



Antibiogrammes ciblés dans les infections urinaires

Interprétation d'un antibiogramme

Dr Cécile LE BRUN

PH – Bactériologie – CHU de Tours

CRAtb Centre Val de Loire


Cas clinique

- Femme de 48 ans
- Brûlures mictionnelles et fièvre à 39°
- Hémodynamique stable (qSOFA >2)
- Douleur percussion FLD
 - Suspicion PNA droite
 - Prise de FQ il y a 3 mois pour une cystite aiguë
 - Hospitalisation et ceftriaxone IV en probabiliste

Cas clinique

Résultats ECBU

- GB > 1000/mm³
- Culture 10⁷ E. coli
- Antibiogramme

	
Antibiogramme	
Escherichia coli	
SIR	
BÉTA-LACTAMINES	
Amoxicilline	Sensible à posologie standard
Amoxicilline / Acide clavulanique	Sensible à posologie standard
Amox. + ac. clavulanique (cystites)	Sensible à posologie standard
Ticarcline	Sensible à posologie standard
Ticarcline / Acide clavulanique	Sensible à posologie standard
Pipéracilline	Sensible à posologie standard
Pipéracilline / Tazobactam	Sensible à posologie standard
Mecillinam (voie orale)	Sensible à posologie standard
Céfoxitine	Sensible à posologie standard
Céfixime	Sensible à posologie standard
Céfotaxime	Sensible à posologie standard
Temocilline	Sensible à posologie standard
Ceftazidime	Sensible à posologie standard
Céfépime	Sensible à posologie standard
Aztréonam	Sensible à posologie standard
Imipénème	Sensible à posologie standard
Ertapénème	Sensible à posologie standard
Méropénème	Sensible à posologie standard
AMINOSIDES	
Tobramycine	Sensible en association
Gentamicine	Sensible en association
Amikacine	Sensible en association
QUINOLONES	
Acide Nalidixique	Sensible à posologie standard
Ciprofloxacine	Sensible à posologie standard
Lévofloxacine	Sensible à posologie standard
AUTRES	
Fosfomycine	Sensible à posologie standard
Nitrofurantoïne (voie orale)	Sensible à posologie standard
Triméthoprime	Sensible à posologie standard
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	Sensible à posologie standard

voir commentaire

Beta-lactamines : Phénotype sauvage (Sensible).
Infections systémiques : les Aminosides S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active
Les posologies (dose standard et forte dose) sont consultables sur intranet rubrique :
information médicale > posologies antibiotiques.
En cas d'infection complexe, un avis infectieux peut être demandé.
Antibiogramme réalisé par diffusion en milieu gélosé.
Interprétation selon le CASFM 2022


Cas clinique

- Quel antibiotique prescrivez-vous en relais oral?

Cas clinique

Résultats ECBU

- GB > 1000/mm³
- Culture 10⁷ E. coli
- Antibiogramme



Antibiogramme	
Escherichia coli	
	SIR
BÉTA-LACTAMINES	
Amoxicilline	Sensible à posologie standard
AUTRES	
Triméthopri+me+sulfaméthoxazole	Sensible à posologie standard

voir commentaire

Beta-lactamines : Phénotype sauvage (Sensible).
Infections systémiques : les Aminocyclitolides S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active
Les posologies (dose standard et forte dose) sont consultables sur intranet rubrique :
information médicale > posologies antibiotiques.
En cas d'infection complexe, un avis infectieux peut être demandé.
Antibiogramme réalisé par diffusion en milieu gélosé.
Interprétation selon le CASFM 2022

Recommandations HAS 2021- Pyélonéphrite aiguë -Traitement de relais: (désescalade fortement recommandée pour la molécule active avec le spectre le plus étroit).

Relais oral possible si contrôle clinique acquis :

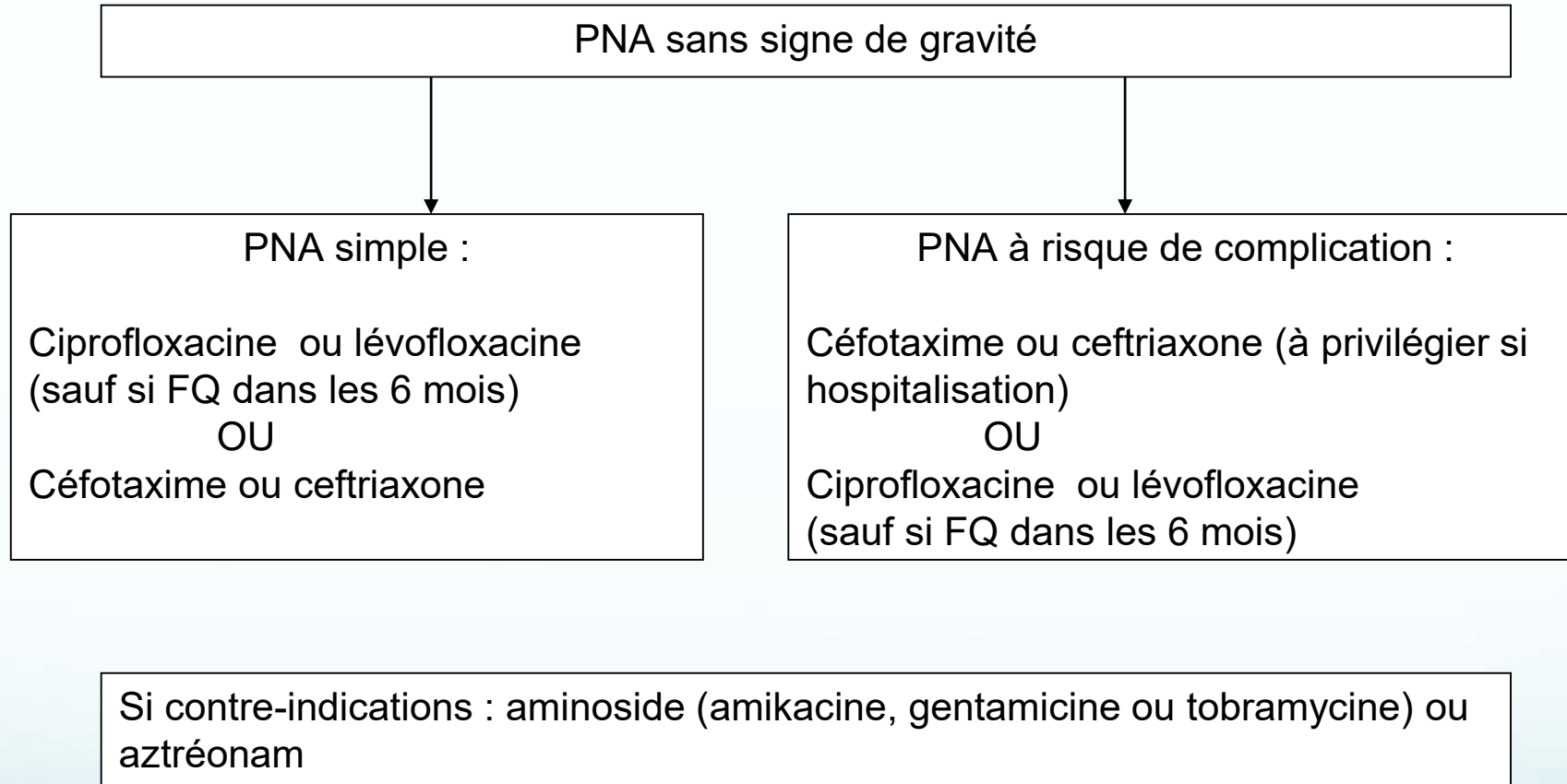
Par ordre de préférence :

- amoxicilline
- cotrimoxazole
- amoxicilline-acide clavulanique
- fluoroquinolone
- céfixime
- ceftriaxone

Cas clinique

- Quel antibiotique prescrivez-vous en relais oral?

PNA - stratégie probabiliste (1)



PNA - antibiothérapie de relais

Tous types de PNA (en dehors IU masculine **OU** gravidique)

Désescalade si possible dès que l'antibiogramme est disponible

Relais oral possible si contrôle clinique acquis :

Selon la sensibilité :

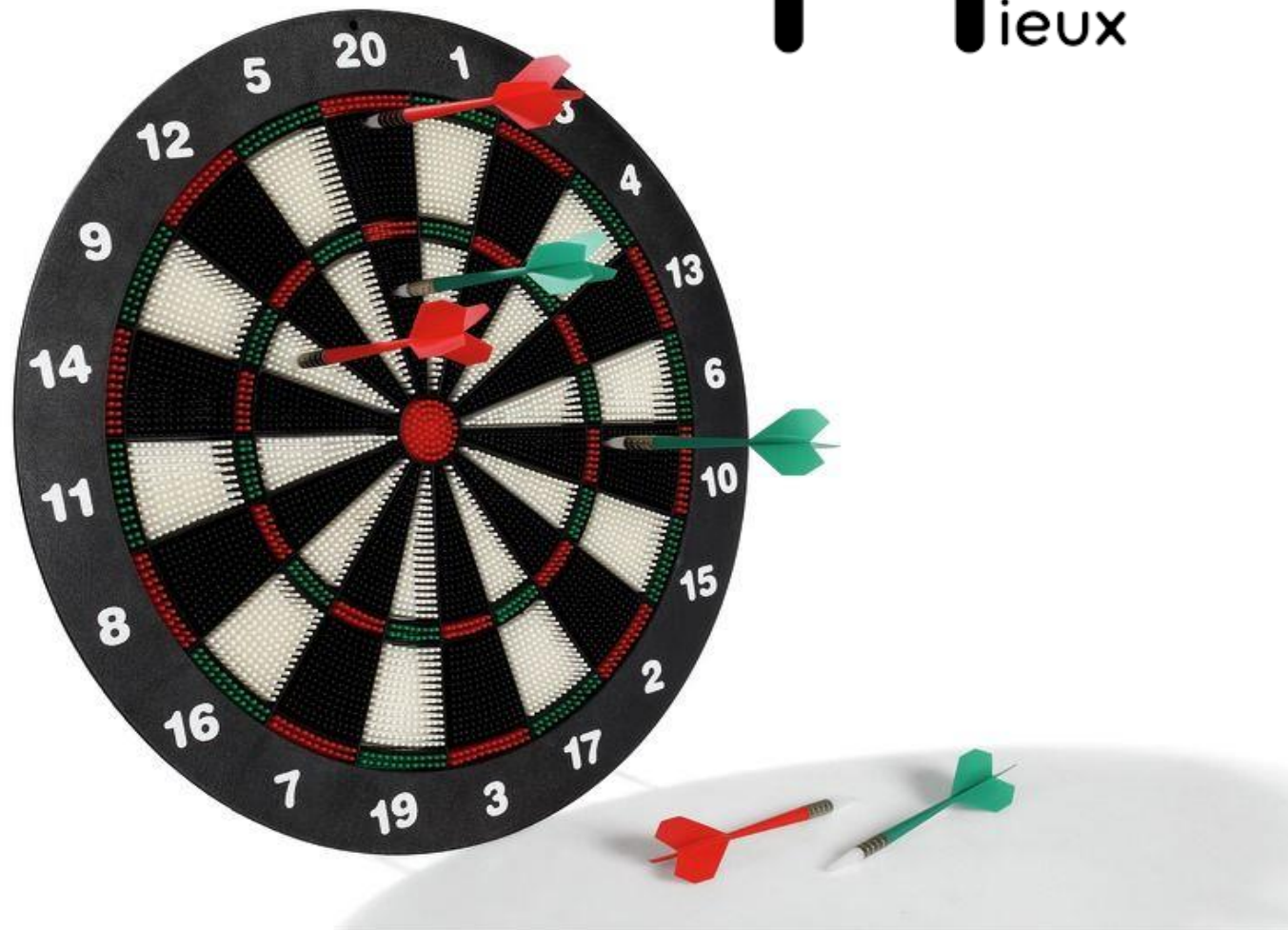
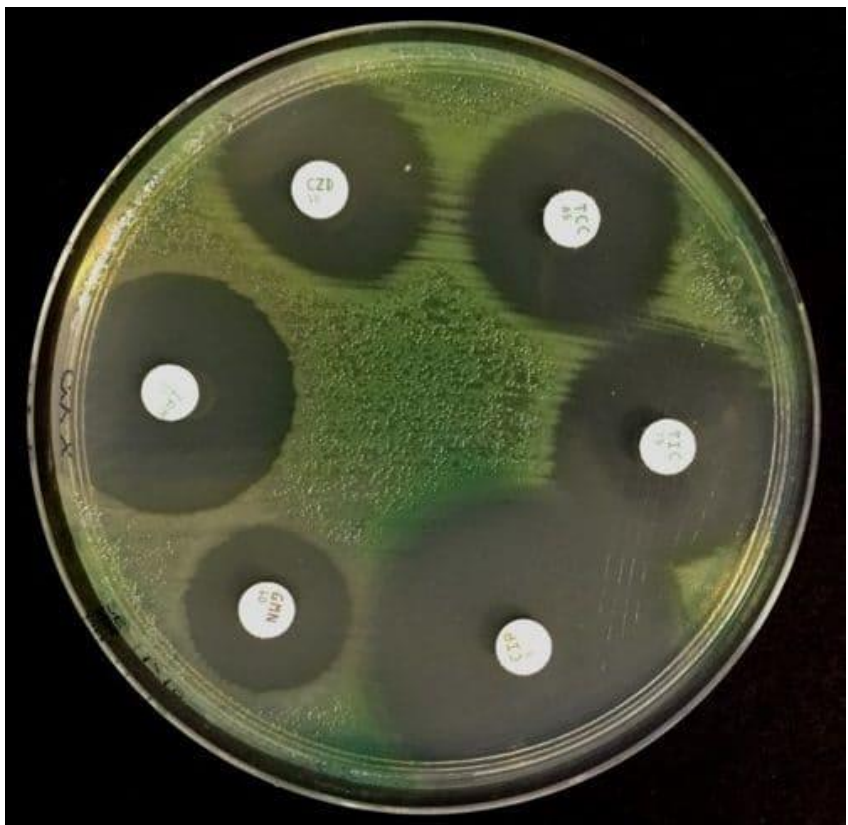
- Amoxicilline, à privilégier
- Amoxicilline - acide clavulanique
- Ciprofloxacine ou lévofloxacine
- Céfixime
- Cotrimoxazole (TMP-SMX)

PNA - durée de traitement

- PNA simple
 - 7 j si β -lactamine parentérale **OU** fluoro-quinolone
 - 5 j si aminoside en monothérapie
 - 10 j dans les autres cas
- PNA à risque de complication
 - 10 j si évolution rapidement résolutive
 - 14 j autres situations
 - Au cas par cas, rares indications de traitement plus prolongé.

Antibiogrammes ciblés

- C'est quoi?



Moins
ois
ieux

Antibiogrammes ciblés : contexte

- Pourquoi?

EN SANTÉ HUMAINE EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ (HÔPITAUX ET CLINIQUES)



8% des antibiotiques ont été utilisés chez des patients hospitalisés en établissements de santé en 2020.

