

# Réussir la mise en place du nouveau référentiel CA-SFM/EUCAST

Les messages clés

Septembre 2022



Société Française  
de Microbiologie



Réseau  
de Prévention  
des Infections  
Associées aux Soins



## MESSAGES CLÉS POUR LES CLINICIENS

- La compréhension du nouveau système de catégorisation clinique est essentielle pour assurer le choix du meilleur traitement pour le patient. Les biologistes accompagnent les cliniciens en expliquant les points clés ci-dessous.
- Les anciennes catégorisations cliniques des antibiotiques [« S » (sensible), « I » (intermédiaire) et « R » (résistant)] ont changé depuis 2020.
- La mauvaise compréhension de l'ancienne catégorie « I » par les cliniciens, et l'impossibilité pour eux de savoir à quelle notion exacte se rapportait un résultat rendu « I » avait abouti à l'utilisation privilégiée des seules molécules catégorisées « S » : on peut considérer à ce titre que l'ancien système comportait finalement deux catégories résistantes et une seule catégorie sensible.
- La modification majeure porte sur la catégorie « I » remplacée par la catégorie « sensible à forte posologie ». La nouvelle catégorie « S » (sensible à posologie standard) indique que l'efficacité de l'antibiotique est obtenue par l'utilisation de la posologie standard et la catégorie « R » est précisée par le fait que le risque d'échec clinique est élevé, même si la posologie maximale recommandée pour l'antibiotique est utilisée.
- Ainsi, le nouveau système comporte dorénavant 2 catégories sensibles (et plus qu'une seule catégorie résistante), qui ne se distinguent l'une de l'autre que par la posologie appropriée à utiliser pour garantir l'efficacité thérapeutique de la molécule. Une fois la documentation bactériologique obtenue, il est donc possible de considérer les molécules catégorisées « sensibles à forte posologie » de façon équivalente aux molécules catégorisées « sensibles à posologie standard » pour le choix de l'antibiotique à utiliser.
- La notion d'incertitude (auparavant associée dans certains cas à l'ancienne catégorie « intermédiaire ») est désormais gérée de façon indépendante de la catégorisation clinique, et la nouvelle catégorie « sensible à forte posologie » n'intègre donc plus cette notion d'incertitude.
- L'appropriation par le clinicien de ces nouvelles catégories cliniques devrait permettre de diminuer la pression de sélection sur les molécules à très large spectre (souvent seules molécules encore catégorisées « sensible à posologie standard » pour les souches multi-résistantes).
- La notion de forte posologie obligatoire pour certains couples antibiotique/bactérie était déjà bien connue des spécialistes, mais pas forcément du plus grand nombre des prescripteurs : le nouveau système de catégorisation et les modifications des concentrations critiques aboutissent désormais à la catégorisation minimale « sensible à forte posologie » pour ces couples antibiotique/bactérie.
- Avec le nouveau système, les souches sauvages de *Pseudomonas* sont ainsi catégorisées « sensibles à forte posologie » pour un grand nombre de molécules : pour ces souches, il est erroné de vouloir privilégier le méropénème (rendu « S ») par rapport à toute autre  $\beta$ -lactamine rendue « sensible à forte posologie », de même que les nouvelles associations avec inhibiteurs comme le ceftazidime-avibactam ou l'imipénème-relebactam (rendus « S ») par rapport à la ceftazidime ou l'imipénème (rendus « sensibles à forte posologie »).

## MESSAGES CLÉS POUR LES BIOLOGISTES

- Afin de faciliter la compréhension des résultats et surtout afin d'éviter la confusion entre l'ancienne catégorie « intermédiaire » et la nouvelle catégorie « sensible à forte posologie », le CA-SFM recommande de ne plus faire apparaître sur les comptes rendus destinés aux cliniciens la lettre « I » ou le terme « intermédiaire » ; en lieu et place de cette ancienne terminologie, le CA-SFM recommande de rendre soit le terme « sensible à forte posologie » en toutes lettres, soit l'acronyme « SFP » voire la lettre « F » (lorsque le paramétrage informatique ne permet pas l'utilisation d'un texte développé).
- Conserver les lettres S/I/R utilisées en routine dans les SIL et les automates et concentrer les efforts de paramétrage sur des solutions de transcodage permet d'atteindre l'objectif fixé, car la lettre « I » n'est ainsi visible que par le laboratoire et seule sa « traduction » est alors transmise au clinicien.
- Anticiper la problématique des antibiogrammes de *Pseudomonas* est indispensable : outre la sensibilisation des prescripteurs à la problématique des couples antibiotique/bactérie à « forte posologie obligatoire », il est possible - pour limiter les erreurs de prescription - de masquer sur les antibiogrammes de *Pseudomonas* les carbapénèmes lorsque des  $\beta$ -lactamines à spectre plus étroit restent actives, et le CA-SFM recommande également de masquer les associations ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam lorsque la souche est catégorisée « sensible à forte posologie » à la ceftazidime, ainsi que les associations imipénème-relebactam ou méropénème-vaborbactam lorsque les carbapénèmes correspondants restent actifs.
- Se référer au tableau des posologies standard et fortes posologies de la SPILF-SFM-SFPT (disponible en annexe du [communiqué 2022 du CA-SFM](#)).
- Avant de mettre en place le nouveau système, l'information préalable des prescripteurs est indispensable (participation aux staffs des services cliniques, réunions d'information, newsletters, commentaires associés aux résultats des antibiogrammes ...).
- La bonne compréhension et l'appropriation de la zone d'incertitude technique (ZIT) par le laboratoire permettent au laboratoire de réduire les risques d'erreurs majeures (fausses résistances) et d'erreurs très majeures (fausses sensibilités).
- Le biologiste est libre d'établir la stratégie à adopter pour gérer les résultats « en ZIT » (masquer et ne pas rendre le résultat, procéder à des tests complémentaires pour essayer de « résoudre » la ZIT, afficher la ZIT sur le compte rendu). Dans certaines situations, il peut être décidé de ne pas « résoudre » un résultat en ZIT (par exemple lorsque le nombre de molécules alternatives demeurant « sensible » est suffisant), ou parfois il est simplement impossible « d'aller plus loin » (CMI aussi en ZIT). Dans ce cas, afficher la ZIT sur le compte rendu plutôt que de masquer le résultat présente l'avantage de montrer au clinicien les limites de la méthode utilisée, et peut ainsi contribuer à renforcer la confiance du clinicien dans la fiabilité des résultats rendus « S » ou « SFP ». Afficher la ZIT peut aussi inciter le clinicien à contacter le laboratoire et initier ainsi le dialogue clinico-biologique.
- L'affichage de la ZIT peut se faire de différentes façons : une proposition du CA-SFM est de rendre « CMI si nécessaire » pour les résultats en ZIT avec la méthode des disques, et « non catégorisable » pour les résultats en ZIT obtenus par mesure de la CMI.
- Les efforts consacrés par les biologistes aux actions pédagogiques menées auprès des prescripteurs (hospitaliers et libéraux) pour faire comprendre et accepter le nouveau système de catégorisation clinique sont tout aussi importants que le soin apporté au paramétrage informatique pour améliorer la présentation des résultats d'antibiogramme

