

Objectifs

- Est-il toujours nécessaire de demander un antibiogramme ?
- Quelle définition de l'antibiogramme pourriez-vous donner ?
- Etes-vous capable de définir la CMI ?
- Comment à partir de la CMI, peut-on catégoriser en S, I, ou R ?

Quelle est la nécessité pour un clinicien d'effectuer nécessairement un antibiogramme de la souche pathogène ?

- **L'ANTIBIOGRAMME**

- **Définition:** détermination de la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques.
- Terme contracté par analogie avec l'hémogramme.
- Examen quotidien de laboratoire, en particulier hospitalier **pas toujours nécessaire**
- (cf classes thérapeutiques)

Les paramètres d'activité d'un antibiotique



- **La concentration minimale inhibitrice (CMI)**
la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la multiplication bactérienne (bactériostase) en 18-24 heures
- **La concentration minimale bactéricide (CMB)**
la plus faible concentration d'antibiotique qui tue 99,99 % d'une population bactérienne en 18-24 heures.

Antibiotique bactériostatique

Antibiotique bactéricide

antibiotique bactériostatique : $CMB/CMI = 4-16$

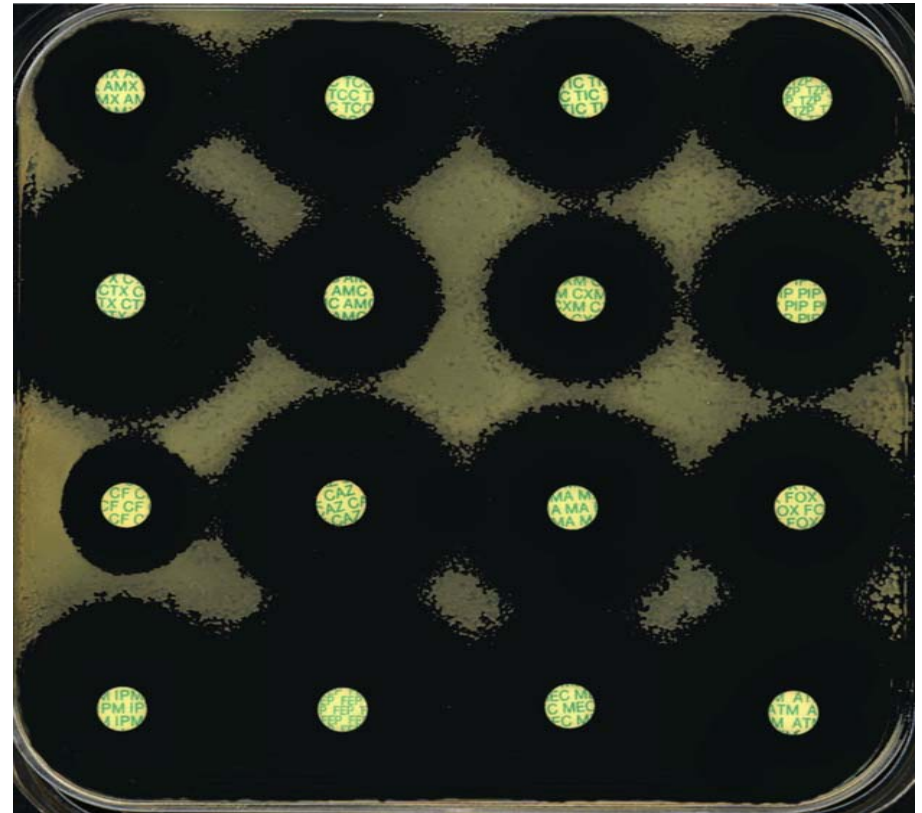
antibiotique bactéricide : $CMB/CMI = 1-2$

- La **méthode de diffusion ou des disques en milieu solide** est la plus simple. Elle consiste à ensemencer en surface d'un milieu solide par inondation de la souche à tester. Puis à déposer des disques de papier buvard comprenant un antibiotique à une certaine concentration.