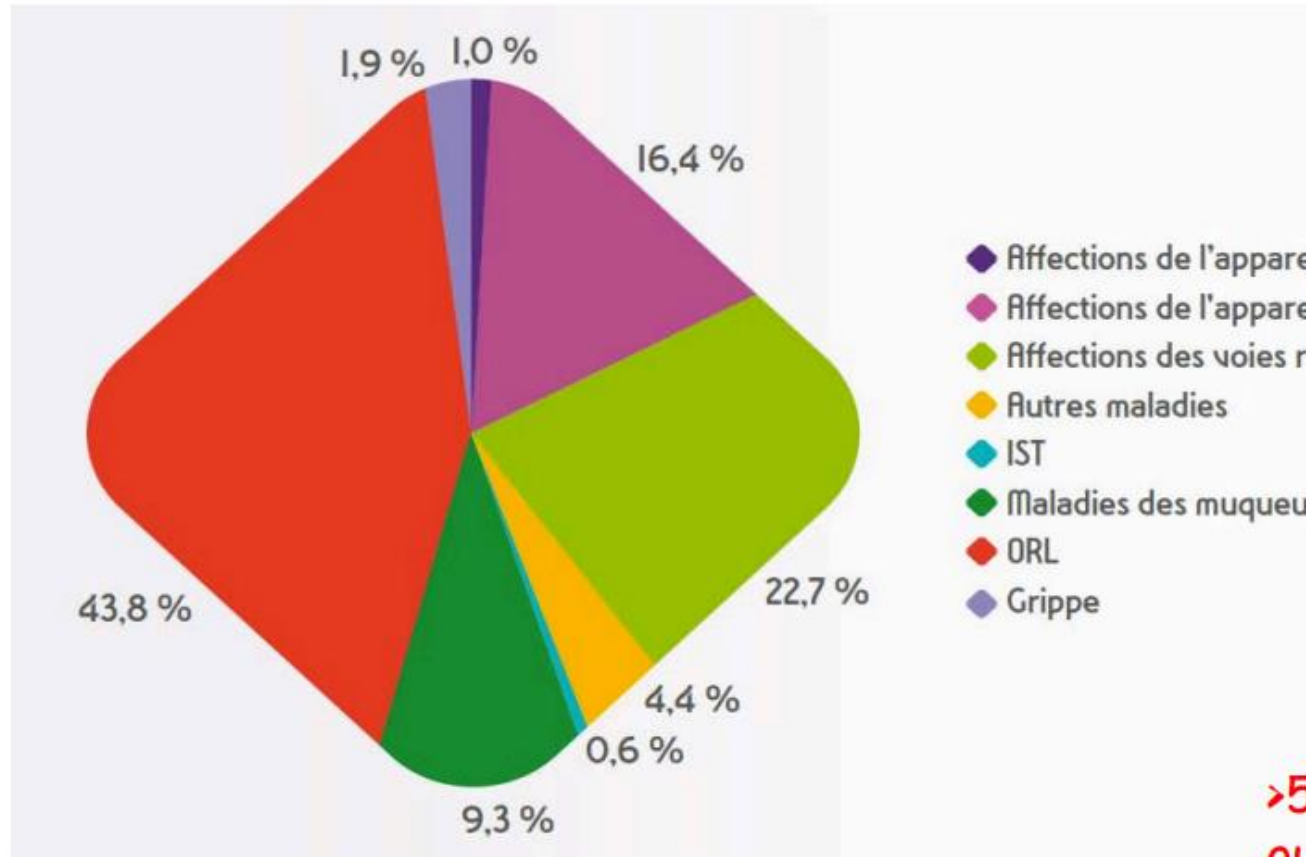
EN SANTÉ HUMAINE EN VILLE



92% des antibiotiques ont été délivrés en ville en 2020.

70 % des prescriptions par médecins généralistes

Motifs de prescription des antibiotiques en ville



70-95 % dues à *E. coli*

>50% de traitements non indiqués ou inappropriés

Durée moyenne = 9,2 jours (médiane = 6 jours)

Rapport ANSM, Déc. 2017

Contexte et enjeux

Le contexte

- L'antibiorésistance → problème majeur de santé publique
 - 15% des prescriptions d'antibiotiques sont liées au traitement des infections urinaires
 - Majorité des infections urinaires à Enterobacterales
 - Prescriptions injustifiées d'ECBU → antibiogramme → choix non optimal de l'antibiothérapie curative
- Intérêt d'une recommandation sur les antibiogrammes ciblés urinaires pour les entérobactéries**

Contexte et enjeux

Le contexte

- L'antibiorésistance → problème majeur de santé publique
- 15% des prescriptions d'antibiotiques sont liées au traitement des infections urinaires
- Majorité des infections urinaires à Enterobacterales
- Prescriptions injustifiées d'ECBU → antibiogramme → choix non optimal de l'antibiothérapie curative
- Intérêt d'une recommandation sur les antibiogrammes ciblés urinaires pour les entérobactéries

Les objectifs

objectif global : lutter contre l'expansion de l'antibiorésistance

- Promouvoir la juste prescription des antibiotiques
- Limiter la prescription des antibiotiques dits "critiques", avec épargne des fluoroquinolones

Antibiotiques critiques



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

Groupe II. Molécules à indication restreintes, ayant un impact plus important sur la résistance bactérienne

- Pénicillines
 - Amoxicilline/ac. clavulanique
- Céphalosporines
 - Cefadroxil, céfalexine
 - Céfaclor, céfuroxime-axétil
 - Cefixime, cefpodoxime-proxétil
 - Ceftriaxone
- Fluoroquinolones
 - Ciprofloxacine, lévofloxacine, loméfloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine
- Macrolides et apparentés
 - Azithromycine
- Divers
 - Acide fusidique
 - Thiamphénicol
 - Rifabutine, Rifampicine

Contexte et enjeux

Le contexte

- L'antibiorésistance → problème majeur de santé publique
- 15% des prescriptions d'antibiotiques sont liées au traitement des infections urinaires
- Majorité des infections urinaires à Enterobacterales
- Prescriptions injustifiées d'ECBU → antibiogramme → choix non optimal de l'antibiothérapie curative
- Intérêt d'une recommandation sur les antibiogrammes ciblés urinaires pour les entérobactéries

Les objectifs

objectif global : lutter contre l'expansion de l'antibiorésistance

- Promouvoir la juste prescription des antibiotiques
- Limiter la prescription des antibiotiques dits "critiques", avec épargne des fluoroquinolones
- **Favoriser la prescription d'antibiotiques à spectre étroit, avec la désescalade du TT antibiotique**
- **Orienter les prescriptions → conformité aux recommandations nationales en vigueur**
- **Recommandation "officielle" HAS → éditeurs de logiciels pour développer les outils "ATB ciblés"**

RENDU SELECTIF Pourquoi ?

→ Lutter contre de fausses certitudes :

- si ATBgramme rendu, interprété comme une indication à traiter
- Si ATBgramme complet : toutes les options proposées considérées comme acceptables et adaptées

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) 503–505

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **ELSEVIER**

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

 **CMI**
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION
ESCMID

Commentary

Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results: less is more

Gunnar Kahlmeter^{1,2}, Nathalie Thilly^{3,4}, Céline Pulcini^{3,5,*}

¹ Department of Clinical Microbiology, Central Hospital, Växjö, Sweden
² EUCAST Development Laboratory, Växjö, Sweden
³ Université de Lorraine, APEMAC, Nancy, France
⁴ Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Département Méthodologie, Promotion et Investigation, Nancy, France
⁵ Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Département de Maladies Infectieuses et Tropicales, Nancy, France

Stratégie de modifier le contenu du rendu de l'antibiogramme = « Antibiogramme ciblé »

- Favoriser la prescription des molécules rendues → Amélioration de la concordance avec les recommandations thérapeutiques
- Cacher les ATB « critiques » pour diminuer leur consommation (si alternative efficaces!)
- Diminuer l'émergence de résistance bactérienne

Antibiogrammes ciblés : est-ce-que ça marche?

Quelques études cliniques mais faible niveau de preuve

Référence	Méthode/Protocole utilisé	Population à l'étude	Résultats	Niveau preuve
Bourdellon, 2017 France	Vignette clinique	Médecins généralistes	Amélioration adéquation TT/recos avec ATBg ciblé Baisse des prescriptions de FQ, augmentin, et céphalo 81 % des médecins généralistes favorables à l'ATBg ciblé	2
Coupat, 2012 France	Vignette clinique	Internes en médecine	Amélioration adéquation TT/recos avec ATBg ciblé	3
Langford, 2016 Canada	Interventionnelle « avant / après »	Adultes hospitalisés	Baisse prescriptions cipro Baisse des <i>E. coli</i> résistants à la cipro	2
Vissichelli, 2021 USA	Interventionnelle « avant / après »	Adultes hospitalisés	Baisse prescriptions cipro, tazo et céfépime	2
Langford, 2021 Canada	Enquête de pratiques	Adultes > 65 ans	Rendre un ATB S entraine une augmentation de sa prescription	3
Johnson, 2016 USA	Observationnelle rétrospective « avant / après »	Adultes hospitalisés	Désescalade plus fréquente avec ATBg ciblé	4

Antibiogrammes ciblés : est-ce-que ça marche?

Suivi des recommandations thérapeutiques en cours

Référence	Méthode/Protocole utilisé	Population à l'étude	Résultats	Niveau preuve
Bourdellon, 2017 France	Vignette clinique	Médecins généralistes	Amélioration adéquation TT/recos avec ATBg ciblé Baisse des prescriptions de FQ, augmentin, et céphalo 81 % des médecins généralistes favorables à l'ATBg ciblé	2
Coupat, 2012 France	Vignette clinique	Internes en médecine	Amélioration adéquation TT/recos avec ATBg ciblé	3
Langford, 2016 Canada	Interventionnelle « avant / après »	Adultes hospitalisés	Baisse prescriptions cipro Baisse des <i>E. coli</i> résistants à la cipro	2
Vissichelli, 2021 USA	Interventionnelle « avant / après »	Adultes hospitalisés	Baisse prescriptions cipro, tazo et céfépime	2
Langford, 2021 Canada	Enquête de pratiques	Adultes > 65 ans	Rendre un ATB S entraine une augmentation de sa prescription	3
Johnson, 2016 USA	Observationnelle rétrospective « avant / après »	Adultes hospitalisés	Désescalade plus fréquente avec ATBg ciblé	4

Antibiogrammes ciblés : est-ce-que ça marche?

En pratique

Expérience française dans la région Grand-Est
Implémentation ATBgr ciblés (amoxi-clav, C3G, FQ)
culture urine *E.coli*

Référence	Méthode/Protocole utilisé	Population à l'étude	Résultats	Niveau preuve
Le Dref, 2023 France	Interventionnelle prospective, multicentrique, contrôlée, non randomisée « avant / après »	Interview 13 professionnels labo 21 méd gen	Bonne acceptabilité Clarté/simplicité des rapports et modification facile des pratiques	2
Simon, 2023 France	Interventionnelle prospective, multicentrique, contrôlée, non randomisée « avant / après »	2 groupes de labo « de ville » 42 956 ECBU (+) à <i>E. coli</i>	Baisse significative prescription C3G dans le groupe ATBg (-8,5 %) par rapport au groupe témoin (-0,1 %) Baisse NS prescription amox-clav et FQ Rendu « complet » rarement sollicité par les prescripteurs [134 demandes pour 11 566 ATBg ciblés rendus (1,2 %)] Evolution similaire dans les 2 groupes	2

Recommandations HAS 2023

Cette recommandation s'inscrit dans le cadre du plan national de lutte contre l'antibiorésistance (mission antibiorésistance de la Direction Générale de la Santé).

Antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries dans la population féminine adulte (à partir de 12 ans)

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Mis en ligne le 10 oct. 2023



Principes généraux

– L'ATBg ciblé concerne le rendu des molécules

✓ la liste des molécules testées par le laboratoire reste inchangée (listes CA-SFM)

✓ le suivi épidémio (données transmises à SPARES/PRIMO) basé sur l'antibiogramme complet disponible dans le SIL du labo

– Les molécules à rendre ou à masquer sont fonction du phénotype de la souche ± renseignement clinique (si dispo)

– Rappel sur l'importance des renseignements cliniques (possibilité ATBg ciblé spécifique cystite ou pyélo)

✓ encourager les prescripteurs à indiquer les infos cliniques ... et les labos à optimiser les procédures de recueil de ces infos

– L'ATBg complet (avec l'ensemble des molécules testées) reste à disposition du clinicien, s'il en fait la demande

– Possibilité de déroger (rendu complet "d'emblée") pour certains services/prescripteurs après concertation biologistes/cliniciens

– **Il est recommandé de rendre aussi les molécules catégorisées « résistantes »** non prévues dans le rendu ciblé

Les tableaux décisionnels

Sans renseignements cliniques

Cystite

Pyélonéphrite

Tableaux décisionnels

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprine-sulfaméthoxazole	Résistant CSO ou BLSE
Amoxicilline				
Penicilline (1)				
Fosfomycine-triméthoprim (1)				
Nitrofurantoin (1)				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (yystil)				
Amoxicilline-acide clavulanique (pylonéphrite)			(A)	
Céfalosporines			(A)	
Céfotaxime, céfazoline			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Tamoxifène				
Céfexime				
Pipéridine-tazobactam				
Ceftazidime				
Cefépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, méropénème, értapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

	Au moins une de ces molécules de 1 ^{re} intention sensible (*)	Résistance aux molécules de 1 ^{re} intention	Résistance aux molécules de 1 ^{re} intention ET amoxicilline-acide clavulanique ET céfexime
Amoxicilline			
Penicilline			
Fosfomycine-triméthoprim			
Nitrofurantoin			
Triméthoprim (1)			
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (1)			
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)			(A)
Céfalosporines			
Céfotaxime, céfazoline			
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)			
Tamoxifène			
Céfexime			
Pipéridine-tazobactam			
Ceftazidime			
Cefépime			
Aztréonam			
Amikacine, gentamicine			
Carbapénèmes (imipénème, méropénème, értapénème, méropénème)			(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)			(C)

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant CSO ou BLSE
Amoxicilline				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole				
Amoxicilline-acide clavulanique (pylonéphrite)				
Céfalosporines				
Céfotaxime et céfazoline			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Tamoxifène				
Céfalosporines				
Pipéridine-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfalosporines			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, méropénème, értapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

Notes pour les labos

Notes à destination des laboratoires

- Cases orange = molécules à rendre sur l'antibiogramme ciblé
- Cases gris clair = molécules à ne pas rendre sur l'antibiogramme ciblé sauf en cas de résistance¹⁷
- Pour certains antibiotiques, les concentrations et diamètres critiques cliniques proposés par le CA-SFM ne sont validés que pour certaines espèces (ex : valeurs critiques de la fosfomycine per os validées uniquement pour E. coli) ; il est préférable de ne pas rendre le résultat de ces molécules pour les autres espèces.

(A) Pour les Enterobacterales du groupe 3 (Enterobacter cloacae complex, Klebsiella aerogenes, Citrobacter freundii complex, Serratia marcescens, Morganella morganii, Providencia spp., Pantoea agglomerans, Hafnia spp.), privilégier le rendu du céfexime plutôt que le rendu des céfalosporines de 3^e génération (céfotaxime, céfazoline et céfotaxime).

(B) En cas de sensibilité aux carbapénèmes, ces molécules (imipénème, méropénème, et értapénème) sont à rendre uniquement si aucune des autres β-lactamines de spectre plus étroit suivantes n'est catégorisée « sensible » ou « sensible à forte posologie » : amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, tétracycline, pipéridine-tazobactam, aztréonam, ... sur demande du clinicien.

