



Société Française  
de Microbiologie



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE  
ON ANTIMICROBIAL  
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

# Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

Recommandations 2019  
V.1.0 Janvier

**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](mailto:jehl@unistra.fr) ;  
[francois.jehl@chru-strasbourg.fr](mailto: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](mailto:cattoen-c@ch-valenciennes.fr)

**Membres :**

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

## 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 ; 2019: 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**

Siège social - Institut Pasteur Paris

Bureaux - 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	15
1.3.1. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 (NCTC 12973 ; CIP 103429)	16
1.3.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 (NCTC 12977 ; CIP 104340). (Souche de sensibilité intermédiaire à la pénicilline)	17
1.3.3. <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 (NCTC 12697 ; CIP 103214)	18
1.3.4. <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766 (NCTC 12975, CIP 103570, DSM 11970, CCUG 29539)	19
1.3.5. <i>Campylobacter jejuni</i> ATCC 33560 (NCTC 11351 ; CIP702)	20
1.3.6. <i>Helicobacter pylori</i> CCUG 17874	20
1.3.7. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (NCTC 12241 ; CIP 76.24)	20
1.3.8. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 (NCTC 12903 ; CIP 76110)	21
1.3.9. <i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 (NCTC 11954 ; CIP 102181)	22
1.3.10. <i>Escherichia coli</i> NCTC 13846 (mcr-1 positif)	22
1.3.11. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603 (NCTC 13368 ; CIP 102181)	23
1.3.12. <i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 12493	23
1.3.13. <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 51299, NCTC 13379, CIP 104676	23
1.3.14. <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247, NCTC 12699, CIP 104604	23
<b>2. RESISTANCES NATURELLES AUX ANTIBIOTIQUES DES PRINCIPALES ESPECES BACTERIENNES D'INTERET MEDICAL</b>	<b>24</b>
2. 1. Bacilles à Gram négatif non exigeants	24
2.1.1. <i>Enterobacterales</i>	24
2.1.2. <i>Aeromonas</i>	25
2.1.3. Bacilles à Gram négatif non fermentaires	25
2. 2. Bacilles à Gram négatif exigeants	25
2. 3. Coques à Gram positif	26
2. 4. Bacilles à Gram positif	26
2. 5. Coques à Gram négatif	26
2. 6. Bactéries anaérobies strictes	26
<b>3. DEFINITION DES CATEGORIES CLINIQUES</b>	<b>27</b>
<b>4. CONCENTRATIONS CRITIQUES PK/PD, NON RELIÉES À UNE ESPECE</b>	<b>28</b>
<b>5. TABLEAUX DES CONCENTRATIONS CRITIQUES POUR L'INTERPRETATION DES CMI ET DES DIAMÈTRES CRITIQUES DES ZONES D'INHIBITION</b>	<b>35</b>
5. 1. <i>Enterobacterales</i>	36
5. 2. <i>Pseudomonas</i> spp.	45
5. 3. <i>Acinetobacter</i> spp.	49
5. 4. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	52
5. 5. <i>Burkholderia cepacia</i>	54
5. 6. <i>Staphylococcus</i> spp.	55
5. 7. <i>Enterococcus</i> spp.	64
5. 8. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	70
5. 9. Streptocoques des groupes A, B, C ou G	77
5. 10. Autres streptocoques	84
5. 11. <i>Listeria monocytogenes</i>	91
5. 12. Corynébactéries	93
5. 13. <i>Aerococcus</i> sp.	94
5. 14. <i>Haemophilus</i> spp.	95

5. 15. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	101
5. 16. <i>Neisseria meningitidis</i>	103
5. 17. <i>Moraxella catarrhalis</i>	104
5. 18. <i>Pasteurella</i> sp.	110
5. 19. <i>Helicobacter pylori</i>	112
5. 20. <i>Campylobacter</i> spp.	114
5. 21. <i>Kingella</i> sp.	116
5. 22. <i>Aeromonas</i> sp.	118
5. 23. Anaérobies Gram négatif	120
5. 24. Anaérobies Gram positif	122

#### **ANNEXE 1**

Argumentaires pour les recommandations faites en 2011 à propos des céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération et l'aztréonam vis-à-vis des <i>Enterobacterales</i>	124
--	-----

#### **ANNEXE 2**

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	126
---	-----

#### **ANNEXE 3**

Note d'information du CA-SFM / EUCAST sur les antibiogrammes urinaires ciblés des infections à <i>E. coli</i>	129
---	-----

#### **ANNEXE 4**

Sélection sous traitement antibiotique de mutants résistants au sein d'une population initialement sensible : couples (une espèce bactérienne et un antibiotique) « à risque »	133
--	-----

#### **ANNEXE 5**

Tests de sensibilité aux antibiotiques des couples antibiotiques / bactéries pour lesquelles il n'existe pas de concentrations critiques cliniques (CCC).( EUCAST 2017)	134
---	-----

#### **ANNEXE 6**

Dose standard et haute dose des antibiotiques : propositions européennes	135
--	-----

#### **ANNEXE 7**

Antibiogramme direct par dilution à partir de flacons d'hémocultures positives	138
--	-----

## AVANT-PROPOS

Un certain nombre de modifications ont été apportées dans cette version V1.0 2019. Elles figurent en page 6 et 7.

L'année 2019 sera celle d'une modification majeure qui impactera considérablement notre (nos) façon(s) habituelle(s) de rapporter nos antibiogrammes. La catégorisation clinique de sensibilité des bactéries aux antibiotiques (S : sensible ; I : intermédiaire ; R : résistant) a été redéfinie par l'EUCAST en aout 2018 après plusieurs années de consultations des Comités Nationaux Européens : elle sera désormais directement reliée au niveau d'exposition<sup>1</sup> à l'antibiotique de la bactérie au sein du site infectieux et les posologies décrites dans l'annexe 6.

Les lettres S, I et R subsistent, et prennent désormais les significations suivantes :

- S : sensible à posologie STANDARD. Une bactérie est catégorisée sensible à posologie standard lorsqu'il y a une probabilité élevée de succès thérapeutique à posologie standard de l'antibiotique

- R : résistant. Une bactérie est catégorisée résistante lorsqu'il y a une forte probabilité d'échec thérapeutique même en cas de forte exposition de la bactérie à l'antibiotique.

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

*<sup>1</sup>L'exposition de la bactérie à l'antibiotique est fonction du mode d'administration, de la posologie, des intervalles d'administration, mais aussi des caractéristiques pharmacocinétiques de l'antibiotique.*

La catégorisation clinique restera sous la forme  $S \leq x \text{ mg/l}$ ,  $R > y \text{ mg/l}$ , et lorsque  $x=y$  il n'existe pas de catégorie intermédiaire. L'innovation réelle vient du fait que la catégorisation en « I », tout comme la catégorisation « S », devient désormais une **INCITATION FORTE** à l'utilisation de l'antibiotique en question, sous réserve du respect des conditions citées ci-dessus.

Il nous faut donc désormais nous familiariser activement (techniquement ET intellectuellement) avec ce changement important, mais aussi aider nos collègues cliniciens et biologistes à l'intégrer.

Nous aurons à adapter le rendu de nos antibiogrammes à ces nouvelles définitions, de façon claire et didactique pour le clinicien. Les SIL et les automates d'antibiogrammes (dont les fabricants sont informés de ces changements) devront être adaptés à ces évolutions.

Le CA-SFM / EUCAST proposera, dans les prochaines semaines, un (ou plusieurs) modèle(s) de réponses possibles.

Nous vous encourageons néanmoins à consulter d'ors et déjà le site de l'EUCAST ( <http://www.eucast.org/documentations/consultations/>) sur cette avancée qui officialise de façon claire l'importance des posologies élevées. L'information due aux cliniciens, quelque en soit la forme (personnelle, réunions, workshops locaux, régionaux ou nationaux, articles ...) doit être l'affaire de tous et nous comptons sur l'investissement de tous pour arriver à faire passer cette optimisation de l'utilisation des antibiotiques.

Nous vous en remercions par avance.

Janvier 2019,  
François JEHL  
Coordinateur du CA-SFM

5

## Modifications apportées dans la V1 de 2019

Page	Modifications
3-48	Suite aux modifications taxonomiques, remplacement d'entérobactéries par <i>Enterobacterales</i>
12	Ajout tableau 1 du milieu pour les anaérobies
12	Ajout de l'item 3.2.5 sur la préparation de l'inoculum pour les bactéries anaérobies
14	Ajout de l'item 6.5 sur la durée d'incubation pour les bactéries anaérobies
14	Ajout tableau 3 des conditions pour les bactéries anaérobies
15	Ajout de l'item 8.6.11 sur la lecture de la zone d'inhibition de la clindamycine pour les anaérobies
16-19	Modification de la présentation des souches de contrôle de qualité dans les tableaux 4 à 6
19-25	Homogénéisation des valeurs dans les tableaux présentant les cibles et limites acceptables des CMI et diamètres d'inhibition pour les contrôles de qualité ainsi que des notes associées
27-29	Homogénéisation de la présentation des tableaux des résistances naturelles pour les bacilles Gram négatif, cocci Gram positif et bacilles Gram positif
30	Ajout de la pipéracilline dans la résistance naturelle de <i>Veillonella</i> spp.
33	Ajout des concentrations critiques PK/PD pour méropénème-vaborbactam
39	Ajout de méropénème-vaborbactam et eravacyline dans la liste complémentaire pour les <i>Enterobacterales</i>
40	Indication des espèces pour lesquelles les concentrations critiques et diamètres critiques du mécilinam s'appliquent
42	Indication des espèces pour lesquelles les concentrations critiques et diamètres critiques du céfuroxime s'appliquent
43	Modification de la concentration critique haute de l'ertapénème pour les <i>Enterobacterales</i>
43	Modification des concentrations critiques de l'imipénème pour les <i>Enterobacterales</i>
43	Ajout des concentrations critiques du méropénème-vaborbactam pour les <i>Enterobacterales</i>
44	Modification d'un diamètre critique l'acide nalidixique pour les <i>Enterobacterales</i>
46	Ajout des concentrations critiques de l'eravacyline pour <i>E. coli</i>
46	Indication des espèces pour lesquelles les concentrations critiques et diamètres critiques de la tigécycline s'appliquent
48	Ajout de méropénème-vaborbactam dans la liste complémentaire pour les <i>Pseudomonas</i> spp.
50	Ajout des concentrations critiques du méropénème-vaborbactam pour les <i>Pseudomonas</i> spp.
51	Modification de la note concernant la colistine pour les <i>Pseudomonas</i> spp.
53	Modification des concentrations et diamètres critiques de l'imipénème pour <i>Acinetobacter</i> spp.
54	Modification des concentrations et diamètres critiques de la ciprofloxacine pour <i>Acinetobacter</i> spp.
55	Modification de la note concernant les céphalosporines pour les staphylocoques
59	Ajout de l'eravacyline dans la liste complémentaire pour les staphylocoques
60	Homogénéisation des valeurs concernant les concentrations critiques de la pénicilline G pour <i>Staphylococcus aureus</i>
66	Ajout des concentrations critiques de l'eravacyline pour <i>Staphylococcus aureus</i>
68	Ajout de l'eravacyline dans la liste complémentaire pour les entérocoques
72	Ajout des concentrations critiques de l'eravacyline pour les entérocoques
75	Ajout des concentrations critiques de l'amoxicilline et amoxicilline-acide clavulanique correspondant aux administrations <i>per os</i> pour le pneumocoque
76	Suppression des concentrations critiques du céfaclor pour le pneumocoque
77	Ajout d'un diamètre critique pour la moxifloxacine avec disque chargé à 10 µg pour la détection de la résistance aux fluoroquinolones du pneumocoque
81	Indication des espèces correspondant aux streptocoques des groupes A, B, C et G
87	Modification des concentrations et diamètres critiques de la tigécycline pour les streptocoques des groupes A, B, C et G
88	Indication des espèces correspondant aux autres streptocoques
88	Suppression de la tigécycline de la liste complémentaire pour les autres streptocoques
88	Ajout de l'eravacyline dans la liste complémentaire pour les autres streptocoques
92	Modification de la note concernant la Dalbavancine pour les autres streptocoques
93	Suppression de la ligne correspondant à la quinupristine-dalfopriline pour les autres streptocoques
93	Modification de la note concernant la pristnamycine pour les autres streptocoques

Page	Modifications
93	Ajout des concentrations critiques de l'eravacyline pour les autres streptocoques
	Modification de la note concernant l'association triméthoprime-sulfamide pour les staphylocoques
97	Homogénéisation des valeurs concernant les concentrations critiques de la pénicilline G pour les corynébactéries
98	Modification de la note concernant l'utilisation de la norfloxacine pour le dépistage des <i>Aerococcus</i> résistant aux fluoroquinolones
101	Modification de la note concernant l'amoxicilline pour <i>Haemophilus</i> spp.
101	Modification de la note concernant l'amoxicilline-acide clavulanique pour <i>Haemophilus</i> spp.
101	Ajout des concentrations et diamètres critiques de pipéracilline-tazobactam pour <i>Haemophilus</i> spp.
102	Modification des concentrations critiques concernant le céfixime pour <i>Haemophilus</i> spp.
102	Modification des concentrations critiques concernant le céfotaxime pour <i>Haemophilus</i> spp
102	Modification des concentrations et diamètres critiques concernant le cefpodoxime pour <i>Haemophilus</i> spp
102	Modification des concentrations et diamètres critiques concernant le ceftriaxone pour <i>Haemophilus</i> spp
102	Modification des diamètres critiques concernant le cefuroxime IV pour <i>Haemophilus</i> spp
102	Modification des concentrations et diamètres critiques concernant le cefuroxime oral pour <i>Haemophilus</i> spp
106	Homogénéisation des valeurs concernant les concentrations critiques pour <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
106	Suppression des valeurs concernant les diamètres critiques et les notes correspondantes pour <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
109	Modification des concentrations critiques concernant céfuroxime orale pour <i>Moraxella catarrhalis</i>
113	Suppression des concentrations critiques concernant le chloramphénicol pour <i>Moraxella catarrhalis</i>
115	Modification de la note concernant la doxycycline pour <i>Pasterella</i> sp.
117	Modification de la note concernant la rifampicine pour <i>Helicobacter pylori</i> .
118	Homogénéisation des valeurs concernant les concentrations critiques d'amoxicilline-acide clavulanique pour <i>Campylobacter</i> spp.
121	Modification de la note concernant la pénicilline G pour <i>Kingella</i> sp.
121	Modification de la note concernant amoxicilline-acide clavulanique pour <i>Kingella</i> sp.
123-124	Ajout des concentrations et diamètres critiques concernant les anaérobies stricts à Gram négatif
125-126	Ajout des concentrations et diamètres critiques concernant les anaérobies stricts à Gram positif
138-143	Mise à jour du tableau présentant les posologies ayant servies à la détermination des concentrations critiques

## 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 *Streptococcus* spp. dont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* spp., *Pasteurella* sp., *Corynebacterium* et autres bactéries à croissance lente.

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 désionisée 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)
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.	Conserver les boîtes de Petri dans des sachets en plastique ventilés à $8-10^{\circ}\text{C}$ . Si les boîtes de Petri doivent être conservées plus de 7 jours, il existe une alternative qui consiste à les conserver à $4-8^{\circ}\text{C}$ , en sachet plastique scellé.
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 mm ± 0,5 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 β-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, 2006.

Le bouillon MH-F, bouillon MH additionné de 5% de sang de cheval lysé et de 20 mg/L β-NAD, est employé pour *Streptococcus* spp., dont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* spp., *Pasteurella* sp., *Corynebacterium* sp. et autres bactéries à croissance lente.

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.	β-Nicotinamide adénine dinucléotide (β-NAD), pureté ≥ 98%.

Préparation du sang de cheval lysé à 50%.	
1.	Diluer stérilement le sang de cheval avec de l'eau désionisée 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 β-NAD	
1.	Dissoudre le β-NAD dans de l'eau désionisée 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 µm.
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 désionisée pour tenir compte de l'addition ultérieure de sang de cheval.
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 β-NAD pour un litre de bouillon ; bien mélanger.
4.	Répartir 11 mL de bouillon MH-F en tubes stériles avec bouchon à vis.

<b>Conservation du bouillon MH-F</b>	
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.

<b>Contrôle de qualité</b>	
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

<b>Abréviations et terminologie</b>	
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 de Mueller-Hinton
MH-F	Gélose 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
U.F.C.	Unités formant colonies

<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 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</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="http://www.eucast.org">http://www.eucast.org</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 8-10°C. Si elles sont conservées au-delà de 7 jours, les conserver à 4-8°C 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 de Mueller-Hinton
<i>Pseudomonas</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Gélose de Mueller-Hinton
<i>Acinetobacter</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton
<i>Staphylococcus</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton
<i>Enterococcus</i> spp.	Gélose de Mueller-Hinton
<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>Haemophilus</i> spp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>	Gélose de Mueller-Hinton additionnée de 10% de sang de cheval ou à défaut gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gélose MH-F <sup>1</sup>

Tableau 1 Milieux de détermination la sensibilité des bactéries aux antibiotiques	
Organisme	Milieu
<i>Pasteurella</i> sp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Campylobacter</i> sp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Corynebacterium</i> sp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
Autres bactéries à croissance lente	Selon
<i>Aerococcus</i> sp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Kingella</i> sp.	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i>	Gélose MH-F <sup>1</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gélose chocolat Polyvitex ®
<i>Aeromonas</i> sp.	Gélose de Mueller-Hinton
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.

3.	Préparation de l'inoculum
3.1	<p>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.</p> <p>Cette méthode convient pour toutes les bactéries y compris à croissance lente dont : <i>Haemophilus</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, les streptocoques β hémolytiques.</p> <p>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, Hémoculture..) réalisés dans des situations d'urgence.</p>
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	<p>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.</p> <p>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.</p>
3.2.3	Pour <i>S. pneumoniae</i> on préfère partir d'une gélose au sang et atteindre McFarland 0,5.
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 (~ 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>Bactéroïdes</i> du groupe fragilis, <i>Clostridium perfringens</i> et <i>Clostridioides difficile</i> .