## IMPACT SUR L'USAGE DES ANTIBIOTIQUES ET LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

- En clarifiant la définition de l'ancienne catégorie « intermédiaire » et en gérant de façon indépendante la notion d'incertitude qui était auparavant associée à cette catégorie, l'objectif principal était de favoriser l'usage des molécules « intermédiaires » désormais catégorisées « sensibles à forte posologie », et de diminuer la pression de sélection qui s'exerce sur les molécules à large spectre, souvent seules molécules encore catégorisées « sensibles à posologie standard » pour les souches multi-résistantes.
- Dans certains cas, la mauvaise compréhension des nouvelles catégories cliniques par les cliniciens, ainsi que les difficultés des laboratoires pour adapter la présentation (et donc la compréhension) des résultats peuvent conduire à des prescriptions inappropriées d'antibiotiques (ex : prescriptions inappropriées de méropénème en traitement d'infections à souche sauvage de *Pseudomonas*). Avec la mise en place du nouveau système, tous les acteurs impliqués doivent être conscients de cette dérive potentielle et des actions doivent être entreprises pour la limiter.
- Dans les établissements de soin, le pharmacien a également un rôle important à jouer pour cette problématique particulière, notamment lors de la délivrance des antibiotiques à très large spectre (méropénème et nouvelles associations avec inhibiteurs : ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam).
- L'ensemble des actions pédagogiques de formation, et l'implication de tous les acteurs concernés - microbiologistes, cliniciens référents, pharmaciens - devraient contribuer à la réussite de la mise en place de ces changements, et *in fine* contribuer au bon usage des antibiotiques.

## SURVEILLANCE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

- Avec les anciennes définitions des catégories cliniques, la surveillance de la résistance aux antibiotiques effectuée par la mission SPARES (en établissement de santé) englobait dans une seule et même catégorie « résistante » les souches catégorisées « I » et « R ».
- Avec les nouvelles définitions, les souches catégorisées « sensibles à forte posologie » (anciennement « intermédiaires ») sont désormais regroupées avec les souches catégorisées « sensibles à posologie standard » dans une seule et même catégorie « sensible ».
- Le référentiel utilisé (CA-SFM 2018 et versions antérieures, CA-SFM 2019, CA-SFM 2020 et versions ultérieures) conditionne le classement des souches et peut impacter la proportion de souches considérées comme résistantes.

## ORGANISATION ET COMMUNICATION

### Check-list pour une mise en œuvre réussie des nouvelles recommandations CA-SFM

1. Prendre connaissance des **nouvelles recommandations du CA-SFM** disponible sur le site de la SFM.
2. Identifier au sein de l'équipe du laboratoire un « champion », dont la mission sera de coordonner tout le processus de mise en œuvre.
3. Contacter des laboratoires ayant déjà implémenté les nouvelles recommandations et disposant d'une configuration informatique similaire : grâce à leur expérience, recueillir auprès d'eux les précieux conseils sur le sujet et discuter les principaux pièges à éviter.
4. Étudier très précisément les possibilités de modification du paramétrage informatique actuel du laboratoire (SIL, automates, serveur de résultat, édition des comptes rendus papier).
5. Discuter avec l'aide des cliniciens du format de sortie des résultats à retenir (terminologie à utiliser sur les comptes rendus) et de la façon de limiter les erreurs de prescription pour les couples antibiotique/bactérie « à forte posologie obligatoire » vs ceux rendus « sensibles à posologie standard » (anticiper la problématique du *Pseudomonas*, par exemple en prévoyant le masquage par défaut des carbapénèmes et des molécules de 2<sup>e</sup> ligne).
6. Se référer au tableau des posologies standard et fortes posologies de la SPILF-SFM-SFPT (disponible en annexe du **communiqué 2022 du CA-SFM**) et prévoir la façon dont ce tableau des posologies va pouvoir être accessible par tous les prescripteurs destinataires des résultats.
7. Valider la stratégie retenue au niveau de l'établissement (présentation et validation en commission des anti-infectieux par exemple), en impliquant l'ensemble des acteurs (biologistes, cliniciens, pharmaciens, hygiénistes ...).
8. Préparer le nouveau paramétrage informatique (avec l'aide des référents informatiques et si besoin avec l'aide de l'éditeur du SIL), puis tester les modifications.
9. Mettre en production.
10. Communiquer, informer, et mener toutes les actions pédagogiques indispensables à l'appropriation des nouveaux résultats par les cliniciens (réunions dans les staffs cliniques, réunions d'information, *webinars* en format court destinés aux internes en début de chaque nouvelle période de stage, newsletters ... tout en n'oubliant pas les prescripteurs externes, un peu plus éloignés des canaux d'information « classiques »).