(C) Les nouvelles associations avec inhibiteurs (ofloxacine-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam...) ou les nouvelles céphalosporines (comme la cefiderocol) doivent être rendues uniquement sur demande du clinicien, après avis spécialisé. Pour rappel, ces molécules ne doivent pas être utilisées en épargne des carbapénèmes.

Notes à destination des laboratoires

- Sensible (*) = sensible à posologie standard ou sensible à forte posologie
- Cases orange = molécules à rendre sur l'antibiogramme ciblé
- Cases gris clair = molécules à ne pas rendre sur l'antibiogramme ciblé sauf en cas de résistance¹⁷
- Pour certains antibiotiques, les concentrations et diamètres critiques cliniques proposés par le CA-SFM ne sont validés que pour certaines espèces (ex : valeurs critiques de la fosfomycine per os validées uniquement pour E. coli) ; il est préférable de ne pas rendre le résultat de ces molécules pour les autres espèces.

(A) Pour les Enterobacterales du groupe 3 (Enterobacter cloacae complex, Klebsiella aerogenes, Citrobacter freundii complex, Serratia marcescens, Morganella morganii, Providencia spp., Pantoea agglomerans, Hafnia spp.), ne pas rendre le résultat du céfexime en cas de résistance aux molécules de première intention.

(B) En cas de sensibilité aux carbapénèmes, ces molécules (imipénème, méropénème, et értapénème) sont à rendre uniquement sur demande du clinicien.

(C) Les nouvelles associations avec inhibiteurs (ofloxacine-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam...) ou les nouvelles céphalosporines (comme la cefiderocol) doivent être rendues uniquement sur demande du clinicien, après avis spécialisé. Pour rappel, ces molécules ne doivent pas être utilisées en épargne des carbapénèmes.

Notes à destination des laboratoires

- Cases orange = molécules à rendre sur l'antibiogramme ciblé
- Cases gris clair = molécules à ne pas rendre sur l'antibiogramme ciblé sauf en cas de résistance¹⁷
- Pour certains antibiotiques, les concentrations et diamètres critiques cliniques proposés par le CA-SFM ne sont validés que pour certaines espèces (ex : valeurs critiques de la céfexime validées uniquement pour E. coli) ; il est préférable de ne pas rendre le résultat de ces molécules pour les autres espèces.

(A) Pour les Enterobacterales du groupe 3 (Enterobacter cloacae complex, Klebsiella aerogenes, Citrobacter freundii complex, Serratia marcescens, Morganella morganii, Providencia spp., Pantoea agglomerans, Hafnia spp.), privilégier le rendu du céfexime plutôt que le rendu des céphalosporines de 3^e génération (céfotaxime, céfazoline et céfotaxime).

(B) En cas de sensibilité aux carbapénèmes, ces molécules (imipénème, méropénème, et értapénème) sont à rendre uniquement si aucune des autres β-lactamines de spectre plus étroit suivantes n'est catégorisée « sensible » ou « sensible à forte posologie » : amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, tétracycline, pipéridine-tazobactam, aztréonam, ... sur demande du clinicien.

(C) Les nouvelles associations avec inhibiteurs (ofloxacine-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam...) ou les nouvelles céphalosporines (comme la cefiderocol) doivent être rendues uniquement sur demande du clinicien, après avis spécialisé. Pour rappel, ces molécules ne doivent pas être utilisées en épargne des carbapénèmes.

Propositions commentaires compte rendu

Commentaires associés au rendu de l'antibiogramme ciblé

La liste des molécules rendues correspond à un antibiogramme « ciblé » pour le traitement d'une cystite ou d'une pyélonéphrite, incluant les antibiotiques les plus adaptés aux recommandations en vigueur¹⁷ et privilégiant les antibiotiques à faible impact écologique. La liste inclut également les antibiotiques testés et catégorisés « résistant ». L'antibiogramme complet reste disponible sur demande auprès du laboratoire (notamment si le diagnostic finalement retenu est celui d'une pyélonéphrite).

En cas de cystite simple, le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste et ne nécessite pas la réalisation d'un ECBU.

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique ; les colonisations (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4^e mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

(1) L'indication des molécules suivantes est limitée au traitement des cystites : pénicilline, nitrofurantoin, fosfomycine-triméthoprim et triméthoprim.

(2) Si le triméthoprim-sulfaméthoxazole est envisagé pour le traitement d'une cystite, privilégier le triméthoprim seul en l'absence de résistance, en raison d'un risque moindre d'effets secondaires.

Il est rappelé que la prescription doit tenir compte des recommandations en vigueur et de l'analyse bénéfico-écologique en fonction des dernières données scientifiques et des alertes ANSM.

Commentaires associés au rendu de l'antibiogramme ciblé

La liste des molécules rendues correspond à un antibiogramme « ciblé » pour le traitement d'une cystite, incluant les antibiotiques les plus adaptés aux recommandations en vigueur¹⁷ et privilégiant les antibiotiques à faible impact écologique.

La liste inclut également les antibiotiques testés et catégorisés « résistant ». L'antibiogramme complet reste disponible sur demande auprès du laboratoire (notamment si le diagnostic finalement retenu est celui d'une pyélonéphrite).

En cas de cystite simple, le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste et ne nécessite pas la réalisation d'un ECBU.

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique ; les colonisations (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4^e mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

(1) Si le triméthoprim-sulfaméthoxazole est envisagé pour le traitement d'une cystite, privilégier le triméthoprim seul en l'absence de résistance, en raison d'un risque moindre d'effets secondaires.

Il est rappelé que la prescription doit tenir compte des recommandations en vigueur et de l'analyse bénéfico-écologique en fonction des dernières données scientifiques et des alertes ANSM.

Commentaires associés au rendu de l'antibiogramme ciblé

La liste des molécules rendues correspond à un antibiogramme « ciblé » pour le traitement d'une pyélonéphrite, incluant les antibiotiques les plus adaptés aux recommandations en vigueur¹⁷, et privilégiant les antibiotiques à faible impact écologique.

La liste inclut également les antibiotiques testés et catégorisés « résistant ». L'antibiogramme complet reste disponible sur demande auprès du laboratoire (notamment si le diagnostic finalement retenu n'est pas celui d'une pyélonéphrite).

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique ; les colonisations (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4^e mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

Il est rappelé que la prescription doit tenir compte des recommandations en vigueur et de l'analyse bénéfico-écologique en fonction des dernières données scientifiques et des alertes ANSM.



Recommandations HAS 2023

Tableau "générique" en l'absence de renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)	iii			
Fosfomycine-trométamol (1)	iii			
Nitrofurantoïne (1)	I			
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)	ii			
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	A
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline	iii			
Céfoxitine	iii			
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	A
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B) B
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C) C

Rendu basé uniquement sur le profil de résistance de la souche

- I – cases oranges = molécules à rendre
- ii – cases gris clair = molécules à masquer ... sauf si R = à rendre
- iii – rappel de la limitation de qq BP à certains genres/espèces

Règles de masquage spécifiques EB grp III

- A – note pour application règle céphalosporines (privilégier céfépime)

Règles de masquage "épargne molécules dernier recours"

- B – note pour masquage carbapénèmes ... à ne rendre que
 - ✓ si aucune autre β-lactamine de spectre plus étroit S ou SFP
 - ✓ sur demande du clinicien
- C – note pour masquage nouvelles assos ... à ne rendre que
 - ✓ sur demande du clinicien après avis spécialisé

Recommandations HAS 2023

Tableau spécifique si diagnostic renseigné = "cystite"

	Au moins une de ces molécules de 1 ^{re} intention sensible (*)	Résistance aux molécules de 1 ^{re} intention	Résistance aux molécules de 1 ^{re} intention ET amoxicilline-acide clavulanique ET céfixime
Amoxicilline			
Pivmécillinam			
Fosfomycine-trométamol			
Nitrofurantoïne			
Triméthoprim (1)			
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (1)			
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)			
Céfixime		(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)			
Témocilline			
Céfoxitine			
Pipéracilline-tazobactam			
Ceftazidime			
Céfépime			
Aztréonam			
Amikacine, gentamicine			
Carbapénèmes (impénème, ertapénème, méropénème)			(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)			(C)

Au moins 1 molécule de première intention S ou SFP

- adapté aux recos SPILF & HAS

Toutes les molécules de première intention R

- démasquer amox-clavu et céfixime

Souche R molécules 1^{re} intention et amox-clavu et bactrim

- rendu de l'ATBg complet (sauf carba/nouvelles assos)

Quel que soit le phénotype

- rendre les ATB catégorisés R "en plus" des ATB du rendu ciblé

Recommandations HAS 2023

Tableau spécifique si diagnostic renseigné = “pyélo”

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprime-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Triméthoprime-sulfaméthoxazole				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime et ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

Ne pas rendre les molécules à mauvaise diffusion tissulaire

- masquer mécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine et triméthoprime



Masquage des molécules “cystites”

En pratique : communication et information auprès des prescripteurs

Application ATBg ciblé urinaire indissociable des recos de TT (fiches) SPILF / HAS 2021



The image shows the cover of a recommendation document. At the top, there are logos for HAS (Haute Autorité de Santé), SFM (Société Française de Médecine), and Spilf (Société de Pathologie Infectieuse de France). Below the logos, the text reads 'RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES' and 'RECOMMANDATION Antibiotogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries dans la population féminine adulte (à partir de 12 ans)'. At the bottom, it says 'Validé par le Collège le 5 octobre 2023'.



- réunions d'information (reco ATBg ciblé + recos de TT SPILF / HAS)
- Inclure les patients dans l'utilisation de l'outil
- mise en place « concrète » à discuter avec les prescripteurs
- dérogations (ATB complet) à discuter avec les cliniciens (ex : UF réanimation ...)

→ **Rôle des CRATB +++**

Cas clinique

- Vous êtes interne en maladies infectieuses
- M. X, 74 ans, est hospitalisé depuis une semaine en neurochirurgie pour opération d'une hernie discale lombaire
- Il est perfusé depuis 5 jours.
- Hier, il a présenté une fièvre à 39,5°C
- Le chirurgien trouve la cicatrice très propre et pensait le faire sortir.
- Mais les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram négatif
- Il vous appelle car il ne voit pas d'où vient le problème et voudrait qu'on lui donne des antibiotiques per-os pour sortir
- De quelles informations avez-vous besoin pour choisir votre antibiothérapie ?

Bactériémies nosocomiales à BGN

1-Raisonnement microbiologique et épidémiologique :

- Quel flacon pousse ? En quel délai ?
- Identification précoce au MALDI-TOF (J0) ?
- Tests rapides de résistance ?
- Prise d'antibiothérapie antérieures ? Notion de colonisation ?

Raisonnement microbiologique



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Microbiological Methods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jmicmeth



Note

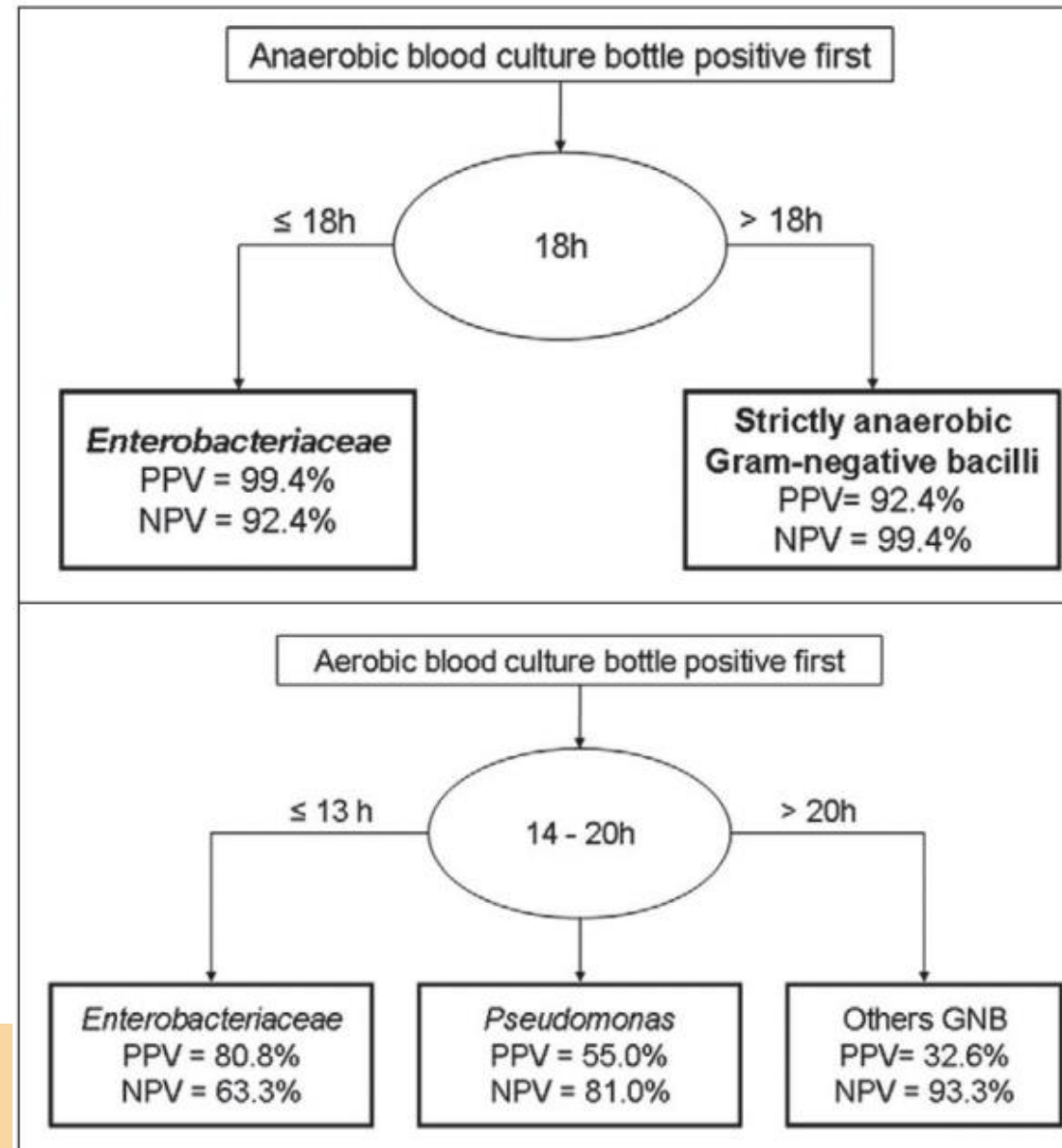
Time-to-positivity-based discrimination between *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* and strictly anaerobic Gram-negative bacilli in aerobic and anaerobic blood culture vials

Gilles Defrance ^a, Gabriel Birgand ^{b,*}, Etienne Ruppé ^{a,c}, Morgane Billard ^a, Raymond Ruimy ^{a,c}, Christine Bonnal ^b, Antoine Andremont ^{a,c}, Laurence Armand-Lefèvre ^{a,c}

^a Bacteriology Laboratory, Bichat-Claude Bernard Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France

^b Infection Control Unit, Bichat-Claude Bernard Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France

^c EA 3964 University Paris 7, Denis Diderot, 46 rue Henri Huchard, 75877 Paris Cedex 18, France



Bactériémies nosocomiales à BGN

1-Raisonnement microbiologique et épidémiologique :