**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 ensementeur rotatif.
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>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 revenir à la température ambiante avant d'ouvrir les cartouches.
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 30 min. 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. 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	<b>Pour les anaérobies, lire après 48 h d'incubation.</b>

**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>Stenotrophomonas maltophilia</i>	35±2°C en aérobiose 16 à 24 h
<i>Acinetobacter</i> spp.	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 (35±2°C en aérobiose 24 h minimum pour les glycopeptides)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
Streptocoques des groupes A, B, C, G	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
Streptocoques du groupe viridans	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Haemophilus</i> spp.	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Moraxella catarrhalis</i>	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Listeria monocytogenes</i>	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Pasteurella</i> sp.	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Campylobacter</i> sp.	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en micro-aérobiose 24 h à 48 h
<i>Helicobacter pylori</i>	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en micro-aérobiose 48 à 72 h
<i>Corynebacterium</i> sp.	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Aerococcus</i> sp.	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Kingella</i> sp.	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Neisseria meningitidis</i>	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	35±2°C en présence de 4 à 6% CO <sub>2</sub> en aérobiose 16 à 24 h et, si la croissance est insuffisante, après 36-48h
<b>Anaérobies</b>	<b>35±2°C en anaérobiose 48 h</b>

<b>7.</b>	<b>Lecture des boîtes après incubation</b>
7.1	Un inoculum et un ensemencement corrects doivent conduire à une culture confluyente.
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 ; la boîte étant placée à 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="http://bsac.org.uk/susceptibility/template-program">http://bsac.org.uk/susceptibility/template-program</a>
8.6	Recommandations particulières de lecture:
8.6.1	Pour les sulfamides, le triméthoprime et le triméthoprime-sulfaméthoxazole, un antagonisme, dû au milieu, peut conduire à des colonies minuscules autour 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> et le triméthoprime-sulfaméthoxazole, une culture substantielle peut apparaître dans la zone d'inhibition. Ignorer cette culture et ne considérer que la zone d'inhibition.
8.6.2	Pour les entérobactéries et l'ampicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique et l'ampicilline - sulbactam avec certains lots de MH, un fin film peut se produire à l'intérieur de la zone d'inhibition. Ignorer ce film.
8.6.3	Pour <i>E. coli</i> et mécillinam, ne pas tenir compte des colonies isolées au sein de la zone d'inhibition.
8.6.4	Pour <i>Proteus</i> spp., ignorer l'étalement (swarming) et lire l'inhibition de la croissance.
8.6.5	Pour les staphylocoques et la pénicilline G, examiner la bordure de la zone proche d'une lumière transmise (boîte tournée vers la lumière). Des souches pour lesquelles le diamètre de la zone d'inhibition est supérieur au diamètre critique mais dont la bordure n'est pas nette doivent être répondues sensibles.
8.6.6	Quand la détection de la résistance à la méticilline chez <i>Staphylococcus aureus</i> est effectuée à l'aide d'un disque de céfoxitine, mesurer la zone d'inhibition et rechercher attentivement, sous un éclairage adéquat, la présence de colonies dans la zone d'inhibition. Il s'agit probablement d'une résistance hétérogène à la méticilline.
8.6.7	Pour les staphylocoques, les enterocoques 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, inspecter 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 doivent être examinées avec attention car elles constituent parfois le seul signal évocateur d'une résistance à la vancomycine. Poursuivre l'investigation.
8.6.9	Pour les streptocoques $\beta$ -hémolytiques sur gélose MH-F, ne pas lire la zone d'hémolyse mais la zone d'inhibition. La zone d'hémolyse est généralement distincte de la zone de croissance tandis que pour les streptocoques $\alpha$ -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	<b>Pour les anaérobies et la clindamycine, lire impérativement après 48 h d'incubation.</b>

<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 sur billes de verre 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	Chaque semaine, repiquer une bille du tube en cours sur un milieu non sélectif et vérifier la pureté. A partir de cette culture, préparer autant de tubes de repiquage que de jours de la semaine travaillés. Pour les bactéries à croissance lente qui ne survivront pas sur boîtes au-delà de 5 à 6 jours, pratiquer un repiquage quotidien mais sans dépasser une semaine.
9.4	Les limites acceptables sont indiquées dans les paragraphes 13.
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 MH et de s'assurer que les zones d'inhibition sont dans les limites requises.

### 1. 3. Contrôle de qualité interne

<b>Tableau 4</b>			
<b>Souches du contrôle de qualité en routine</b>			
<b>Contrôle de qualité principal<sup>1</sup></b>		<b>Contrôle de qualité complémentaire pour les antibiotiques non couverts par le contrôle de qualité principal</b>	
<b>Organisme</b>	<b>Souche (caractéristiques)</b>	<b>Antibiotique</b>	<b>Souche</b>
<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
		Ticaracilline (diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Colistine (CMI)	<i>E. coli</i> NCTC1 3846 ( <i>mcr-1</i> )
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922 (sensible)		
<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 (sensible)	Triméthoprim-sulfaméthoxazole (CMI, diamètre)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Colistine (CMI)	<i>E. coli</i> NCTC1 3846 ( <i>mcr-1</i> )
<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)	Ampicilline-sulbactam (CMI)	Voir tableau 5
		Amoxicilline (CMI)	<i>E. coli</i> ATCC 25922
		Amoxicilline-acide clavulanique (CMI)	Voir tableau 5

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>Streptococcus</i> des groupes A, B, C et G	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (intermédiaire à la Pénicilline G)	Teicoplanine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Minocycline (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Triméthoprim (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Roxithromycine (CMI)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (intermédiaire à la Pénicilline G)	Teicoplanine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Minocycline (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Roxithromycine (CMI)	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766
Autres <i>Streptocoques</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (intermédiaire à la Pénicilline G)	Teicoplanine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 (sensible)		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 (sensible)		
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 (intermédiaire à la Pénicilline G)		
<i>Pasteurella</i> sp.	<i>H. influenzae</i> ATCC 49766 (sensible)	Pénicilline G (CMI)	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619
<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	<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>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> CCUG 178742		
Corynébactéries	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Ciprofloxacine (CMI)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
		Gentamicine (CMI, diamètre)	<i>S. aureus</i> ATCC 29213
<i>Aerococcus</i> spp.	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	Ciprofloxacine (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

<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>Staphylococcus aureus</i>	NCTC 12493	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 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
	$\beta$ -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 $\beta$ -lactamase	ATCC 29213	NCTC 12973 CIP 103429 DSM 2569 CCUG 15915 CECT 794
	Hétérorésistante à l'oxacilline, <i>mecA</i>		NCTC 12493

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>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>	Intermédiaire 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 sans production de $\beta$ -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

19

### 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	-	-	-
Ciindamycine	0,125	0,06-0,25	2	26	23-29
Dalbavancine	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Daptomycine	0,25-0,5	0,125-1	-	-	-
Doxycycline	0,25	0,125-0,5	-	-	-

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Erythromycine	0,5	0,25-1	15	26	23-29
Fosfomycine <sup>3</sup>	1-2	0,5-4	200	29	25-33
Gentamicine	0,25-0,5	0,125-1	10	22	19-25
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	0,015-0,125	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>4</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	0,5	0,25-1	-	-	-
Teicoplanine	0,5	0,25-1			
Télavancine	0,06	0,03-0,125	-	-	-
Télithromycine	0,125	0,06-0,25	15	EP	EP
Tétracycline	0,25-0,5	0,125-1	30	27	23-31
Tigécycline	0,06-0,125	0,03-0,25	15	22	19-25
Tobramycine	0,25-0,5	0,125-1	10	23	20-26
Triméthoprim	2	1-4	5	25	22-28
Triméthoprim- 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 méthode de référence pour la mesure de la CMI est la méthode de dilution en agar.

<sup>4</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.

### 1.3.2. *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (NCTC 12977 ; CIP 104340). (Souche de sensibilité intermédiaire 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	-	-	-

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
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	-	-	-
Doripénème	0,06	0,03-0,125	10	34	31-37
Doxycycline	0,03-0,06	0,015-0,125	-	-	-
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	0,125	0,06-0,25	10	34	30-38
Minocycline	-	-	30	28	25-31
Moxifloxacine	0,12	0,06-0,25	5	27	24-30
Nitrofurantoïne	8	4-16	100	28	25-31
Norfloxacine	4	2-8	10	21	18-24
Ofloxacine	2	1-4	5	21	18-24
Oritavancine	0,002	0,001-0,004	-	-	-
Oxacilline	-	-	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
Télizolide	0,25	0,125-0,5	-	-	-
Teicoplanine	-	-	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	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
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
Teicoplanine	0,5	0,25-1	30	18	15-21
Tigécycline <sup>2</sup>	0,06	0,03-0,125	15	23	20-26
Triméthoprime	0,25	0,125-0,5	5	28	24-32
Timéthoprime-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	27-33
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1</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</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	5	-	-
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	-	-	-

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
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
Lévofoxacine	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
Triméthoprime-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.

### 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 <sup>*</sup>	2	1-4	10	28	23-32
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1*</sup>	0,5	0,25-1	20/10	38	34-42
Gentamicine <sup>*</sup>	0,25	0,125-0,5	10	33	31-35
Ciprofloxacine	0,06 <sup>*</sup>	0,03-0,125 <sup>*</sup>	5	38	34-42
Erythromycine	0,5 <sup>*</sup>	0,25-1 <sup>*</sup>	15	31	27-35
Tétracycline	0,5 <sup>*</sup>	0,25-1 <sup>*</sup>	30	34	30-38

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

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

### 1.3.6. *Helicobacter pylori* CCUG 17874<sup>\*</sup>

Antibiotiques	CMI (mg/L)	
	Cible	Limites acceptables
Clarithromycine	0,025	0,125-0,05
Lévofoxacine	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	30	25	22-28
Amikacine	1-2	0,5-4	30	22-23	19-26
Amoxicilline	4	2-8	20	21	18-24
Amoxicilline-acide clavulanique <sup>1,4</sup>	4	2-8	20/10	21	18-24
Ampicilline	4	2-8	10	18-19	15-22
Ampicilline-sulbactam <sup>2,4</sup>	2	1-4	10/10	21-22	19-24
Aztréonam	0,125	0,06-0,25	30	32	28-36
Céfadroxil	-	-	30	17	14-20
Céfalexine	8	4-16	30	18	15-21
Céfépime	0,03-0,06	0,016-0,125	30	34	31-37
Céfixime	0,5	0,25-1	5	23	20-26
Céfotaxime	0,06	0,03-0,125	5	28	25-31
Céfoxitine	4	2-8	30	26	23-29
Cefpodoxime	0,5	0,25-1	10	25-26	23-28
Ceftaroline	0,06	0,03-0,125	5	27	24-30
Ceftazidime	0,125-0,25	0,06-0,5	10	26	23-29
Ceftazidime-avibactam <sup>4,6</sup>	0,125-0,25	0,06-0,5	10-4	27	24-30
Ceftibutene	0,25	0,125-0,5	30	31	27-35
Ceftobiprole	0,06	0,03-0,125	5	28	25-31
Ceftolozane-tazobactam <sup>3,4,5</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	-	-	-
Doripénème	0,03	0,016-0,06	10	31	27-35
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
Lévofloxacine	0,016-0,03	0,008-0,06	5	33	29-37
Mécillina <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
Moxifloxacine	0,016-0,03	0,008-0,06	5	31-32	28-35
Nétilmicine	-	≤0,5-1	10	21	18-24
Nitrofurane	8	4-16	100	20	17-23
Nitroxoline	-	-	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>3,4,5</sup>	2	1-4	30/6	24	21-27
Ticarcilline	8	4-16	75	27	24-30

Antibiotiques	CMI (mg/L)		Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
	Cible	Limites acceptables		Cible	Limites acceptables
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1,4</sup>	8	4-16	<b>75/10</b>	27	24-30
Tigécycline <sup>9</sup>	0,06-0,125	0,03-0,25	<b>15</b>	<b>23-24</b>	20-27
Tobramycine	0,5	0,25-1	<b>10</b>	22	18-26
Triméthoprim	1	0,5-2	<b>5</b>	24-25	21-28
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	<b>≤0,5/9,5</b>	-	<b>1,25/23,75</b>	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> 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> *E. coli* ATCC 35218 (producteur de bêta-lactamase TEM-1) peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>5</sup> *K pneumoniae* ATCC 700603 peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>6</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L.

<sup>7</sup> 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).

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

<sup>9</sup> Utiliser un milieu préparé le jour même pour la détermination de la CMI en microdilution.

### 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	<b>30</b>	22	18-26
Aztréonam	4	2-8	<b>30</b>	26	23-29
Céfépime	1-2	0,5-4	<b>30</b>	<b>28</b>	<b>25-31</b>
Ceftazidime	2	1-4	<b>10</b>	24	21-27
Ceftazidime-avibactam <sup>3,5</sup>	1-2	0,5-4	<b>10-4</b>	24	21-27
Ceftolozane-tazobactam <sup>1,3,4</sup>	0,5	0,25-1	<b>30/10</b>	28	25-31
Ciprofloxacine	0,5	0,25-1	<b>5</b>	29	25-33
Colistine <sup>6</sup>	1-2	0,5-4	-	-	-
Doripénème	0,25	<b>0,125-0,5</b>	<b>10</b>	31-32	28-35
Fosfomycine	4	2-8	-	-	-
Gentamicine	1	0,5-2	<b>10</b>	20	17-23
Imipénème	2	1-4	<b>10</b>	24	20-28
Lévofloxacine	1-2	0,5-4	<b>5</b>	22-23	19-26
Méropénème	0,5	0,25-1	<b>10</b>	30	27-33
Netilmicine	2	0,5-8	<b>10</b>	18	15-21
Pipéracilline	2-4	1-8	-	-	-
Pipéracilline-tazobactam <sup>1,3,4</sup>	2-4	1-8	<b>30/6</b>	26	23-29
Ticarcilline	16	8-32	-	-	-
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>2,4</sup>	16	8-32	<b>75/10</b>	24	20-28
Tobramycine	0,5	0,25-1	<b>10</b>	23	20-26

<sup>1</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

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

<sup>3</sup> *K pneumoniae* ATCC 700603 peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

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

<sup>6</sup> La méthode de référence pour la mesure de la CMI est la méthode de dilution en agar. 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).

**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>1,4</sup>	8-16	4-32	<b>20/10</b>	20	17-22
Ampicilline	-	-	<b>10</b>	6	-
Ampicilline-sulbactam <sup>2,4</sup>	32-64	16-128	<b>10/10</b>	16	13-19
Ceftolozane-tazobactam <sup>3,4,5</sup>	0,125	0,06-0,25	<b>30/10</b>	28	25-31
Pipéracilline	-	-	<b>30</b>	12	9-15
Pipéracilline-tazobactam <sup>3,4,5</sup>	1	0,5-2	<b>30/6</b>	24	21-27
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1,4</sup>	16	8-32	<b>75/10</b>	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> *E. coli* ATCC 35218 peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur

<sup>5</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			<b>30</b>	R	9-17
Céfotaxime			<b>5</b>	I ou R	12-18
Cefpodoxime	-		<b>10</b>	R	9-16
Ceftazidime			<b>10</b>	I ou R	6-12
Ceftazidime-avibactam <sup>3</sup>	0,5-1	0,25-2	<b>10-4</b>	21	18-24
Ceftolozane-tazobactam <sup>1,2</sup>	1	0,5-2	<b>30/10</b>	21	17-25
Ceftriaxone			<b>30</b>	I ou R	16-22
Pipéracilline-tazobactam <sup>1,2</sup>	16	8-32	<b>30-6</b>	17	14-20

<sup>1</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration du tazobactam est de 4 mg/L.

<sup>2</sup> *E. coli* ATCC 35218 peut être utilisé pour le contrôle de l'inhibiteur.

<sup>3</sup> Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L.

**1.3.12. *Staphylococcus aureus* NCTC 12493**

SARM, *mecA*+

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

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

Résistant haut niveau à la gentamicine

Vancomycine R, VanB+

Antibiotiques	Charge du disque	Diamètres d'inhibition (mm)	
		Interprétation	Limites acceptables
Gentamicine	30	R	6
Streptomycine	300	R	6
Teicoplanine	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)

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

## 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 valeur critique basse de concentration (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, kétolides, lincosamides, streptogramines, acide fusidique, glycopeptides, oxazolidinones, lipopeptides.

#### 2.1.1. *Enterobacterales*

Espèces	AM	AMIB	TIC/ PIP	C1G	FOX	CXM	GEN	TOB	TET	TIG	COL	NIT
<i>Enterobacterales</i>												
<i>C. freundii</i> , <i>C. braakii</i> , <i>C. murlinae</i> , <i>C.</i> <i>werkmanii</i> , <i>C. youngae</i>	R	R		R	R							
<i>C. amalonaticus</i> , <i>C.</i> <i>sedlakii</i> , <i>C. farmeri</i> , <i>C. rodentium</i>	R		R	R		R						
<i>E. 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., <i>C. koseri</i>	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

Espèces	AM	AMIB	TIC/ PIP	C1G	FOX	CXM	GEN	TOB	TET	TIG	COL	NIT
<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		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 ; TOB, tobramycine ; TET, tétracycline ; TIG, tigécycline ; COL, colistine ; NIT, nitrofurantoïne.

### 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	COL
Bacilles à Gram négatif non fermentaires	R					R				R			R						
<i>A. baumannii</i>	R					R		R	R	R			R		R	R		R	
<i>A. xylosoxidans</i>	R					R		R	R	R			R			R			
<i>B. cepacia</i> complex	R	R				R			R	R			R	R	R	R		R	R
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	R	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		R	
<i>P. aeruginosa</i>	R					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 ; ceftriaxone, CTR ; CAZ, ceftazidime ; CEP, céfépime ; AZT, aztréonam ; ERT, ertapémène ; IMP, imipénème ; MER, méropénème ; AMI, aminosides ; FQ, fluoroquinolone ; 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	COL
<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.	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 ; COL, colistine

### 2. 3. Coques à Gram positif

Espèces	MEC	NAL	PEF	FUS	OXA	C1-4G	ERT	LINC	STR	VAN	TEC	FOS	NOV	SUF	COL
	AZT CAZ														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. xylosus</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, Mécillinam ; AZT, astréonam ; CAZ, ceftazidime ; NAL, acide nalidixique ; PEF, péfloxaciné ; FUS, acide fusidique ; OXA, oxacilline ; C1-4G, céphalosporines de 1<sup>ère</sup> à 4<sup>ème</sup> génération (sauf ceftobiprole) ; ERT, ertapénème ; LINC, lincomycine ; STR, streptogramines A ; VAN, vancomycine ; TEC, téicoplanine ; FOS, fosfomycine ; NOV, novobiocine ; SUF, sulfamides ; FUR, nitrofurantoïne ; COL, colistine ; PMB, polymyxine B.

### 2. 4. Bacilles à Gram positif

Espèces	MEC	PG	OXA	C1-4G	AMI	NAL	FQ	MAC	LINC	STR	VAN	TEC	FOS	RIF	TRI	SUF	COL
	AZT CAZ	AM CP															PMB
Bacilles à Gram positif	R					R											R
<i>Corynebacterium</i> sp.	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 asteroides</i> , <i>Nocardia farcinica</i>	R					R	R				R			R	R		R

R, résistant ; MEC, Mécillinam ; 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, lincomycine ; STR, streptogramines ; VAN, vancomycine ; TEC, téicoplanine ; 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.

*Moraxella* spp.: triméthoprime.

## 2. 6. Bactéries anaérobies strictes

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

*Anaerospirillum* spp. : clindamycine.

*Anaerospirillum 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.

*Sutereella wadsworthensis* : pipéracilline-tazobactam.

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

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

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

*Clostridium difficile* : céphalosporines.

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

*Clostridium lavalense* : vancomycine (*van B*).

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

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

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

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

*Mobiluncus* spp. : nitroimidazoles.

*Ruminococcus gauvreauii* : vancomycine, teicoplanine (*van D*).

*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 (S), Résistant (R) et Intermédiaire (I).

**1. Souches sensibles** : 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 intermédiaire

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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire va devenir « sensible à forte posologie ».

### 4. Absence de catégorie intermédiaire

Pour certains antibiotiques il n'y a qu'une seule concentration critique, donc il n'existe pas de catégorie intermédiaire. En cas de sensibilité (CMI mesurée inférieure à la concentration critique), il convient de suivre attentivement les recommandations, car, dans certains cas, seule la forte posologie est recommandée.

#### 4. CONCENTRATIONS CRITIQUES PK/PD, NON RELIÉES À UNE ESPECE

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 "-"

A défaut de diamètres critiques en 2014, il est possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposés dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013), la mesure de la CMI étant cependant toujours recommandée dans les infections sévères.

