluoroquinolones et  $\beta$ -lactamines,
- *Enterobacterales* du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia...*) :
  - céphalosporines de troisième génération (C3G), carboxy- et uréido-pénicillines,
  - pénèmes si déjà résistant aux C3,
- toutes *Enterobacterales* :
  - acide nalidixique ou autre quinolone 1<sup>ère</sup> génération,
  - fluoroquinolones si déjà R à l'acide nalidixique ou autre quinolone 1<sup>ère</sup> génération.
- *M.tuberculosis* = ~ tous antituberculeux,
- *M.avium-complex* : clarithromycine, amikacine.

#### 6. Prévention

- diminuer la taille de la population bactérienne (drainage...),
- choisir des modalités d'administration de l'antibiotique permettant d'obtenir des CA au-dessus de la CMI/R (concept de « concentration prévenant la sélection de mutants » (CPM),
- utiliser une association d'antibiotiques (cf. modèle tuberculose, lèpre,...) :
  - ajouter un 2<sup>e</sup> antibiotique actif au site de l'infection (antibiotique « compagnon »),
  - non affecté par le mécanisme de résistance dont on veut prévenir la sélection (pas de résistance croisée).
- choisir un antibiotique alternatif.

**N.B.** ce texte concerne les foyers infectieux. Pour les sites des flores commensales (oro-pharynx, tube digestif, peau et muqueuses), les principes généraux ci-dessus s'appliquent mais sont compliqués par d'autres facteurs de risque : juxtaposition de nombreuses espèces bactériennes susceptibles d'échanger des gènes de résistance, taille très élevée des populations bactériennes (ex flore fécale, pharmacocinétique au sein des flores...).