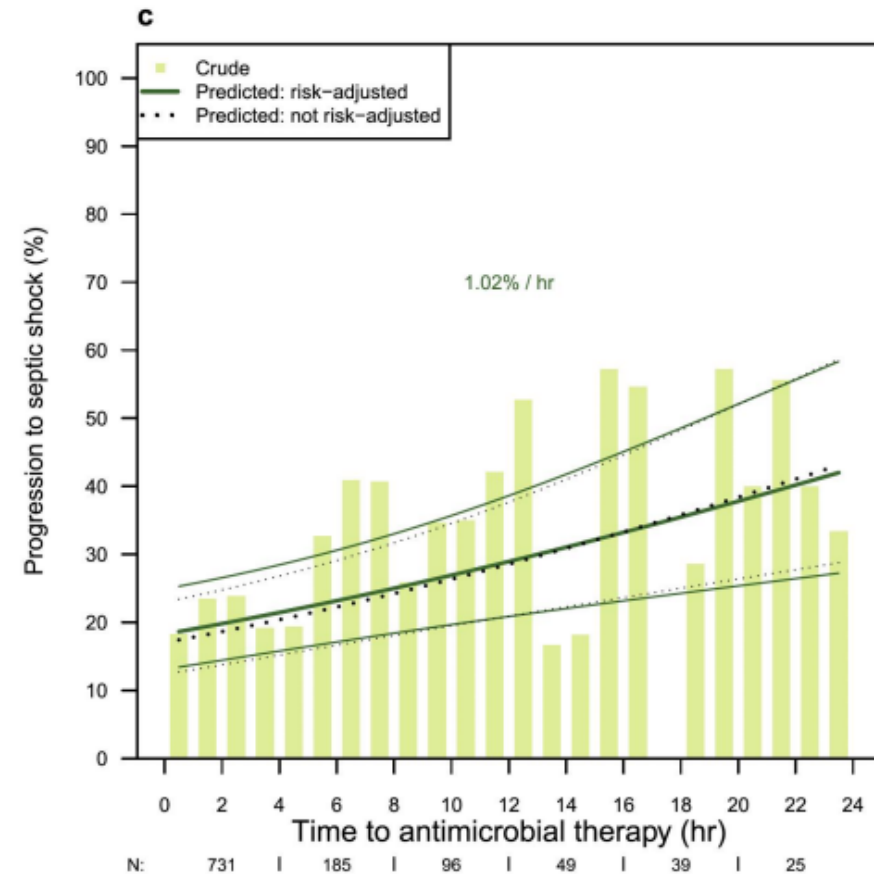
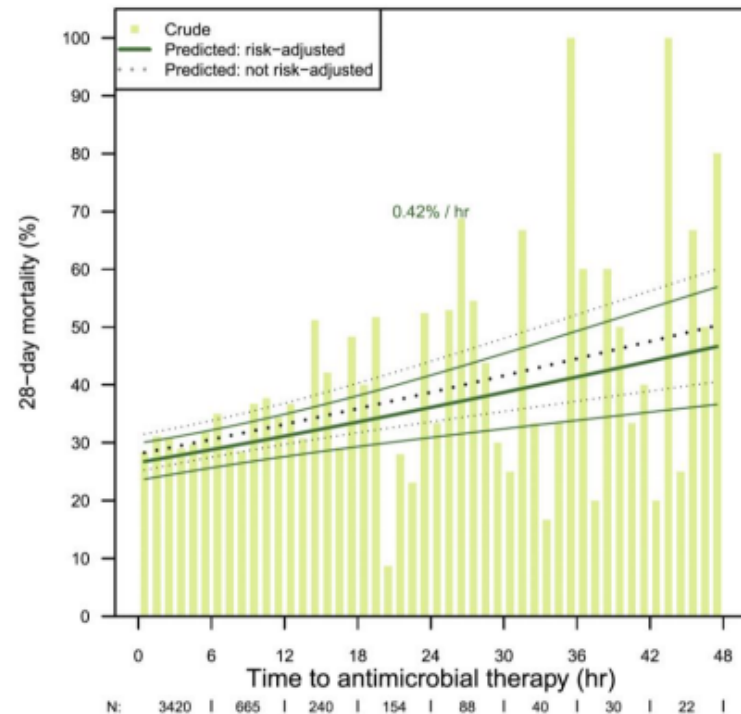
- Quel flacon pousse ? En quel délai ? **Flacon aérobie uniquement en 15h**
- Identification précoce au MALDI-TOF (J0) ? **Identification dans 4h**
- Tests rapides de résistance ? **À voir en fonction de l'identification**
- Prise d'antibiothérapie antérieures ? Notion de colonisation ? **Patient pas colonisé BMR, pas d'antibiothérapie**

2-Raisonnement autour de la gravité

- Sepsis/choc septique ?
- Terrain à risque : neutropénie $< 500/\text{mm}^3$

Impact pronostique du retard thérapeutique

- Analyse rétrospective d'un essai thérapeutique
- 2011-2015
- 6576 sepsis sévères ou chocs septiques
- Impact du retard à l'initiation d'une antibiothérapie active



Ruddel H. *et al* 2022 Crit Care

Bactériémies nosocomiales à BGN

1-Raisonnement microbiologique et épidémiologique :

- Quel flacon pousse ? En quel délai ?
- Identification précoce au MALDI-TOF (J0) ?
- Tests rapides de résistance ?
- Prise d'antibiothérapie antérieures ? Notion de colonisation ?

2-Raisonnement autour de la gravité

- Sepsis/choc septique ?
- Terrain à risque : neutropénie $< 500/\text{mm}^3$

3-Raisonnement étiologique

- Urines : clinique +/- ECBU
- Abdominal : palpation abdo et bilan hépatique
- Infections liées aux cathéters : inspection, palpation des bras +/- hémoc différentielles si cathéter central

Cas clinique

- Hier, il a présenté une fièvre à 39,5°C
- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram négatif : *Pseudomonas aeruginosa*
- Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
- Cordon induré en regard de sa VVP

Cas clinique

- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram négatif : *Pseudomonas aeruginosa*
- Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
- Cordon induré en regard de sa VVP □ **Ablation et envoi en microbio**
- **Quelle antibiothérapie débutez-vous ?**
 - Ceftazidime
 - Ceftazidime + amikacine
 - Ceftolozane/tazobactam
 - Imipénème
 - Autre chose ?

Mono- ou bi- thérapie?



Cochrane Database of Systematic Reviews

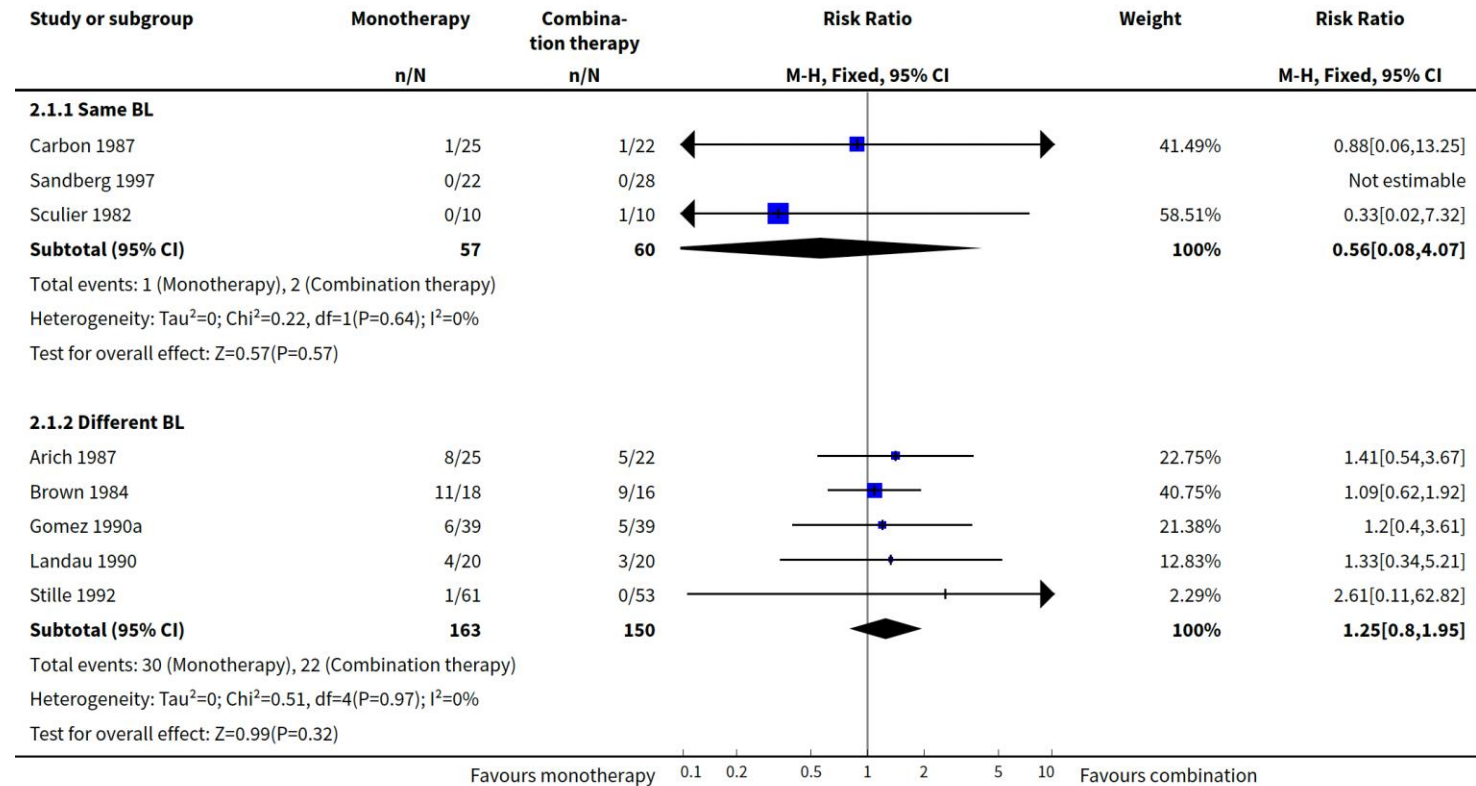
Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

Analysis 2.1. Comparison 2 Monotherapy versus combination therapy (subgroup analyses), Outcome 1 All-cause mortality (Gram-negative infection).



Critère « mortalité »

Mono- ou bi- thérapie?

Analysis 2.6. Comparison 2 Monotherapy versus combination therapy (subgroup analyses), Outcome 6 Clinical failure (*Pseudomonas aeruginosa* infection).

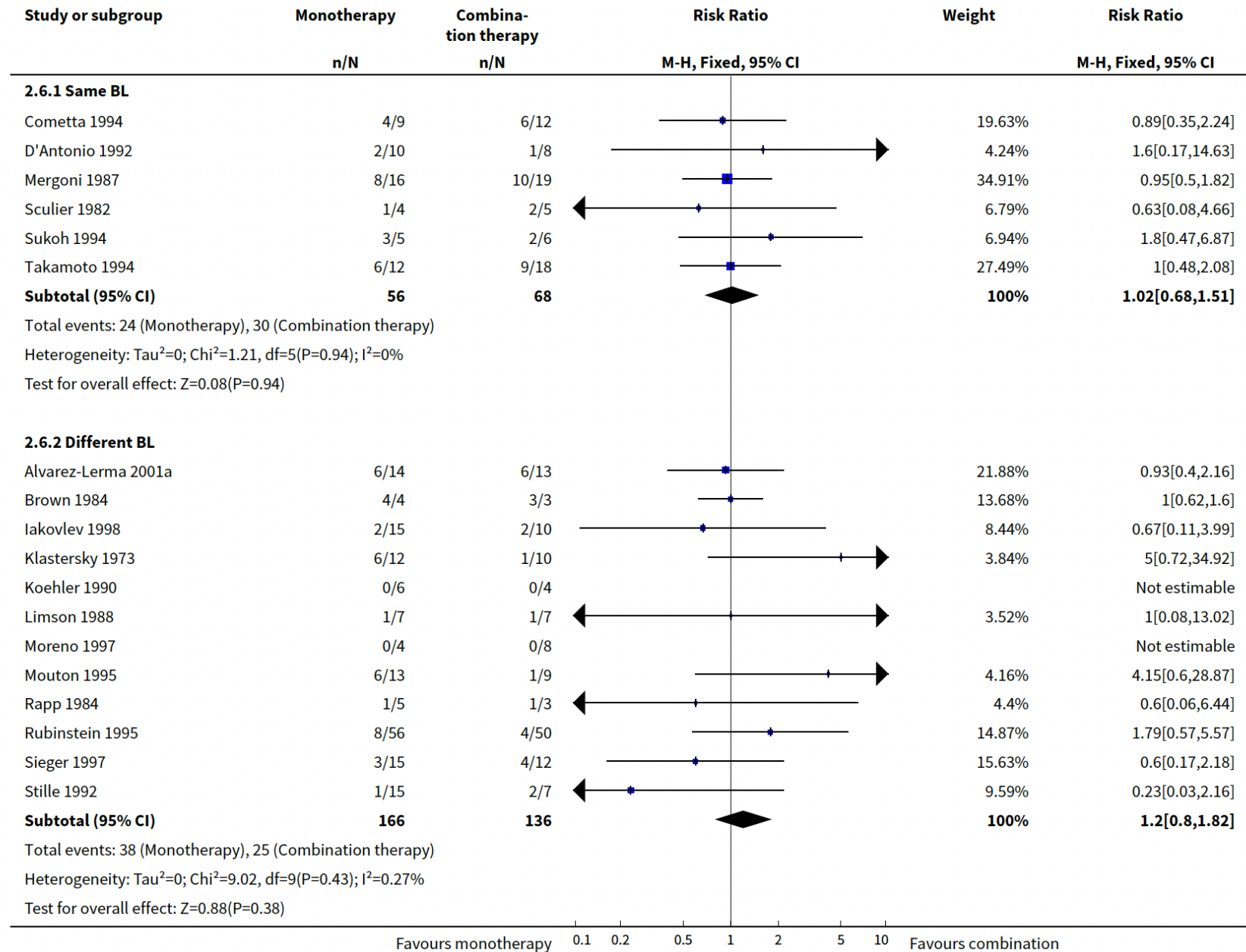


Cochrane Database of Systematic Reviews

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

Critère « échec clinique »