## RATIONNEL DES CHANGEMENTS RÉCENTS

### Les nouvelles catégories cliniques

Après plusieurs années de consultation [1], l'EUCAST a procédé en 2019 et en 2020 à la modification majeure des catégories cliniques utilisées pour les résultats des antibiogrammes ainsi qu'à des changements importants de concentrations et diamètres critiques [2]. L'ancienne catégorie « S » (sensible) devient « sensible à posologie standard », l'ancienne catégorie « I » (intermédiaire) devient « sensible à forte exposition », et la catégorie « R » (résistant) reste quant à elle quasi inchangée. La « forte exposition » est obtenue soit par l'utilisation de la forte posologie de l'antibiotique, soit par la forte concentration « naturelle » de l'antibiotique sur le site infectieux. Dans un souci de simplification et de compréhension, le CA-SFM recommande d'utiliser le terme « sensible à forte posologie » en lieu et place de celui de « sensible à forte exposition », dès lors que des commentaires appropriés accompagnent le résultat<sup>1</sup>.

Les définitions des catégories « S » et « R » ne posent pas de problème de compréhension. Un résultat rendu « S » encourage l'utilisation de la molécule alors qu'un résultat rendu « R » constitue une recommandation forte d'éviter l'usage de la molécule. Hormis les considérations liées au choix de la molécule pour qu'elle soit adaptée au patient, à la sévérité de l'infection et à la localisation du site infectieux à traiter, le résultat « S » indique donc au clinicien la forte probabilité de succès thérapeutique et le résultat « R » indique au clinicien que le risque d'échec est élevé, même lorsque la forte posologie de l'antibiotique est utilisée et quel que soit le mode d'administration envisagé.

L'ancienne catégorie « I » (intermédiaire) était problématique en raison d'une définition équivoque [1, 2]. En effet, même si cette catégorie indiquait déjà principalement la notion d'efficacité thérapeutique conditionnée par l'utilisation de l'antibiotique à forte posologie ou par l'existence d'une forte concentration naturelle de l'antibiotique au site infectieux, elle était aussi parfois utilisée avec certains couples antibiotique/bactérie pour signifier l'incertitude du résultat liée à la technique utilisée ou une incertitude portant sur l'efficacité thérapeutique intrinsèque de la molécule. Le regroupement de quatre définitions très différentes sous un seul et même terme « intermédiaire », et l'impossibilité pour le clinicien de savoir précisément à laquelle de ces quatre possibilités rattacher un résultat rendu « I », ont été la cause d'une incompréhension majeure de la catégorie « intermédiaire » et ont fait assimiler cette catégorie « I » à la notion de résistance. Ce système de catégorisation clinique offrait finalement deux catégories résistantes et une seule catégorie sensible (Figure 1A). Les nouvelles définitions ne comportent plus qu'une seule catégorie résistante et offrent dorénavant deux niveaux de sensibilité qui ne se distinguent l'un de l'autre que par la posologie appropriée à utiliser pour garantir l'efficacité thérapeutique de la molécule (Figure 1B).

Lorsque la posologie est adaptée, il est très important de noter que les deux niveaux de sensibilité sont équivalents en termes d'efficacité clinique : en effet, les études PK/PD sur la base desquelles les valeurs des concentrations critiques cliniques sont déterminées permettent de s'assurer que l'efficacité des molécules catégorisées « sensibles à forte posologie » est aussi élevée que les molécules catégorisées « sensibles à posologie standard » (Figure 2).

<sup>1</sup> L'exemple typique est celui des antibiogrammes effectués dans le cadre des infections urinaires : les molécules pour lesquelles les paramètres pharmacocinétiques permettent l'obtention naturelle de fortes concentrations urinaires peuvent être utilisées à posologie standard pour le traitement des cystites, même lorsqu'elles sont catégorisées « sensibles à forte exposition » ou « sensibles à forte posologie ».