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Benzylpénicilline (pénicilline G)	0,25	2	
Ampicilline	2	8	
Ampicilline-sulbactam	2	8	
Amoxicilline	2	8	
Amoxicilline-acide clavulanique	2	8	
Pipéracilline	4	16	
Pipéracilline-tazobactam	4	16	
Ticarcilline	8	16	
Ticarcilline-acide clavulanique	8	16	
Phénoxyéthylpénicilline	EPI	EPI	
Oxacilline	EPI	EPI	
Cloxacilline	EPI	EPI	
Dicloxacilline	EPI	EPI	
Flucloxacilline	EPI	EPI	
Mecillinam	EPI	EPI	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Céfaclor	EPI	EPI	
Céfadroxil	EPI	EPI	
Céfalexine	EPI	EPI	
Céfazoline	1	2	
Céfépime	4	8	
Céfixime	EPI	EPI	
Céfotaxime	1	2	
Céfoxitine	EPI	EPI	
Cefpodoxime	EPI	EPI	
Ceftaroline	0,5	0,5	
Ceftobiprole	4	4	
Ceftolozane-tazobactam	4	4	
Ceftazidime	4	8	
Ceftazidime-avibactam	8	8	
Ceftibuten	EPI	EPI	
Ceftriaxone	1	2	
Céfuroxime iv	4	8	
Céfuroxime oral	EPI	EPI	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Ertapénème	0,5	1	
Imipénème	2	8	
Meropénème	2	8	
<b>Meropénème-vaborbactam</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	

Monobactames	Concentrations critiques (mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Aztréonam	4	8	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Ciprofloxacin	0,25	0,5	
Lévofloxacin	0,5	1	
Moxifloxacin	0,25	0,25	
Acide nalidixique	EPI	EPI	
Norfloxacin	EPI	EPI	
Ofloxacin	0,25	0,5	

Aminoglycosides	Concentrations critiques (mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Amikacine	8	16	
Gentamicine	2	4	
Netilmicine	2	4	
Tobramycine	2	4	

Glycopeptides	Concentrations critiques(mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Dalbavancine	0,25	0,25	
Oritavancine	0,125	0,125	
Teicoplanine	EPI	EPI	
Telavancine	EPI	EPI	
Vancomycine	EPI	EPI	

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
	S ≤	R >	
Doxycycline	EPI	EPI	
Minocycline	EPI	EPI	
Tétracycline	EPI	EPI	
<b>Eravacycline</b>	<b>EPI</b>	<b>EPI</b>	
Tigécycline	0,25	0,5	

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Concentrations critiques (mg/L) S ≤                  R >		<p>Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ».</p> <p>Consulter également l'annexe 5</p> <p>Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.</p>
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)		Les souches catégorisées I sont celles pour lesquelles la CMI mesurée est supérieure à la concentration critique basse et inférieure ou égale à la concentration critique haute. 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 6, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection. Pour une information complète des prescripteurs, cette catégorie intermédiaire peut devenir « sensible à forte posologie ». Consulter également l'annexe 5 Si la mesure des CMI pose des difficultés, il est encore possible de se référer aux diamètres critiques non reliés à une espèce proposée dans le CASFM 2013 (inoculum et charge de disques CASFM 2013). Cependant dans les infections sévères la mesure de la CMI est recommandée.
	S ≤	R >	
Chloramphénicol	EPI	EPI	
Colistine	EPI	EPI	
Daptomycine	EPI	EPI	
Fosfomycine iv	EPI	EPI	
Fosfomycine orale	EPI	EPI	
Acide fusidique	EPI	EPI	
Linézolide	2	4	
Métronidazole	EPI	EPI	
Mupirocine	EPI	EPI	
Nitrofurantoïne	EPI	EPI	
Rifampicine	EPI	EPI	
Spectinomycine	EPI	EPI	
Sulfamides	EPI	EPI	
Triméthoprime	EPI	EPI	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	EPI	EPI	

EPI, éléments de preuve insuffisants

## 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 ≥ 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 intermédiaires (c'est à dire qu'il n'existe pas de souches pleinement sensibles).
5. Afin de simplifier les tableaux CA-SFM / EUCAST, la catégorie intermédiaire 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 ≤ 1 mg/L et R > 8 mg/L, la catégorie intermédiaire est 2-8 (techniquement >1-8). Pour des diamètres critiques présentés S ≥ 22 mm et R < 18 mm, la catégorie intermédiaire est 18-21 mm.
6. Pour les couples *Stenotrophomonas maltophilia* et triméthoprim-sulfaméthoxazole, *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.
7. Pour certaines espèces, l'EUCAST ne propose pas encore de données de diamètres critiques et de concentrations critiques. Le CA-SFM / EUCAST propose les données antérieures du CA-SFM, selon la méthodologie du CA-SFM 2013 : gonocoques, méningocoques, bactéries anaérobies et certaines autres espèces pour lesquelles il n'existe pas de diamètre critique.
8. «-» 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.
9. «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.
10. 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).  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 plus visible.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.  Milieu de culture : gélose Mueller-Hinton.  Inoculum : 0,5 McFarland.  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
Ampicilline ou Amoxicilline	Céfuroxime
Amoxicilline-acide clavulanique	Ceftazidime-avibactam
Ticarcilline	Ceftotolozane-tazobactam
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1</sup>	<b>Méropénème-vaborbactam</b>
Témocilline <sup>1</sup>	Aztéonam
Pipéracilline	Netilmicine
Pipéracilline-tazobactam	Tobramycine
Cefadroxil ou céfalexine	Péfloxacine ( <i>Salmonella</i> )
Céfoxitine	Ofloxacine ou norfloxacine
Céfotaxime ou ceftriaxone	Chloramphénicol
Ceftazidime	<b>Eravacycline</b>
Céfépime	Tigécycline
Céfixime	Nitroxoline
Imipénème ou méropénème	Colistine
Ertapénème	Azithromycine
Amikacine	
Gentamicine	
Acide nalidixique	
Lévofoxacine	
Ciprofloxacine	
Triméthoprime	
Cotrimoxazole	
Nitrofurantoïnes	
Fosfomycine	

<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 >		S ≥	R <	
<p>Les <i>Entérobacterales</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>Entérobacterales</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 «intermédiaire» l'isolat clinique catégorisé «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» ou «intermédiaire» à la ticarcilline (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 9.3 de grade C). 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> <p>Pour <i>Proteus mirabilis</i>, catégoriser «intermédiaire» un isolat clinique apparaissant «sensible» à la ticarcilline et/ou «sensible» à la pipéracilline alors qu'il est catégorisé «résistant» aux aminopénicillines (ampicilline, amoxicilline) et sensible ou intermédiaire à l'amoxicilline-acide clavulanique.</p> <p>Cette règle ne s'applique pas au <i>Proteus mirabilis</i> producteurs de céphalosporinse plasmidique.</p>						
Ampicilline	8 <sup>1</sup>	8	<b>10</b>	14 <sup>A,B</sup>	14 <sup>A,B</sup>	1/A. Les souches sauvages d'entérobactéries du groupe I ( <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.) sont sensibles à l'amoxicilline. B. Ignorer la pousse fine dans la zone d'inhibition.
Ampicilline-sulbactam	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>	<b>10-10</b>	14 <sup>B</sup>	14 <sup>B</sup>	2. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en sulbactam est fixée à 4 mg/L.
Amoxicilline	8 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	<b>20</b>	19 <sup>A,B</sup>	19 <sup>A,B</sup>	
Amoxicilline-acide clavulanique	8 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>	<b>20-10</b>	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	3. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 <sup>3</sup>	32 <sup>3</sup>	<b>20-10</b>	16 <sup>B</sup>	16 <sup>B</sup>	
Pipéracilline	8	16	<b>30</b>	20	17	
Pipéracilline-tazobactam	8 <sup>4</sup>	16 <sup>4</sup>	<b>30-6</b>	20	17	4. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ticarcilline	8	16	<b>75</b>	23	20	
Ticarcilline-acide clavulanique	8 <sup>3</sup>	16 <sup>3</sup>	<b>75-10</b>	23	20	
Mécillinam (cystites) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8	8	<b>10</b>	15 <sup>C</sup>	15 <sup>C</sup>	C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition pour les isolats de l'espèce <i>E. coli</i> .
Témocilline	8	8	<b>30</b>	20	20	Il est recommandé d'utiliser une posologie minimale de 2g x 2/jour.

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<p>Si une <i>Enterobacterale</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 4). 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, cefpirome) qui ne sont pas hydrolysées par les céphalosporinases quel que soit leur niveau de production.</p> <p>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 «intermédiaires» 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» 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, mesure d'hygiène et d'isolement, par exemple). 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 «intermédiaire» 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>Enterobacterale</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 >		S ≥	R <	
Céfaclor	-	-		-	-	
Céfadroxil (cystites)	16	16	<b>30</b>	12	12	
Céfalexine (cystites)	16	16	<b>30</b>	14	14	
Céfazoline	-	-		-	-	
Céfépime	1	4	<b>30</b>	27	21	
Céfixime (cystites)	1	1	<b>5</b>	17	17	
Céfixime-acide clavulanique <sup>1</sup> (cystites)	1	1	<b>5-10</b>	17	17	1. Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'acide clavulanique est de 2 mg/L.
Céfotaxime	1	2	<b>5</b>	20	17	
Céfoxitine	8	16	<b>30</b>	19	15	
Céfoxitine (dépistage) <sup>2</sup>	NA	NA	<b>30</b>	19	19	2. Le seuil épidémiologique (ECOFF) 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.
Cefpodoxime (cystites)	1	1	<b>10</b>	21	21	
Ceftaroline	0,5	0,5	<b>5</b>	23	23	
Ceftobiprole	0,25	0,25	<b>5</b>	23	23	
Ceftotolozane-tazobactam	1	1	<b>30-10</b>	23	23	Les concentrations critiques sont établies à partir du Cefotolozane. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L.
Ceftazidime	1	4	<b>10</b>	22	19	
Ceftazidime-avibactam <sup>3</sup>	8	8	<b>10-4</b>	13	13	3. Pour la mesure de la CMI, la concentration de l'avibactam est de 4 mg/L.
Ceftibuten (cystites)	1	1	<b>30</b>	23	23	
Ceftriaxone	1	2	<b>30</b>	25	22	
Céfuroxime iv <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8 <sup>4</sup>	8	<b>30</b>	19	19	4. Les concentrations critiques sont en lien avec une posologie de 1,5 g 3 fois par jour pour les espèces <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> et <i>Klebsiella</i> spp. seulement.
Céfuroxime oral (cystites) <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i> ), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8	8	<b>30</b>	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 >		S ≥	R <	
<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 Enterobacteriaceae sont catégorisés «intermédiaires» ou «résistants» à ces molécules. Toutefois, certains isolats d'entérobactéries producteurs de carbapénémases (EPC) sont catégorisés «sensibles» 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/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 [CMI &gt; 0,5 mg/L ou une diamètre d'inhibition (disque 10 µg/ml) &lt; 28 mm (CASFM-2013) ou &lt; 25 mm (CASFM 2015)] par test de diffusion en gélose peut être soumise à l'algorithme de screening des souches productrices de carbapénémase (annexe 2).</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 (CASFM-2013) n'est plus recommandé car difficile à standardiser : présence de faux-positifs et de faux-négatifs. Parmi les autres tests de confirmations, 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>	22 <sup>A</sup>	A. Déterminer la CMI de l'ertapénème en cas de résistance à l'ertapénème selon la méthode de diffusion en gélose.
Imipénème <sup>1</sup>	2	8 4	10	22	16	
Imipénème <sup>1</sup> <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp. <sup>1</sup>	0,125	4	10			1. Un bas niveau de résistance est commun aux espèces <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp.
Méropénème	2	8	10	22	16	
Méropénème-vaborbactam	8 <sup>2</sup>	8 <sup>2</sup>	EP	EP	EP	2. Pour la mesure de la CMI, la concentration de vaborbactam est de 8 mg/L.

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 >		S ≥	R <	
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'entérobactéries producteurs de mécanismes de résistance importants, incluant les BLSE, sont catégorisés «intermédiaires» ou «résistants». Toutefois certains isolats d'entérobactéries qui produisent des BLSE sont catégorisés «sensibles» 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.

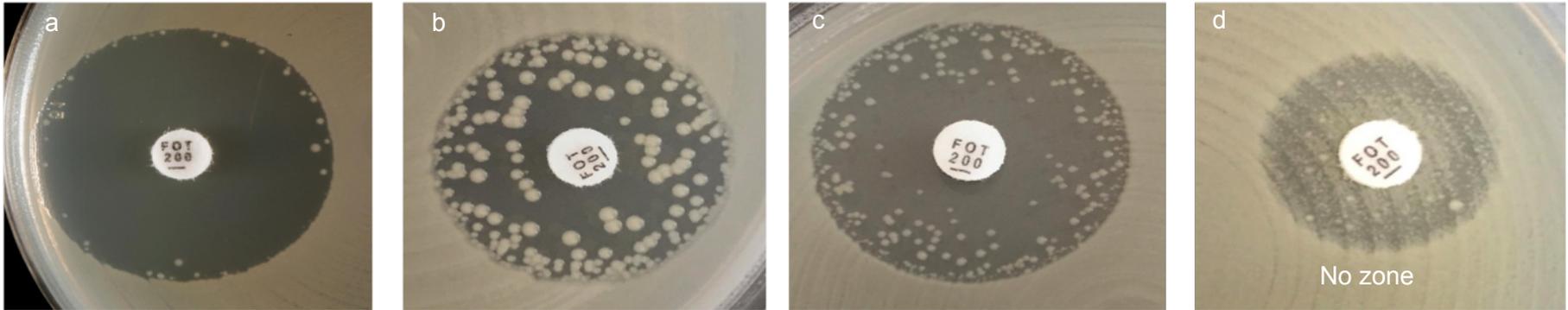
Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule. Les isolats d' <i>Enterobacteriales</i> catégorisés «sensibles» à l'acide nalidixique sont catégorisés «sensibles» aux autres fluoroquinolones sauf pour les salmonelles. Pour les isolats cliniques catégorisés «intermédiaires» ou «résistants» à l'acide nalidixique, des différences d'activité intrinsèque des autres fluoroquinolones impliquent un test et une réponse indépendante pour les autres fluoroquinolones.						
Ciprofloxacine <sup>1</sup> y compris <i>Salmonella</i> d'infection entérique	0,25	0,5	5	26	24	1. Des échecs thérapeutiques ont été rapportés en cas de résistance causée par l'acquisition d'une seule mutation dans le gène <i>gyrA</i> . Si n'importe quel isolat clinique de la famille des <i>Enterobacteriaceae</i> est catégorisé résistant à la ciprofloxacine, il doit l'être vis-à-vis de toutes les fluoroquinolones (EUCAST expert rules v. 2.0). Ces résistances requièrent l'acquisition d'au moins deux mutations dans les gènes <i>gyrA</i> ou <i>gyrA</i> plus <i>parC</i> . Exceptionnellement, la production de l'enzyme AAC(6')-Ib-cr affecterait la ciprofloxacine sans altérer la lévofloxacine.
Ciprofloxacine <sup>2</sup> infection systémique à <i>Salmonella</i> spp.	0,06	0,06		- <sup>A</sup>	- <sup>A</sup>	2. Si la CMI de la ciprofloxacine est > 0,06 mg/L pour un isolat de <i>Salmonella</i> spp., l'isolat doit être rapporté comme étant résistant à toutes les fluoroquinolones (EUCAST expert rules v. 2.0, règle 13.6). Des données cliniques montrent une faible efficacité de la ciprofloxacine sur les infections systémiques causées par les isolats de <i>Salmonella</i> spp. présentant un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones (CMI > 0,06 mg/L). Les données disponibles concernent principalement <i>S. Typhi</i> mais des cas ont été également rapportés avec d'autres sérotypes de <i>Salmonella</i> . A. La méthode de diffusion ne permet pas la détection des bas niveaux de résistance de <i>Salmonella</i> à la ciprofloxacine. Si l'isolat de salmonelle est sensible à l'acide nalidixique, l'activité de la ciprofloxacine doit être évaluée par la mesure de la CMI ou l'utilisation du disque de péfloxacin (voir note B).
Péfloxacin (dépistage) <i>Salmonella</i> spp.	-	-	5	24 <sup>B</sup>	24 <sup>B</sup>	B. Si le diamètre autour du disque de péfloxacin est ≥ 24 mm, la souche de <i>Salmonella</i> peut être catégorisée sensible à la ciprofloxacine.
Lévofloxacine	0,5	1	5	23	19	
Moxifloxacine	0,25	0,25	5	22	22	
Acide nalidixique (dépistage) <sup>3</sup>	16	16	30	19 14	14	3. Les souches de <i>Salmonella</i> spp. résistantes à l'acide nalidixique doivent être catégorisées résistantes aux fluoroquinolones.
Norfloxacine	0,5	1	10	22	19	
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 >		S ≥	R <	
<p>Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» ou «résistant» à la tobramycine et la nétilmicine, alors qu'il est catégorisé «sensible» à la gentamicine et à l'amikacine catégoriser l'isolat clinique «intermédiaire» à l'amikacine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.7). En effet, la résistance à l'amikacine n'est pas toujours détectable <i>in vitro</i> malgré la production de l'enzyme AAC(6')-I, qui est connue pour modifier l'amikacine.</p> <p>Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la gentamicine et «sensible» aux autres aminosides, catégoriser l'isolat «résistant» à la gentamicine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.8). L'expression de l'enzyme AAC(3)-I peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la gentamicine.</p> <p>Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la nétilmicine alors qu'il est catégorisé «intermédiaire» ou «résistant» à la gentamicine et la tobramycine, catégoriser l'isolat «résistant» à la nétilmicine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.10). L'expression de l'enzyme AAC(3'')-II ou AAC(3'')-IV peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la nétilmicine.</p> <p>Si l'isolat clinique est catégorisé «intermédiaire» à la tobramycine alors qu'il est catégorisé «résistant» à la gentamicine et «sensible» à l'amikacine, catégoriser l'isolat «résistant» à la tobramycine (EUCAST expert rule v. 2.0, règle 12.9). L'expression de l'enzyme ANT(2'') peut être faible, et des isolats bactériens pourraient donc avoir une sensibilité diminuée à la tobramycine.</p> <p>Chez <i>Providencia</i> spp., après vérification de l'identification, interpréter en «résistant» les résultats «sensibles» ou «intermédiaires» à la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine (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» ou «intermédiaires» à la tobramycine, à l'amikacine et à la netilmicine (résistance naturelle par production d'une AAC (6')-1c).</p> <p>Les phénotypes suivants : gentamicine «résistant», tobramycine «sensible», nétilmicine «résistant» et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «résistant», nétilmicine «résistant» et amikacine «sensible», ou gentamicine «sensible», tobramycine «sensible», nétilmicine «résistant», et amikacine «résistant» ou gentamicine «sensible», tobramycine «résistant», nétilmicine «sensible» et amikacine «résistant» demeurent improbables. Vérifier l'identification et l'antibiogramme, ainsi que l'interprétation.</p>						
Amikacine	8	16	<b>30</b>	16	13	
Gentamicine	2	4	<b>10</b>	17	14	
Netilmicine	2	4	<b>10</b>	15	12	
Tobramycine	2	4	<b>10</b>	17	14	

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 >		S ≥	R <	
Azithromycine <sup>1</sup>	<b>16</b>	-		-	-	1. L'azithromycine a été utilisée, malgré sa résistance naturelle, dans le traitement des infections causées par <i>Salmonella typhi</i> (CMI ≤ 16 mg/L vis-à-vis des isolats sauvages) et <i>Shigella</i> spp.