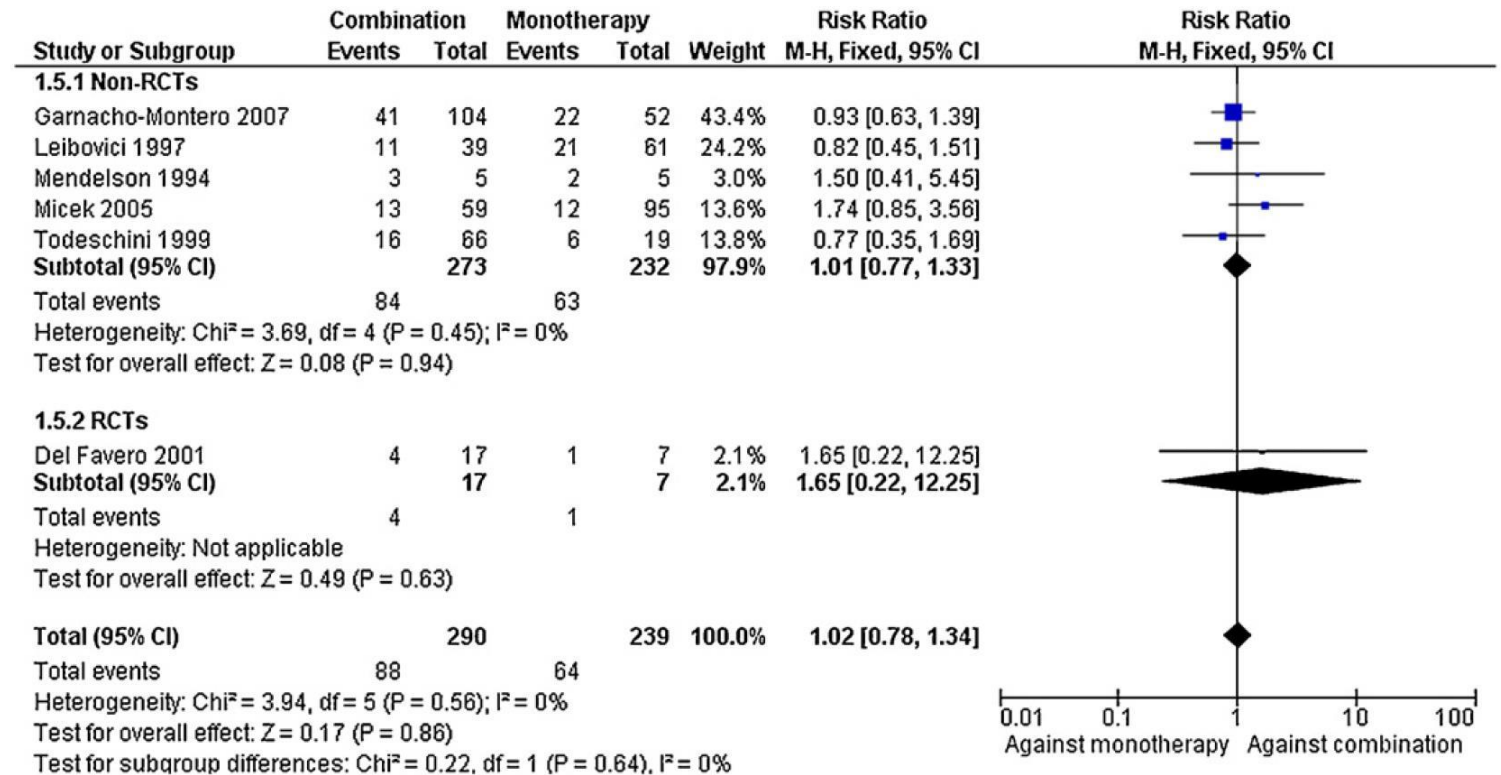
Mono ou bithérapie en cas de bactériémie à *P. aeruginosa* ?

β -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus β -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: A meta-analysis

Konstantinos Z. Vardakas^{a,b}, Giannoula S. Tansarli^a, Ioannis A. Bliziotis^{a,b}, Matthew E. Falagas^{a,b,c,*}

Exclusion de la mucoviscidose

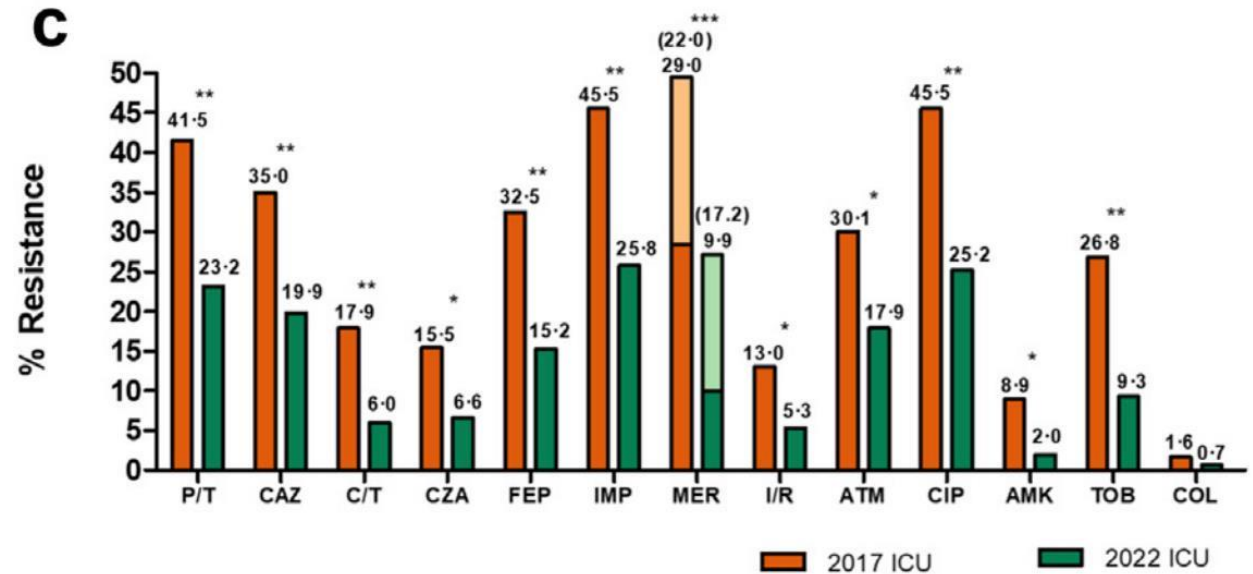
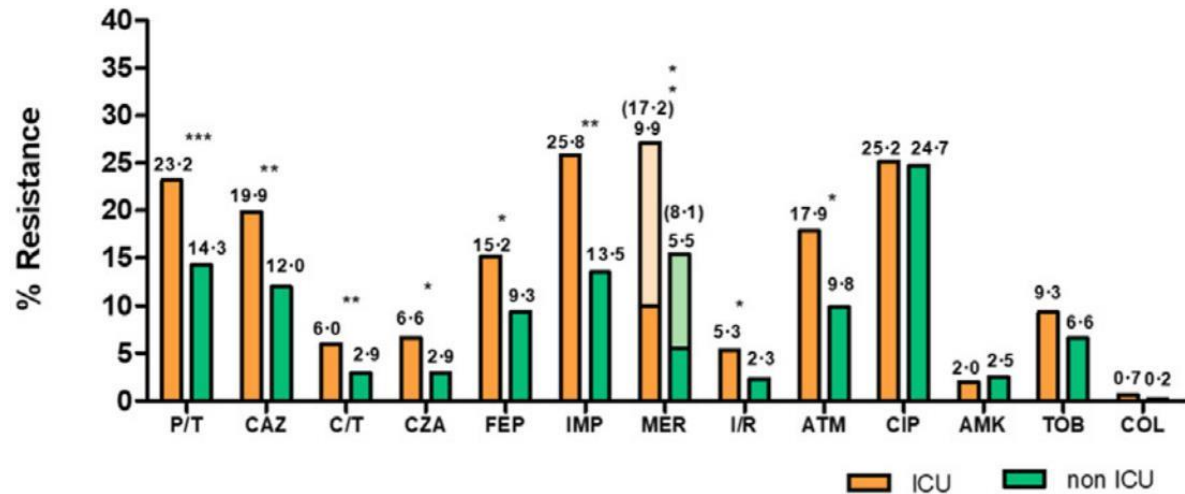
- En probabiliste ou en infection documentée
- : pas de bénéfice sur la mortalité
- Tendance à un bénéfice sur le critère « guérison clinique »



Epidémiologie de la résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques

Pseudomonas aeruginosa antibiotic susceptibility profiles, genomic epidemiology and resistance mechanisms: a nation-wide five-year time lapse analysis

Miquel Àngel Sastre-Femenia,^a Almudena Fernández-Muñoz,^a María Antonia Gomis-Font,^a Biel Taltavull,^a Carla López-Causapé,^a Jorge Arca-Suárez,^b Luis Martínez-Martínez,^c Rafael Cantón,^d Nieves Larrosa,^e Jesús Oteo-Iglesias,^f Laura Zamorano,^a and Antonio Oliver,^{a,*} on behalf of the GEMARA-SEIMC/CIBERINFEC *Pseudomonas* study Group



Cas clinique

- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram- négatif :

Pseudomonas aeruginosa

- Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
- Cordon induré en regard de sa VVP □ **Ablation et envoi en microbio**

Quelle antibiothérapie débutez-vous ?

- **Ceftazidime**

- Ceftazidime + amikacine (pas faux mais probablement à réserver si gravité)
- Ceftolozane/tazobactam = NON, à réserver aux pyo multi-R, sur documentation
- Imipénème = NON, plus de résistance (perte de porine D2) + impact écologique

Associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane/tazobactam

Rapport HAS 2019

Il est recommandé de ne pas utiliser l'association ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* (AE).

Cas clinique

- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram- négatif : *Pseudomonas aeruginosa*
- Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
- Cordon induré en regard de sa VVP
- Vous débutez une antibiothérapie par ceftazidime
- Le lendemain, l'antibiogramme apparait sur le dossier médical du patient

Antibiogramme



Antibiogramme	
Pseudomonas aeruginosa	
SIR	
BÊTA-LACTAMINES	
Ticarcilline	Sensible à forte posologie
Ticarcilline / Acide clavulanique	Sensible à forte posologie
Pipéracilline	Sensible à forte posologie
Pipéracilline / Tazobactam	Sensible à forte posologie
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Sensible à forte posologie
Céfépime	Sensible à forte posologie
Aztréonam	Sensible à forte posologie
Imipénème	Sensible à forte posologie
Méropénème	Sensible à posologie standard
AMINOSIDES	
Tobramycine	Sensible en association
Amikacine	Sensible en association
QUINOLONES	
Ciprofloxacine	Sensible à forte posologie
Lévofloxacine	Sensible à forte posologie
AUTRES	
Triméthoprime+sulfaméthoxazole	Résistant

voir commentaire

Infections systémiques : les Aminosides S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active
 Les posologies (dose standard et forte dose) sont consultables sur intranet rubrique :
 information médicale > posologies antibiotiques.
 En cas d'infection complexe, un avis infectieux peut être demandé.
 Antibiogramme réalisé par diffusion en milieu gélosé.
 Interprétation selon le CASFM 2022

Cas clinique

- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram- négatif : *Pseudomonas aeruginosa*
- Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
- Cordon induré en regard de sa VVP
- Vous débutez une antibiothérapie par ceftazidime
- **Quelle est votre attitude thérapeutique ?**
 - Poursuite ceftazidime
 - Relais ciprofloxacine
 - Relais Méropénème
 - Relais ceftolozane/tazobactam

Nouvelles définitions

Sensible
à posologie
standard

Sensible à posologie standard

Forte probabilité de succès thérapeutique à posologie standard

Sensible
à FORTE
exposition

Sensible à forte posologie

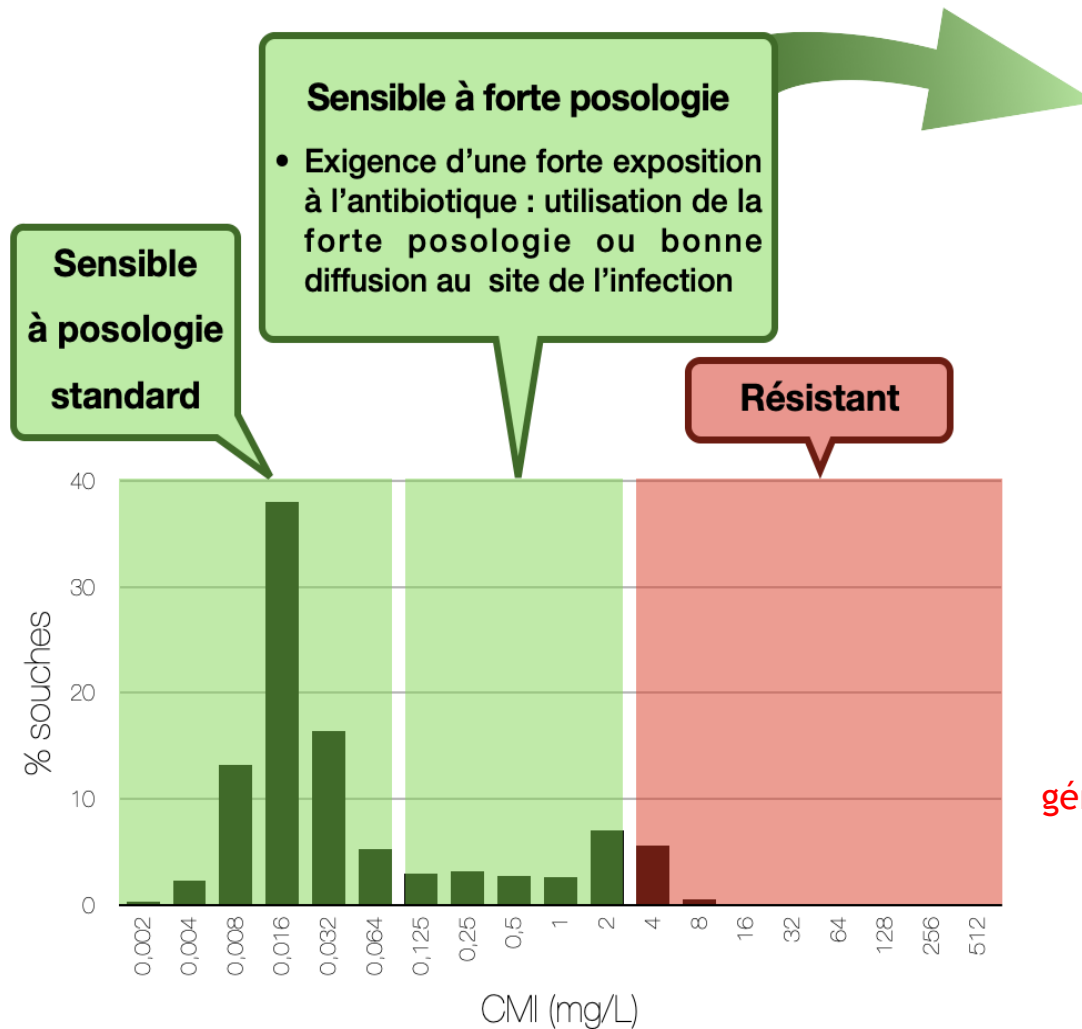
Forte probabilité de succès thérapeutique grâce à une forte exposition à la molécule : forte posologie ou concentration de la molécule importante au site de l'infection

R
Résistant

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique même à forte exposition

Nouvelles catégorisations



Efficacité de l'antibiotique si :

- Utilisation de fortes posologies (majoration des doses unitaires, augmentation du nombre de prises, modification de la voie d'administration i.v. vs orale ...)
- Utilisation de la posologie standard, mais diffusion naturellement importante de la molécule utilisée sur le site infectieux (ex : B-lactamines dans les urines)

Les notions d'incertitude sont désormais gérées de façon indépendante de la catégorisation clinique (notamment via la « ZIT »)

Antibiogramme



Antibiogramme
Pseudomonas aeruginosa
SIR

BÊTA-LACTAMINES	
Ticarcilline	Sensible à forte posologie
Ticarcilline / Acide clavulanique	Sensible à forte posologie
Pipéracilline	Sensible à forte posologie
Pipéracilline / Tazobactam	Sensible à forte posologie
Céfotaxime	Résistant
Ceftazidime	Sensible à forte posologie
Céfépime	Sensible à forte posologie
Aztréonam	Sensible à forte posologie
Imipenème	Sensible à forte posologie
Méropénème	Sensible à posologie standard
AMINOSIDES	
Tobramycine	Sensible en association
Amikacine	Sensible en association
QUINOLONES	
Ciprofloxacine	Sensible à forte posologie
Lévofloxacine	Sensible à forte posologie
AUTRES	
Triméthoprim+ sulfaméthoxazole	Résistant

voir commentaire

Infections systémiques : les Aminosides S ne peuvent être administrés qu'en association avec une autre thérapie active
 Les posologies (dose standard et forte dose) sont consultables sur intranet rubrique :
 information médicale > posologies antibiotiques.
 En cas d'infection complexe, un avis infectieux peut être demandé.
 Antibiogramme réalisé par diffusion en milieu gélosé.
 Interprétation selon le CASFM 2022

Sensible forte posologie : risque de mésusage?