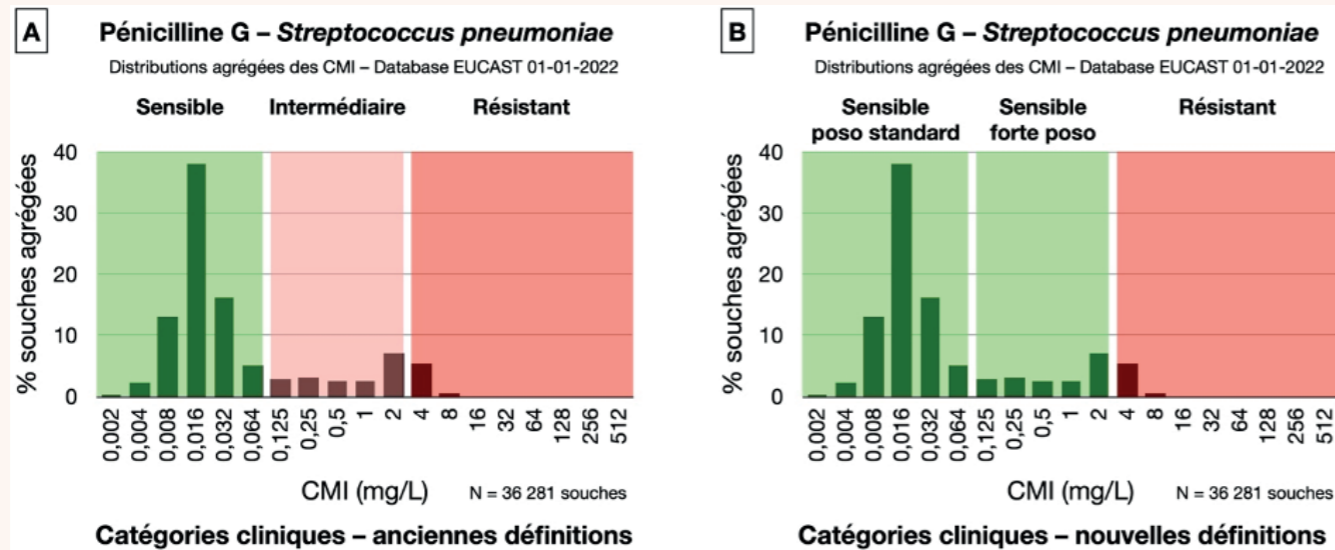


Figure 1. Anciennes et nouvelles catégorisations cliniques

Figure 2. Représentation schématique de la probabilité d'atteindre la cible thérapeutique efficace (PTA, *probability of target attainment* des anglophones) en fonction des différents niveaux de CMI observés pour un antibiotique et une espèce bactérienne donnés, et en fonction de la posologie utilisée (posologie standard vs forte posologie). Pour les souches dont la CMI correspond à la catégorisation « sensible à forte posologie », la flèche en pointillé noire montre que l'utilisation de la forte posologie de l'antibiotique permet de « récupérer » un niveau d'efficacité thérapeutique aussi bon (ou parfois même meilleur lorsque les CMI sont proches des concentrations critiques cliniques) que celui obtenu avec la posologie standard pour les souches sensibles (la ligne en pointillé rouge représente la limite de PTA à 90 % habituellement utilisée comme seuil minimal pour fixer les concentrations critiques d'un couple antibiotique/bactérie).

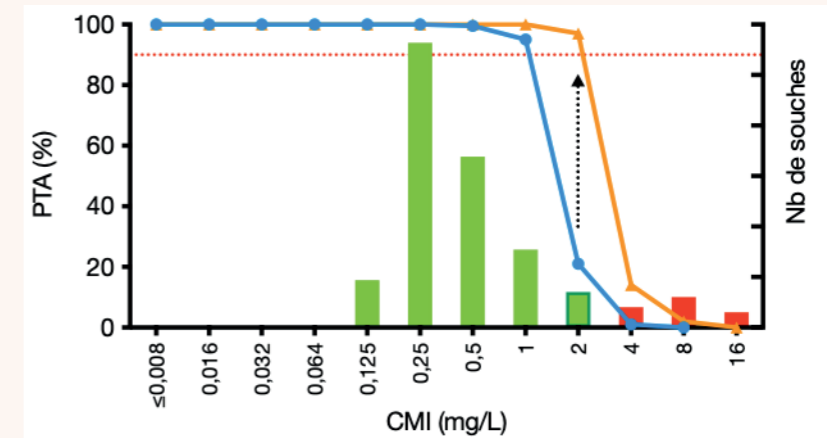
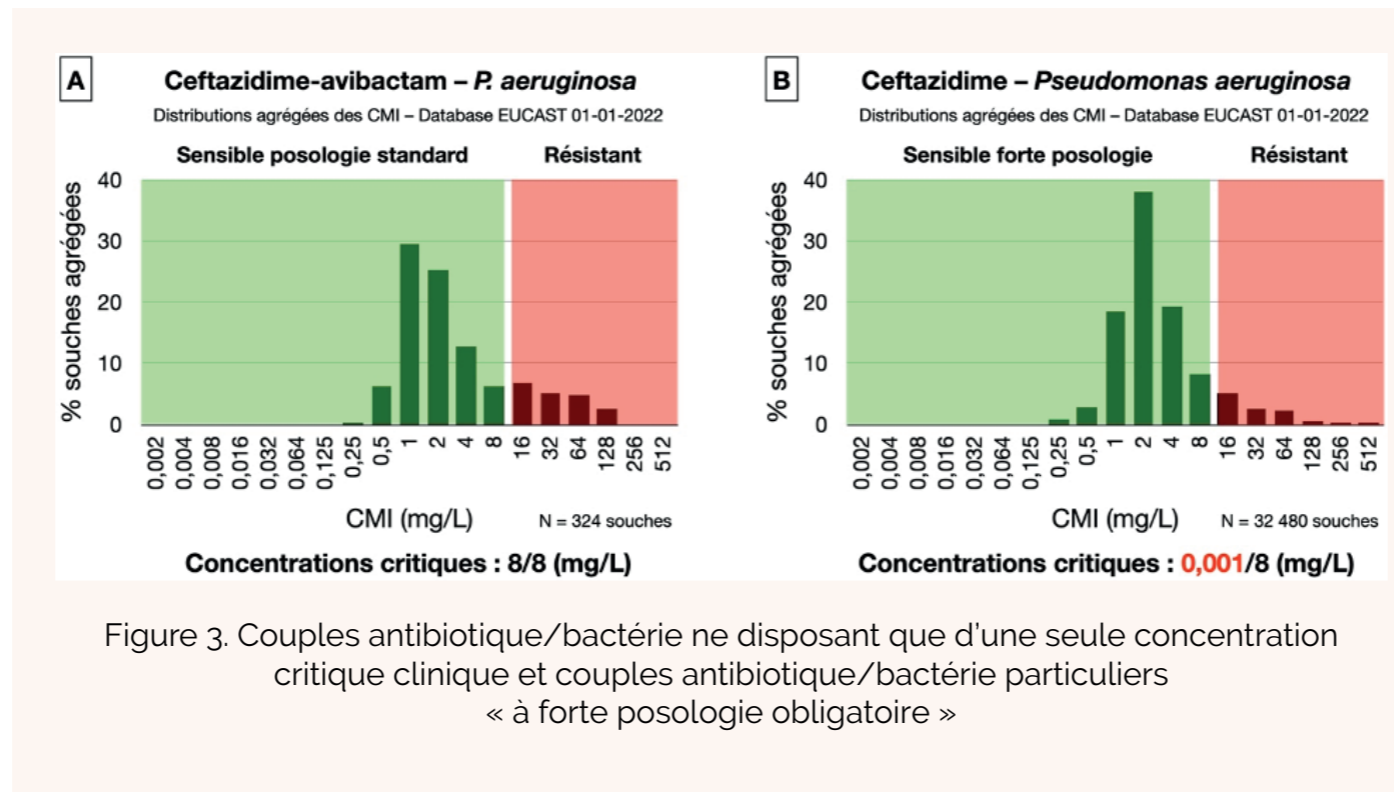