L'antibiogramme

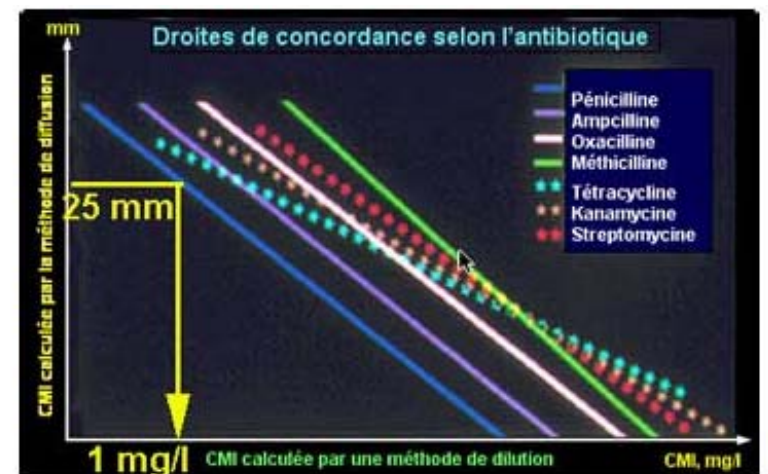
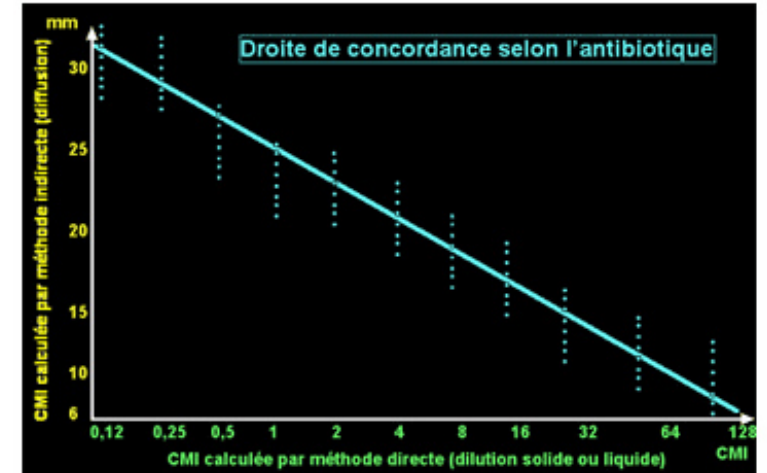
la mesure de l'activité des antibiotiques en routine de laboratoire

- **méthode de diffusion ou des disques en milieu solide** est la plus simple. Elle consiste à ensemencer en surface d'un milieu solide par inondation de la souche à tester. Puis à déposer des disques de papier buvard contenant un antibiotique à une certaine concentration.
- Plus la zone d'inhibition est grande, plus grande est la sensibilité de la souche bactérienne testée vis-à-vis de l'antibiotique étudié.

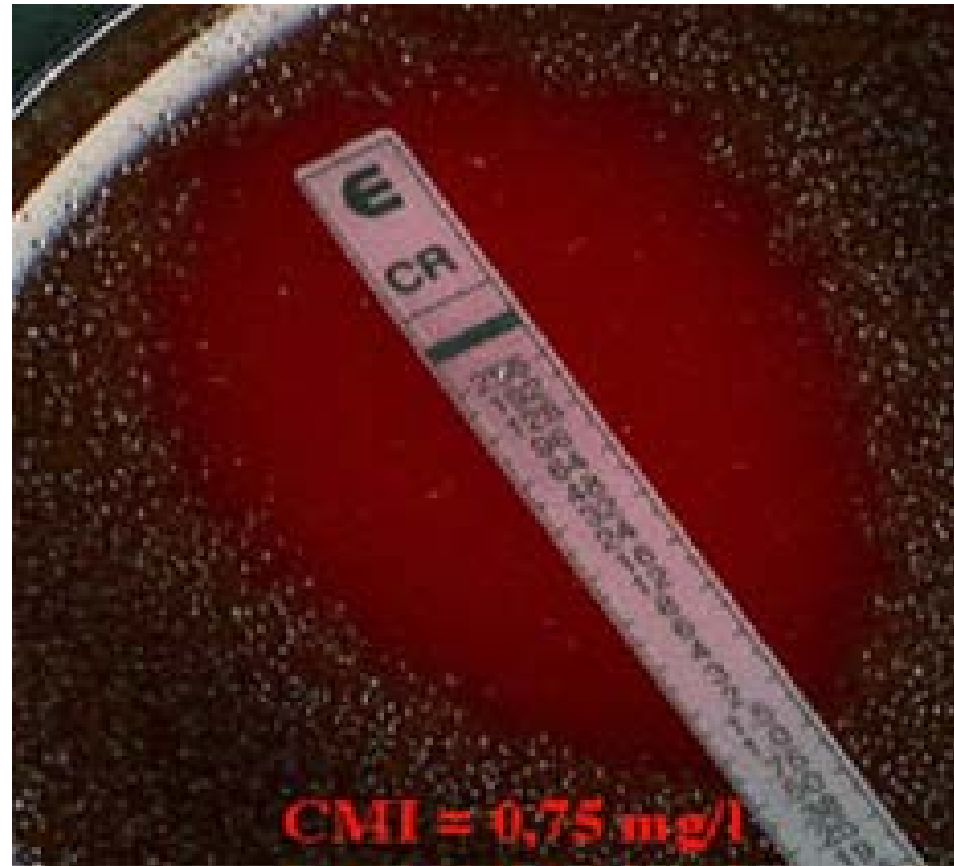


Courbes de concordances

- La zone d'inhibition circulaire est mesurée par le **diamètre en mm**, puis il sera possible de calculer la CMI de l'antibiotique pour la souche examinée en reportant ce diamètre sur une **courbe de concordance**, pré-établie à l'avance avec une centaine de souches (échantillonnage) de sensibilités différentes.
- Connaissant le diamètre d'inhibition pour un antibiotique donné, je puis déterminer la CMI (mg/l) d'un antibiotique pour une souche bactérienne.