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Original article

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

Aline Munting¹, Jean Regina¹, José Damas¹, Loïc Lhopitalier¹, Antonios Kritikos², Benoît Guery¹, Laurence Senn³, Benjamin Viala^{3,*}

Table 2

Unadjusted risk factors associated with meropenem prescription

	Overall (n = 264)	No meropenem prescription (n = 224)	Meropenem prescription (n = 40)	Univariable OR [95% CI]	P-Value
Study period after new EUCAST criteria (%)	116 (43.9)	81 (36.2)	35 (87.5)	12.3 [5.07- 37.11]	<0.001

Etude rétrospective avant/après la mise en place des nouvelles catégorisations à Lausanne

Infections à *P aeruginosa* sensible aux béta lactamines

Among the 264 patients included, 40 (15.2%) received meropenem, 3.4% (5/148) before EUCAST update versus 30.2% (35/116) after (p < 0.001)

A. Munting et al. / Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 558–563

Cas particulier du *Pseudomonas* : évolution au fil du temps...

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Catégorisation en 2019	Catégorisation en 2021	Catégorisation en 2022
Ticarcilline	S*	I	SFP
Ticarcilline-ac.clavulanique	S*	I	SFP
Pipéracilline	S*	I	SFP
Pipéracilline-tazobactam	S*	I	SFP
Ceftazidime	S*	I	SFP
Céfépime	S*	I	SFP
Aztréonam	S*	I	SFP
Imipénème	S*	I	SFP
Méropénème	S ^o	S	S
...			
Ceftolozane-tazobactam	S ^o	S	S
Ceftazidime-avibactam	S*	S	S

* CA-SFM 2019 : concentrations critiques valables uniquement pour des fortes posologies

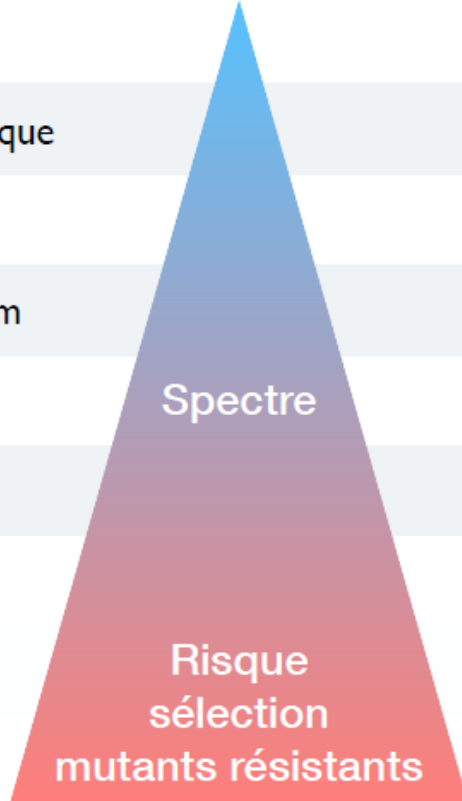
Réseau

Les couples antibiotique/bactérie à forte posologie obligatoire

Bactéries	Molécules	Bactéries	Molécules
Pseudomonas	Ticarcilline	Enterobactéries	Témocilline
	Claventin	Morganellaceae (Morganella spp., Proteus spp., Providencia spp.)	Imipénème
	Pipéracilline	Staphylocoques	Ciprofloxacine
	Tazocilline		Lévofloxacine
	Ceftazidime	Entérocoques	Imipénème
	Céfépime	Pneumocoques	Lévofloxacine
	Aztréonam	Strepto ABCG	Lévofloxacine
	Imipénème	Campylobacter (sauf fetus)	Ciprofloxacine
	Ciprofloxacine	Corynébactéries	Ciprofloxacine
	Lévofloxacine	Bacillus	Ciprofloxacine
Acinetobacter	Ciprofloxacine		Lévofloxacine
Steno malto	Bactrim		

Prescriptions inappropriées pour Pseudomonas

Pseudomonas	2020 - 2021	
Ticarcilline	Sensible à forte dose	<p>Efficacité intrinsèque identique si poso adéquate</p>
Ticarcilline-ac.clavulanique	Sensible à forte dose	
Pipéracilline	Sensible à forte dose	
Pipéracilline-tazobactam	Sensible à forte dose	
Ceftazidime	Sensible à forte dose	
Céfépime	Sensible à forte dose	
Aztréonam	Sensible à forte dose	
Imipénème	Sensible à forte dose	
Méropénème	Sensible à dose standard	
...		
Ceftolozane-tazobactam	Sensible à dose standard	<p>2022</p>
Ceftazidime-avibactam	Sensible à dose standard	
Colistine	Sensible à dose standard	



Carbapénèmes	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	

Afin de limiter l'usage abusif du méropénème, il est proposé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien le résultat du méropénème (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) si une ou plusieurs autres β-lactamines de spectre plus étroit (ticarcilline et pipéracilline ± inhibiteurs, ceftazidime, céfépime, aztréonam) sont catégorisées « sensibles à forte posologie ».

Il est également recommandé de ne pas rendre sur le compte rendu transmis au clinicien le résultat (l'interprétation clinique ou les valeurs de CMI) de l'association imipénème-relebactam si la souche est « sensible à forte posologie » à l'imipénème, ou de l'association méropénème-vaborbactam si la souche est sensible au méropénème.

Une résistance isolée aux carbapénèmes correspond à une imperméabilité spécifique. Cette résistance n'est pas croisée avec les autres β-lactamines.

Des documents à visée pédagogique, ainsi qu'un tableau récapitulant la fréquence de la résistances aux principales molécules d'intérêt pour les souches résistantes aux carbapénèmes sont accessibles sur le [site du CNR de la résistance aux antibiotiques](#).

[...]							
Imipénème	0,001	4		10	50	20	
Imipénème-relebactam ^{1,2}	2 ³	2 ³		10-25	22	22	
Méropénème ⁴ , <i>P. aeruginosa</i>	2	8		10	20	14	
Méropénème ⁴ , autres <i>Pseudomonas</i>	2	8		10	24	18	
Méropénème (méningites) ⁴ , <i>P. aeruginosa</i>	2	2		10	20	20	
Méropénème (méningites) ⁴ , autres <i>Pseudomonas</i>	2	2		10	24	24	
Méropénème-vaborbactam ^{5,6}	8 ⁷	8 ⁷		20-10	14	14	

1. Ne pas rendre l'association imipénème-relebactam si la souche est « sensible à forte posologie » à l'imipénème.
2. Une résistance à l'association imipénème-relebactam (CMI > 2 mg/L ou diamètre < 22 mm) est évocatrice de la production de carbapénémase chez *Pseudomonas aeruginosa*.
3. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de relebactam.
4. Ne pas rendre le méropénème si la souche est « sensible à forte posologie » à une ou plusieurs autres β-lactamines de spectre plus étroit.
5. Ne pas rendre l'association méropénème-vaborbactam si la souche est « sensible à forte posologie » au méropénème.
6. L'addition de vaborbactam ne permet pas de récupérer l'activité du méropénème chez *Pseudomonas aeruginosa*, à l'exception de rares souches essentiellement productrices de carbapénémase de type KPC.
7. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 8 mg/L de vaborbactam.

Ceftazidime-avibactam ²	8 ³	8 ³		10-4	17	17	16-17
Ceftolozane-tazobactam ^{2,4,5}	4 ⁶	4 ⁶		30-10	23	23	

2. Ne pas rendre les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam si la souche est « sensible à forte posologie » à la ceftazidime.
3. La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L d'avibactam.
4. La posologie du ceftolozane-tazobactam à utiliser dépend de l'indication du traitement (voir Annexe 7).
5. Une co-résistance à l'imipénème (CMI > 4 mg/L ou diamètre < 20 mm) et à l'association ceftolozane-tazobactam (CMI > 4 mg/L ou diamètre < 23 mm) est évocatrice de la production de carbapénémase chez *Pseudomonas aeruginosa*.

Cas clinique

- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram- négatif : *Pseudomonas aeruginosa*
 - Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
 - Cordon induré en regard de sa VVP
 - Vous débutez une antibiothérapie par ceftazidime
-
- Quelle est votre attitude thérapeutique ?
 - Poursuite ceftazidime
 - Relais ciprofloxacine
 - Relais Méropenem
 - Relais ceftolozane/tazobactam

Cas clinique

- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram- négatif : *Pseudomonas aeruginosa*
- Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
- Cordon induré en regard de sa VVP
- Vous débutez une antibiothérapie par ceftazidime

- Quelle est votre attitude thérapeutique ?
 - Poursuite ceftazidime
 - Relais ciprofloxacine
 - Relais Méropenem
 - Relais ceftolozane/tazobactam

- **Quelle posologie?**

ANNEXE 7

Posologie standard et forte posologie : propositions du groupe de travail SPILF, SFPT & CA-SFM

Céphalosporines	Posologie standard	Forte posologie	Situations particulières & commentaires
Cefpodoxime	0,1 à 0,2 g <i>per os</i> toutes les 12 h	Non applicable	
Ceftaroline	0,6 g toutes les 12 h en perfusion de 1 h	0,6 g toutes les 8 h en perfusions de 2 h	
Ceftazidime	Administration discontinuée en perfusions courtes : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	Administration discontinuée en perfusions courtes : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 30 min	<i>Pseudomonas spp.</i> et <i>Burkholderia pseudomallei</i> : forte posologie uniquement.
	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 1 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	Administration discontinuée en perfusions prolongées : 2 g toutes les 8 h en perfusions de 4 h	
	Administration continue : 2 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	Administration continue : 4 g/jour [stabilité jusqu'à 8 h] après dose de charge de 2 g en perfusion de 30 min	
Ceftazidime-avibactam	[2 g ceftazidime + 0,5 g avibactam] toutes les 8 h en perfusions de 2 h	Non applicable	
Ceftobiprole	0,5 g toutes les 8 h en perfusions de 2 h	Non applicable	
Ceftolozane-tazobactam (infections intra-abdominales et infections urinaires)	[1 g ceftolozane + 0,5 g tazobactam] toutes les 8 h en perfusions de 1 h	Non applicable	
Ceftolozane-	[2 g ceftolozane + 1 g tazobactam]	Non applicable	



Société Française
de Microbiologie



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique



Perfusions continues de bêta-lactamines




antibiotics



Review

Optimizing Betalactam Clinical Response by Using a Continuous Infusion: A Comprehensive Review

Sylvain Diamantis ^{1,2}, Catherine Chakvetadze ¹, Astrid de Pontfarcy ¹ and Matta Matta ^{1,*} 

¹ Infectious Diseases Unit, Groupe Hospitalier Sud Ile de France, 77000 Melun, France

² DYNAMIC Research Unit, Université Paris-Est-Creteil, 94320 Thiais, France

* Correspondence: matta-antoun.matta@ghsif.fr; Tel.: +33-181742702; Fax: +33-181741812

Abstract: Introduction: Antimicrobial resistance is a major healthcare issue responsible for a large number of deaths. Many reviews identified that PKPD data are in favor of the use of continuous infusion, and we wanted to review clinical data results in order to optimize our clinical practice. Methodology: We reviewed Medline for existing literature comparing continuous or extended infusion to intermittent infusion of betalactams. Results: In clinical studies, continuous infusion is as good as intermittent infusion. In the subset group of critically ill patients or those with an infection due to an organism with high MIC, a continuous infusion was associated with better clinical response. Conclusions: Clinical data appear to confirm those of PK/PD to use a continuous infusion in severely ill patients or those infected by an organism with an elevated MIC, as it is associated with higher survival rates. In other cases, it may allow for a decrease in antibiotic daily dosage, thereby contributing to a decrease in overall costs.

Cas clinique

- Les hémocultures prélevées hier sont positives ce matin à bacille à Gram- négatif : *Pseudomonas aeruginosa*
- Examen physique : PA=110/65, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15
- Cordon induré en regard de sa VVP
- Vous débutez une antibiothérapie par ceftazidime

- Quelle est votre attitude thérapeutique ?
 - Poursuite ceftazidime
 - Relais ciprofloxacine
 - Relais Méropenem
 - Relais ceftolozane/tazobactam

- **Quelle posologie?**
 - 2g en dose de charge puis 6g/j en perfusion continue

Cas clinique

- Mme M. 70 ans, bon état général, maladie du col vésical
- absence de fièvre
- impériosités mictionnelles et brûlures urinaires
- ECBU : < 1000 GB/mm³
- 10⁵ UFC/ml *E. coli*

Antibiogramme

EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES



Antibiogramme	
Escherichia coli	
SIR	
BÉTA-LACTAMINES	
Ampicilline	Résistant
Amoxicilline + ac. clavulanique	Résistant
Amox. + ac. clavulanique (cystites)	Sensible
Ticarcilline	Résistant
Pipéracilline + Tazobactam	Sensible
Mecillinam	Sensible
Céfoxitine	Sensible
Céfixime	Sensible
Temocilline	Sensible
Ceftazidime	Sensible
Ceftriaxone	Sensible
Ertapénème	Sensible
AMINOSIDES	
Gentamicine	Sensible
Amikacine	Sensible
QUINOLONES	
Acide Nalidixique	Sensible
Ofloxacine	Sensible
AUTRES	
Fosfomycine	Sensible
Furanes	Sensible
Triméthoprim+ sulfaméthoxazole	Sensible

Est-ce possible?

voir commentaire

Béta-lactamines : phénotype TRI ou oxacillinase probable.
 FURANES et MECILLINAM : interprétation valable uniquement pour les cystites.
 CEFIXIME: interprétation valable uniquement pour cystites ou relai oral de pyélonéphrite.
 Antibiogramme réalisé en milieu liquide (Vitek).

Numération : **Germe sélectionné : Escherichia coli**

Commentaires :	--- Règle bioART n°135 : L'aptitude de la carte à détecter la résistance à l'Ertapénème est inconnue car le nombre de souches résistantes n'était pas disponible au moment des essais comparatifs (Source bioMérieux).