Figure 2. Efficacité clinique et posologie

Par ailleurs, les notions d'incertitude pour lesquelles l'ancienne catégorie « intermédiaire » était parfois utilisée n'ont pas disparu, mais elles sont désormais gérées de façon différente. D'une part, les rares couples antibiotique/bactérie dont la zone « intermédiaire » caractérisait l'incertitude sur l'efficacité thérapeutique intrinsèque de la molécule ont fait l'objet de modifications de leurs concentrations critiques. On peut citer l'exemple du triméthoprime-sulfaméthoxazole pour les entérocoques : la concentration critique est désormais basée sur l'ECOFF (cut-off épidémiologique) qui permet de distinguer les souches sauvages des souches résistantes, et l'ajout d'un commentaire est conseillé pour préciser l'incertitude qui porte sur l'efficacité de la molécule si elle est utilisée en traitement des infections à entérocoque. D'autre part, le laboratoire gère désormais la notion de « zone grise technique » avec la « zone d'incertitude technique », indépendamment de la catégorisation « brute » du résultat (voir chapitre spécifique). Il est donc très important de noter que la nouvelle catégorie « sensible à forte posologie » ne comporte plus ces notions d'incertitude qui étaient auparavant associées à l'ancienne catégorie « I », ce qui devrait conduire les cliniciens à accorder à la catégorie « sensible à forte posologie » une confiance aussi élevée que celle qu'ils accordent à la catégorie « sensible à posologie standard ».

## Les couples antibiotique/bactérie « à forte posologie obligatoire »

Beaucoup de couples antibiotique/bactérie disposent à la fois d'une concentration critique basse et d'une concentration critique haute, autorisant ainsi l'attribution possible de l'une ou l'autre des 3 catégories cliniques (S, SFP ou R) en fonction du niveau de résistance de la souche (Figure 1B). D'autres couples antibiotique/bactérie ne disposent que d'une seule concentration critique clinique (c'est le cas notamment de tous les antibiotiques pour lesquels il n'existe qu'une seule posologie autorisée) : les souches sont alors catégorisées « sensibles à posologie standard » ou « résistantes » (Figure 3A). Enfin, un nombre restreint de couples antibiotique/bactérie ne peuvent jamais atteindre un niveau de sensibilité suffisant pour permettre une catégorisation « sensible à posologie standard ». Pour ces couples antibiotique/bactérie (dont font notamment partie une grande majorité des molécules utilisées en traitement des infections à *Pseudomonas*), il était nécessaire d'utiliser systématiquement des fortes posologies. Bien que connue et « ancrée » dans la pratique des spécialistes depuis longtemps, il faut toutefois avouer que cette notion était souvent méconnue des autres prescripteurs, et que peu de laboratoires la faisaient apparaître de façon explicite sur les comptes rendus d'antibiogrammes. Le nouveau système et les nouvelles définitions permettent pour ces quelques couples antibiotique/bactérie particuliers d'informer le clinicien de la nécessité d'utiliser uniquement la forte posologie de l'antibiotique pour être à la fois efficace et limiter le risque de sélection de mutants résistants. Les concentrations critiques basses de ces couples antibiotique/bactérie et les diamètres critiques correspondants ont été révisés avec des valeurs arbitrairement fixées à un seuil inatteignable «  $\leq 0,001$  mg/L » ou «  $\geq 50$  mm » pour « forcer » le rendu - au minimum - d'une catégorisation « sensible à forte posologie » pour les souches sauvages (Figure 3B).





## Cas particuliers des antibiogrammes de *Pseudomonas*

Le genre *Pseudomonas* pose un problème particulier, car la plupart des antibiotiques testés font partie de ces molécules « à forte posologie » obligatoire. Avec le nouveau système, les antibiogrammes des souches sauvages de *Pseudomonas* sont désormais rendus « sensibles à forte posologie » pour la grande majorité des molécules, à l'exception du méropénème, des nouvelles associations  $\beta$ -lactamines-inhibiteurs (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam ou méropénème-vaborbactam) de la colistine et du céfidérocol qui sont rendus « S » (sensible à posologie standard) en l'absence de résistance acquise. Suite à la mise en place des nouvelles recommandations du CA-SFM/EUCAST, des prescriptions inappropriées ont été observées avec ces molécules (et notamment le méropénème) dans plusieurs établissements pour traiter des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, dont le profil correspondait pourtant à des souches sauvages [3-5]. Ces prescriptions inappropriées peuvent résulter d'un défaut d'information ou d'une mauvaise compréhension des nouvelles catégories cliniques par les cliniciens, mais aussi de l'utilisation persistante de la lettre « I » ou du terme « intermédiaire » sur les comptes rendus de résultats. Les deux exemples de la figure 3 permettent encore une fois de bien comprendre que les molécules catégorisées « sensibles à forte posologie » ne sont pas moins efficaces que les molécules catégorisées « sensibles à posologie standard » [6]. Pour *Pseudomonas aeruginosa*, si la ceftazidime est toujours catégorisée au minimum « sensible à forte posologie », ce n'est pas le cas de l'association ceftazidime-avibactam qui peut être rendue « sensible à posologie standard », car il existe deux posologies autorisées pour la ceftazidime<sup>2</sup>, mais il n'existe qu'une seule posologie pour l'association ceftazidime-avibactam<sup>3</sup>, et celle-ci correspond à la forte posologie de ceftazidime. Cependant, l'activité des deux antibiotiques est alors identique, et privilégier l'association ceftazidime-avibactam plutôt que la ceftazidime « seule » correspond donc à une mauvaise interprétation des résultats de l'antibiogramme. Il en va de même si le méropénème rendu « S » est privilégié par rapport à toute autre  $\beta$ -lactamine rendue « sensible à forte posologie » ou si l'association imipénème-relebactam est privilégiée par rapport à l'imipénème « seul ».