Détermination de la CMI par E-test



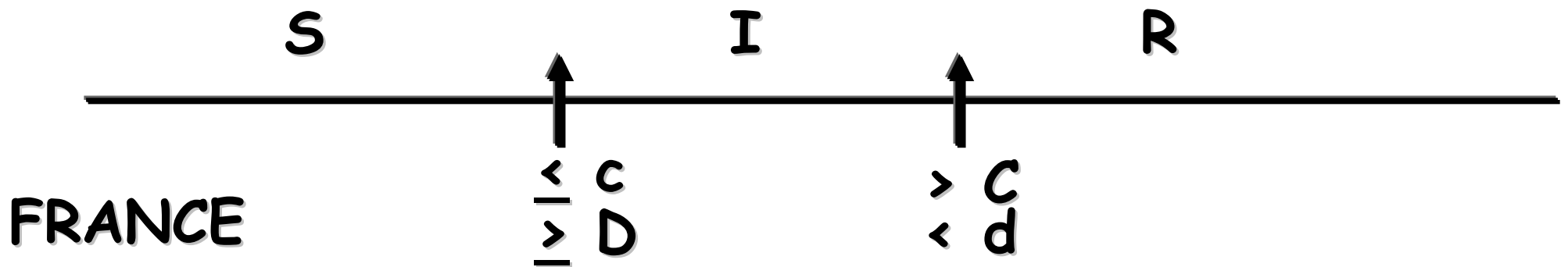
Antibiogramme automatisé

- Automate d'identification
- antibiogramme automatisé
- rapide (4h)



Quel est le principe ?