Informations sur l'identification	
Origine du germe	Technicien
Germe sélectionné	Escherichia coli
Entré le :	29 nov. 2018 12:12 CET Par : unknown
Commentaire sur l'ident. :	

Résultats Antibiogrammé	Carte : AST-N372		N° de lot : 0220859404	Péremption : 3 avr. 2020 13:00 CEST	
	Terminée le :	29 nov. 2018 20:14 CET	État : Final	Heure de l'analyse : 7,75 heures	
Antibiotique	CMI	Interprétation	Antibiotique	CMI	Interprétation
Méclillinam	<= 1	S	Ceftazidime	<= 1	S
Témocilline	<= 4	S	Ceftriaxone	<= 1	S
Ampicilline	> 16	R	Ertapénème	<= 0,12	S
Amoxicilline/acide clavulanique			Amikacine	<= 2	S
Urine	16	S	Gentamicine	<= 1	S
Autre	16	R	Acide nalidixique	<= 2	S
Ticarcilline	> 64	R	Ofloxacin	<= 0,25	S
Pipéracilline/tazobactam	<= 4	S	Fosfomycine	<= 16	S
Céfoxitine	<= 4	S	Nitrofurantoïne	<= 16	S
Céfixime	<= 0,25	S	Triméthoprime/sulfaméthoxazole	<= 20	S

+ = Antibiotique déduit * = Modification AES ** = Modification Utilisateur

CA-SFM – EUCAST 2024

Pénicillines	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)			Notes Chiffres : commentaires généraux ou portant sur les concentrations critiques Lettres : commentaires portant sur les diamètres critiques
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT	
<p>Les <i>Enterobacterales</i> productrices de BLSE sont souvent catégorisées « sensibles » aux pénicillines associées aux inhibiteurs de β-lactamases de classe A (acide clavulanique, tazobactam). Si l'utilisation d'une de ces associations est retenue par le clinicien pour traiter une infection due à une souche productrice de BLSE, il y a lieu de déterminer la CMI de l'association retenue si l'infection à traiter est autre qu'une infection urinaire.</p> <p>Les souches catégorisées « résistantes » à la ticarcilline doivent être catégorisées « résistantes » à la pipéracilline.</p> <p>Pour <i>Proteus mirabilis</i>, les souches catégorisées « résistantes » à l'amoxicilline (ou à l'ampicilline) doivent être catégorisées « résistantes » à la ticarcilline et à la pipéracilline.</p>								
Ampicilline	8 ¹	8 ¹		10	14 ^{A,B}	14 ^{A,B}		<p>1/A. La catégorisation de l'amoxicilline peut être déduite de celle de l'ampicilline. Ne pas rendre l'ampicilline sur le compte rendu, rendre à la place la catégorisation de l'amoxicilline.</p> <p>2 La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 2 mg/L d'acide clavulanique.</p> <p>3 La CMI doit être déterminée avec une concentration fixe de 4 mg/L de tazobactam.</p> <p>4. La méthode de référence pour déterminer la CMI du mécillinam est la dilution en milieu gélosé.</p> <p>B. Une double zone d'inhibition peut être observée avec certains lots de MH : ignorer cette zone de croissance interne et mesurer le diamètre de la zone d'inhibition au niveau de la bordure externe (voir photos en fin de chapitre).</p> <p>C. Ignorer les colonies situées dans la zone d'inhibition.</p>
Amoxicilline	8 ¹	8 ¹		20	19 ^{A,B}	19 ^{A,B}		
Amoxicilline-acide clavulanique	8 ²	8 ²		20-10	19 ^B	19 ^B	19-20	
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 ²	32 ²		20-10	16 ^B	16 ^B		
Ticarcilline (dépistage)	8	8		75	23	23		
Ticarcilline-acide clavulanique	8 ²	16 ²		75-10	23	20		
Pipéracilline	8	8		30	20	20		
Pipéracilline-tazobactam	8 ³	8 ³	16	30-6	20	20	19	
Témocilline (infections urinaires sans signes de gravité)	8	16		30	20 ^C	17 ^C		
Témocilline (autres infections), <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>) et <i>P. mirabilis</i>	0,001	16		30	50 ^C	17 ^C		
Mécillinam per os (cystites), <i>E. coli</i>, <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8 ⁴	8 ⁴		10	15 ^C	15 ^C		

Efficacité clinique et posologie

La notion de forte exposition

Utiliser la forte dose de l'antibiotique

ATB « naturellement » concentré sur le site infectieux

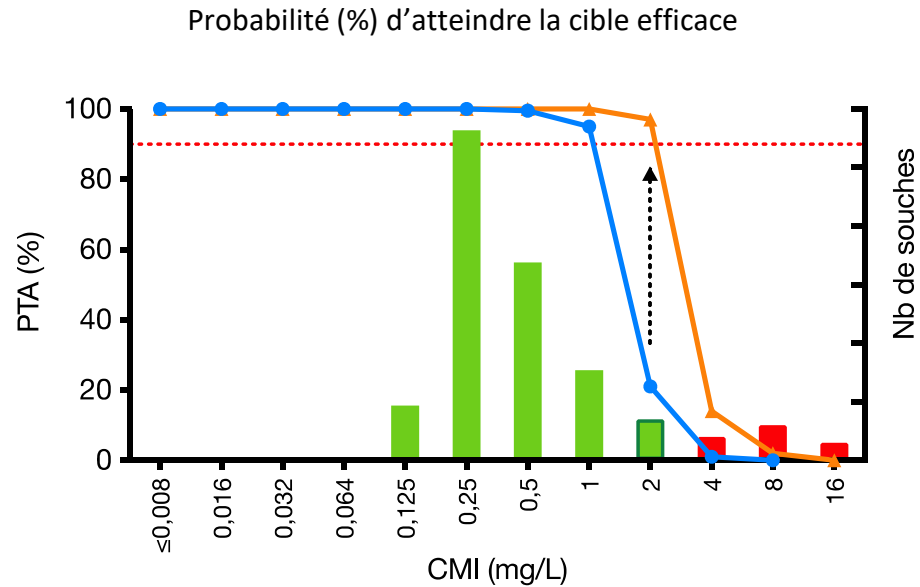


Schéma posologique

- Posologie standard
- ▲ Forte posologie

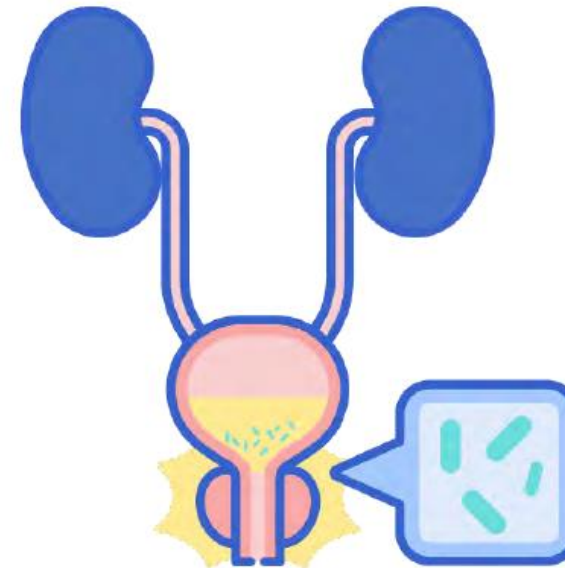
Catégorisation clinique

- sensible à posologie standard
- sensible à forte posologie
- résistant

Incitation ++ à utiliser les molécules catégorisées « sensibles à forte dose »

Stopper la pratique consistant à n'utiliser que les seules molécules catégorisées « sensible à dose standard »

TT d'une **cystite non compliquée**
avec un **ATB éliminé par voie rénale**



Ok pour utiliser la dose standard
pour les ATB « à diffusion urinaire » catégorisés « I »

S forte exposition → forte concentration (urine...)

Enterobacterales

Amoxicilline-acide clavulanique	8 ³	8 ³		20-10	19 ^B	19 ^B	19-20
Amoxicilline-acide clavulanique (cystites)	32 ³	32 ³		20-10	16 ^B	16 ^B	
Témocilline (infections urinaires sans signes de gravité)	8	16		30	20 ^C	17 ^C	
Témocilline (autres infections), <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>) et <i>P. mirabilis</i>	0,001	16		30	50 ^C	17 ^C	
Céfuroxime iv, <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. (sauf <i>K. aerogenes</i>), <i>Raoultella</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	0,001	8		30	50	19	
Céfuroxime per os (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		30	19	19	
Mécillinam per os (cystites), <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Raoultella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp. et <i>P. mirabilis</i>	8 ⁴	8 ⁴		10	15 ^C	15 ^C	
Fosfomycine per os (cystites), <i>E. coli</i>	8 ³	8 ³		200 ^C	24 ^D	24 ^D	
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		100	11	11	
Triméthoprime (cystites)	4	4		5	15	15	

Enterococcus spp.

Lévofloxacine (infections urinaires)	4	4		5	15 ^A	15 ^A	
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		100	15	15	
Triméthoprime (cystites)	Note ⁴	Note ⁴		5	Note ^D	Note ^D	

4/D. L'activité du triméthoprime ou du triméthoprime-sulfaméthoxazole sur les entérocoques est incertaine et l'antibiogramme n'est pas prédictible de l'efficacité clinique. Une CMI ≤ 1 mg/L (ECOFF) [ou un diamètre ≥ 21 mm pour le triméthoprime ou ≥ 23 mm pour le triméthoprime-sulfaméthoxazole] permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis une résistance et un commentaire peut préciser que l'efficacité clinique de la molécule est incertaine (voir Annexe 3 pour les propositions de formulation des résultats).

BP urinaire différent de BP « général »
et sans catégorie SFP

Molécules avec uniquement un BP urinaire et sans catégorie SFP

Réponse soit S soit R donc molécules non concernées par SFP

Antibiogramme

EXAMEN CYTO-BACTERIOLOGIQUE DES URINES



Antibiogramme	
Enterococcus faecalis	
SIR	
BÊTA-LACTAMINES	
Amoxicilline	Sensible à posologie standard
AMINOSIDES	
Gentamicine HC	Bas niveau de résistance
MACROLIDES ET APPARENTES	
Erythromycine	Sensible à forte posologie
Clindamycine	Résistant
QUINOLONES	
Lévofoxacine	Sensible à posologie standard
GLYCOPEPTIDES	
Vancomycine	Sensible à posologie standard
Teicoplanine	Sensible à posologie standard
AUTRES	
Chloramphénicol	Sensible à posologie standard
Nitrofurantoïne (voie orale)	Sensible à posologie standard
Triméthoprimé+sulfaméthoxazole	Absence de mécanisme de résistance
Tigécycline	Sensible à posologie standard

Synergie possible entre tobramycine gentamicine et les pénicillines ou les glycopeptides en cas de sensibilité à ces antibiotiques. L'efficacité *in vitro* de l'association triméthoprimé-sulfaméthoxazole n'est pas prédictive d'un succès clinique mais cette association peut être une option thérapeutique en cas d'infection urinaire.

Les posologies (dose standard et forte dose) sont consultables sur intranet rubrique : information médicale > posologies antibiotiques. En cas d'infection complexe, un avis infectieux peut être demandé.

Si le résultat de l'ECBU avait été le suivant : 10^7 E. faecalis avec l'antibiogramme suivant. Peut-on utiliser le Bactrim?

Que deviennent les anciennes définitions du « I »

S

Sensible

Forte probabilité de succès thérapeutique

I

Intermédiaire

- Utilisation possible à forte posologie
- Utilisation possible (à dose standard) si bonne diffusion au site de l'infection
- Incertitude sur l'efficacité thérapeutique
- Incertitude technique (zone grise) destinée à prévenir les erreurs de catégorisation

R

Résistant

Forte probabilité d'échec thérapeutique

Incertitude sur l'efficacité thérapeutique

Enterococcus spp.

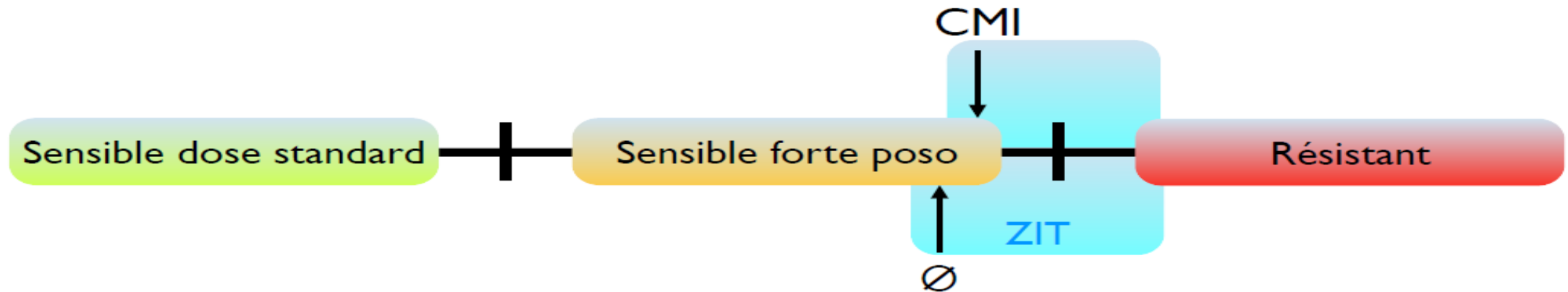
Divers	Concentrations critiques (mg/L)			Charge du disque (µg)	Diamètres critiques (mm)		
	S ≤	R >	ZIT		S ≥	R <	ZIT
Chloramphénicol (dépistage)	Note ¹	Note ¹		30	Note ^A	Note ^A	
Daptomycine ²	2 ³	2 ³	4		Note ^B	Note ^B	
Linézolide	4	4		10	20 ^C	20 ^C	
Nitrofurantoïne (cystites)	64	64		100	15	15	
Rifampicine	1	1		5	20	20	
Triméthoprim (cystites)	Note ⁴	Note ⁴		5	Note ^D	Note ^D	
Triméthoprim-sulfaméthoxazole ⁵	Note ⁴	Note ⁴		1,25-23,75	Note ^D	Note ^D	

4/D. L'activité du triméthoprim ou du triméthoprim-sulfaméthoxazole sur les entérocoques est incertaine et l'antibiogramme n'est pas prédictible de l'efficacité clinique. Une CMI ≤ 1 mg/L (ECOFF) [ou un diamètre ≥ 21 mm pour le triméthoprim ou ≥ 23 mm pour le triméthoprim-sulfaméthoxazole] permet de distinguer les souches sauvages de celles ayant acquis une résistance et un commentaire peut préciser que l'efficacité clinique de la molécule est incertaine (voir Annexe 3 pour les propositions de formulation des résultats).

Zone d'incertitude technique ?

La ZIT ne correspond pas à l'incertitude de la mesure !