Il est possible - pour limiter les erreurs de prescription - de masquer les résultats de certaines molécules sur les antibiogrammes de *Pseudomonas*, avec les mêmes outils que ceux utilisés pour les antibiogrammes urinaires restreints. Masquer les carbapénèmes lorsque des  $\beta$ -lactamines à spectre plus étroit restent actives est une solution simple et efficace pour répondre au problème; le CA-SFM recommande également de masquer les associations ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam lorsque la souche est catégorisée « sensible à forte posologie » à la ceftazidime, ainsi que les associations imipénème-relebactam ou méropénème-vaborbactam lorsque les carbapénèmes correspondants restent actifs.

## Les posologies

Avec les nouvelles catégories cliniques, les concentrations et diamètres critiques deviennent véritablement « dose-dépendants » et les 3 catégories cliniques sont désormais intrinsèquement liées à la posologie d'antibiotique utilisée. Dès lors que les résultats des antibiogrammes comportent la notion de sensibilité « à posologie standard » et « à forte posologie », il devient indispensable de mettre à disposition des cliniciens un tableau des posologies. L'EUCAST propose un tableau listant pour chaque molécule la posologie standard et le cas échéant la forte posologie qui sont associées aux concentrations critiques. La lecture attentive de ce tableau permet de relever un certain nombre de discordances avec les posologies réellement utilisées en pratique clinique en France. Il faut noter que le tableau de l'EUCAST est issu d'un consensus européen et qu'il fait obligatoirement l'objet de compromis lorsque les pratiques de prescription diffèrent d'un pays à un autre. De plus, il est également important de souligner que le tableau de l'EUCAST ne constitue pas un guide thérapeutique : sa vocation est de lister les posologies minimales à utiliser pour que les catégorisations cliniques obtenues à partir des concentrations et des diamètres critiques dont les laboratoires se servent soient valides. Autrement dit, l'utilisation de posologies qui conduisent à des expositions plus élevées que celles listées est tout à fait possible (en tenant compte du risque de toxicité), mais l'utilisation de posologies plus faibles présente en revanche le risque de rendre invalide la catégorisation clinique du résultat obtenue, avec *in fine* un risque de sélection de mutants résistants, voire d'échec thérapeutique.

<sup>2</sup> Ceftazidime : posologie standard = 1 g x 3 iv ; forte posologie = 2 g x 3 iv ou 1 g x 6 iv.

<sup>3</sup> Ceftazidime-avibactam : posologie unique = (2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam) x 3 iv sur 2 heures.

Un nouveau tableau des posologies, élaboré conjointement au sein d'un groupe de travail composé de représentants de la SPILF, de la SFPT et du CA-SFM, est désormais disponible en annexe du [communiqué du CA-SFM](#) [7]. Ce tableau répond à l'objectif principal de proposer des posologies adaptées aux pratiques réelles des prescriptions d'antibiotiques en France, avec le souci de veiller à l'adéquation entre les schémas posologiques proposés et les concentrations et diamètres critiques utilisées (spécifiques de genres et d'espèces ou PK/PD non spécifiques d'espèces).

### La zone d'incertitude technique

Supprimer la notion d'incertitude précédemment associée à la catégorie « intermédiaire » était un objectif majeur de la modification des catégories cliniques promue par l'EUCAST. Un autre système a donc dû être mis en place pour gérer cette notion d'incertitude liée à la technique utilisée, indépendamment de la catégorisation clinique elle-même : il s'agit de la zone d'incertitude technique ou ZIT (*area of technical uncertainty* ou ATU pour les anglophones).

Il est important de noter que la ZIT ne doit pas être confondue avec l'incertitude de la mesure de CMI ou de diamètre. De façon comparable à toute autre mesure d'un paramètre biologique, l'incertitude de mesure pour les antibiogrammes - commune à tous les couples antibiotique/bactérie et étendue à toute la plage de mesure - est impossible à réduire en dessous d'un certain seuil (même pour les laboratoires les plus entraînés). On estime cette variation minimale à  $\pm 1$  dilution pour la mesure des CMI [8], et à  $\pm 3$  à 4 mm autour de la valeur cible pour la mesure des diamètres d'inhibition. La ZIT, quant à elle, ne concerne d'une part qu'un nombre restreint de couples antibiotique/bactérie particuliers, pour lesquels il a été identifié un risque significatif d'erreur de catégorisation clinique, et d'autre part elle ne concerne que de très courtes plages de CMI ou de diamètres, proches des concentrations et diamètres cliniques.

La ZIT ne se substitue pas à la catégorisation brute associée à une mesure de CMI ou de diamètre : elle constitue un *warning* indiquant au laboratoire un défaut de reproductibilité de la catégorisation clinique associée à la mesure de CMI ou de diamètre lorsque la valeur se situe dans la ZIT. L'incertitude du résultat, auparavant « livrée » sous forme d'un résultat rendu « intermédiaire » au clinicien et laissée à sa seule interprétation, est désormais placée sous la seule et entière responsabilité du laboratoire et permet de réduire les erreurs de catégorisation [réduction du risque d'erreur majeure (fausse résistance), et réduction du risque d'erreur très majeure (fausse sensibilité)], et améliorer ainsi la fiabilité des résultats rendus.

Les stratégies que le laboratoire peut adopter pour gérer la ZIT sont détaillées dans une annexe spécifique du [communiqué annuel du CA-SFM](#) [7]. Dans certaines situations, il peut être décidé de ne pas « résoudre » un résultat en ZIT (par exemple lorsque le nombre de molécules alternatives demeurant « sensibles » est suffisant), et parfois il est simplement impossible « d'aller plus loin » (par exemple lorsqu'une CMI a déjà été déterminée et que le résultat se situe dans la ZIT). Dans ce cas, afficher la ZIT sur le compte rendu plutôt que de masquer le résultat présente l'avantage de montrer au clinicien les limites de la méthode utilisée, et peut ainsi contribuer à renforcer la confiance du clinicien dans la fiabilité des résultats rendus « S » ou « SFP ». Afficher la ZIT peut aussi inciter le clinicien à contacter le laboratoire et initier ainsi le dialogue clinico-biologique.

Les exemples ci-dessous (Figure 4) illustrent quelques situations pour lesquelles une ZIT n'est pas nécessaire et d'autres situations pour lesquelles une ZIT est indispensable.