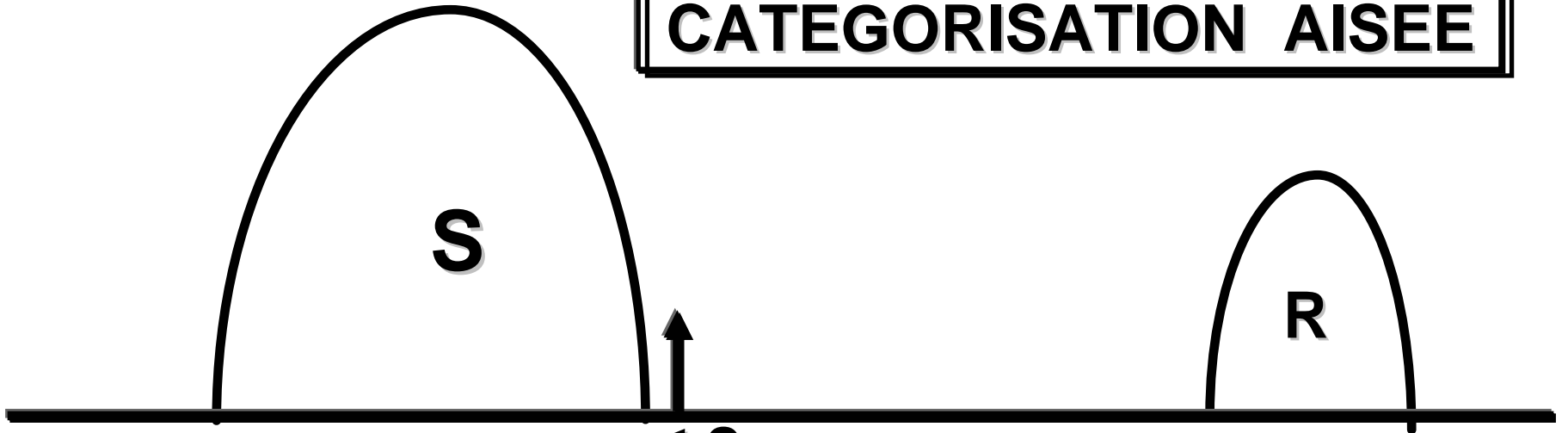
Catégorisation clinique



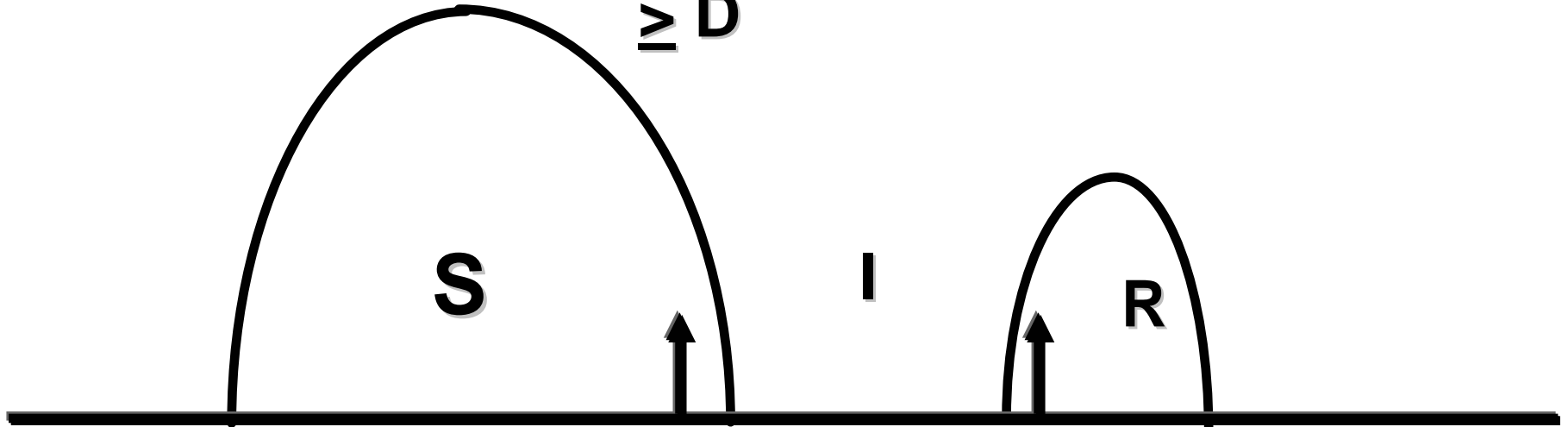
CONCENTRATIONS CRITIQUES : c et C

DIAMETRES CRITIQUES : D, d

CATEGORISATION AISEE



∇C
 ∇D



∇C
 ∇D

∇C
 ∇D

Trois catégories cliniques de souches :

Sensibles

Celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie recommandée.

Résistantes

Celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit le type de traitement.

Intermédiaires

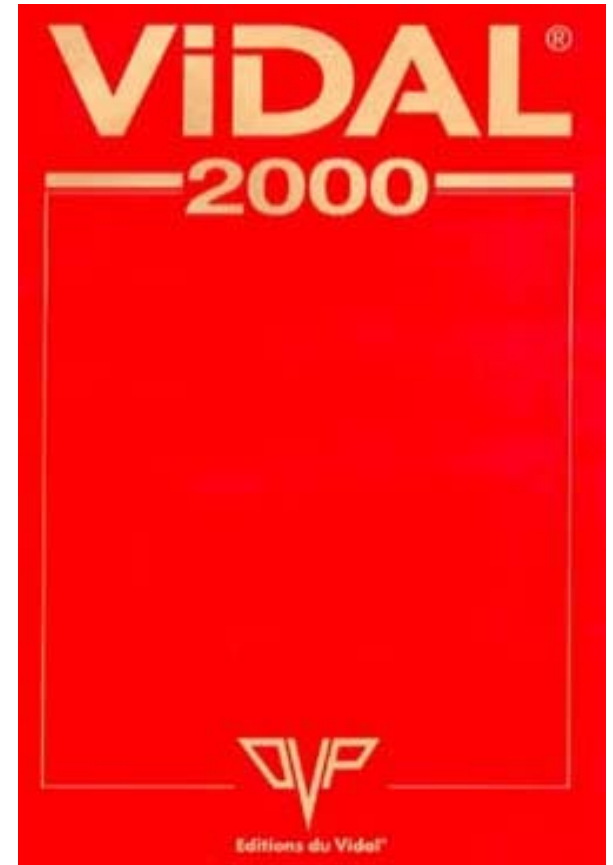
Celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible.

LA NOTION DE SPECTRE d'activité d'un antibiotique

- À chaque antibiotique on associe une liste d'espèces bactériennes **HABITUELLEMENT SENSIBLES** qui constitue le "spectre d'activité" de la molécule.
- On peut y rajouter la classe "**modérément sensible**" pour certaines indications (ceci est difficile à manier).
 - C'est encore une notion fondée sur la prévisibilité du succès thérapeutique.
 - On dit d'un antibiotique qu'il a un **spectre large** quand le nombre d'espèces habituellement sensible est grand, par opposition aux antibiotiques à spectres étroits pour lesquels les espèces sensibles sont en nombre limité.
 - Le spectre de l'antibiotique pour les diverses classes d'espèces bactériennes est publié chaque année, en France dans le Dictionnaire Vidal.