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 >		S ≥	R <	
Eravacycline <i>E. coli</i>	0,5	0,5		EP	EP	
Tigécycline <sup>1</sup> <i>E. coli</i> et <i>C. koseri</i>	1 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>	15	18 <sup>A</sup>	15 <sup>A</sup>	1. La tigécycline a une activité diminuée vis-à-vis de <i>Morganella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. et <i>Providencia</i> spp. A. Les diamètres critiques sont validés pour <i>E. coli</i> seulement. Pour les autres <i>Enterobacterales</i> , l'activité de la tigécycline est pour variable. 2. Pour mesurer la CMI de la tigécycline par la méthode de microdilution, le milieu doit être préparé le jour de l'utilisation.

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 >		S ≥	R <	
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	19 <sup>B</sup>	19 <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).
Fosfomycine orale (cystite)	32 <sup>2</sup>	32 <sup>2</sup>	200	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	2. Interprétation valable pour l'association fosfomycine-trométamol.
Nitrofurantoïne (cystite)	64	64	100	11	11	
Nitroxoline (cystite)	16	16	30	15	15	
Triméthoprime (cystite)	2	4	5	18	15	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole <sup>3,4</sup>	2 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>	1,25-23,75	14	11	3. Le ratio triméthoprime-sulfaméthoxazole est 1:19. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprime. 4. Interprétation valable pour les autres associations triméthoprime-sulfamide. La charge des disques n'étant pas adaptée, les souches isolées d'infections urinaires et catégorisées «sensibles» au triméthoprime doivent être catégorisées «sensibles» à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).



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

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

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1)<sup>†</sup>.  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.</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  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  <b>Méropénème-vaborbactam</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 >		S ≥	R <	
Pipéracilline <sup>1</sup>	16	16	<b>30</b>	18	18	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans tazobactam, 4 g x 4).
Pipéracilline-tazobactam <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>	<b>30-6</b>	18	18	2. Concentration fixe de tazobactam (4 mg/L).
Ticarcilline <sup>3/A</sup>	16	16	<b>75</b>	18	18	3. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (avec ou sans clavulanate, 3g x 6). A. Un résultat «sensible» à la ticarcilline et «intermédiaire» ou «résistant» pour l'association ticarcilline-acide clavulanique est dû à l'induction de la céphalosporinase par l'acide clavulanique (antagonisme). Il n'y a pas lieu de changer la catégorisation de la ticarcilline ni de l'association ticarcilline-acide clavulanique.
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>3</sup>	16 <sup>4</sup>	16 <sup>4</sup>	<b>75-10</b>	18	18	4. Concentration fixe d'acide clavulanique (2 mg/L).

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Une synergie entre un disque contenant de l'acide clavulanique et un disque de ceftazidime, d'aztréonam ou de céfépime permet la détection de certaines bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE).						
Céfépime	8 <sup>1</sup>	8	<b>30</b>	19	19	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2 g x 3).
Ceftazidime	8 <sup>2</sup>	8	<b>10</b>	16	16	2. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (2g x 3) ou 4 g en perfusion continue.
Ceftazidime-avibactam	8 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>	<b>10-4</b>	17	17	3. Pour la mesure de la CMI, la concentration d'avibactam est de 4 mg/L.
Ceftolozane-tazobactam	4	4	<b>30-10</b>	24	24	Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. Une diminution de sensibilité à l'imipénème (diamètre < 20 mm) et une résistance à l'association ceftolozane-tazobactam (< 24 mm) est évocatrice de la production de carbapénémase.

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
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	-	-		-	-	
Imipénème	4 <sup>1</sup>	8	<b>10</b>	20	17	1. Concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies (1 g x 4).
Méropénème	2	8	<b>10</b>	24	18	
Méropénème-vaborbactam <i>P. aeruginosa</i>	<b>8<sup>2</sup></b>	<b>8<sup>2</sup></b>	<b>EP</b>	<b>EP</b>	<b>EP</b>	<b>2. Pour la mesure de la CMI, la concentration de vaborbactam est de 8 mg/L.</b>

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 >		S ≥	R <	
Aztréonam	2	8	<b>30</b>	25	22	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ciprofloxacine	0.5	0,5	<b>5</b>	26	26	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2, voie orale ou 400 mg x 3 en iv).
Lévofloxacine	1	1	<b>5</b>	22	22	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (500 mg x 2).

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 >		S ≥	R <	
Concentrations critiques correspondant à une dose journalière unique d'aminoside administré à forte posologie. Dans la majorité des cas, l'aminoside est associé à une β-lactamine. Si une souche apparaît «intermédiaire» ou «résistante» à la tobramycine et «sensible» à la gentamicine et à l'amikacine, alors interpréter l'amikacine «résistante». L'expression d'une AAC(6 <sup>I</sup> )-I peut être faible et ne pas conférer un phénotype de résistance alors que l'amikacine est modifiée (expert rule 12.7).						
Amikacine	8	16	<b>30</b>	18	15	
Gentamicine	4	4	<b>10</b>	15	15	
Nétilmicine	4	4	<b>10</b>	12	12	
Tobramycine	4	4	<b>10</b>	16	16	

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Colistine <sup>1</sup>	2	2		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	<p>1. Interprétation valable pour la polymyxine B.</p> <p>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.</p>
Fosfomycine iv <sup>2</sup>	EP	EP		EP	EP	<p>2. Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches pour lesquelles la CMI de la fosfomycine est ≤ 128 mg/L (ECOFF) pourraient être traitées avec de la fosfomycine.</p> <p>Les souches qui présentent un diamètre de 6 mm autour du disque fosfomycine chargé à 200 µg sont catégorisées « résistantes ».</p>

### 5. 3. Acinetobacter 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. 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            Colisistine</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 >		S ≥	R <	
Pipéracilline	16	64	<b>100</b>	21	18	
Pipéracilline-tazobactam	16	64	<b>100/10</b>	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.
Ticarcilline	16	64	<b>75</b>	20	15	
Ticarcilline-acide clavulanique	16	64	<b>75/10</b>	20	15	Les concentrations critiques sont exprimées en concentration de ticarcilline. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.

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

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Ertapénème	-	-		-	-	
Imipénème	2	<b>8 4</b>	<b>10</b>	<b>23 24</b>	<b>17 21</b>	
Méropénème	2	8	<b>10</b>	21	15	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La résistance aux fluoroquinolones est croisée entre les différentes molécules mais son niveau d'expression peut varier pour chaque molécule.						
Ciprofloxacine	4 0,06	1	5	24 50	21	Valable en cas d'utilisation à la posologie maximale (750 mg x 2 voie orale ou 400 mg x 3 en iv).
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 >		S ≥	R <	
Les concentrations critiques des aminosides sont basées sur une administration en dose unique journalière de fortes posologies.						
Amikacine	8	16	30	19	17	
Gentamicine	4	4	10	17	17	
Nétilmicine	4	4	10	16	16	
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 >		S ≥	R <	
Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline. Cependant, certaines souches résistantes ou intermédiaires à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline ou à la minocycline.						
Doxycycline	4	8	30	13	10	
Minocycline	4	8	30	16	13	
Tétracycline	4	8	30	15	12	

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
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.
Triméthoprimé-sulfaméthoxazole <sup>2</sup>	2	4	<b>1,25-23,75</b>	14	11	2. Triméthoprimé-sulfaméthoxazole dans le ratio 1:19. Les concentrations critiques sont exprimées en concentrations de triméthoprimé.

#### 5. 4. Stenotrophomonas maltophilia

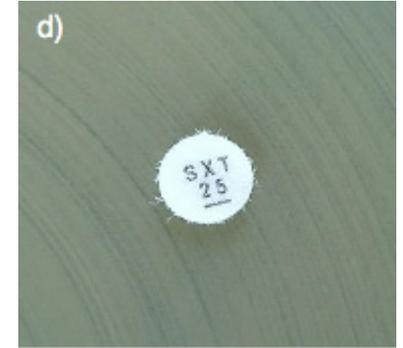
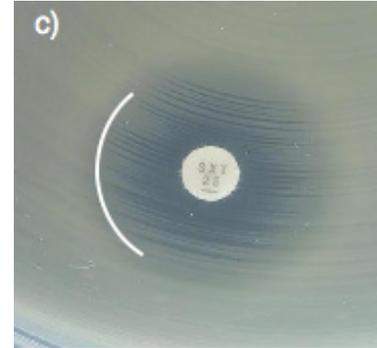
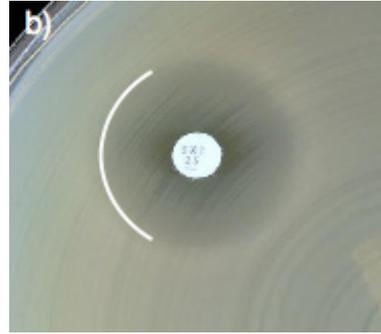
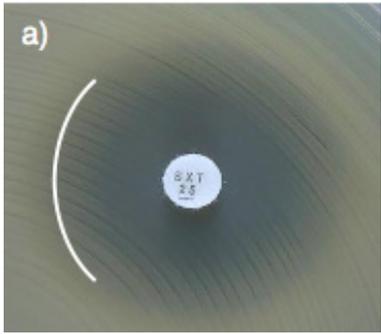
<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1). Milieu de culture : bouillon Mueller-Hinton. Inoculum : <math>5 \times 10^5</math> CFU/mL. Incubation : atmosphère normale, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math>. Lecture : en l'absence d'indication particulière, la CMI correspond à la concentration la plus faible avec laquelle la croissance bactérienne n'est pas visible. 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, <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

Cotrimoxazole  
Ticarilline-acide clavulanique  
Ceftazidime  
Lévofoxacine  
Minocycline

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 >		S $\geq$	R <	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole <sup>1</sup>	4	4	<b>1,25-23,75</b>	16 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>	1. Rapport triméthoprim-sulfaméthoxazole de 1:19. Concentration critique correspondant au triméthoprim. A. Ne pas tenir compte des zones fantômes autour du disque (cf photos ci-dessous).

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 >		S $\geq$	R <	
Ticarilline-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>	
Lévofoxacine	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	



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

a-c) Une zone plus grande est visible autour du disque. Considérer la souche «sensible» si le diamètre  $\geq 16$  mm.

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 : <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
Ticarcilline-acide clavulanique Ceftazidime Méropénème Minocycline Lévofoxacine Triméthoprime-sulfaméthoxazole Chloramphénicol	

Antibiotiques	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 >		S $\geq$	R <	
Ticarcilline-acide clavulanique <sup>1</sup>	16	64		-	-	1. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
Ceftazidime	8	16	<b>30</b>	21	18	
Méropénème	4	8	<b>10</b>	20	16	
Minocycline	4	8	<b>30</b>	19	15	
Lévofoxacine	2	4		-	-	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	2/38	2/38	<b>1,25-23,75</b>	16	11	
Chloramphénicol <sup>2</sup>	8	16				2. Exclu pour les souches d'infections urinaires

## 5. 6. *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<sup>1</sup>            Gentamicine            Erythromycine            Clindamycine            Quinupristine-dalfopristine            Norfloxacin<sup>1</sup>            Fluoroquinolone            Linézolide            Acide fusidique            Cotrimoxazole            Rifampicine              (<sup>1</sup>Lecture interprétative)</p>	<p>Pénicilline G            Oxacilline            Ceftaroline            Vancomycine            Teicoplanine            Kanamycine            Tobramycine            Netilmicine            Triméthoprim            Chloramphénicol            Tétracycline            Minocycline  <b>Eravacycline</b>            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 >		S ≥	R <	
<p>Les souches productrices de pénicillinase sont résistantes à la pénicilline G, à la phénoxyméthylpénicilline, 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>	1 unité	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>Oxacilline</b> autres espèces	0,25	0,25				
Ampicilline (dépistage), <i>S. saprophyticus</i>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	2	18 <sup>B</sup>	18 <sup>B</sup>	B. Si le diamètre est ≥ 18 mm, la souche est <i>mecA</i> -négative 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.

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de celle à la céfoxitine, à l'exception de la ceftazidime, de la ceftazidime-avibactam, du céfixime, du ceftibuten et du ceftolozane-tazobactam qui ne doivent pas être utilisés pour le traitement des infections staphylococciques. La plupart des <i>S. aureus</i> résistants à la méticilline sont sensibles à la céftaroline et au ceftobiprole, mais leur activité doit être testée séparément.						
<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>	<b>30</b>	22	22	1. <i>S. aureus</i> et <i>S. lugdunensis</i> caractérisés par des CMI de la cefoxitine >4 mg/L, et <i>S. saprophyticus</i> caractérisé par des CMI de la cefoxitine >8 mg/L sont résistants à la méticilline principalement du fait de la présence d'un gène <i>mec</i> additionnel. 2. Pour staphylococcus autres que <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i> et <i>S. saprophyticus</i> , la mesure de la CMI de la cefoxitine est moins performante que la méthode de diffusion.
<b>Céfoxitine</b> (dépistage), <i>S. epidermidis</i>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	<b>30</b>	28	28	
<b>Ceftaroline</b> , <i>S. aureus</i>	1 <sup>3,4</sup>	2 <sup>3,4</sup>	<b>5</b>	20 <sup>B</sup>	17 <sup>B</sup>	3/B. Les souches de <i>S. aureus</i> sensibles à la méticilline sont sensibles à la ceftaroline. Il n'existe pas de donnée clinique sur l'efficacité du traitement des pneumonies en cas de CMI supérieure à 1 mg/L. Les souches catégorisées intermédiaires ou résistantes sont très rares et doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent.
<b>Ceftobiprole</b> , <i>S. aureus</i>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>4</sup>	<b>5</b>	17 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>	4/C. Les souches de <i>S. aureus</i> sensibles à la méticilline sont sensibles au ceftobiprole. Les souches catégorisées résistantes sont très rares et doivent être vérifiées par détermination de la CMI puis adressées pour confirmation dans un laboratoire référent.

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
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 >		S ≥	R <	
<b>Ciprofloxacine<sup>1</sup></b> <i>S. aureus</i>	1	1	<b>5</b>	21 <sup>A</sup>	21 <sup>A</sup>	1. Concentrations critiques correspondant à une posologie à forte dose. A. Un disque de norfloxacine peut être utilisé pour le dépistage de la résistance aux fluoroquinolones.
<b>Ciprofloxacine<sup>1</sup></b> <i>S. non-aureus</i>	1	1	<b>5</b>	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>	
<b>Lévofloxacine</b> <i>S. aureus</i>	1	1	<b>5</b>	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	
<b>Lévofloxacine</b> <i>S. non-aureus</i>	1	1	<b>5</b>	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>	
<b>Moxifloxacine</b> <i>S. aureus</i>	0,25	0,25	<b>5</b>	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>	
<b>Moxifloxacine</b> <i>S. non-aureus</i>	0,25	0,25	<b>5</b>	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>	
<b>Ofloxacine<sup>1</sup></b> <i>S. aureus</i>	1	1	<b>5</b>	20 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	
<b>Ofloxacine<sup>1</sup></b> <i>S. non-aureus</i>	1	1	<b>5</b>	24 <sup>A</sup>	24 <sup>A</sup>	
<b>Norfloxacine (dépistage)</b>	NA	NA	<b>10</b>	17 <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	B. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine peuvent être rendues sensibles à la ciprofloxacine, à la lévofloxacine, à la moxifloxacine et à l'ofloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine, chaque fluoroquinolone doit être testée individuellement.

Aminosides	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
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	<b>30</b>	18	18	1. Interprétation valable pour l'amikacine.
Kanamycine <sup>1</sup> <i>S. non-aureus</i>	8	8	<b>30</b>	22	22	
Kanamycine <sup>1</sup>	8	8	<b>30 UI</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	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.
<b>Gentamicine</b> <sup>2</sup> <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.
<b>Gentamicine</b> <sup>2</sup> <i>S. non-aureus</i>	1	1	<b>10</b>	22	22	
<b>Nétilmicine</b> <i>S. aureus</i>	1	1	<b>10</b>	18	18	
<b>Nétilmicine</b> <i>S. non-aureus</i>	1	1	<b>10</b>	22	22	
<b>Tobramycine</b> <sup>3</sup> <i>S. aureus</i>	1	1	<b>10</b>	18	18	3. Les souches résistantes à la tobramycine sont résistantes à la kanamycine et à l'amikacine.
<b>Tobramycine</b> <sup>3</sup> <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 >		S ≥	R <	
<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 teicoplanine 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 teicoplanine OU pour la vancomycine.</p> <p>Les souches de <i>S. aureus</i> ayant une CMI vancomycine et/ou teicoplanine &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>						
<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>Teicoplanine</b> <i>S. aureus</i>	2	2		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Teicoplanine</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 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 >		S ≥	R <	
<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>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>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>Clindamycine<sup>2</sup></b>	0,25	0,5	<b>2</b>	22 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	2/ B. La résistance inductible 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 «intermédiaires» ou «résistantes» par diffusion doit être confirmée par la détermination de la CMI.
<b>Pristinamycine</b>	1	2		EP	EP	

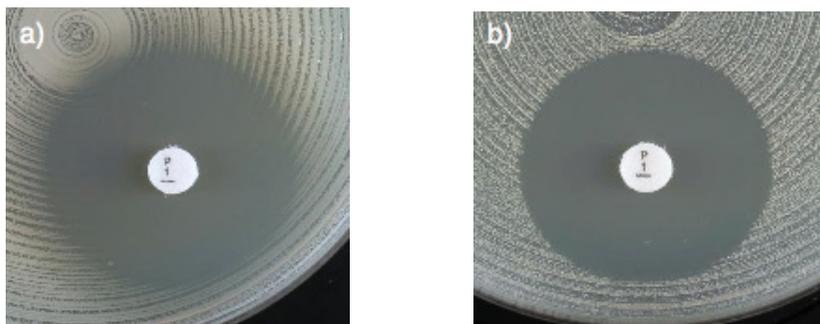
Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <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.
<b>Minocycline</b>	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>30</b>	22 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>	
<b>Eravacycline</b> <i>S. aureus</i>	<b>0,25</b>	<b>0,25</b>	<b>EP</b>	<b>EP</b>	<b>EP</b>	
<b>Tigécycline</b>	0,5 <sup>2</sup>	0,5	<b>15</b>	18	18	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.

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 >		S ≥	R <	
<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>	2/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. 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>C</sup>	21 <sup>C</sup>	C. 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.

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 >		S ≥	R <	
<b>Tédizolide</b>	0,5	0,5		Note <sup>D</sup>	Note <sup>D</sup>	D. Les souches sensibles au linézolide sont aussi sensibles au tédizolide. Pour les souches résistantes au linézolide, la sensibilité au tédizolide doit être déterminée par mesure de la CMI.
<b>Mupirocine</b>	1 <sup>3</sup>	256 <sup>3</sup>	<b>200</b>	30 <sup>E</sup>	18 <sup>E</sup>	3/E. Concentrations critiques et diamètres correspondant à la décolonisation nasale de <i>S. aureus</i> . 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. Avec les souches résistantes à la mupirocine, la décolonisation à long terme est peu probable.
<b>Nitrofurantoïnes</b> (cystite)	64	64	<b>100</b>	13	13	
<b>Rifampicine</b>	0,06	0,5	<b>5</b>	26	23	
<b>Triméthoprim</b> (cystite)	2	4	<b>5</b>	17	14	
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole</b> <sup>4</sup>	2	4	<b>1,25-23,75</b>	17	14	4. Interprétation valable pour les autres associations triméthoprim-sulfamide. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprim.