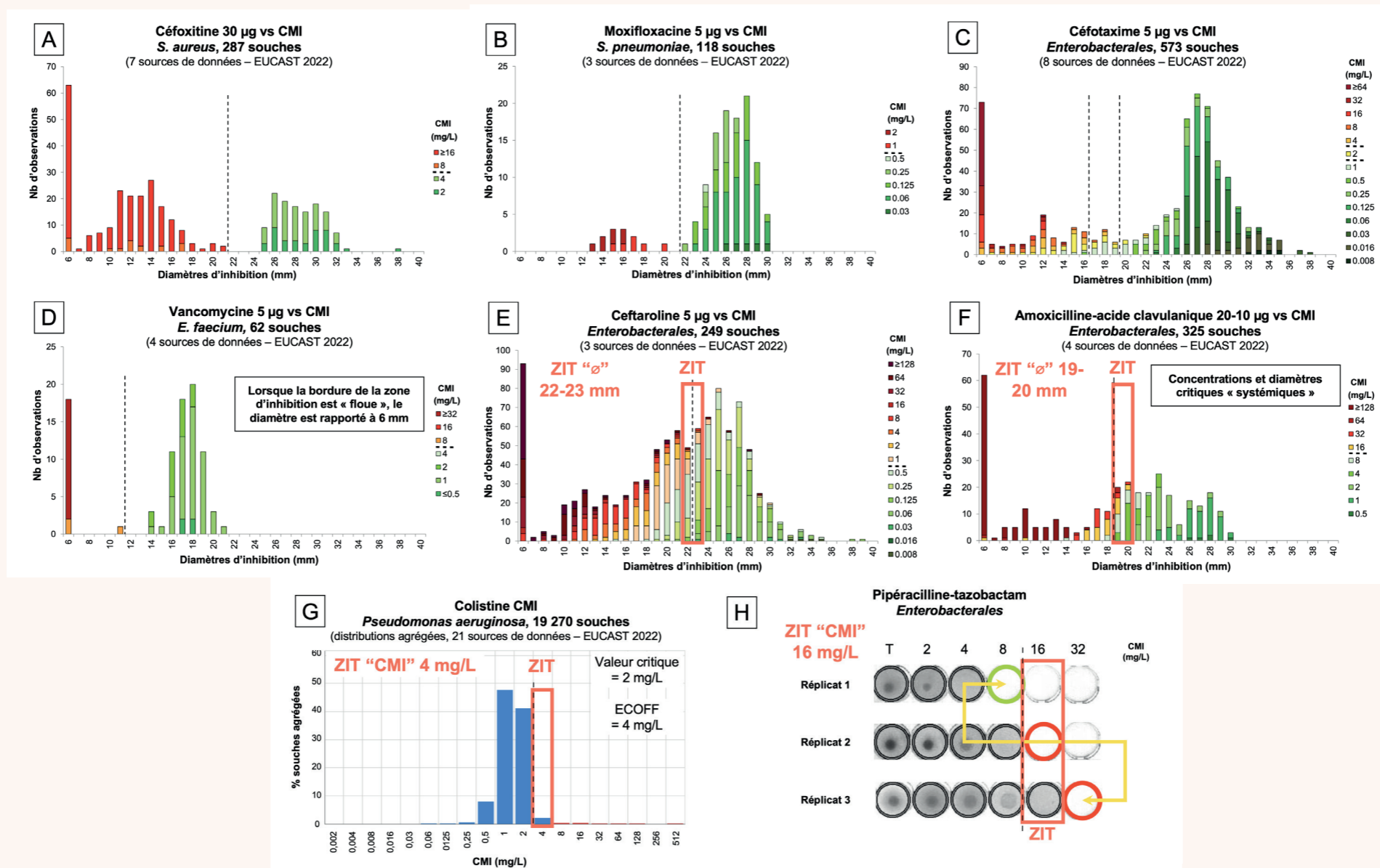


Figure 4. La zone d'incertitude technique (ZIT).

Lorsque la catégorisation obtenue par la méthode de diffusion est tout à fait concordante avec celle obtenue par la mesure des CMI, une ZIT n'est pas nécessaire (A à D). Une ZIT est nécessaire si les populations sauvages et résistantes sont chevauchantes (E), si les concentrations/diamètres critiques coupent la population résistante (F) ou sauvage (G) [cas particulier pour colistine et *Pseudomonas aeruginosa*], ou lorsqu'il existe un manque accru de reproductibilité de la mesure dans la zone proche des concentrations critiques cliniques (H).

## MISE EN PLACE AU LABORATOIRE (PARAMÉTRAGE INFORMATIQUE)

Afin de faciliter la compréhension des résultats par les cliniciens et surtout afin d'éviter la confusion entre l'ancienne catégorie « intermédiaire » et la nouvelle catégorie « sensible à forte posologie », le CA-SFM recommande de ne plus rendre sur les comptes rendus destinés aux cliniciens la lettre « I » ou le terme « intermédiaire ». En lieu et place de cette ancienne terminologie, le CA-SFM recommande de rendre soit le terme « sensible à forte posologie », soit l'acronyme « SFP » voire - lorsque le paramétrage informatique ne permet pas l'utilisation d'un texte développé - la lettre « F » (Figure 5).

Le choix de privilégier le terme « sensible à forte posologie » à celui de « sensible à forte exposition » est lié au souci de rendre compréhensibles les résultats par le plus grand nombre de cliniciens. Se faisant, le résultat affiché sur l'antibiogramme fait l'impasse sur une partie de la définition associée à la forte exposition, à savoir la possibilité d'obtenir une efficacité thérapeutique si l'antibiotique est naturellement et fortement concentré sur le site infectieux. Des commentaires peuvent être associés au résultat, notamment pour les antibiogrammes urinaires, afin de préciser cette notion. En effet, même catégorisés « sensibles à forte posologie » les antibiotiques éliminés par voie urinaire sous forme active peuvent être utilisés à posologie standard pour le traitement des cystites.