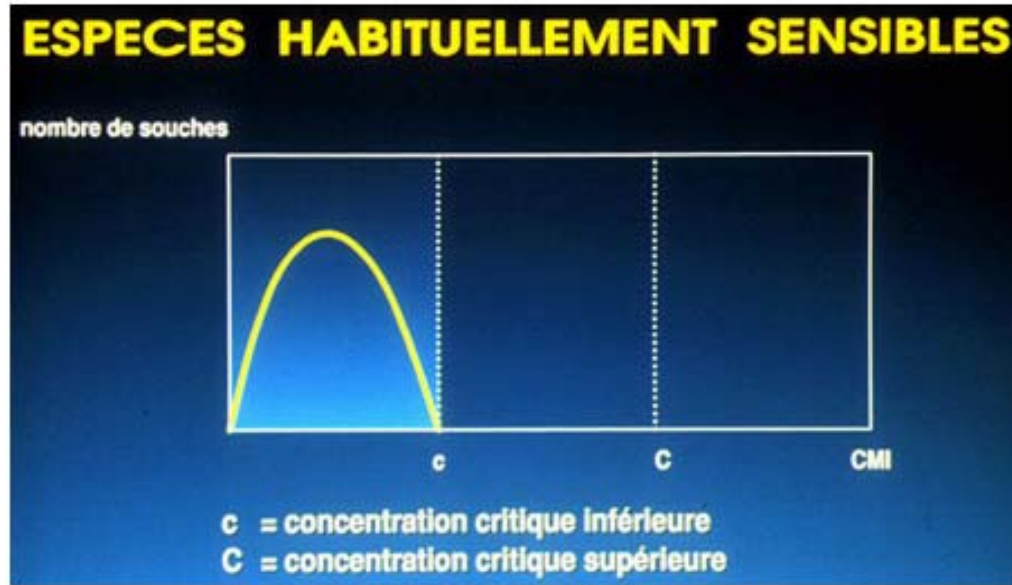
SPECTRE CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES

- L'antibiogramme n'est pas nécessaire si prise en compte du spectre clinique des antibiotiques (SCA).
- donc pour deux classes thérapeutique: habituellement sensibles et modérément sensibles
- Le SCA revu régulièrement (cf Vidal).
- La prescription d'un antibiotique sans antibiogramme prend alors en compte la faible probabilité de la présence d'un mécanisme de résistance



SPECTRE CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES

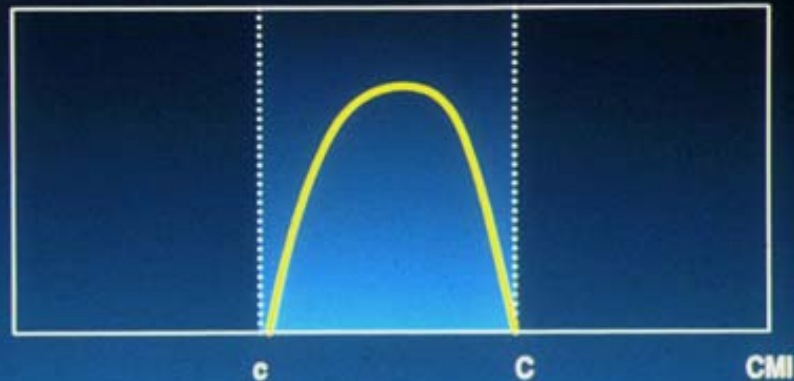
- **Est défini selon :**
 - *c, C*, données pharmacocinétiques, spectre naturel de l'antibiotique (CMI modales, CMI 50%, CMI 90%) et résultats cliniques.
- **Ainsi 4 classes sont proposées au clinicien par espèce bactérienne:**
 - **HABITUELLEMENT SENSIBLE**
 - **MODEREMENT SENSIBLE**
 - **INCONSTAMMENT SENSIBLE**
 - **RESISTANTE**



- **Les espèces habituellement sensibles** appartiennent au spectre naturel de l'antibiotique et le pourcentage de souches résistantes ne dépasse pas 10%. Le médecin peut choisir cet antibiotique pour une infection peu sévère et l'antibiogramme n'est pas nécessaire.

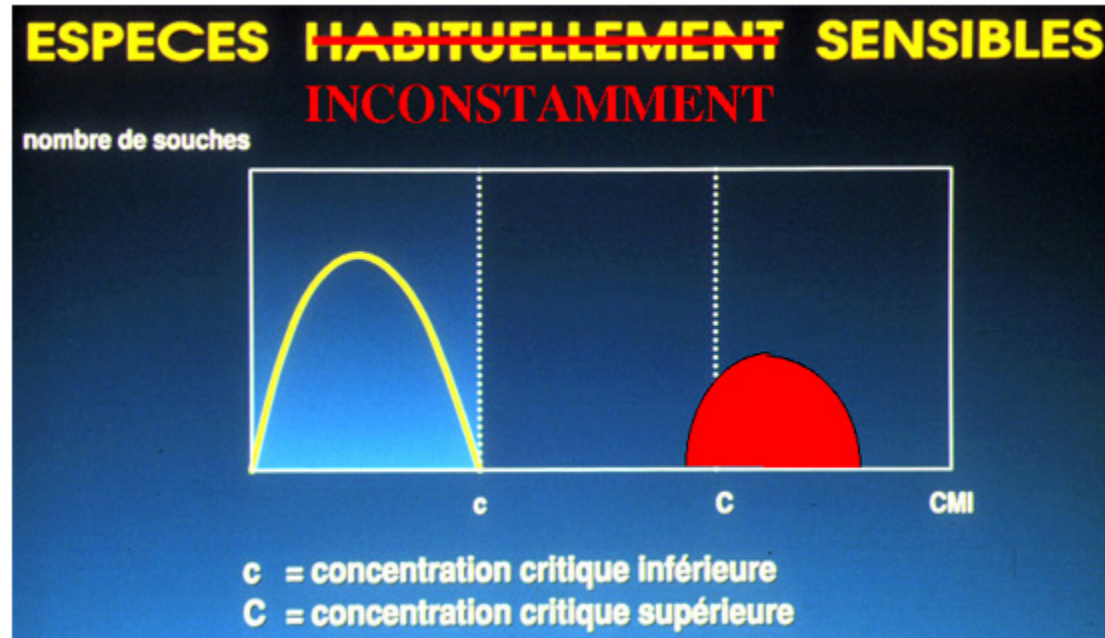
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES

nombre de souches



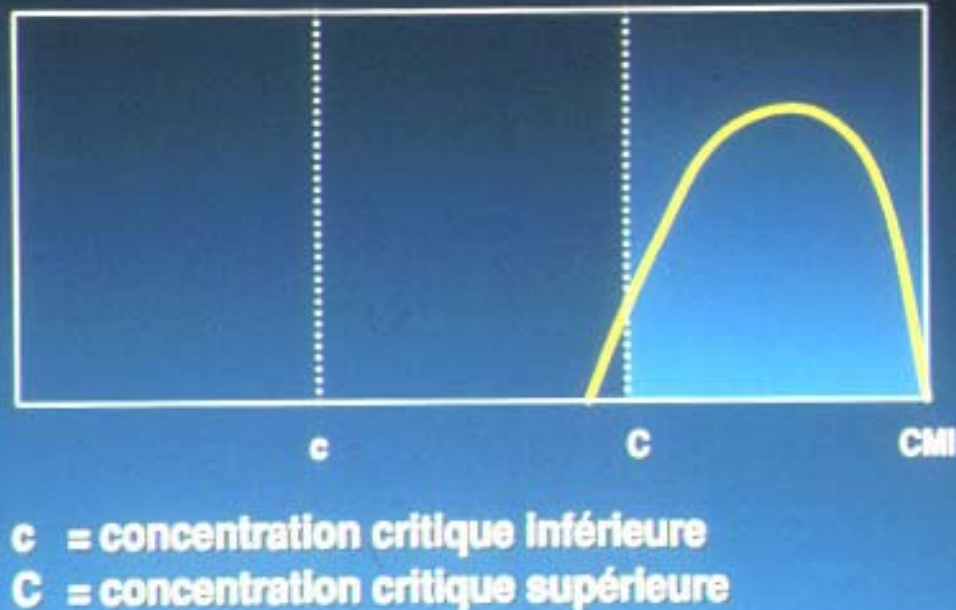
c = concentration critique inférieure
C = concentration critique supérieure

- **Les espèces modérément sensibles** sont naturellement peu sensibles à l'antibiotique mais ne possèdent pas de résistance acquise (CMI 50% comprises entre c et C). Le traitement impose de fortes doses ou il s'agit d'une infection de localisation particulière avec des concentrations très élevées de l'antibiotique.



- Les espèces **inconstamment sensibles** sont dans le spectre naturel de l'antibiotique mais la fréquence de résistance acquise dépasse 10%. Sensibilité imprévisible, donc **l'antibiogramme est nécessaire**. Risque d'échec inacceptable

ESPECES RESISTANTES



- **Les espèces résistantes:** fréquence de résistance > 90%, catégorie hétéroclite dont espèce naturellement résistante ou espèce habituellement sensible mais % R > 90% ou encore espèce S in vitro mais R cliniquement
- **l'antibiogramme est indispensable**

L'exemple de l'érythromycine (macrolide)

- **espèce habituellement sensible:** *S. pyogenes*: CMI modale de 0,03 mg/l
- **espèce modérément sensibles:** *H. influenzae*: CMI modale de 4 mg/l .
- **espèce inconstamment sensible:** *S. pneumoniae*: CMI modale de 0,03 mg/l mais 30-40% de souches résistantes en 2004 .
- **espèce résistante:** *E. coli*: CMI modale de 32 à 64 mg/l : résistance naturelle incompatible avec un traitement

Quelle méthode ?

- Diffusion (DISQUES): LENTE : 18 H
- CMI ou gamme
- Semi-automatique | RAPIDE : 4 H

USAGE RAISONNE

Semi-automatique rapide

Disques

E -Test

- germe à croissance rapide
- si croissance lente
- si problème R
- CMI (m. directe)

Combien d'antibiotiques ?