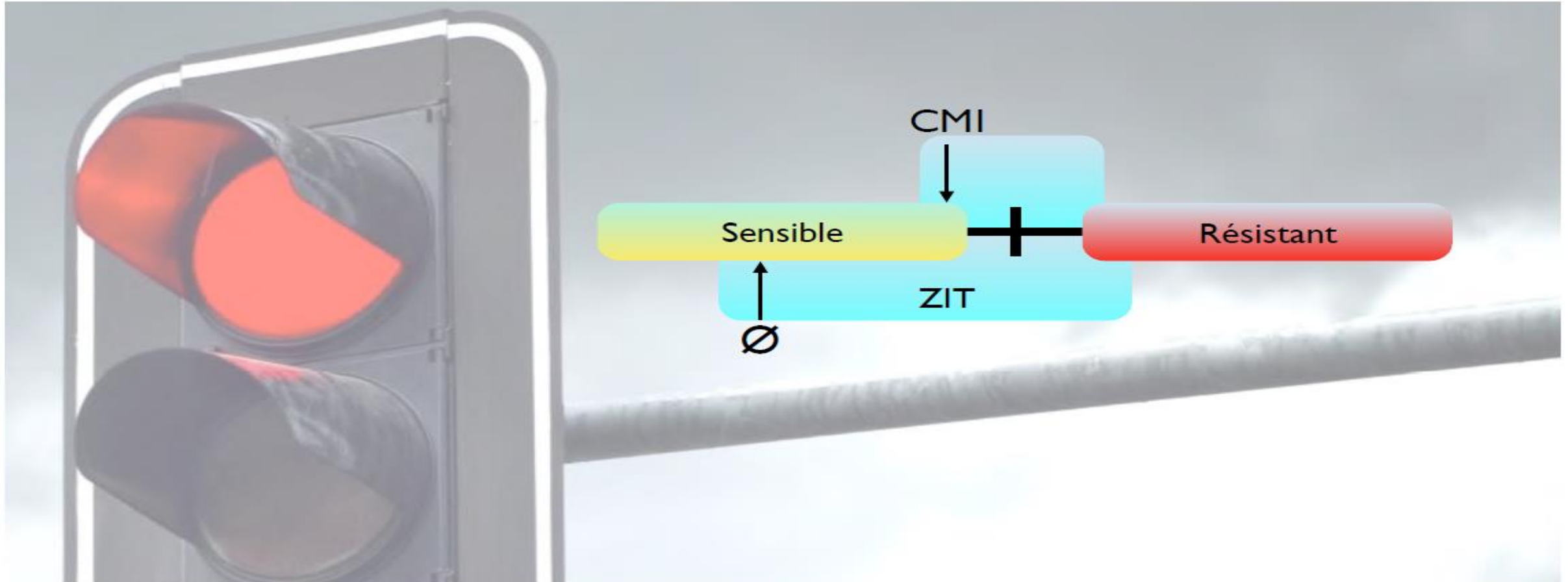
Variabilité intrinsèque de la mesure (tous les couples ATB/bact) reproductibilité ± 1 dilution en CMI & $\pm 2-3$ mm pour les diamètres



Zone d'incertitude technique (uniquement certains couples ATB/bact, courte plage diamètre/CMI)

zone avec manque de reproductibilité pour établir la catégorisation clinique

Zone d'incertitude technique

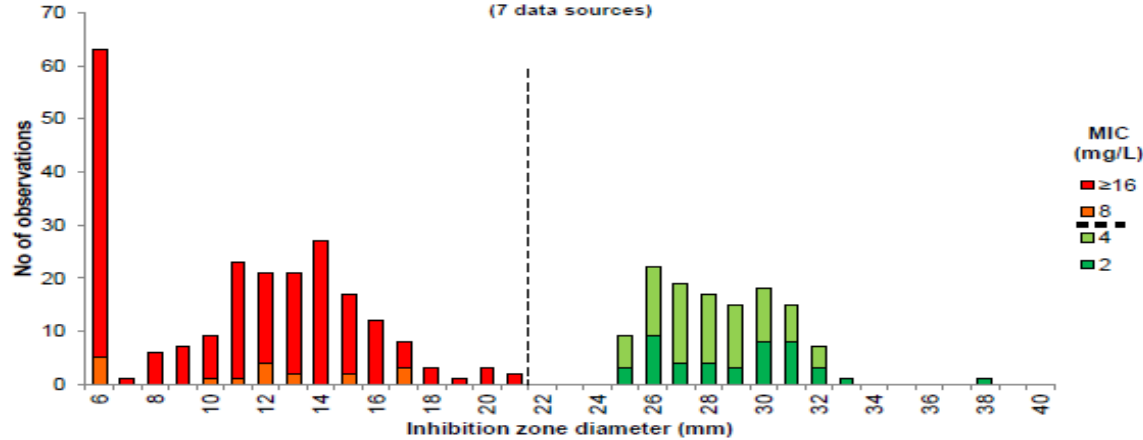


La ZIT est un Warning sur le risque d'erreur de catégorisation clinique
tenir compte de la ZIT permet d'éviter fausses résistances (ME) & fausses sensibilités (VME)

ZIT non nécessaire

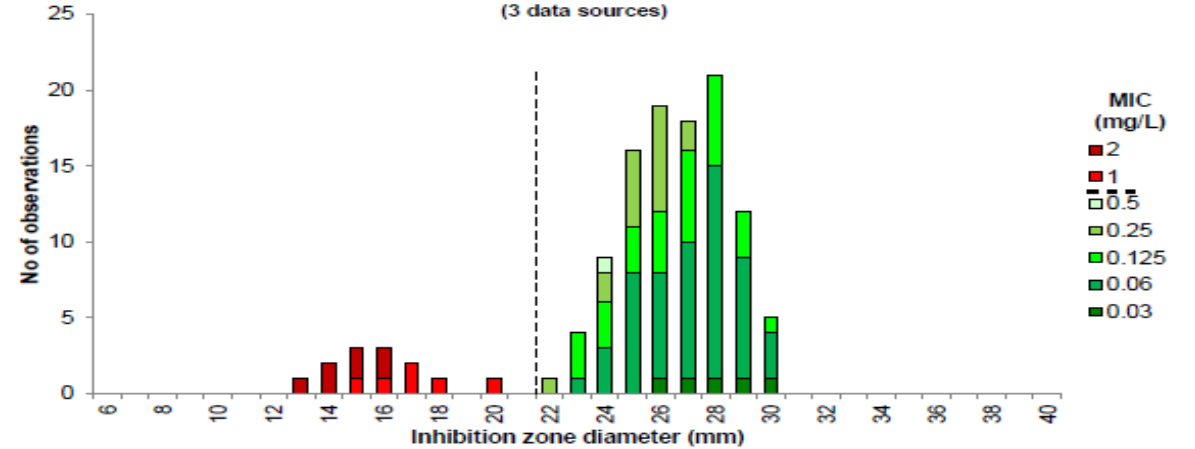
Cefoxitin 30 µg vs. MIC
S. aureus, 287 isolates (348 correlates)

(7 data sources)



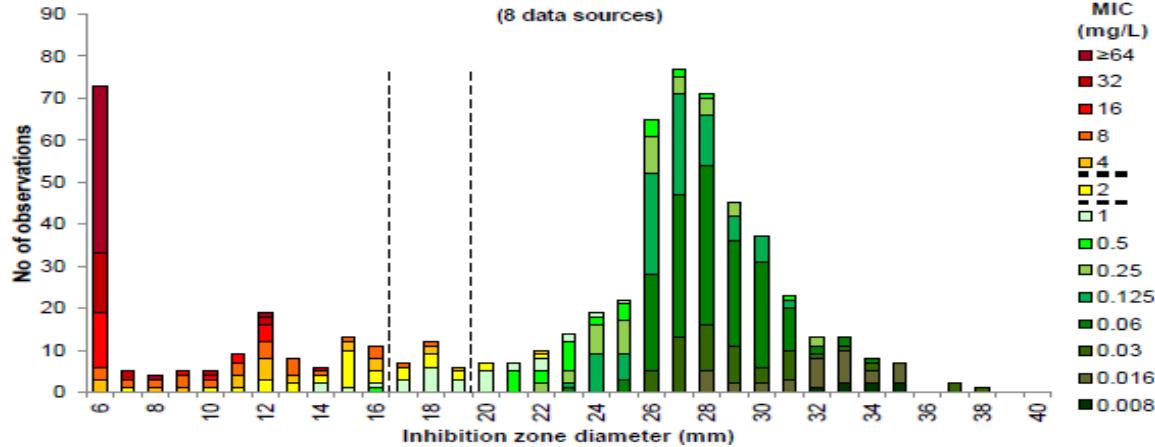
Moxifloxacin 5 µg vs. MIC
S. pneumoniae, 118 isolates

(3 data sources)



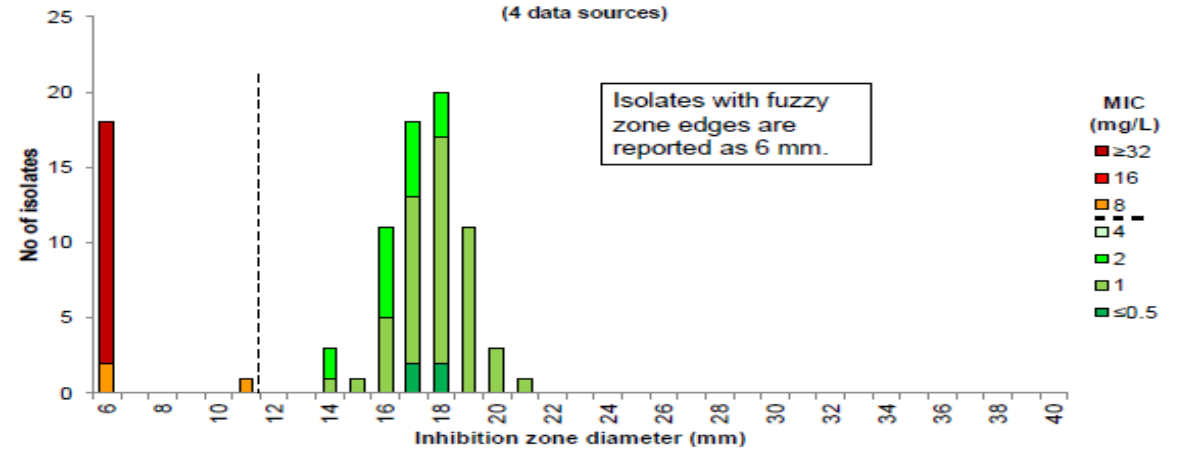
Cefotaxime 5 µg vs. MIC
Enterobacteriales, 573 isolates (624 correlates)

(8 data sources)



Vancomycin 5 µg vs. MIC
E. faecium, 62 isolates (87 correlates)

(4 data sources)



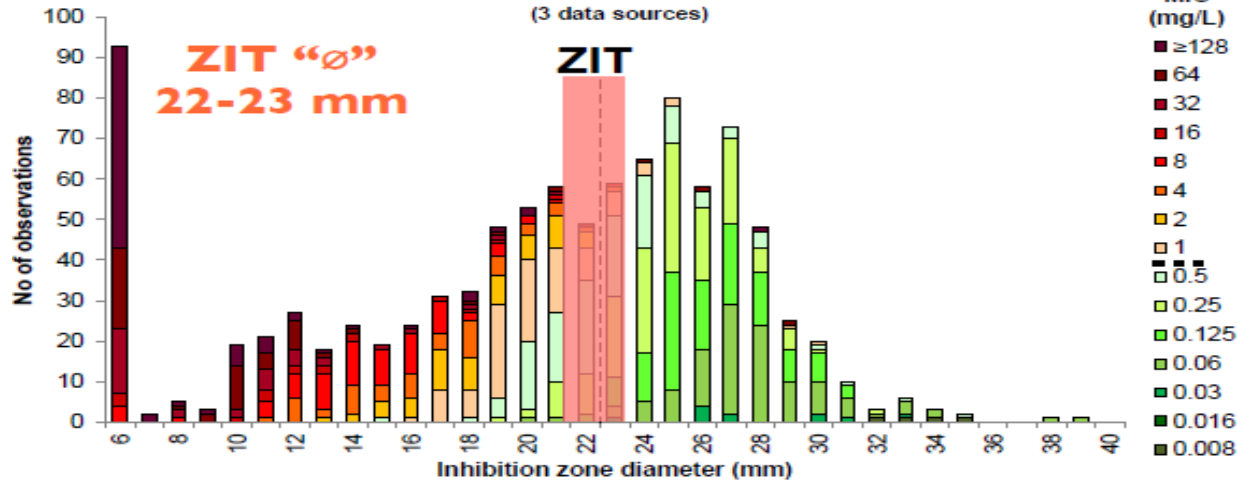
ZIT nécessaire

Chevauchement pop sauvage & R

Ceftaroline 5 µg vs. MIC

Enterobacterales, 249 isolates (980 correlates)

(3 data sources)

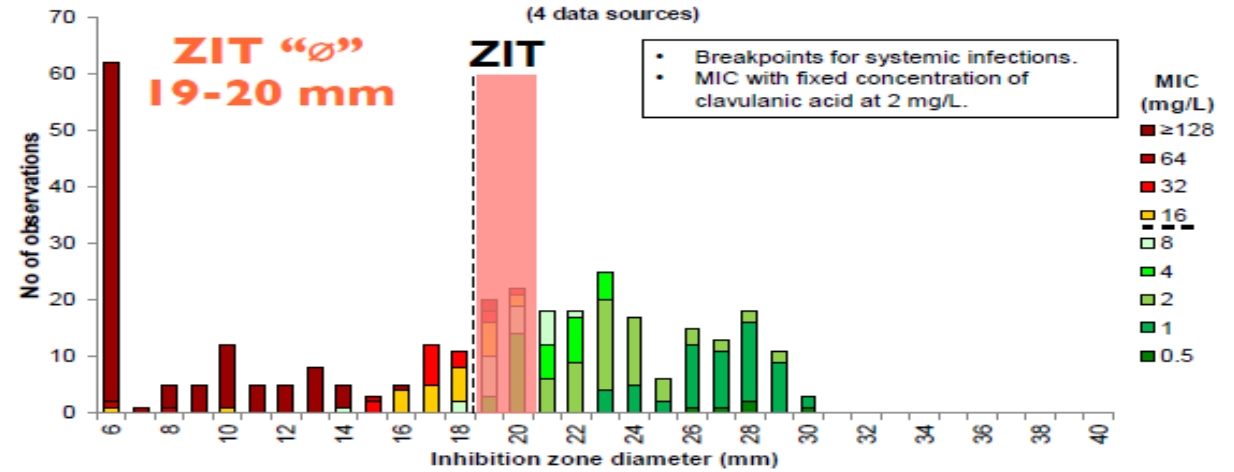


BP coupe pop résistante

Amoxicillin-clavulanic acid 20-10 µg vs MIC

Enterobacterales, 325 isolates

(4 data sources)



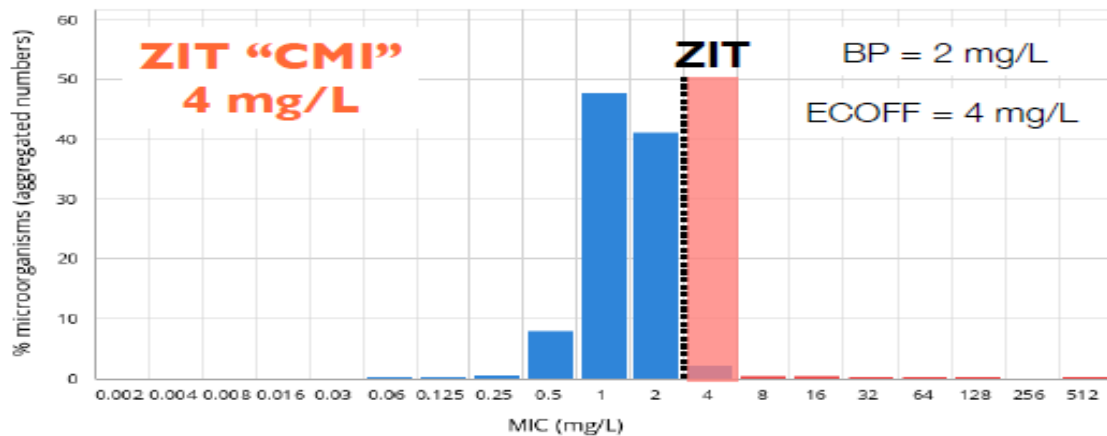
BP coupe la pop sauvage

Colistin / *Pseudomonas aeruginosa*

International MIC distribution - Reference database 2021-07-13

Based on aggregated distributions

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



Manque reproductibilité mesure

Pipéracilline-tazobactam *Enterobacterales*

ZIT "CMI" 16 mg/L