Conserver les lettres S/I/R utilisées en routine dans les SIL et les automates et concentrer les efforts de paramétrage sur des solutions de transcodage permet d'atteindre l'objectif fixé [9], car la lettre « I » n'est ainsi visible que par le laboratoire et seule sa « traduction » est alors transmise au clinicien (Figure 4). Les programmeurs des SIL et des interfaces entre SIL et serveurs de résultats sont donc invités à développer dès que possible les possibilités de transcodage de leurs suites logicielles, afin que les laboratoires puissent produire des comptes rendus adaptés aux nouvelles terminologies. Le transcodage peut se vouloir très ambitieux et intégrer d'emblée toutes les facettes du nouveau système (nouvelles définitions, zone d'incertitude technique) et toutes les nuances possibles pour les réponses (formulations particulières des résultats pour les antibiogrammes des bactéries dépourvues de concentrations critiques cliniques : « utilisation possible avec précaution » ou « utilisation déconseillée », voire formulation particulière pour les concentrations et diamètres critiques basés uniquement sur l'ECOFF). Mais les actions à réaliser sur le plan informatique peuvent se limiter à la mise en place d'un paramétrage moins complexe assurant à minima le transcodage des lettres S/I/R (utilisées dans les SIL et les automates) en la terminologie appropriée apparaissant sur les comptes rendus sous format papier et en version dématérialisée sur serveurs de résultats (« sensible à posologie standard »/ « sensible à forte posologie »/ « résistant », ou S/SFP/R, voire S/F/R).

La « flexibilité » des SIL et surtout des combinaisons actuelles « SIL/serveur de résultats » est parfois limitée. Certains laboratoires peuvent être dans l'incapacité de transcoder la lettre « I » en un format approprié aux nouvelles définitions. Afin de ne pas les pénaliser, le CA-SFM recommande aux laboratoires qui seraient contraints de continuer à faire apparaître la lettre « I » sur les comptes rendus, d'accompagner le résultat avec un commentaire donnant une définition claire et sans ambiguïté de la lettre « I » utilisée. Cette solution se veut temporaire, en attendant que l'évolution des SIL et serveurs de résultats concernés permette d'effectuer le paramétrage informatique nécessaire.

Concernant la ZIT, pour les laboratoires qui font le choix d'afficher la ZIT au lieu de masquer le résultat ou de rendre « blanc », l'affichage de celle-ci peut aussi se faire de différentes façons : une proposition du CA-SFM est de rendre « CMI si nécessaire » pour les résultats en ZIT avec la méthode des disques, et « non catégorisable » pour les résultats en ZIT obtenus par mesure de la CMI (Figure 4). L'utilisation de lettres alternatives déjà existantes dans le SIL (Z, N ...), mais non encore utilisées (ou demander la création de nouveaux codes) peut également être intéressante pour disposer d'une modalité « pratique » additionnelle de gestion de la ZIT par le laboratoire.

SIL		Compte rendu & serveur de résultats			
Antibiotiques	Lettres	Antibiotiques	Textes développés	3 lettres	1 lettre
Antibiotique 1 (résistant)	R	Antibiotique 1	Résistant	R	R
Antibiotique 2 (sensible à forte posologie)	I	Antibiotique 2	Sensible à forte posologie	SFP	F
Antibiotique 3 (sensible à posologie standard)	S	Antibiotique 3	Sensible à posologie standard	S	S
Antibiotique 4 (ZIT en diffusion – disques)	Z / N ...	Antibiotique 4	CMI si nécessaire		
Antibiotique 5 (ZIT en CMI)	Z / N ...	Antibiotique 5	Non catégorisable	NC	N

SIL		Compte rendu & serveur de résultats			
Antibiotiques	Lettres	Antibiotiques	Textes développés	3 lettres	1 lettre
Antibiotique 1 (résistant)	R	Antibiotique 1	Résistant	R	R
Antibiotique 2 (sensible à forte posologie)	I	Antibiotique 2	Sensible à forte posologie	SFP	F
Antibiotique 3 (sensible à posologie standard)	S	Antibiotique 3	Sensible à posologie standard	S	S
Antibiotique 4 (ZIT en diffusion – disques)	Z / N ...	Antibiotique 4	CMI si nécessaire		
Antibiotique 5 (ZIT en CMI)	Z / N ...	Antibiotique 5	Non catégorisable	NC	N

Figure 5. Propositions du CA-SFM pour le transcodage des lettres utilisées dans les SIL.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Proposed modifications to EUCAST definition of the intermediate category: '1st Consultation (2015-12-03)'.
2. Les nouvelles catégories cliniques de l'EUCAST : 'New definitions of S, I and R from 2019'.
3. Catégorisation « Sensible à Forte Posologie (SFP) » : importance de la communication pour le choix thérapeutique. A. Beaudron, communication orale, 16<sup>e</sup> congrès national de la SFM « MICROBES », 22-24 sept 2021.
4. Nouvelle définition de la catégorie « Intermédiaire » sur les antibiogrammes, un risque de sur-prescription de méropénème ou de ceftolozane/tazobactam pour les infections à *Pseudomonas* sauvage? E. Calimouttoupoule et al., 22<sup>es</sup> Journées Nationales d'Infectiologie, 30 août-1er sept 2021.
5. Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital. A. Munting et al., Clin Microbiol Infection, 2021 (PMID : 34826618).
6. To clinical colleagues: On recent changes in clinical microbiology susceptibility reports - new interpretation of susceptibility categories S, I and R. Gunnar Kahlmeter (9 July, 2021).
7. CA-SFM / EUCAST, Société Française de Microbiologie : « Communiqué 2022 du CA-SFM ».
8. MIC-based dose adjustment: facts and fables. Mouton JW et al., J Antimicrob Chemother 2018;73(3):564-8 (PMID: 29216348).
9. EUCAST proposes to retain susceptibility categories 'S, I, and R' but to change the definitions to 'Susceptible, standard dosing regimen', 'Susceptible, increased exposure', and 'Resistant': '3rd Consultation (February 23 – April 10, 2018)'.