CA-SFM: menus pour antibiogramme standard

Streptococcus

5

Pénicilline G
Ampicilline*
Erythromycine
Lincomycine*
Pristinamycine

S. pneumoniae

7

Pénicilline G
Ampicilline*
Oxacilline
Tétracycline
Erythromycine
Lincomycine*
Pristinamycine

Enterococcus

3

Ampicilline
Gentamicine
Nitrofurane **

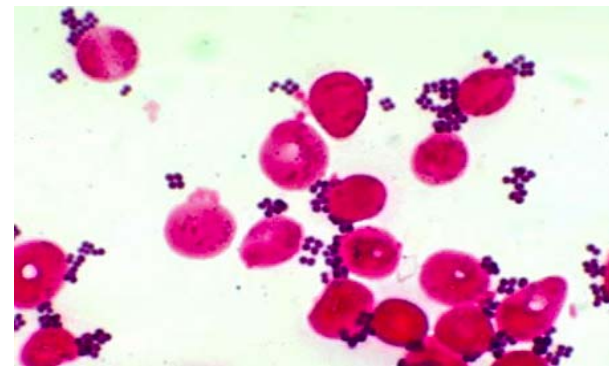
* Alternative

** urine

CONCLUSIONS

- **Demander un antibiogramme est :**
 - un acte quotidien, banalisé, donc l'exécution n'est pas toujours nécessaire compte tenu de la quasi-certitude d'avoir une souche sensible aux antibiotiques.
 - La corrélation clinique n'est pas toujours facile à établir entre les résultats d'activité in vitro (CMI) et ceux obtenus in vivo (chez le patient).
 - Malheureusement l'antibiogramme n'explore que partiellement l'activité in vitro d'un antibiotique (effet bactériostatique mesuré par la CMI).
 - Les autres caractéristiques d'un antibiotique sont l'effet bactéricide, l'effet PAE ou le phénomène de tolérance

Staphylocoques

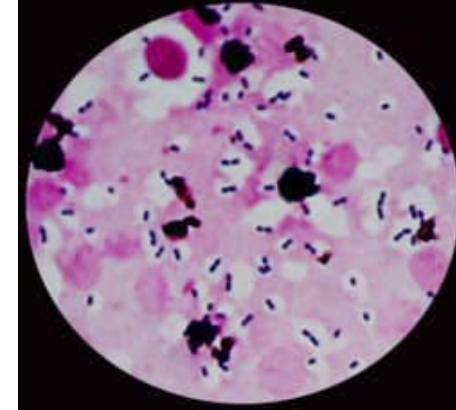


Bactéries	ATB de choix	ATB (R < 10%)	ATB modérément actif	ATB inactif (R > 50%)	ATB incontestablement actif (R = 10-50%)
Staphylocoques méti-S	Penicillines M + genta/netro (si infections sévères)	Pénicilline M Amox= Iβlact C1G, C2G, C3G Imp, aminosides Fluoroquinolones MLS Rif Glycopeptides (Van, Tec) Fucidine Fosfomycine Cotrimoxazole Tétracyclines	Céfaclor Ceftazidime	Pénicilline G Amoxicilline Ticarcilline Uréido Cefixime Monobactams Colistine Acide nalidixique	
Staphylocoques méti-R	Vancomycine	Vancomycine Teicoplanine si <i>S. aureus</i> Cotimoxazole	Pristinamycine	β-lactamines Quinolones Macrolides Plus les autres	Rifampicine Fosfomycine Fucidine

Streptocoques/entérocoques

Bactéries	ATB de choix	ATB (R< 10%)	ATB modéremment actif	ATB inactif (R > 50%)	ATB inconstamment actif (R = 10-50%)
Streptocoques A, B, C, G	Penicillines G, V, Amoxicilline	β-lactamines Fluoroquinolones (lévo) Rifampicine Glycopeptides (Van, Tec) Phénicolés	Oflo, Cipro	Monobactams Péflo	Cyclines Macrolides
<i>Enterococcus faecalis</i>	Amoxicilline	Amoxicilline Amox+ Iβlact Uréido Vancomycine Teicoplanine	Carboxypénicille Imipénem Rifampicine Cotrimoxazole Fosfomycine Fucidine	C1G, C2G, C3G Monobactams Fluoroquinolones	Macrolides
<i>Enterococcus faecium</i>	Glycopeptides	Vancomycine Teicoplanine	Rifampicine Cotrimoxzole Fucidine	Carboxypénicille Uréidopénicilline C1G, C2G, C3G Monobactams Fluoroquinolones	Amoxicilline Amox+ Iβlact Imipénem Macrolides

Pneumocoques



Bactéries	ATB de choix	ATB (R< 10%)	ATB modérément actif	ATB inactif (R > 50%)	ATB incontestamment actif (R = 10-50%)
<i>S. pneumoniae</i> Pen-S	Penicillines G	β-lactamines Fluoroquinolones (lévo) Rifampicine Glycopeptides (Van, Tec)	Oflo, Cipro	Monobactams Péflo	Macrolides Cyclines
<i>S. pneumoniae</i> Pen-I	Amoxicilline Céfotaxime Ceftriaxone	Imipénème Vancomycine Teicoplanine Fosfomycine Rifampicine	•Oflo, Cipro •Pristinamycine	Carboxypénicille Uréidopénicilline C1G, céfamandole Céfixime C2G, Céphamycine Ceftazidime Monobactams Péfloxacine	Pénicilline G Amoxicilline Amox+ Iβlact Céfuroxime/axetil Cefpodoxime/proxetil Céfotiam/ hexetil Céfotaxime/Ceftriaxone Cefepime/Cefpirome Macrolides Cycline Cotimoxazole