67

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



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

## 5. 7. 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            Teicoplanine            Nitrofurantoïne</p>	<p>Imipénème            Streptomycine            Erythromycine            Quinupristine-dalfopristine            Norfloxacin<sup>1</sup>            Fluoroquinolone            Triméthoprim            Cotrimoxazole  <b>Eravacyline</b>            Tigécycline            Linézolide            Fosfomycine            Daptomycine            Chloramphénicol            Rifampicine</p> <p><sup>1</sup>Lecture interprétative</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 >		S ≥	R <	
Les souches de <i>Enterococcus</i> résistantes à l'ampicilline sont résistantes aux autres β-lactamines, y compris les carbapénèmes.						
<b>Pénicilline G</b>	-	-		-	-	
<b>Ampicilline<sup>1</sup></b>	4	8	<b>2</b>	10	8	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.
<b>Ampicilline-sulbactam<sup>2</sup></b>	4	8		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	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>Amoxicilline<sup>2</sup></b>	4	8		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique<sup>2</sup></b>	4 <sup>3</sup>	8 <sup>3</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	3. Pour la détermination des CMI, la concentration d'acide clavulanique est fixe à 2 mg/L.
<b>Pipéracilline<sup>2</sup></b>				Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Pipéracilline-tazobactam<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 >		S ≥	R <	
Toutes les espèces d' <i>Enterococcus</i> sont naturellement résistantes aux céphalosporines.						

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Ertapénème</b>	-	-		-	-	
<b>Imipénème</b>	4	8	<b>10</b>	21	18	
<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 >		S ≥	R <	
<b>Lévofloxacine</b> (cystites non compliquées et prostatites)	4	4	<b>5</b>	15	15	
<b>Moxifloxacine</b>	-	-		-	-	
<b>Acide nalidixique</b> (dépistage)	NA	NA		NA	NA	
<b>Norfloxacine</b>	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>Ofloxacine</b>	-	-		-	-	

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 >		S ≥	R <	
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>	
<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>	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.
<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>	

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 >		S ≥	R <	
<b>Streptomycine<sup>2</sup></b>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	<b>300</b>	Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	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 <19 mm sont considérées hautement résistantes à la streptomycine et il n'y a pas de synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides.

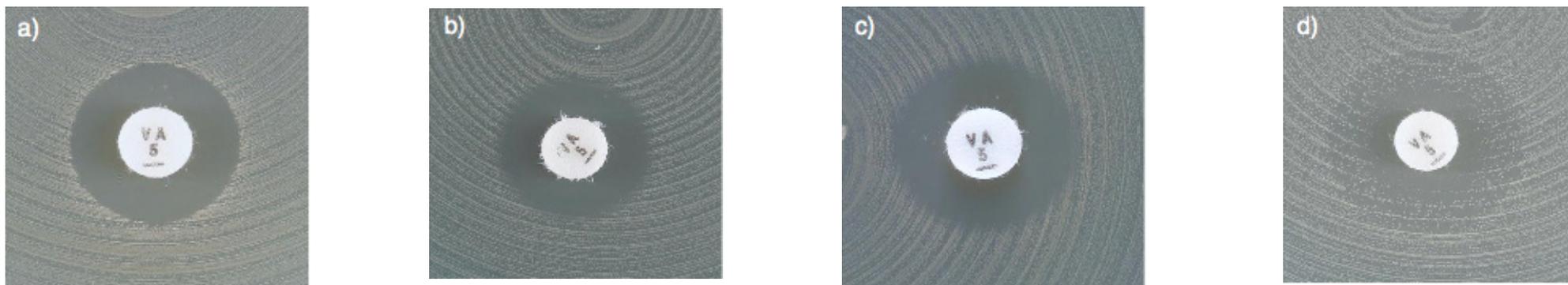
Glycopeptides	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Les espèces <i>E. gallinarum</i> et <i>E. casseliflavus</i> présentent une résistance de bas niveau à la vancomycine. Le phénotype «résistant» à la teicoplanine et «sensible» à la vancomycine est exceptionnel.						
<b>Teicoplanine</b>	2	2	<b>30</b>	16	16	
<b>Télavancine</b>	IE	IE		IE	IE	
<b>Vancomycine</b>	4	4	<b>5</b>	12 <sup>A</sup>	12 <sup>A</sup>	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.

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 >		S ≥	R <	
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>Azithromycine</b>	-	-		-	-	
<b>Clarithromycine</b>	-	-		-	-	
<b>Erythromycine</b>	0,5	4	<b>15</b>	23	14	
<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 >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	-	-		-	-	
<b>Minocycline</b>	-	-		-	-	
<b>Tétracycline</b>	-	-		-	-	
<b>Eravacycline</b>	0,125	0,125	<b>EP</b>	<b>EP</b>	<b>EP</b>	
<b>Tigécycline</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5	<b>15</b>	18	15	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».

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<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>	19 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>	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)<sup>1</sup></b>	0,03	1	<b>5</b>	50	21	1. L'activité du triméthoprim et du cotrimoxazole sur les entérocoques n'étant pas certaine, la population sauvage est catégorisée intermédiaire.
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole<sup>1, 2</sup></b>	0,03	1	<b>1,25-23,75</b>	50	21	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.
<b>Chloramphénicol</b>	8	16	<b>30</b>	18	13	

73



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 ≥ 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 ≥ 12 mm.

## 5. 8. 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 débibriné 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 agar additionné de 20 mg/L <math>\beta</math>-NAD + 5% sang de cheval defibriné (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 Ampicilline ou amoxicilline Céfotaxime ou ceftriaxone Oxacilline <sup>1</sup> Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Pristinamycine Télithromycine Tétracycline Norfloxacin <sup>1</sup> Fluoroquinolone Vancomycine ou teicoplanine ( <sup>1</sup> lecture interprétative)	Autres bêta-lactamines Doxycycline Chloramphénicol Rifampicine Cotrimoxazole Gentamicine

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

Disque d'oxacilline à 1 $\mu\text{g}$ Diamètre de la zone d'inhibition	Antibiotique	Tests complémentaires et/ou interprétation
$\geq 20$ 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 céfaclor qui, s'il est rendu, doit être catégorisé «intermédiaire».
$< 20$ 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 >		S ≥	R <	
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»).						
<b>Pénicilline G</b> (à l'exception des méningites)	0,064 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1. En cas de pneumonie, 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.  <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. <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.  A. Une diminution de sensibilité aux bêta-lactamines doit être recherchée à l'aide d'un disque d'oxacilline chargé à 1 µg (cf. Note C).
<b>Pénicilline G</b> (méningites)	0,064	0,064		-	-	
<b>Ampicilline</b>	0,5 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ampicilline</b> (pneumonie)	2	2		-	-	
<b>Ampicilline-sulbactam</b> <sup>3</sup>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	2. Sensibilité déduite de la CMI de l'ampicilline ou de l'amoxicilline. 3. Les pneumocoques ne produisent pas de bêta-lactamase. L'association à un inhibiteur de bêta-lactamase n'apporte aucun bénéfice clinique.
<b>Amoxicilline</b>	0,5 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	B. Sensibilité déduite de la CMI de l'ampicilline ou de l'amoxicilline.
<b>Amoxicilline</b> (IV, méningites)	0,5	0,5		-	-	
<b>Amoxicilline</b> (IV, pneumonie)	2	2		-	-	
<b>Amoxicilline (per os)</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>				
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b> <sup>3</sup> (IV)	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique (per os)</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>				
<b>Pipéracilline</b>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	
<b>Pipéracilline-tazobactam</b> <sup>3</sup>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	
<b>Ticarcilline</b>	-	-		-	-	
<b>Ticarcilline-acide clavulanique</b> <sup>3</sup>	-	-		-	-	

Pénicillines (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 >		S ≥	R <	
<b>Phénoxyméthylpénicilline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Oxacilline</b> (Test de dépistage)	NA	NA	<b>1</b>	Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>	C. Pour l'interprétation du test de l'oxacilline, voir le tableau complémentaire ci-dessus. 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 sévère, d'échec clinique ou devant toute souche de sensibilité diminuée (OXA-1 < 20 mm), 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).

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Céfaclor</b>	<b>0,03</b>	<b>0,5</b>		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>Céfadroxil</b>	-	-		-	-	
<b>Céfalexine</b>	-	-		-	-	
<b>Céfazoline</b>	-	-		-	-	
<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>Céfixime</b>	-	-		-	-	
<b>Céfotaxime</b>	0,5	2		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfoxitine</b>	-	-		-	-	
<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>Ceftazidime</b>	-	-		-	-	
<b>Ceftibuten</b>	-	-		-	-	
<b>Ceftriaxone</b>	0,5	2		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 >		S ≥	R <	
<b>Ertapénème</b> <sup>1</sup>	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.
<b>Imipénème</b> <sup>1</sup>	2	2		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Méropénème (hors méningites)	2	2		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Méropénème</b> <sup>1</sup> (méningites)	0,25	1		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	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.

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Lévofloxacine</b> <sup>1</sup>	2	2	<b>5</b>	17 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	1. Les concentrations critiques de lévofloxacine sont valables pour des doses élevées. A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones se fait à l'aide de la norfloxacine.
<b>Moxifloxacine</b>	0,5	0,5	<b>5</b>	22 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	
<b>Moxifloxacine (dépistage)</b>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	<b>10</b>	10 <sup>B</sup>	-	2/B. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine (10 µg). Si le diamètre autour du disque de norfloxacine est ≥ 10 mm, la souche peut être catégorisée sensible à la lévofloxacine et à la moxifloxacine. 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.
<b>Norfloxacine (dépistage)</b>	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>	<b>10</b>	Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>	3/C. 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 la lévofloxacine et à la moxifloxacine. 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 ou la moxifloxacine sont catégorisées sensibles, ces antibiotiques seront interprétés « sensibilité diminuée » avec la remarque « il existe un risque élevé de sélection in vivo de mutants résistants aux fluoroquinolones et d'échec clinique ».

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 >		S ≥	R <	
<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, dibékacine, amikacine, sisomicine 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 >		S ≥	R <	
<b>Teicoplanine</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>Télavancine</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Vancomycine</b>	2 <sup>1</sup>	2	<b>5</b>	16	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 >		S ≥	R <	
<b>Azithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
<b>Clarithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Erythromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>	<b>15</b>	22 <sup>A</sup>	19 <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>	2/B. La résistance à la télithromycine doit être vérifiée par un test en l'absence de CO <sub>2</sub> .
<b>Clindamycine<sup>3</sup></b>	0,5	0,5	<b>2</b>	19 <sup>C</sup>	19 <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 sur l'antibiogramme 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, lincomycine et clindamycine.</li> <li>• En présence d'induction, répondre «résistante» à spiramycine, 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>Pristinamycine<sup>4</sup></b>	1	1	<b>15</b>	19	19	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.

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 >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <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>Minocycline</b>	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	<b>30</b>	24 <sup>A</sup>	21 <sup>A</sup>	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	22 <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 >		S ≥	R <	
<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>	4	<b>10</b>	22	19	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.
<b>Rifampicine</b>	0,06 <sup>2</sup>	0,5	<b>5</b>	22	17	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.
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole<sup>3</sup></b>	1	2	<b>1,25-23,75</b>	18	15	3. Triméthoprim-sulfaméthoxazole dans un rapport 1:19. Les CMI critiques sont exprimées en concentration de triméthoprim.

## 5. 9. 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 débibriné et 20 mg/L β-NAD (MH-F).          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.</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 examinés par cette souche, voir le chapitre 1.3 Contrôle de qualité.</p>	

Liste standard	Liste complémentaire
Pénicilline G Gentamicine Erythromycine Clindamycine ou lincomycine Tétracycline	Norfloxacine <sup>1</sup> Fluoroquinolones Streptomycine Vancomycine Teicoplanine Pristinamycine Télithromycine Doxycycline Tigécycline Cotrimoxazole Chloramphénicol Linézolide Rifampicine Nitrofurantoïne Triméthoprim ( <sup>1</sup> Lecture interprétative)

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
La sensibilité 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.						
Pénicilline G	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>	<b>1 unité</b>	18 <sup>A</sup>	18	1/A. Les souches ayant des 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.
<b>Ampicilline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ampicilline-sulbactam<sup>2</sup></b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	2. Les streptocoques du groupe A, B, C ou G ne produisent pas de bêta-lactamase. L'association à un inhibiteur de bêta-lactamase n'apporte aucun bénéfice clinique.
<b>Amoxicilline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique<sup>2</sup></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>Pipéracilline-tazobactam<sup>2</sup></b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ticarcilline</b>	-	-		-	-	
<b>Ticarcilline-acide clavulanique</b>	-	-		-	-	
<b>Pénicilline V</b>	Note <sup>1,3</sup>	Note <sup>1,3</sup>		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	3/B. Les valeurs critiques ne s'appliquent qu'aux streptocoques du groupe A, C, ou G.
<b>Oxacilline</b>	-	-		-	-	
<b>Cloxacilline</b>	Note <sup>1,3</sup>	Note <sup>1,3</sup>		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	
<b>Dicloxacilline</b>	Note <sup>1,3</sup>	Note <sup>1,3</sup>		Note <sup>A,B</sup>	Note <sup>A,B</sup>	
<b>Flucloxacilline</b>	Note <sup>1,3</sup>	Note <sup>1,3</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 >		S ≥	R <	
La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.						
<b>Céfaclor</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. La sensibilité aux céphalosporines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.
<b>Céfadroxil</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfalexine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfazoline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfépime</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Cefpodoxime</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ceftaroline</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ceftibuten</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ceftriaxone</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfuroxime iv</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfuroxime oral</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		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 >		S ≥	R <	
La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.						
<b>Ertapénème</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. La sensibilité aux carbapénèmes des streptocoques des groupes A, B, C ou G se déduit de la sensibilité à la pénicilline G.
<b>Imipénème</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Méropénème</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		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 Chiffres romains pour les règles d'experts
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Ciprofloxacin</b>	-	-		-	-	
<b>Lévofloxacin</b>	2	2	<b>5</b>	17 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	
<b>Moxifloxacin</b>	0,5	0,5	<b>5</b>	19 <sup>A</sup>	19 <sup>A</sup>	
<b>Norfloxacine</b> (dépistage)	Note <sup>1,2</sup>	Note <sup>1,2</sup>	<b>10</b>	Note <sup>B,C</sup>	Note <sup>B,C</sup>	A. La recherche de la résistance aux fluoroquinolones peut se faire à l'aide de la norfloxacine. 1/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 la lévofloxacin et à la moxifloxacin. 2/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 lévofloxacin et de la moxifloxacin doivent être mesurées. Si la lévofloxacin ou la moxifloxacin 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 ».
<b>Ofloxacin</b>	-	-		-	-	

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 >		S ≥	R <	
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>Amikacine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Gentamicine</b> Recherche d'un haut niveau de résistance	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 ≤ 250 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 > 250 mg/L : la souche a acquis un haut niveau de résistance à la gentamicine, ainsi qu'à la kanamycine, tobramycine, dibécacine, amikacine, sisomicine et nétilmicine. La synergie avec les pénicillines ou les glycopeptides est abolie.

Aminoglycosides (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 >		S ≥	R <	
<b>Nétilmicine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Tobramycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<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. <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.

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 >		S ≥	R <	
<b>Dalbavancine</b>	0,125 <sup>1</sup>	0,125 <sup>1</sup>		Note <sup>1</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%. Les souches sensibles à la vancomycine peuvent être rendues sensible à la dalbavancine et à l'oritavancine.
<b>Oritavancine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>		Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>	
<b>Teicoplanine</b>	2	2	<b>30</b>	15	15	
<b>Télavancine</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Vancomycine</b>	2	2	<b>5</b>	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 >		S ≥	R <	
<b>Azithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
<b>Clarithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Erythromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>	<b>15</b>	21 <sup>A</sup>	18 <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>	2/B. La résistance à la télithromycine doit être vérifiée par un test en l'absence de CO <sub>2</sub> .
<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, lincomycine et clindamycine.</li> <li>En présence d'induction, répondre «résistante» à spiramycine, 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. Les souches sensibles à la quinupristine-dalfopristine sont également sensibles à la pristinamycine.
<b>Pristinamycine</b>	1 <sup>5</sup>	2	<b>15</b>	22	19	5. 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.

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 >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	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.
<b>Minocycline</b>	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>30</b>	23 <sup>A</sup>	20 <sup>A</sup>	
<b>Tigécycline</b>	0,125 <sup>2</sup>	0,125 <sup>2</sup>	<b>15</b>	19 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	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. 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.

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8	<b>30</b>	19	19	
<b>Daptomycine</b>	1 <sup>1</sup>	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</b>	2 <sup>2</sup>	4	<b>10</b>	19 <sup>B</sup>	16	2/B. Les souches sensibles au linézolide sont sensibles au tédizolide.
<b>Tédizolide</b>	0,5	0,5		-	-	
<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	
Triméthoprime-sulfaméthoxazole <sup>3</sup>	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. 10. 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 débibriné 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 : 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
<p>Pénicilline G            Ampicilline ou amoxicilline            Céfotaxime ou ceftriaxone            Gentamicine            Erythromycine            Clindamycine ou lincomycine            Pristinamycine            Tétracycline</p>	<p>Autres bêta-lactamines            Fluoroquinolones            Streptomycine            Vancomycine            Teicoplanine            Télithromycine            Minocycline            Eravacyline            Tigécycline            Cotrimoxazole            Chloramphénicol            Linézolide            Rifampicine</p>

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Pénicilline G<sup>1</sup></b>	0,25	2	<b>1 unité</b>	18 <sup>A</sup>	12 <sup>A</sup>	1/A. Les souches sensibles à la pénicilline G sont sensibles à l'ensemble des pénicillines.
<b>Pénicilline G (dépistage)</b>	NA	NA	<b>1 unité</b>	Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	B. Un disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour le dépistage des souches de streptocoques alpha-hémolytiques de sensibilité diminuée. Les souches présentant un diamètre ≥ à 18 mm autour du disque de pénicilline 1 unité 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 1 unité, si besoin, déterminer la CMI d'au moins une bêta-lactamine dont les propriétés pharmacodynamiques sont compatibles avec une efficacité thérapeutique (ampicilline, amoxicilline, céfotaxime, ceftriaxone).
<b>Ampicilline</b>	0,5	2		Note <sup>A, B</sup>	Note <sup>A, B</sup>	
<b>Ampicilline-sulbactam<sup>2</sup></b>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>A, B</sup>	Note <sup>A, B</sup>	2. Les streptocoques viridans ne produisent pas de bêta-lactamase. L'association à un inhibiteur de bêta-lactamase n'apporte aucun bénéfice clinique.
<b>Amoxicilline</b>	0,5	2		Note <sup>A, B</sup>	Note <sup>A, B</sup>	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique<sup>2</sup></b>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>A, B</sup>	Note <sup>A, B</sup>	
<b>Pipéracilline</b>	Note	Note		Note <sup>A, B</sup>	Note <sup>A, B</sup>	
<b>Pipéracilline-tazobactam<sup>2</sup></b>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>		Note <sup>A, B</sup>	Note <sup>A, B</sup>	
<b>Ticarcilline</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Ticarcilline-acide clavulanique<sup>2</sup></b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Pénicilline V</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Céfaclor</b>	-	-		-	-	
<b>Céfadroxil</b>	-	-		-	-	
<b>Céfalexine</b>	-	-		-	-	
<b>Céfazoline</b>	0,5	0,5	<b>30</b>	EP	EP	
<b>Céfépime</b>	0,5	0,5	<b>30</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	A. Un disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour le dépistage des souches de streptocoques alpha-hémolytiques de sensibilité diminuée. Cf. Note A sur les pénicillines.
<b>Céfixime</b>	-	-		-	-	
<b>Céfotaxime</b>	0,5	0,5	<b>5</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfoxitine</b>	-	-		-	-	
<b>Cefpodoxime</b>	-	-		-	-	
<b>Ceftaroline</b>	-	-		-	-	
<b>Ceftazidime</b>	-	-		-	-	
<b>Ceftibuten</b>	-	-		-	-	
<b>Ceftriaxone</b>	0,5	0,5	<b>30</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfuroxime iv</b>	0,5	0,5	<b>30</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Céfuroxime oral</b>	-	-		-	-	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	A. Un disque de pénicilline G chargé à 1 unité peut être utilisé pour le dépistage des souches de streptocoques alpha-hémolytiques de sensibilité diminuée. Cf. Note A sur les pénicillines.
<b>Imipénème</b>	2	2		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</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 >		S ≥	R <	
<b>Ciprofloxacine</b>	-	-		-	-	
<b>Lévofloxacine</b>	-	-		-	-	
<b>Moxifloxacine</b>	0,5	0,5	<b>5</b>	19	19	
<b>Acide nalidixique (dépistage)</b>	-	-		-	-	
<b>Norfloxacine</b>	-	-		-	-	
<b>Ofloxacine</b>	-	-		-	-	

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 >		S ≥	R <	
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>Amikacine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Gentamicine</b> (Recherche d'un haut niveau de résistance)	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 ≤ 250 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 > 250 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>Nétilmicine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Tobramycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Streptomycine</b> (Recherche d'un haut niveau de résistance)	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	<b>300</b>	Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	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 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 >		S ≥	R <	
<b>Dalbavancine</b> <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	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. 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</b> <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	0,25 <sup>1</sup>	0,25 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Teicoplanine</b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>30</b>	16 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>	
<b>Télavancine</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Vancomycine</b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>5</b>	15 <sup>A</sup>	15 <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 >		S ≥	R <	
<b>Azithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
<b>Clarithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Erythromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>	<b>15</b>	22 <sup>A</sup>	19 <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>	2/B. La résistance à la télithromycine doit être vérifiée par un test en l'absence de CO <sub>2</sub> .

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 >		S ≥	R <	
<b>Clindamycine<sup>3</sup></b>	0,5	0,5	<b>2</b>	19 <sup>c</sup>	19 <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 sur l'antibiogramme 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, lincomycine et clindamycine.</li> <li>En présence d'induction, répondre «résistante» à spiramycine, 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>	EPI	EPI		EPI	EPI	4. Les souches sensibles à la quinupristine-dalfopristine sont également sensibles à la pristinamycine.
<b>Pristinamycine<sup>4</sup></b>	1	2	<b>15</b>	22	19	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.

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 >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	-	-		-	-	
<b>Minocycline</b>	0,5	1		-	-	
<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 et/ou à la doxycycline. Déterminer la sensibilité à la doxycycline ou à la minocycline des souches résistantes à la tétracycline si nécessaire. Interprétation valable pour les autres tétracyclines, sauf la minocycline.
<b>Eravacycline</b>	0,125	0,125	EP	EP	EP	
<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 >		S ≥	R <	
<b>Chloramphénicol<sup>1</sup></b>	8	8	<b>30</b>	23	23	1. Interprétation valable pour le thiamphénicol.
<b>Linézolide</b>	2	4	<b>10</b>	22	19	
<b>Tédizolide</b> <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i> , <i>S. intermedius</i>	0,25	0,25		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	A. Mesurer la CMI.
<b>Nitrofurantoïne</b> (cystites)	64	64	<b>100</b>	15	15	
<b>Rifampicine</b>	0,06	0,5	<b>5</b>	22	17	
<b>Triméthoprime</b> (cystites)	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. 11. *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 débibriné 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 : 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  
 Ampicilline  
 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 >		S $\geq$	R <	
<b>Pénicilline G</b>	1	1	<b>1 unité</b>	13	13	
<b>Ampicilline</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 >		S $\geq$	R <	
<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 >		S ≥	R <	
<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 >		S ≥	R <	
<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. 12. Corynébactéries

<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 débibriné 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 : 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

Antibiotiques	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 >		S $\geq$	R <	
<b>Pénicilline G<sup>1</sup></b>	<b>0,125</b>	<b>0,125</b>	<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>	1	1	<b>5</b>	25	25	
<b>Moxifloxacine</b>	0,5	0,5	<b>5</b>	25	25	
<b>Gentamicine</b>	1	1	<b>10</b>	23	23	
<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. 13. Aerococcus sp.

<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 débibriné 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 : 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 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 >		S ≥	R <	
Pénicilline G	0,125	0,125	<b>1 UI</b>	21	21	1/A. Sensibilité déduite de l'ampicilline.
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	
Ciprofloxacine	2	2	<b>5</b>	21	21	
Lévofloxacine	2 <sup>2</sup>	2 <sup>2</sup>	<b>5</b>	Note <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	2/B. Sensibilité déduite de la ciprofloxacine.
Norfloxacine (dépistage)	NA	NA	<b>10</b>	17 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>	2/C. Les souches catégorisées sensibles à la norfloxacine <b>ou à la ciprofloxacine</b> peuvent être rendues sensibles à la ciprofloxacine et à la lévofloxacine. Pour les souches non sensibles à la norfloxacine <b>ou à la ciprofloxacine</b> , l'activité de la lévofloxacine <b>ou de la ciprofloxacine</b> doit être testée par détermination de la CMI.
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. 14. *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 débibriné 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 : 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<sup>1</sup>            Ampicilline            Amoxicilline - acide clavulanique            Tétracycline            Cotrimoxazole            Acide nalidixique<sup>1</sup>  <sup>1</sup> Lecture interprétative</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 «sensible» à toutes les bêta-lactamines pour lesquelles des concentrations et diamètres critiques sont indiqués (y compris ceux comportant une «Note»). Le céfuroxime oral doit être rendu intermédiaire.
< 12 mm	Bêta-lactamase négative	Mesurer la CMI des bêta-lactamines destinées à l'usage clinique.
	Bêta-lactamase positive	<p>Pour l'ampicilline, l'amoxicilline et la pipéracilline, rendre «résistant».</p> <p>Pour les autres bêta-lactamines et pour les souches sensibles à l'amoxicilline-acide clavulanique, il est possible d'utiliser les diamètres critiques des molécules destinées à l'usage clinique. Pour les souches résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique, mesurer la CMI des molécules destinées à l'usage clinique.</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 >		S ≥	R <	
<b>Pénicilline G</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Pénicilline G (dépistage)</b>	NA	NA	<b>1 unité</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	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.
<b>Ampicilline</b>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	<b>2</b>	16 <sup>A</sup>	16 <sup>A</sup>	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.
<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>	2. Une concentration fixe de 4 mg/L de sulbactam est utilisée pour l'étude de la sensibilité. 3/B. La sensibilité peut être déduite de celle de l'amoxicilline-acide clavulanique.
<b>Amoxicilline</b>	2 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		Note <sup>A, C</sup>	Note <sup>A, C</sup>	C. Sensibilité déduite de celle de l'ampicilline. Cependant, pour les souches <b>dépistées résistantes avec le disque de pénicilline G 1 unité</b> et non productrices de bêta-lactamase, déterminer la CMI.
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	2 <sup>1,4</sup>	2 <sup>1,4</sup>	<b>2-1</b>	15 <sup>A</sup>	15 <sup>A</sup>	4. Une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique est utilisée pour l'étude de la sensibilité. <b>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.</b> 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).
<b>Pipéracilline</b>	Note <sup>1,5</sup>	Note <sup>1,5</sup>		Note <sup>A, D</sup>	Note <sup>A, D</sup>	5/D. Sensibilité déduite de celle de l'ampicilline ou de l'amoxicilline.
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	<b>0,25</b>	<b>0,25</b>	<b>30-6</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	
<b>Ticarcilline</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Ticarcilline- acide clavulanique</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Phénoxyéthylpénicilline</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfadroxil	-	-		-	-	
Céfalexine	-	-		-	-	
Céfazoline	-	-		-	-	
Céfépime	0,25	0,25	30	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>	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.
Céfixime	0,125	0,125	5	26 <sup>A</sup>	26 <sup>A</sup>	
Céfotaxime <sup>1</sup>	0,125	0,125	5	27 <sup>A</sup>	27 <sup>A</sup>	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.
Céfoxitine	NA	NA		NA	NA	
Cefpodoxime	0,25	0,25	10	26 <sup>A</sup>	23 26 <sup>A</sup>	
Ceftaroline	0,03	0,03		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
Ceftazidime	-	-		-	-	
Ceftibutène	1	1	30	25 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>	
Ceftriaxone <sup>1</sup>	0,125	0,125	30	34 32 <sup>A</sup>	34 32 <sup>A</sup>	
Céfuroxime iv	1	2	30	26 27 <sup>A</sup>	25 <sup>A</sup>	
Céfuroxime oral	0,125	1	30	50 <sup>A</sup>	26 27 <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 >		S ≥	R <	
Ertapénème	0,5	0,5	10	20 23	20 23	
Imipénème	2	2	10	20	20	
Méropénème <sup>1</sup> (infections autres que méningites)	2	2	10	20	20	
Méropénème <sup>1</sup> (méningites)	0,25	4 0,25		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	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.

Monobactams	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Aztréonam</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Ciprofloxacin</b>	0,06	0,06	<b>5</b>	30 <sup>A</sup>	30 <sup>A</sup>	A. Un test de diffusion avec un disque d'acide nalidixique peut être utilisé pour dépister la résistance aux fluoroquinolones. Voir la Note B.
<b>Lévofloxacin</b>	0,06	0,06	<b>5</b>	30 <sup>A</sup>	30 <sup>A</sup>	
<b>Moxifloxacin</b>	0,125	0,125	<b>5</b>	28 <sup>A</sup>	28 <sup>A</sup>	
<b>Acide nalidixique (dépistage)</b>	-	-	<b>30</b>	23 <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	B. Les souches catégorisées sensibles à l'acide nalidixique peuvent être rendues sensibles à la lévofloxacin, à la moxifloxacin, à la ciprofloxacin et à l'ofloxacin. En cas de résistance à l'acide nalidixique, la sensibilité des fluoroquinolones doit être déterminée si nécessaire.
<b>Norfloxacin</b>	-	-		-	-	
<b>Ofloxacin</b>	0,06	0,06	<b>5</b>	30 <sup>A</sup>	30 <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 >		S ≥	R <	
<b>Amikacin</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Gentamicine<sup>1</sup></b>	4	4				1. Recommandé dans le traitement des infections sévères (endocardites...)
<b>Nétilmicin</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Tobramycine</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 >		S ≥	R <	
La corrélation entre les CMI des macrolides et l'efficacité clinique est faible pour <i>H. influenzae</i> . Aussi les concentrations et diamètres critiques pour les macrolides et apparentés ont été placés de manière à catégoriser les souches sauvages de <i>H. influenzae</i> comme intermédiaires.						
<b>Azithromycine</b>	0,125 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. Le disque d'érythromycine peut être utilisé pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
<b>Clarithromycine</b>	1 <sup>1</sup>	32 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Erythromycine</b>	0,5	16	<b>15</b>	50	10	
<b>Roxithromycine</b>	1 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Télithromycine</b>	0,125	8	<b>15</b>	50	12	
<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 >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <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 des souches résistantes à la tétracycline.
<b>Minocycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>30</b>	24 <sup>A</sup>	21 <sup>A</sup>	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	22 <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 >		S ≥	R <	
<b>Chloramphénicol</b>	2	2	<b>30</b>	28	28	
<b>Rifampicine</b>	1	1	<b>5</b>	18	18	
<b>Triméthoprime</b> (infection urinaire non compliquée seulement)	-	-		-	-	
<b>Triméthoprime-sulfaméthoxazole<sup>1</sup></b>	0,5	1	<b>1,25-23,75</b>	23	20	1. Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans le rapport de 1:19. Les concentrations et diamètres critiques sont exprimés en concentration de triméthoprime.

### 5. 15. *Neisseria gonorrhoeae*

Méthode par diffusion en milieu gélosé.

Milieu : gélose chocolat PolyViteX ®.

Inoculum : 0,5 McFarland.

Incubation : 5% de 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
Pénicilline G	Chloramphénicol
Ceftriaxone Céfixime	Azithromycine
Spectinomycine	
Tétracycline	
Acide nalidixique Ciprofloxacine ou ofloxacine	

Antibiotiques	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Remarques
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<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. <del>L'activité de ces bêta-lactamines est restaurée lors de l'association avec un inhibiteur de bêta-lactamase.</del></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	-	-	-	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.
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	100	20	20	
Chloramphénicol	4	16				
Tétracycline	0,5 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>	30 <del>UI</del>	-	19 <sup>A</sup>	<del>1/A. Interprétation valable pour la doxycycline et la minocycline. Un diamètre &lt; 19 mm fait suspecter une résistance due à la présence du gène tetM. Les souches résistantes à la tétracycline sont résistantes à la doxycycline et la minocycline.</del>
Minocycline	0,5	1		-	19 <sup>A</sup>	
Azithromycine	0,25	0,5	-	-	-	
Acide nalidixique	-	-	30	-	25 <sup>B</sup>	B. La détection d'une sensibilité diminuée ou d'une résistance aux fluoroquinolones est effectuée à l'aide d'un disque d'acide nalidixique (30 µg). Si le diamètre est inférieur à 25 mm, mesurer les CMI de l'ofloxacine ou de la ciprofloxacine.
Ofloxacine	0,125	0,25	-	-	-	
Ciprofloxacine	0,03	0,06	-	-	-	

## 5. 16. *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 : 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)		Remarques
	S $\leq$	R >		S $\geq$	R <	
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	-	-	-	
Amoxicilline	0,125	1	-	-	-	
Céfotaxime <sup>1</sup>	0,125	0,125	-	-	-	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
Ceftriaxone <sup>1</sup>	0,125	0,125	-	-	-	
Méropénème	0,25	0,25				
Chloramphénicol	2	4	<b>30</b>	30	-	
Rifampicine <sup>2</sup>	0,25	0,25	<b>30</b>	30	-	2. Antibiotique utilisé uniquement en prophylaxie.
Ciprofloxacine	0,03	0,03	-	-	-	

**5. 17. *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 débibriné 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 : 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<sup>1</sup>  Ciprofloxacine  Télithromycine</p> <p><sup>1</sup> Lecture interprétative</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 >		S ≥	R <	
<b>Pénicilline G</b>	-	-		-	-	
<b>Ampicilline</b>	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>		-	-	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.
<b>Ampicilline-sulbactam</b>	1 <sup>2,3</sup>	1 <sup>2,3</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	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.
<b>Amoxicilline</b>	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>		-	-	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	1 <sup>4</sup>	1 <sup>4</sup>	<b>2-1</b>	19	19	4. La concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.
<b>Pipéracilline</b>	- <sup>1</sup>	- <sup>1</sup>		-	-	
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	Note <sup>3</sup>	Note <sup>3</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Ticarcilline</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Ticarcilline-acide clavulanique</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Mecillinam</b> (infections non compliquée du tractus urinaire)	-	-		-	-	

Céphalosporines	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Céfaclor						
Céfadroxil	-	-		-	-	
Céfalexine	-	-		-	-	
Céfazoline	-	-		-	-	
Céfépime	4	4	<b>30</b>	20	20	
Céfixime	0,5	1	<b>5</b>	21	18	
Céfotaxime	1	2	<b>5</b>	20	17	
Céfoxitine	NA	NA		NA	NA	
Cefpodoxime	EPI	EPI		EPI	EPI	
Ceftaroline	-	-		-	-	
Ceftazidime	-	-		-	-	
Ceftibuten	EPI	EPI		EPI	EPI	
Ceftriaxone	1	2	<b>30</b>	24	21	
Céfuroxime iv	4	8	<b>30</b>	21	18	
Céfuroxime oral	<b>0,125</b>	4	<b>30</b>	50	21	

Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<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	

Monobactams	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Aztréonam</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Ciprofloxacine</b>	0.5	0.5	<b>5</b>	23 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>	A. L'acide nalidixique peut être utilisé pour le dépistage des souches résistantes aux fluoroquinolones. Voir note B.
<b>Levofloxacine</b>	1	1	<b>5</b>	23 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>	
<b>Moxifloxacine</b>	0,5	0.5	<b>5</b>	23 <sup>A</sup>	23 <sup>A</sup>	
<b>Acide nalidixique (dépistage)</b>	NA	NA	<b>30</b>	23 <sup>B</sup>	Note <sup>B</sup>	B. 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>Norfloxacine</b>	-	-		-	-	
<b>Ofloxacine</b>	0,5	0,5	<b>5</b>	25 <sup>A</sup>	25 <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 >		S ≥	R <	
<b>Amikacine</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Gentamicine</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Nétilmicine</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Tobramycine</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 >		S ≥	R <	
<b>Azithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour la catégorisation de l'azithromycine, la clarithromycine et la roxithromycine.
<b>Clarithromycine</b>	0,25 <sup>1</sup>	0,5 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Erythromycine</b>	0,25	0,5	<b>15</b>	23 <sup>A</sup>	20 <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 >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <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>Minocycline</b>	1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	<b>30</b>	25 <sup>A</sup>	22 <sup>A</sup>	
<b>Tétracycline</b>	1	2	<b>30</b>	28 <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 >		S ≥	R <	
<b>Chloramphénicol</b>	2 <sup>4</sup>	2 <sup>4</sup>	<b>30</b>	30 <sup>A</sup>	30 <sup>A</sup>	1/A. Usage local.
<b>Fosfomycine IV</b>	EPI	EPI		EPI	EPI	
<b>Triméthoprim</b> (infections non compliquée du tractus urinaire)						Résistance naturelle
<b>Triméthoprim-sulfaméthoxazole</b> <sup>1</sup>	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. 18. Pasteurella sp.

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 débibriné 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 : 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<sup>1</sup></p> <p><sup>1</sup> Lecture interprétative</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 $>$		S $\geq$	R $<$	
<b>Pénicilline G</b>	0,5	0,5	<b>1 unité</b>	17	17	
<b>Ampicilline</b>	1	1	<b>2</b>	Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	A. Sensibilité déduite de celle de la penicilline.
<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 >		S ≥	R <	
<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 >		S ≥	R <	
<b>Ciprofloxacin</b>	0,06	0,06	<b>5</b>	27 <sup>A</sup>	27 <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 ciprofloxacin et à la lévofloxacin. Les souches catégorisées comme non sensibles peuvent être résistantes aux fluoroquinolones et doivent être testées vis-à-vis de la fluoroquinolone considérée.
<b>Lévofloxacin</b>	0,06	0,06	<b>5</b>	27 <sup>A</sup>	27 <sup>A</sup>	
<b>Acide nalidixique</b> (dépistage)	NA	NA	<b>30</b>	23 <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 >		S ≥	R <	
<b>Doxycycline</b>	1	1		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	A. Sensibilité déduite du test de dépistage par la tétracycline. <b>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>
<b>Tétracycline</b> (dépistage)	NA	NA	<b>30</b>	24 <sup>A</sup>	24 <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 >		S ≥	R <	
<b>Triméthoprime-sulfaméthoxazole<sup>1</sup></b>	0,25	0,25	<b>1,25-23,75</b>	23	23	1. Triméthoprime-sulfaméthoxazole dans le rapport de 1:19. Les concentrations et diamètres critiques sont exprimées en concentration de triméthoprime.