Enterobactéries

(Groupe 1 *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*)

Bactéries	ATB de choix	ATB (R < 10%)	ATB modérément actif	ATB incactif (R > 50%)	ATB incontestablement actif (R = 10-50%)
<i>E. coli</i>	Quinolones Cefotaxime/ceftriaxon e + aminosides (si infections sévères)	Pipera+ Iβlact C2G inj, C3G Céphamycines Imipénem Monobactams Aminosides Quinolones Fosfomycine		Pénicilline G Macrolides Glycopeptides	Amoxicilline Amox+Iβlacta Carboxipénicillines Uréidopénicilline C1G, C2G orales Cotrimoxazole
<i>Proteus mirabilis</i>	Amox+Iβlacta + aminosides (si infections sévères)	Amox+Iβlacta Tic +Iβlacta Pip +Iβlacta C1G inj , C2G inj, C3G Imipénem Monobactams Aminosides Quinolones Fosfomycine	•C1G orales •C2G orales	Pénicilline G Macrolides Glycopeptides	Amoxicilline Ticarcilline Uréidopénicilline

Enterobactéries : Groupe 2 et 3

Bactéries	ATB de choix	ATB (R < 10%)	ATB modérément actif	ATB incactif (R > 50%)	ATB incontestablement actif (R = 10-50%)
<i>K. pneumoniae</i>	C3G + aminosides (si infections sévères)	C3G Imipénem Monobactams Aminosides Quinolones	C1G	Pénicilline G Amoxicilline Carboxipénicilline Uréidopénicilline Macrolides Glycopeptides Fosfomycine	Amox+Iβlacta Tic +Iβlacta Pip +Iβlacta C1G, C2G orales Cotrimoxazole
<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i>	Imipénème Céfépime + amikacine/Isépamycine (si infections sévères)	Céfépime Cefpirome Imipénem Amikacine		Amox+Iβlacta C1G, C2G orales C3G orales Céfoxitine Céfotétan Cotrimoxazole	Amox+Iβlacta Carboxipénicilline Uréidopénicilline C1G, C2G injectables C3G (CTX, CRO) Monobactams Cotrimoxazole Quinolones

Enterobactéries

Bactéries	ATB de choix	ATB (R < 10%)	ATB modérément actif	ATB inactif (R > 50%)	ATB incontestamment actif (R = 10-50%)
<i>Enterobactéries</i> <i>Case déréprimée</i>	Quinolones Imipénème Axepime Cefpirome + aminosides (si infections sévères)	Imipénem Monobactams Aminosides Quinolones		Pénicilline G Amox+Iβlacta Tic +Iβlacta Pip +Iβlacta C2G inj, C3G inj Macrolides Glycopeptides	Amoxicilline Ticarcilline uréidopénicilline Cotrimoxazole
<i>Enterobactéries</i> <i>BLSE</i>	Imipénème + gentamicine (si infections sévères)	Imipénème Gentamicine Isépamicine		Amox+Iβlacta Carboxipénicilline Uréidopénicilline C1G, C2G, C3G Macrolides Glycopeptides	Céphamycines

Bacilles à Gram - aérobies stricts

Bactéries	ATB de choix	ATB (R < 10%)	ATB modérément actif	ATB incactif (R > 50%)	ATB incontestablement actif (R = 10-50%)
<i>P. aeruginosa</i>	Ceftazidime + Amikacine ou Isépanamicine ou Tobramycine	Ceftazidime	Céfépime Cefpirome Latamoxef	Amox+Iβlacta C1G, C2G, C3G orales Céfotaxime, Ceftriaxone Ceftizoxime Cephamycines	Ticarcilline uréidopénicilline Cefsulodine Céfopérazone Imipénème Aminosides Quinolones Fosfomycine
<i>S. maltophilia</i>	Ticarcilline + Iβlactamase	Ticarcilline + Iβlacta Cotrimoxazole Phénicolés		Uréidopénicillines C3G Monobactam Imipénème Aminosides	Ciprofloxacine
<i>A. baumannii</i>	Imipénème + aminosides	Imipénème		Amox+Iβlacta C1G, C2G, C3G orales Céfotaxime, Ceftriaxone Ceftizoxime Cephamycines	Ticarcilline Uréidopénicilline Ceftazidime Céfépime Cefpirome Aminosides Quinolones

L'association d'antibiotiques

- **effet synergique**
effet (A + B) > effet A + effet B
- **effet additif**
effet (A + B) = effet A + effet B
- **effet indifférent**
effet (A + B) = effet A ou effet B
- **effet antagoniste**
effet (A + B) < effet A ou effet B

L'association d'antibiotiques

Les objectifs

- obtenir un effet bactéricide maximal,
- prévenir l'émergence de mutants résistants,
- traiter une infection polymicrobienne,