**5. 19. *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 >	
<b>Amoxicilline<sup>1</sup></b>			1. La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle. L'amoxicilline est utilisable en absence de critère et n'est pas associée à des échecs thérapeutiques *.

Fluoroquinolones	Concentrations critiques (mg/L)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)
	S ≤	R >	
<b>Lévofoxacine</b>	1 <sup>1</sup>	1 <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.

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

Macrolides	Concentrations critiques (mg/L)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)
	S ≤	R >	
<b>Clarithromycine *</b>	0,5 <sup>1</sup> *	0,5 <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.

Tétracyclines	Concentrations critiques (mg/L)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)
	S ≤	R >	
<b>Tétracycline</b>	1 <sup>1</sup>	1 <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.

Divers	Concentrations critiques (mg/L)		Notes Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI)
	S ≤	R >	
<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 <b>liée à la présence de mutation dans rpoB.</b>
<b>Rifabutine*</b>	Note <sup>2</sup>	Note <sup>2</sup>	2. La rifampicine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à la rifabutine.
<b>Métronidazole <sup>3*</sup></b>			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. 20. Campylobacter spp.

En attente de valeurs critiques spécifiques, les valeurs critiques des entérobactéries 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 débibriné 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/Lde <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
	S $\leq$	R >		S $\geq$	R <	
<b>Ampicilline *</b>	4	16	<b>10</b>	19	14	
<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>1/A. Pour évaluer la sensibilité, la concentration d'acide clavulanique est fixée à 2 mg/L.</b> 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>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
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<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 Chiffres romains pour les règles d'experts
	S ≤	R >		S ≥	R <	
<b>Ciprofloxacin</b> Campylobacter autre que <i>C. fetus</i> *	0,5	0,5	<b>5</b>	26	26	
<b>Ciprofloxacin</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 >		S ≥	R <	
<b>Azithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	1/A. L'érythromycine peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à l'azithromycine et la clarithromycine.
<b>Clarithromycine</b>	Note <sup>1</sup>	Note <sup>1</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	
<b>Erythromycine *</b>	4 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>	<b>15</b>	20 <sup>A</sup>	20 <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 >		S ≥	R <	
<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. 21. *Kingella* sp.

<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 débibriné 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 : 5% <math>\text{CO}_2</math>, <math>35 \pm 2^\circ\text{C}</math>, <math>20 \pm 4\text{H}</math> 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 Chiffres arabes pour les commentaires portant sur les concentrations critiques (CMI) Lettres pour les commentaires portant sur les diamètres critiques d'inhibition
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Pénicilline G <sup>1</sup>	0,03	0,03	<b>1 UI</b>	25	25	1. Une souche productrice de bêta-lactamases est résistante à l'ampicilline et à l'amoxicilline.
Ampicilline	0,06 <sup>2</sup>	0,06 <sup>2</sup>		Note <sup>A</sup>	Note <sup>A</sup>	2/A. La sensibilité peut être déduite de la pénicilline G.
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>	3/B. L'amoxicilline + acide clavulanique est active sur les souches productrices de bêta-lactamases. pénicillinases.
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	
Azithromycine	0,25 <sup>4</sup>	0,25 <sup>4</sup>		Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>	4/C. La sensibilité peut être déduite de la sensibilité à l'érythromycine.
Clarithromycine	0,5 <sup>4</sup>	0,5 <sup>4</sup>		Note <sup>C</sup>	Note <sup>C</sup>	
Erythromycine	0,5	0,5	<b>15</b>	20	20	
Doxycycline	0,5 <sup>5</sup>	0,5 <sup>5</sup>		Note <sup>D</sup>	Note <sup>D</sup>	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.
Tétracycline	0,5	0,5	<b>30</b>	28	28	
Rifampicine	0,5	0,5	<b>5</b>	20	20	
Triméthopri- sulfaméthoxazole <sup>6</sup>	0,25	0,25	<b>1,25- 23,75</b>	28	28	6. Le ratio triméthopri- sulfaméthoxazole est 1:19. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthopri- sulfaméthoxazole.

5. 22. *Aeromonas* sp.

<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. 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 >		S ≥	R <	
Céfépime	2	4	<b>30</b>	27	24	
Ceftazidime	2	4	<b>10</b>	24	21	
Aztréonam	2	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>	17	14	1. Le ratio triméthoprim-sulfaméthoxazole est 1:19. Les concentrations critiques sont fondées sur les concentrations critiques du triméthoprim.

### 5. 23. Anaérobies stricts à Gram négatif

Les concentrations critiques et les diamètres critiques ont été déterminées pour les espèces *Bacteroides* du groupe fragilis (*Bacteroides* sp. et *Parabacteroides* sp.), *Bilophila* sp., *Fusobacterium* sp., *Mobiluncus* sp., *Porphyromonas* sp. et *Prevotella* sp. Certaines espèces peuvent être aéro-tolérantes et cultivées en milieu enrichi en CO<sup>2</sup>. La sensibilité des bactéries anaérobies aéro-tolérantes doit être déterminée en atmosphère anaérobie.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : Brucella additionnée de vitamine K1 (1mg/L), d'hémine (5mg/L) et de 5% de sang de cheval.          Inoculum: 5x10<sup>5</sup> CFU/mL.          Incubation : atmosphère anaérobie, 35±2°C, 48 ± 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 la clindamycine, la lecture après 48h d'incubation.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : gélose Brucella additionnée de vitamine K1 (1mg/L), d'hémine (5mg/L) et de 5% de sang de mouton.          Inoculum : 1 McFarland.          Incubation : atmosphère anaérobie, 35±2°C, 48 ± 4H.          Pour la clindamycine, la lecture après 48h d'incubation.</p>
--	---

Liste standard	Liste complémentaire
	Amoxicilline-acide clavulanique Pipéracilline-tazobactam Imipénème Clindamycine Métronidazole Pénicilline G Amoxicilline Pipéracilline Ticarcilline Ticarcilline - acide clavulanique Ertapénème Méropénème Linézolide Tigécycline Rifampicine Chloramphénicol

123

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 >		S ≥	R <	
Certaines souches de bactéries anaérobies apparaissent faussement résistantes au métronidazole si l'anaérobiose n'est pas correcte. La résistance au métronidazole a été observée chez certaines espèces de <i>Prevotella</i> ( ex ; <i>P. baroniae</i> , <i>P. buccae</i> , <i>P. bivia</i> )						
<b>Pénicilline G</b>	0,25	0,5		-	-	
<b>Amoxicilline</b>	0,5	2		-	-	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	20/10	21 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	1/A. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en acide clavulanique est fixée à 2 mg/L. Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Pipéracilline</b>	16	16		-	-	
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	8 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>	75/10	21 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	2/B. Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. Pour les diamètres compris entre 19 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Ticarcilline</b>	16	16		-	-	
<b>Ticarcilline-acide clavulanique</b>	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>		-	-	
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5		-	-	
<b>Imipénème</b>	2	4	10	24 <sup>C</sup>	17 <sup>C</sup>	C. Pour les diamètres compris entre 17 et 23 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Méropénème</b>	2	8		-	-	
<b>Clindamycine</b>	4 <sup>3</sup>	4 <sup>3</sup>	2	-	15 <sup>D</sup>	3/D. Lecture après 48 heures 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 tétrizolide. Pour les diamètres <27 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		19 <sup>G</sup>	14 <sup>G</sup>	G. Pour les diamètres compris entre 14 et 19 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Métronidazole</b>	4	4	16	21	21	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8	30	23	23	

## 5. 24. Anaérobies stricts à Gram positif

Les concentrations critiques et les diamètres critiques ont été déterminés pour bacilles Gram positif anaérobies *Actinomyces* sp., *Bifidobacterium* sp., *Clostridioides* sp., *Clostridium* sp., *Cutibacterium* sp., *Eggerthella* sp., *Eubacterium* sp., *Lactobacillus* sp., and *Propionibacterium* sp., et les cocci Gram positif anaérobies. Certaines espèces peuvent être aéro-tolérantes et cultivées en milieu enrichi en CO<sup>2</sup>. La sensibilité des bactéries anaérobies aéro-tolérantes doit être déterminé en atmosphère anaérobie.

<p>Détermination de la CMI (par microdilution en milieu liquide selon la norme ISO standard 20776-1).          Milieu de culture : Brucella additionné de vitamine K1 (1mg/L), d'hémine (5mg/L) et de 5% de sang de cheval.          Inoculum: 5x10<sup>5</sup> CFU/mL.          Incubation : atmosphère anaérobie, 35±2°C, 48 ± 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 la clindamycine, la lecture se fait après 48h d'incubation.</p>	<p>Méthode par diffusion en milieu gélosé.          Milieu : gélose Brucella additionnée de vitamine K1 (1mg/L), d'hémine (5mg/L) et de 5% de sang de mouton.          Inoculum : 1 McFarland.          Incubation : atmosphère anaérobie, 35±2°C, 48 ± 4H.          Pour la clindamycine, la lecture se fait après 48h d'incubation.</p>
---	---

Liste standard	Liste complémentaire
	<p>Amoxicilline-acide clavulanique            Pipéracilline-tazobactam            Imipénème            Clindamycine            Métronidazole            Pénicilline G            Amoxicilline            Pipéracilline            Ticarcilline            Ticarcilline - acide clavulanique            Ertapénème            Méropénème            Linézolide            Tigécycline            Rifampicine            Chloramphénicol</p>

125

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 >		S ≥	R <	
<p>Pour <i>Clostridium butyricum</i>, <i>C. clostridioforme</i> et <i>C. ramosum</i>, la production de β-lactamase est détectée par une méthode chromogénique dès l'isolement. Seule la β-lactamase de <i>C. butyricum</i> est inhibée, aux concentrations thérapeutiques, par les inhibiteurs de β-lactamase. Certaines souches de <i>Clostridium</i> possèdent une résistance intrinsèque à la vancomycine ou/et à la teicoplanine.</p> <p>Certaines souches de bactéries anaérobies apparaissent faussement résistantes au métronidazole si l'anaérobiose n'est pas correcte. <i>Actinomyces</i> sp., <i>Cutibacterium</i> sp. et <i>Propionibacterium</i> sont naturellement résistant au métronidazole.</p>						
<b>Pénicilline G</b>	0,25	0,5		-	-	
<b>Amoxicilline</b>	4	8		-	-	
<b>Amoxicilline-acide clavulanique</b>	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	20/10	21 <sup>A</sup>	17 <sup>A</sup>	1/A. Pour évaluer la sensibilité, la concentration en acide clavulanique est fixée à 2 mg/L. Pour les diamètres compris entre 17 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Pipéracilline</b>	16	16				
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>	8 <sup>2</sup>	16 <sup>2</sup>	75/10	21 <sup>B</sup>	19 <sup>B</sup>	Pour évaluer la sensibilité, la concentration du tazobactam est fixée à 4 mg/L. Pour les diamètres compris entre 19 et 20 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Ticarcilline</b>	16	16		-	-	
<b>Ticarcilline-acide clavulanique</b>	8 <sup>1</sup>	16 <sup>1</sup>		-	-	
<b>Ertapénème</b>	0,5	0,5		-	-	
<b>Imipénème</b>	2	4	10	24 <sup>C</sup>	14 <sup>C</sup>	C. Pour les diamètres compris entre 17 et 23 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Meropénème</b>	2	8		-	-	
<b>Vancomycine</b>	2	2		EP	EP	
<b>Clindamycine<sup>3</sup></b>	4	4	2	-	15 <sup>D</sup>	3/D. Lecture après 48 heures 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 <27 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		19 <sup>G</sup>	14 <sup>G</sup>	G. Pour les diamètres compris entre 14 et 19 mm, déterminer la CMI si nécessaire.
<b>Métronidazole</b>	4	4	16	21	21	
<b>Chloramphénicol</b>	8	8	30	21	15	

## ANNEXE 1

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

#### CÉPHALOSPORINES DE 3<sup>ÈME</sup> GÉNÉRATION/AZTRÉONAM ET ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE $\beta$ -LACTAMASES À SPECTRE ÉTENDU (BLSE) EN 2014

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 entérobactéries 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*, entérobactéries 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  $8 \times \text{CMI} = 1 \text{ mg/L}$ ) 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 entérobactéries, il s'avère que l'adoption d'une concentration critique basse de 1 mg/L, résulte en la catégorisation intermédiaire (I) 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 utilisé 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 préve-

nir 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 entérobactéries.

**Le communiqué de 2011 du CASFM recommande de ne plus faire de lecture interprétative pour la catégorisation des souches d'entérobactéries 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'entérobactéries 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. 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.
2. 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 I 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, 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 2

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

#### Généralités

Hormis les espèces de la tribu des *Proteae*, notamment *Proteus mirabilis* et *Morganella morganii*, qui sont naturellement de sensibilité diminuée à l'imipénème en raison de protéines liant la pénicilline (PLP) peu affines, toutes les espèces d'entérobactéries sont naturellement sensibles à tous les carbapénèmes. Néanmoins la résistance acquise aux carbapénèmes chez les entérobactéries a mondialement été décrite. L'incidence des isolats cliniques d'entérobactéries ayant acquis des mécanismes de résistance aux carbapénèmes est faible en France (0,6%) et celle des isolats résistants par production de carbapénémases est extrêmement faible (0,08%).

Deux types de mécanismes acquis ont été identifiés chez les isolats d'entérobactéries : (i) un défaut d'accumulation de l'antibiotique (expression modifiée des porines et/ou des pompes d'efflux) associé à la production de céphalosporinase (classe C selon la classification d'Ambler) et/ou de  $\beta$ -lactamases (classe A selon la classification d'Ambler) à spectre étendu (BLSE), et, (ii) production d'enzymes de type carbapénémase qui appartiennent à 3 des 4 classes de  $\beta$ -lactamases (selon la classification d'Ambler) : classe A (KPC), classe B (métallo-enzymes VIM, IMP, NDM) et classe D (OXA-48 et ses variants).

#### Epidémiologie française

Jusqu'à maintenant en France, les souches **non sensibles aux carbapénèmes** sont majoritairement non productrices de carbapénémase (moyenne 87% ; écart selon l'espèce : 75-100).<sup>1</sup> Quand la résistance est liée à la production d'une carbapénémase, il s'agit le plus fréquemment de carbapénémases de types OXA-48, NDM et KPC<sup>1,2</sup> ([www.invs.sante.fr/](http://www.invs.sante.fr/)). Ces carbapénémases sont produites par diverses espèces d'entérobactéries incluant par ordre décroissant de fréquence : *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. *Serratia marcescens* et *Citrobacter freundii*<sup>1, 2</sup>. Une étude a montré que des isolats d'entérobactéries producteurs de carbapénémase peuvent être présents dans des prélèvements cliniques analysés, tant dans les laboratoires hospitaliers que dans les laboratoires de biologie médicale dits "de ville".<sup>1</sup> Enfin, rappelons qu'en France, une prise en charge drastique (barrières strictes d'isolement contact) des patients infectés ou colonisés (portage digestif) par des entérobactéries productrices de carbapénémase a été recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique ([http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-02/ste\\_20140002\\_0000\\_0064.pdf](http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2014/14-02/ste_20140002_0000_0064.pdf)) afin de tenter de couper court à la diffusion de ces souches dans les établissements médicalisés.

#### Propositions pour un algorithme phénotypique

Tous ces faits plaident en faveur de la mise en œuvre de tests de criblage qui (i) permettent de repérer toute souche d'entérobactérie potentiellement productrice de carbapénémase dans tout laboratoire et (ii) s'intègrent à la routine en utilisant des outils diagnostiques simples comme l'antibiogramme par diffusion.

Pour atteindre cet objectif, une étude supportée financièrement pour l'achat des réactifs par la Société Française de Microbiologie (SFM) a été menée en 2012 par l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA) sur 349 souches consécutives et non redondantes (222 isolats cliniques et 127 isolats de portage digestif) non sensibles aux carbapénèmes issues de 80 laboratoires [hospitaliers (CHU, CH, hôpitaux des instructions des armées) et de laboratoires de ville] répartis en France métropolitaine et d'Outre-mer.<sup>3</sup>

Dans cette étude, tous les isolats ont été soumis à un test moléculaire (méthode de référence) pour la détection des gènes codant les carbapénémases les plus fréquentes (Check-MDR CT103 array, Check-Points, Wageningen, Pays Bas). Ainsi, 52 isolats ont été détectés porteurs de gènes codant des carbapénémases (39 de type OXA-48, 8 de type KPC et 5 de type métallo- $\beta$ -lactamase). Parallèlement, les 349 isolats ont été soumis aux tests phénotypiques commercialisés au moment de l'étude (2012) :

- antibiogramme standard selon la méthode de diffusion en gélose (inoculum à 0,5 unité Mac Farland dilué au 10<sup>ème</sup>) incluant des disques de  $\beta$ -lactamines classiquement utilisés vis-à-vis des entérobactéries [ticarcilline-acide clavulanique (75-10  $\mu$ g), pipéracilline-tazobactam (75-10  $\mu$ g), céfotaxime (30  $\mu$ g), ceftazidime (30  $\mu$ g) céfépime (30  $\mu$ g), imipénème (10  $\mu$ g), ertapénème (10  $\mu$ g), meropénème (10  $\mu$ g), doripénème (10  $\mu$ g) auquel a été ajouté un disque de témocilline (30  $\mu$ g) en référence aux études déjà publiées.<sup>4, 5, 6</sup>
- le test Rosco Diagnostica Neo-sensitabs KPV and MLB confirm kit (Eurobio, Les Ulis, France) et le Kit metallo- $\beta$ -lactamase (MLB) test strips (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) selon les recommandations du fabricant.
- antibiogramme sur gélose Mueller Hinton contenant 250 mg/L de cloxacilline (inhibiteur des céphalosporinases) pour déterminer les diamètres d'inhibition vis-à-vis des souches d'entérobactéries du groupe 3 productrices d'une céphalosporinase d'origine chromosomique.

**Remarque** : L'ertapénème a été inclus car c'est le carbapénème le plus adapté pour détecter les souches productrices de carbapénémase. La CMI

de l'ertapénème a été déterminée par la méthode des bandelettes lorsque le diamètre d'inhibition autour du disque d'ertapénème (10 µg) est < 25 mm selon la méthode du CASFM/EUCAST. Une CMI > 0,5 mg/L (méthode de la bandelette) permettait de considérer que la souche étudiée était non sensible à l'ertapénème.

Un travail complémentaire sur 73 souches d'entérobactéries du groupe 3 OXA-48 positives (CNR résistance aux antibiotiques) a montré que ces souches :

- avaient toutes un diamètre au céfépime ≥ 26 mm
- avaient toutes un diamètre au méropénème et à

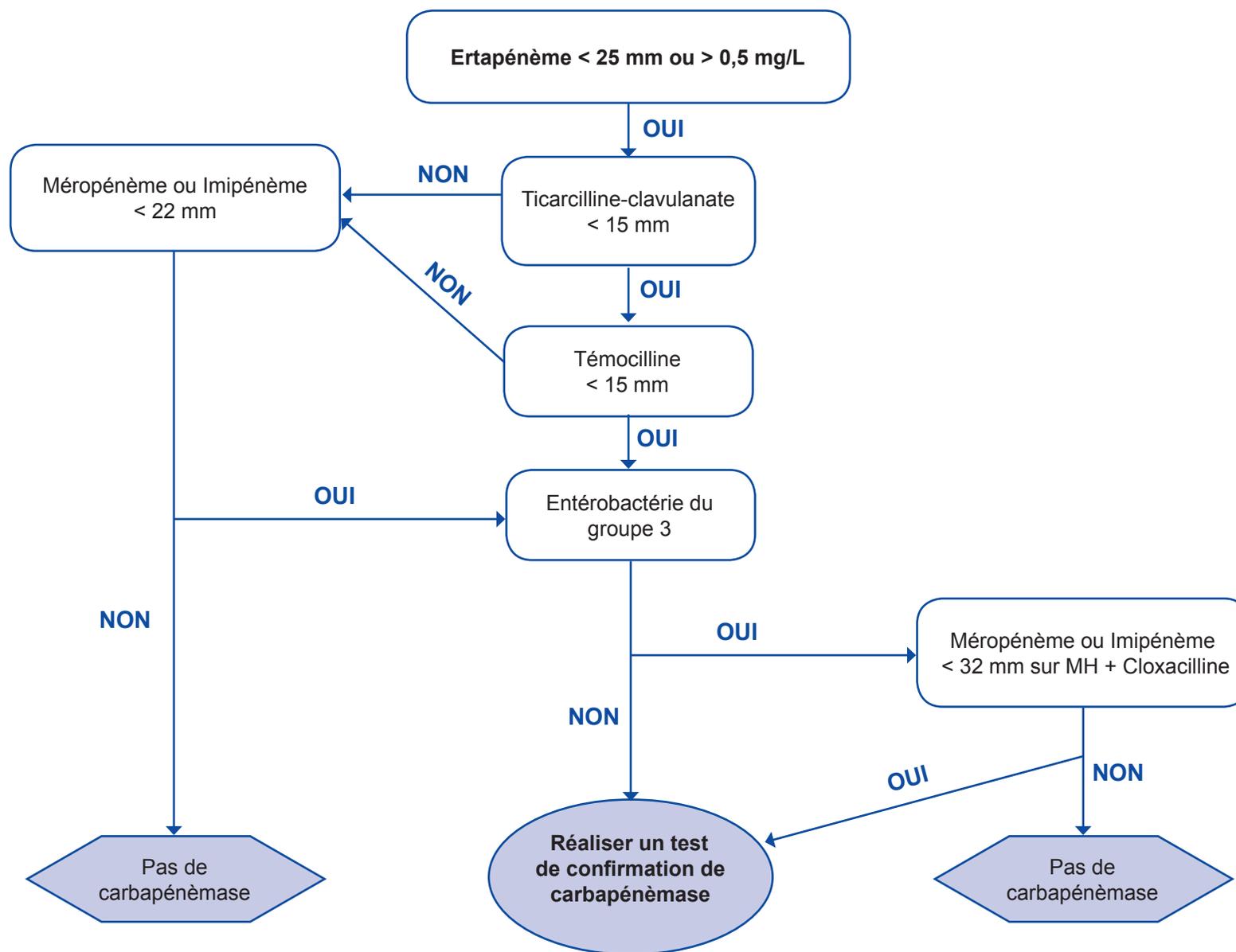
l'imipénème < à 32 mm sur milieu MH + cloxacilline. Ainsi, ne peuvent être classées comme NON - EPC que les souches ayant un diamètre aux méropénème ou à imipénème ≥ à 32 mm sur MH + cloxacilline. Dans le cas contraire, il peut s'agir d'une EPC et un test complémentaire pour la recherche de carbapénémase devra être réalisé.

L'analyse statistique des résultats obtenus, individuels ou combinés a permis d'établir un nouvel algorithme de criblage d'une sensibilité de 100% et d'une spécificité maximale (**Figure 1.**)

#### Références

1. Robert J, Pantel A, Merens A et al. Incidence rates of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* clinical isolates in France: a prospective nationwide study in 2011-12. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 2706-12.
2. Dortet L, Cuzon G, Nordmann P. Dissemination of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in France, 2012. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 623-7.
3. Jérôme Robert, Alix Pantel, Audrey Merens, Elodie Meiller, Jean-Philippe Lavigne, et al.. Development of an algorithm for phenotypic screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in the routine laboratory. *BMC Infectious Diseases*, BioMed Central, 2017, 17 (1), pp.78. <10.1186/s12879-016-2174-y>. <hal-01440745>
4. Hrabak J, Chudackova E, Papagiannitsis CC. Detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*: a challenge for diagnostic microbiological laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: 839-53.
5. Huang TD, Poirel L, Bogaerts P et al. Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers. *J Antimicrob Chemother* 2014; **69**: 445-50.
6. van Dijk K, Voets GM, Scharringa J et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. *Clin Microbiol Infect* 2014; **20**: 345-9.
7. Schramm F, Dortet L, Plesiat P et al. RICAI 2018

Figure 1



131

## ANNEXE 3

### Note d'information du CA-SFM / EUCAST sur les antibiogrammes urinaires ciblés des infections à *E. coli*

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 la pathologie urinaire pour laquelle l'examen a été prescrit, le sexe et l'âge du patient, le phénotype de résistance des bactéries impliquées. Il doit permettre, autant que possible, d'épargner les antibiotiques dits « critiques » (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 et de diminuer 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 sensibles de l'ANSM (<http://www.plan-antibiotiques.sante.gouv.fr/mise-a-jour-2015-de-la-liste-des.html>).

Cependant, ils ne s'appliquent pas aux antibiothérapies probabilistes.

L'objectif de cette note d'information est de proposer quelques antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires à *Escherichia coli* en fonction du contexte (par exemple infections urinaires basses, pyélonéphrites, ...).

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, sachant que l'ensemble des résultats de l'antibiogramme devra rester disponible pour le médecin s'il le demande au laboratoire de microbiologie.

Les antibiotiques à rendre dans l'antibiogramme ciblé sont ceux qui apparaissent avec le signe + (liste des antibiotiques à prescrire en priorité).

Ceux qui apparaissent avec le signe - (liste des antibiotiques en réserve) ne devraient pas être rendus *à priori*.

**1<sup>ère</sup> situation. ECBU : Femme adulte (≥ 16 ans)  
*E. coli***

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline	+	+	+
Amoxicilline-acide clavulanique	-	+	+
Pivmécillinam	+	+	+
Céfixime*	+	+	+
Céfotaxime/ceftriaxone*	+	+	+
Aztréonam*	+	+	+
Gentamicine*	+	+	+
Amikacine*	+	+	+
Fosfomycine	+	+	+
Ac. nalidixique	+ (si R)	+ (si R)	+ (si R)
Fluoroquinolones*	+	+	+
Nitrofurantoïnes	+	+	+
Cotrimoxazole*	+	+	+
Tobramycine	-	-	+
Ticarcilline-acide clavulanique	-	-	+
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline-tazobactam	-	-	+
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline	-	-	+
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

S : sensible, I : sensibilité intermédiaire, R : résistant, BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu

\* Uniquement en cas de pyélonéphrite.

**Commentaires à rendre avec l'antibiogramme :**

- Attention, tous les ECBU positifs ne nécessitent pas obligatoirement un traitement par antibiotique : les colonisations ne nécessitent pas de traitement systématique.
- Dans la cystite à risque de complication (non gravidique), les antibiotiques recommandés sont par ordre de préférence
  1. Amoxicilline
  2. Pivmécillinam
  3. Nitrofuranes
  4. Cotrimoxazole ou Amoxicilline/Ac. clavulanique ou Fluoroquinolones ou Céfixime
  5. Fosfomycine sur avis d'expert
- Pour la pyélonéphrite et les autres situations : voir les recommandations de la SPILF ([http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-infections\\_urinaires-court.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2014-infections_urinaires-court.pdf)) ; Caron *et al.* Med Mal Inf 2018 ;48 :327-358..

2<sup>ème</sup> situation. ECBU : Homme adulte (≥ 16 ans)

*E. coli*

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline	+	+	+
Amoxicilline-acide clavulanique	-	+	+
Céfotaxime/Ceftriaxone	+	+	+
Aztreonam	+	+	+
Fluoroquinolones°	+	+	+
Cotrimoxazole°	+	+	+
Gentamicine	+	+	+
Tobramycine	+	+	+
Amikacine	+	+	+
Nitrofurantoïnes	-	-	-
Céfixime	-	-	-
Pivmécillinam	-	-	+
Fosfomycine	-	-	+
Ticarcilline	-	-	+
Ticarcilline-acide clavulanique	-	-	+
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline-tazobactam	-	-	+
Céfadroxyl ou céfalexine	-	-	-
Céfuroxime	-	-	-
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline	-	-	+
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

S : sensible, I : sensibilité intermédiaire, R : résistant, BLSE : bêta-lactamase à spectre étendu.

°Antibiotique à privilégier pour le relai oral du fait de sa bonne diffusion prostatique.

**3<sup>ème</sup> situation. ECBU : Enfant (<16 ans)  
E. coli**

	Absence de BLSE		Présence de BLSE OU C3G injectables R
	Souche Amoxicilline S	Souche Amoxicilline I ou R ET C3G injectables S	
Amoxicilline* ou Ampicilline*	+	+	+
Amoxicilline-acide clavulanique*	-	+	+
Mécillinam	-	-	+
Céfixime*	+	+	+
Céfotaxime (ou ceftriaxone)	+	+	+
Aztréonam**	-	-	-
Gentamicine	+	+	+
Tobramycine	-	-	+
Amikacine	+	+	+
Fosfomycine	-	-	+
Ac. nalidixique	+ (si R)	+ (si R)	+
Ciprofloxacine	+	+	+
Nitrofurantoïnes	-	-	+
Cotrimoxazole*	+	+	+
Ticarcilline	-	-	+
Ticarcilline-acide clavulanique	-	-	-
Pipéracilline	-	-	+
Pipéracilline-tazobactam	-	-	+
Céfadroxyil ou céfalexine	-	-	-
Céfuroxime	-	-	-
Céfoxitine	-	-	+
Ceftazidime	-	-	+
Céfépime	-	-	+
Ertapénème	-	-	+
Imipénème	-	-	+
Méropénème	-	-	+
Tigécycline**	-	-	-
Colistine	-	-	+
Témocilline	-	-	+

\* Antibiotique recommandé dans le traitement des cystites par voie orale.

\*\* Non indiqué chez l'enfant.

**Commentaires à rendre avec l'antibiogramme :**

Le biologiste ne dispose pas d'éléments cliniques fiables permettant de savoir s'il s'agit d'une cystite ou d'une pyélonéphrite aiguë.

**Dans la pyélonéphrite aiguë de l'enfant**, les antibiotiques recommandés en relai sont par ordre de préférence :

1. Cotrimoxazole
2. Céfixime
3. Amoxicilline
4. Ciprofloxacine
5. Association amoxicilline/ac. clavulanique + céfixime **sur avis d'expert**

## ANNEXE 4

### 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 rpsL ou ARN 16 codé par S rrs),
- population bactérienne tuberculose excavée  $\sim 10^8$  → 100 mutants résistants au sein de la population sensible,
- $CMI/S = 0,5$  mg/l,  $CMI/R > 100$  mg/l
- CA au site de l'infection :  $\sim 30$  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,
- entérobactéries du groupe 3 (*Enterobacter*, *Serratia*... ) :
  - céphalosporines de troisième génération (C3G), carboxy- et uréido-pénicillines,
  - pénèmes si déjà résistant aux C3,
- toutes entérobactéries :
  - 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...).

## ANNEXE 5

### Tests de sensibilité aux antibiotiques des couples antibiotiques / bactéries pour lesquelles il n'existe pas de concentrations critiques cliniques (CCC).( EUCAST 2017).

Pour certains couples antibiotiques-bactéries, l'EUCAST n'a pas encore déterminé de concentrations critiques cliniques. Pour les nouvelles molécules, celles-ci sont établies lors de l'approbation de la mise sur le marché par l'EMA. Pour les molécules plus anciennes, les CCC peuvent être établies si une nécessité forte s'en fait sentir (ex : témocilline, nitroxoline). Pour certaines espèces ou genres bactériens moins fréquents que d'autres (*Aeromonas* spp., *Vibrio* spp., *Nocardia* spp.), il est envisageable de déterminer des CCC spécifiques. Pour certaines molécules ou certaines bactéries, il n'y aura jamais de CCC. Ceci concerne essentiellement certaines molécules anciennes remplacées par des drogues plus récentes présentant des avantages décisifs (activité intrinsèque supérieure, pharmacocinétiques améliorées ou toxicité réduite). C'est le cas de la kanamycine, de la sparfloxacine, de la josamycine et de la céfalotine. De même, il y a peu de chance que des CCC soient établies un jour pour des bactéries rarement isolées telles que *Erysipelothrix rhusopathiae*, *Cardiobacterium* ou des bactéries pour lesquelles il est difficile d'établir des conditions techniques reproductibles pour la détection de la résistance aux des antibiotiques (*S. maltophilia* pour de nombreuses molécules...).

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.

1. 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 6). 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 6). 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.

2. 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 (voir tableau ci-dessous). 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.

## ANNEXE 6

## Posologie standard et forte posologie : propositions européennes

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

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

Pénicillines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Ticarcilline	3 g x 4 IV	3 g x 6 IV	<b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement
Ticarcilline- acide clavulanique	(3 g ticarcilline + 0,1 g acide clavulanic) x 4 IV	(3 g ticarcilline + 0,1 g acide clavulanic) x 6 IV	<b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement
Phénoxyethylpenicilline	0,5-2 g x 3-4 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	
<b>Oxacilline</b>	<b>1 g x 4 IV</b>	<b>1 g x 6 IV</b>	
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	<b>1 g x 3 oral ou 2 g x 4 IV (ou 1 g x 6 IV)</b>	<b>1 g x 4 oral ou 2 g x 6 IV</b>	
Mecillinam	<b>0,2 g x 3 oral</b>	<b>0,4 g x 3 oral</b>	

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Céfaclor	0,25-1 g x 3 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	<b>Staphylococcus spp.</b> : dose minimum 0,5 g x 3
Céfadroxil	0,5-1 g x 2 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	
Céfalexine	0,25-1 g x 2-3 oral selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	
Céfazoline	<b>1 g x 3-4 (ou 2 g x 3) IV</b> selon l'espèce et/ou le type d'infection	-	
Céfépime	<b>1 g x 3 ou 2 g x 2 IV</b>	2 g x 3 IV	<b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement
Céfixime	0,2-0,4 g x 2 oral	-	
<b>Céfotaxime</b>	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 selon l'espèce et le type d'infection	-	

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Ceftaroline	0,6 g x 2 IV sur 1 heure	0,6 g x 3 IV sur 2 heures	<b>S. aureus dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous : les données de PK/PD suggèrent que les souches de CMLs égales à 4 mg/l peuvent être traitées à forte posologie.</b>
Ceftazidime	1 g x 3 IV	2 g x 3 IV	<b>Pseudomonas spp. : forte posologie uniquement</b>
Ceftazidime-avibactam	(2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam) x IV 3 sur 2 heures	-	
Ceftibuten	0,4 g x 1 oral	-	
Ceftobiprole	0,5 g x 3 IV sur 2 heures	-	
Ceftolozane-tazobactam	(1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam) x 3 IV sur 1 heure	En cours d'évaluation	
Ceftriaxone	1 g x 1 IV	<b>2 g x 2 IV</b>	<b>Méningites : 4 g x 1 IV S. aureus : 2 g x 2 IV</b>
Céfuroxime IV	0,75 g x 3 IV	1,5 g x 3 IV	<b>E. coli, Klebsiella spp. (sauf K. aerogenes). Raoultella spp. et P. mirabilis : forte posologie uniquement</b>
Céfuroxime oral	0,25-0,5 g x 2 oral selon l'espèce et le type d'infection	-	

Carbapénèmes	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Ertapénème	1 g x 1 IV sur 30 minutes	-	
Imipénème	0,5 g x 4 IV sur 30 minutes	1 g x 4 IV sur 30 minutes	<b>Pseudomonas spp. : forte posologie uniquement Acinetobacter spp. : forte posologie uniquement</b>
Méropénème	1 g x 3 IV sur 30 minutes	<b>2 g x 3 IV sur 3 heures</b>	<b>Méningites : 2 g x 3 IV sur 30 minutes (ou 3 heures)</b>
<b>Méropénème-vaborbactam</b>	<b>(2 g méropénème + 2 g vaborbactam) x 3 IV sur 3 heures</b>	-	

Monobactames	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Aztreonam	1 g x 3 IV	2 g x 4 IV	<b>Pseudomonas spp. : forte posologie uniquement</b>

Fluoroquinolones	Posologie standard	Forte posologie	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	<b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement <b>Acinetobacter spp.</b> : forte posologie uniquement <b>Staphylococcus spp.</b> : forte posologie uniquement
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	<b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement <b>Acinetobacter spp.</b> : forte posologie uniquement <b>S. pneumoniae</b> : forte posologie uniquement
Moxifloxacine	0,4 g x 1 oral ou 0,4 g x 1 IV	-	
Norfloxacine	0,4 g x 2 oral	-	
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	<b>Staphylococcus spp.</b> : forte posologie uniquement

Aminoglycosides	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Amikacine	20 mg/kg x 1 IV	30 mg/kg x 1 IV	<b>Enterobacterales</b> : forte posologie uniquement <b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement <b>Acinetobacter spp.</b> : forte posologie uniquement
Gentamicine	5 mg/kg x 1 IV	7 mg/kg x 1 IV	<b>Enterobacterales</b> : forte posologie uniquement <b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement <b>Acinetobacter spp.</b> : forte posologie uniquement
Netilmicin	5 mg/kg x 1 IV	7 mg/kg x 1 IV	<b>Enterobacterales</b> : forte posologie uniquement <b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement <b>Acinetobacter spp.</b> : forte posologie uniquement
Tobramycine	5 mg/kg x 1 IV	7 mg/kg x 1 IV	<b>Enterobacterales</b> : forte posologie uniquement <b>Pseudomonas spp.</b> : forte posologie uniquement <b>Acinetobacter spp.</b> : forte posologie uniquement

Glycopeptides et lipoglycopeptides	Posologie standard	Forte posologie	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	-	
Teicoplanine	0,4 g x 1 IV	<b>0,8 g x 1 IV</b>	
Télavancine	10 mg/kg x 1 IV sur 1 heure	-	
Vancomycine	0,5 g x 4 IV ou 1 g x 2 IV ou 2 g x 1 en perfusion continue	-	<b>En fonction du poids. Le suivi thérapeutique doit guider la posologie.</b>

Macrolides, lincosamides et streptogramines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Azithromycine	0,5 g x 1 oral ou 0,5 g x 1 IV	-	
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	

Tétracyclines	Posologie standard	Forte posologie	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	Situations particulières
Linézolide	0,6 g x 2 oral ou 0,6 g x 2 IV	-	
Tédizolide	0,2 g x 1 oral	-	

Divers	Posologie standard	Forte posologie	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	4 mg/kg x 1 IV	6 mg/kg x 1 IV	
Fosfomycine IV	4 g x 3 IV	8 g x 3 IV	
Fosfomycine orale	3 g x 1 oral en dose unique	-	
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	
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 3-4 oral	-	La posologie est fonction de la formulation de l'antibiotique

Divers	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières
Nitroxoline	0,25 g x 3 oral	-	
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	-	-
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	<b>Stenotrophomonas maltophilia : forte posologie uniquement</b>

IV: intra-veineuse

## ANNEXE 7

### 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 (entérobactéries 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 %

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-isolément.

<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%